

Neuropsychologische Endophänotypen der Schizophrenie

**– Neurokognitive und neuromotorische Normabweichungen
bei wahrscheinlichen Anlageträgern für Schizophrenie –**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Philosophischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Svenja Schulze-Rauschenbach
aus
London

Bonn 2007

Gedruckt mit der Genehmigung der Philosophischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Zusammensetzung der Prüfungskommission:

Prof. Dr. Una M. Röhr-Sendlmeier (Vorsitzende)

PD Dr. Michael Wagner (Betreuer und erster Gutachter)

Prof. Dr. Georg Rudinger (zweiter Gutachter)

PD Dr. Astrid Zobel (weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied)

Tag der mündlichen Prüfung: 14.03.2007

*„Glaube denen, die die Wahrheit suchen,
und zweifle an denen, die sie gefunden haben.“*

(André Gide)

INHALTSVERZEICHNIS

Zusammenfassung	6
1 EINLEITUNG UND THEORETISCHER HINTERGRUND	8
1.1 Deskription, Klassifikation und Ätiopathogenese der Schizophrenie	10
1.2 Neuropsychologie der Schizophrenie	18
1.2.1 Neuropsychologische Befunde bei schizophrenen Patienten	18
1.2.2 Neuropsychologische Befunde bei Angehörigen schizophrener Patienten ...	27
1.2.3 Der „Obligate Carrier“-Ansatz	31
2 METHODE	40
2.1 Zielsetzung und Hypothesen	40
2.2 Beschreibung der Untersuchungsstichproben	41
2.2.1 Patienten-Stichprobe	42
2.2.2 Eltern-Stichprobe	43
2.2.3 Kontroll-Stichproben	47
2.3 Neuropsychologische Verfahren	51
2.3.1 Verfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeitsfunktionen	52
2.3.2 Verfahren zur Erfassung von Gedächtnisfunktionen	55
2.3.3 Verfahren zur Erfassung exekutiver Funktionen	56
2.3.4 Verfahren zur Erfassung der Neuromotorik	59
2.4 Statistische Auswertung	60
3 ERGEBNISSE	63
3.1 Neuropsychologische Leistungen der schizophrenen Patienten	64
3.2 Neuropsychologische Leistungen der Eltern schizophrener Patienten	70
3.3 Vergleich der neuropsychologischen Normabweichungen der Patienten und der Eltern	76
3.4 Neuropsychologische Leistungen der eher wahrscheinlichen Anlage- träger (MLC)	79

3.5	Neuropsychologische Leistungen der weniger wahrscheinlichen Anlage-träger (LLC)	83
3.6	Vergleich der neuropsychologischen Leistungen der MLC und der LLC ...	86
3.7	Abschließender Vergleich der neuropsychologischen Normabweichungen der untersuchten Probandengruppen	94
3.8	Anteil klinisch relevanter kognitiver Leistungseinschränkungen	98
3.9	Geschlechtsspezifische Analyse der neuropsychologischen Leistungen der Väter und Mütter schizophrener Patienten	100
3.10	Korrelative Zusammenhänge neuropsychologischer Leistungsdefizite und schizotyper Persönlichkeitsmerkmale bei den Eltern schizophrener Patienten	104
4	DISKUSSION	108
4.1	Neurokognitive Normabweichungen bei schizophrenen Patienten	108
4.2	Neurokognitive Normabweichungen bei Eltern schizophrener Patienten ...	110
4.3	Neurokognitive Normabweichungen bei eher wahrscheinlichen Anlage-trägern (MLC) und weniger wahrscheinlichen Anlageträgern (LLC) für Schizophrenie	112
4.4	Neuomotorische Normabweichungen bei schizophrenen Patienten und bei Eltern schizophrener Erkrankter	118
4.5	Geschlechtsassoziierte neuropsychologische Defizite bei Eltern schizophrener Patienten	119
4.6	Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Normabweichungen und schizotypen Persönlichkeitsmerkmalen bei Eltern schizophrener Patienten	122
4.7	Resümee und Ausblick	123
	Abkürzungsverzeichnis	128
	Verzeichnis der Tabellen	131
	Verzeichnis der Abbildungen	134
	Literaturverzeichnis	136

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Die Schizophrenie ist eine klinisch heterogene und ätiologisch komplex determinierte psychiatrische Erkrankung. Die Identifikation von Endophänotypen – genetisch mit der Erkrankung assoziierten Normvarianten – kann eine Brücke zwischen dem Phänotyp und dem Genotyp schlagen, und so der weiteren molekulargenetischen Aufklärung der Erkrankung dienen. Neuropsychologische Störungen gehören zu den Kernmerkmalen der Schizophrenie, was sie potentiell zu geeigneten Kandidaten für die Suche nach endophänotypischen Markern für diese Erkrankung macht.

In besonderem Maße informativ für die Suche nach Endophänotypen ist die Untersuchung sogenannter „more likely carrier“ (MLC) – eher wahrscheinlicher Anlageträger – bei denen aufgrund der familiären Position von einem hohen genetisch vermittelten Risiko ausgegangen werden kann. Nur eine einzige Studie untersuchte bislang neuropsychologische Leistungen bei wahrscheinlichen Anlageträgern für die Schizophrenie; die Stichprobe umfasste acht MLC.

Methode Es wurden 25 Patienten mit einer Schizophrenie vom paranoiden Typus (nach DSM-IV), 55 Eltern schizophrener Erkrankter ohne eine Lebenszeitdiagnose einer psychotischen Störung, darunter 13 eher wahrscheinliche Anlageträger (MLC) und 11 weniger wahrscheinliche Anlageträger (LLC), sowie 80 Kontrollprobanden neuropsychologisch untersucht. Eingesetzt wurden Verfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Exekutivfunktionen sowie neuromotorischen Störungen.

Ergebnisse Die schizophrenen Patienten wiesen in allen neuropsychologischen Funktionsbereichen signifikante Beeinträchtigungen auf; der alle neurokognitiven Variablen zusammenfassende Globale Kognitive Index ergab eine signifikante Normabweichung von etwa zwei Standardabweichungen. Die biologischen Eltern schizophrener Erkrankter zeigten ebenfalls bedeutsame – wenn auch im Vergleich zu den Patienten quantitativ geringere – neuropsychologische Defizite in allen erfassten Bereichen; bei ihnen fand sich im Globalen Kognitiven Index eine signifikante Normabweichung von etwa einer halben Standardabweichung.

Besonders interessant waren die differentiellen Befunde zu den neuropsychologischen Leistungen der als eher wahrscheinliche (MLC) versus weniger wahrscheinliche (LLC) Anlageträger klassifizierten Elternteile. Während die MLC ausgeprägte Normabweichungen in allen drei erfassten kognitiven Funktionsbereichen – dem Gedächtnis, den Exekutivfunktionen und (ohne Ausschlüsse) auch der Aufmerksamkeit – sowie im neuromotorischen Bereich zeigten, wiesen die LLC ausschließlich im Bereich des Gedächtnisses signifikante Beeinträchtigungen auf. Der Globale Kognitive Index ergab bei den MLC eine signifikante Normabweichung von etwa einer Standardabweichung, bei den LLC war die Abweichung nicht bedeutsam. Der direkte Vergleich der beiden genetisch unterschiedlich belasteten Elterngruppen erbrachte besonders ausgeprägte und signifikante Leistungsdifferenzen im exekutiven Funktionsbereich.

Die neuropsychologischen Defizite bei den Eltern schizophrener Erkrankter zeigten sich als unabhängig von schizophrenierelevanten psychopathologischen Auffälligkeiten.

Eine geschlechtsspezifische Analyse der Eltern-Daten ergab keine bedeutsamen geschlechtsgebundenen Effekte; Mütter und Väter schizophrener Erkrankter wiesen vergleichbar stark ausgeprägte neuropsychologische Defizite auf.

Schlussfolgerungen Nach den Ergebnissen der Studie kommen in erster Linie Störungen der Exekutivfunktionen als mögliche neuropsychologische Endophänotypen der Schizophrenie, d.h. genetisch mit der Erkrankung assoziierte neuropsychologische Normvarianten, in Betracht.

1 EINLEITUNG UND THEORETISCHER HINTERGRUND

„Understanding the aetiology and pathogenesis of schizophrenia is one of the most important challenges facing psychiatry.“

(Owen et al. 2004)

Die Schizophrenie zählt zu den schwersten psychiatrischen Erkrankungen. Klinisch betrachtet ist sie eine heterogene Störung ohne ein spezifisches pathognostisches Zeichen. Ätiologisch betrachtet ist sie eine multifaktorielle Störung, wobei zu den wenigen gesicherten Einflussfaktoren eine genetische Teildetermination gehört. Die Schizophrenie ist eine genetisch komplexe Erkrankung. Vermutet wird eine polygene Übertragung, bei der jedes Gen einen nur kleinen Teil zum Erkrankungsrisiko beiträgt (Maier et al. 1999). Welche Gene jedoch in welcher Interaktion für die Ätiologie der Schizophrenie von Relevanz sind, ist bis heute nicht abschließend geklärt.

In den letzten Jahren sind durch Kopplungsanalysen einige Kandidatenregionen in den Mittelpunkt der Diskussion geraten, in denen vermutlich Suszeptibilitätsgene für die Schizophrenie liegen. Im Jahr 2002 gelang es erstmals, einzelne mutmaßliche Suszeptibilitätsgene zu identifizieren. Die Identifikation der relevanten Genmutationen wird erheblich dadurch erschwert, dass intrafamiliär ein qualitativ heterogener und quantitativ variierender Phänotyp übertragen wird; neben dem Vollbild des diagnostisch identifizierbaren Syndroms können alternative, weniger ausgeprägte oder subklinische Varianten exprimiert werden.

Ein Versuch einer Annäherung an das Problem ist die Suche nach Vulnerabilitätsmarkern, Merkmalen, die das Vorhandensein einer genetischen Prädisposition für die Erkrankung markieren. Diese Strategie hilft bei der Definition sogenannter „Endophänotypen“ oder „intermediärer Phänotypen“, die möglicherweise unmittelbarer als die klinischen Phänotypen Ausdruck bestimmter krankheitsassoziierter Genotypen sind, und entsprechend die Identifizierung von Suszeptibilitätsgenen der Schizophrenie weiter vorantreiben können. Die Suche nach intermediären Phänotypen kann außerdem einen

Beitrag leisten zur Verbesserung der Diagnostik und Klassifikation und zur Verbesserung der Früherkennung und Frühintervention und möglicherweise auch der Prävention der Schizophrenie.

Kognitive Störungen gehören zu den Kernmerkmalen der Schizophrenie. Dies macht sie potentiell zu geeigneten Kandidaten für die Suche nach endophänotypischen Markern. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 1998 von Heinrichs und Zakzanis (vgl. 1.2.1) zeigt, dass bei schizophrenen Patienten verschiedene neuropsychologische Leistungen beeinträchtigt sind im Sinne eines globalen kognitiven Defizits. Der Grad der Beeinträchtigung in den einzelnen Funktionsbereichen variiert jedoch. Bei sieben der insgesamt 22 erhobenen kognitiven Maße lag die mittlere Effektstärke (Md) über 1. Als besonders beeinträchtigt zeigten sich das globale verbale Gedächtnis (Md = 1.41), die bilaterale motorische Fertigkeit (Md = 1.30), der Handlungs-IQ (Md = 1.26) und der Gesamt-IQ (Md = 1.10), die Aufmerksamkeit (Md = 1.11) und die Daueraufmerksamkeit (Md = 1.16) sowie die verbale Flüssigkeit (Md = 1.15). Heinrichs (2005) hebt in „The Primacy of Cognition in Schizophrenia“ die hohe Sensitivität gerade kognitiver Maße für die Schizophrenieforschung hervor, im Vergleich zu den aktuell stark in den Mittelpunkt der Forschung gerückten neurobiologischen, speziell bildgebenden Verfahren.

Diejenigen neuropsychologischen Funktionen, die bei schizophrenen Patienten in besonderem Maße beeinträchtigt sind, eignen sich möglicherweise auch in besonderem Maße als Kandidaten für die Suche nach Vulnerabilitätsmarkern der Schizophrenie.

Um eine bei schizophrenen Patienten gefundene Normabweichung zu einem biologischen Marker qualifizieren zu können, sollten auch bei Angehörigen schizophrener Patienten Defizite in diesen Domänen vorliegen. Ein Großteil der Studien, die kognitive Unterschiede zwischen Angehörigen und Kontrollen untersucht haben, berichten neuropsychologische Normabweichungen auch bei biologisch Verwandten schizophrener Patienten (Übersichten von Thaker 2000, Green 1998, Kremen et al. 1994). Die Befundlage ist jedoch heterogen. Sitskoorn et al. (2004) publizierten kürzlich eine erste Metaanalyse zu kognitiven Defiziten bei Angehörigen schizophrener Patienten. Es zeigten sich kleine bis mittlere Beeinträchtigungen in allen berücksichtigten kognitiven Funktionen. Die größten Effektstärken zeigten sich für das verbale Gedächtnis (Md = 0.54) und in einem exekutiven Maß, dem Trail Making Test B (TMT B) (Md = 0.51)

(vgl. 1.2.2). Bisher sind allerdings nicht alle Angehörigengruppen umfassend untersucht worden. Die meisten Studien konzentrierten sich auf Kinder oder Geschwister erkrankter Indexfälle. Studien zu Eltern schizophrener Patienten sind hingegen selten. Eine Untersuchung gerade dieser Stichprobe hat jedoch gegenüber anderen erstgradig Angehörigen zwei entscheidende Vorteile: Erstens haben die Eltern das Risikoalter für den Ausbruch einer schizophrenen Erkrankung bereits überschritten. Normabweichungen sind entsprechend nicht auf Vorläufer einer sich entwickelnden Schizophrenie reduzierbar. Zweitens muss unter der Annahme einer genetischen Vermittlung zumindest ein Elternteil Risikogene für die Schizophrenie tragen. In besonderem Maße aussagekräftig ist die Untersuchung sogenannter „obligate carrier“ (OC) oder „more likely carrier“ (MLC), bei denen aufgrund der familiären Position von einem hohen genetisch vermittelten Risiko ausgegangen werden kann. Studien zu dieser hoch informativen Gruppe sind rar (vgl. 1.2.3). Nur eine Studie untersuchte bislang neuropsychologische Leistungen bei wahrscheinlichen Anlageträgern; die Stichprobe umfasste acht „obligate carrier“ (Harris et al. 1996).

1.1 Deskription, Klassifikation und Ätiopathogenese der Schizophrenie

„Gläserne Schatten, pastellene Schimmer, ein Puzzlebild meines Körpers, Gesichtes, meiner Kleidung – bei jeder Bewegung verschwinden Teile davon. Und wenn ich mich anfassen will, fühle ich nichts als eine glitschige Kälte. (...) es ist verrückt, wenn ich Stimmen höre, wenn ich glaube, daß mich Leute verfolgen und mir die Seele stehlen wollen. Ich fürchte mich (...), wenn ich jedes Wispern, jedes Lachen auf mich beziehe (...), wenn Lichter zu Dämonenaugen werden. (...). Meine Krankheit ist eine Reise der Angst (...).“

(Eine Patientin mit Schizophrenie, Schizophrenia Bulletin 1984, 10: 638-640; Übersetzung nach: Gottesman 1993).

Bei der Schizophrenie kommt es zum Auftreten charakteristischer, symptomatisch oft sehr vielgestaltiger psychopathologischer Querschnittsbilder mit formalen und inhaltlichen Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen, Ich-Störungen, Affektstörungen, psychomotorischen Störungen, Antriebsstörungen und Störungen des Sozialverhaltens.

Das DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, Saß et al. 1996) definiert die Schizophrenie als ein Störungsbild, das mindestens sechs Monate dauert und mindestens einen Monat andauernde Symptome einer floriden Phase beinhaltet, während der (in der Regel) mindestens zwei von fünf charakteristischen Symptomen vorliegen müssen: Wahnphänomene, Halluzinationen, desorganisierte Sprachäußerungen, grob desorganisiertes oder katatones Verhalten und/oder negative Symptome wie flacher Affekt, Alogie oder Willensschwäche (vgl. Diagnostische Kriterien Tabelle 1.-1).

Tabelle 1.-1 Diagnostische Kriterien für Schizophrenie nach DSM-IV (Saß et al. 1996)

Diagnostische Kriterien für Schizophrenie	
A.	<p>Charakteristische Symptome: mindestens zwei der folgenden, jedes bestehend für einen erheblichen Teil einer Zeitspanne von 1 Monat (oder weniger, falls erfolgreich behandelt):</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) Wahn, (2) Halluzinationen, (3) desorganisierte Sprechweise (z.B. häufiges Entgleisen oder Zerfahrenheit), (4) grob desorganisiertes oder katatones Verhalten, (5) negative Symptome, d.h. flacher Affekt, Alogie oder Willensschwäche. <p>Beachte: Nur ein Kriterium A-Symptom ist erforderlich, wenn der Wahn bizarr ist oder wenn die Halluzinationen aus einer Stimme bestehen, die einen fortlaufenden Kommentar über das Verhalten oder die Gedanken des Betroffenen abgibt oder wenn zwei oder mehrere Stimmen sich miteinander unterhalten.</p>
B.	<p>Soziale/berufliche Leistungseinbußen: Für eine bedeutende Zeitspanne seit dem Beginn der Störung sind einer oder mehrere Funktionsbereiche wie Arbeit, zwischenmenschliche Beziehungen oder Selbstfürsorge deutlich unter dem Niveau, das vor dem Beginn erreicht wurde (oder falls der Beginn in der Kindheit oder Adoleszenz liegt, wird das zu erwartende Niveau der zwischenmenschlichen, geistigen oder beruflichen Leistung nicht erreicht).</p>
C.	<p>Dauer: Zeichen des Störungsbildes halten für mindestens 6 Monate an. Diese 6monatige Periode muss mindestens 1 Monat mit Symptomen (oder weniger, falls erfolgreich behandelt) umfassen, die das Kriterium A (d.h. floride Symptome) erfüllen, und kann Peri-</p>

oden mit prodromalen oder residualen Symptomen einschließen. Während dieser prodromalen oder residualen Periode können sich die Zeichen des Störungsbildes auch durch ausschließlich negative Symptome oder zwei oder mehrere Symptome manifestieren, die im Kriterium A aufgelistet und in einer abgeschwächten Form vorhanden sind (z.B. seltsame Überzeugungen, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse).

- D. **Ausschluß von Schizoaffektiver und Affektiver Störung:** Eine Schizoaffektive Störung und eine Affektive Störung mit Psychotischen Merkmalen wurden ausgeschlossen, da entweder (1) keine Episode einer Major Depression, keine Manische oder Gemischte Episode gemeinsam mit den floriden Symptomen vorgekommen ist; oder (2) falls affektive Episoden während der floriden Symptome aufgetreten sind, war ihre Gesamtdauer im Vergleich zur Dauer der floriden und residualen Perioden kurz.
- E. **Ausschluß von Substanzeinfluß / medizinischem Krankheitsfaktor:** Das Störungsbild geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.

Klassifikation des Längsschnittverlaufes (kann nur angewandt werden, nachdem mindestens 1 Jahr seit dem ersten Einsetzen florider Symptome vergangen ist):

- **Episodisch mit Residualsymptomen zwischen den Episoden** (Episoden sind definiert durch Wiederauftreten eindeutiger psychotischer Symptome); *bestimme auch, ob: Mit Ausgeprägten Negativen Symptomen,*
- **Episodisch ohne Residualsymptome zwischen den Episoden,**
- **Kontinuierlich** (ausgeprägte psychotische Symptome sind während der Beobachtungsperiode durchgängig vorhanden); *bestimme auch, ob: Mit Ausgeprägten Negativen Symptomen,*
- **Einzelne Episode Teilremittiert;** *bestimme auch, ob: Mit Ausgeprägten Negativen Symptomen,*
- **Einzelne Episode Vollremittiert,**
- **Anderes oder Unspezifisches Muster.**

Kein einzelnes Symptom ist für die Schizophrenie allein pathognomonisch; die Diagnose beinhaltet die Feststellung einer Konstellation von Zeichen und Symptomen, die mit einer beruflichen oder sozialen Leistungsbeeinträchtigung einhergeht.

Die charakteristischen Symptome können konzeptuell zwei weitgefassten Kategorien zugeordnet werden: einer positiven, die durch ein Übermaß oder eine Verzerrung normaler Funktionen gekennzeichnet ist, und einer negativen, die für eine Verminderung oder einen Verlust normaler Funktionen steht. Zu den Positiv-, Produktiv- oder Plus-symptomen zählen Verzerrungen oder Überspitzungen des schlussfolgernden Denkens (Wahnphänomene), der Wahrnehmung (Halluzinationen), der Sprache und der Kommunikation (desorganisierte Sprachäußerungen) und der Verhaltenskontrolle (grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten). Die Negativ-, Defizit- oder Minussymptome umfassen Einschränkungen in der Breite und in der Intensität des Gefühlsausdrucks

(Affektverflachung), der Flüssigkeit und Produktivität von Denken und Sprechen (Alogie) und der Einleitung zielgerichteten Verhaltens (Willensschwäche).

Je nach vorherrschender Symptomatik unterscheidet das DSM-IV fünf Subtypen der Schizophrenie (vgl. Tabelle 1.-2). Die Diagnose eines bestimmten Subtypus stützt sich auf das Zustandsbild, das den Anlass gab für die letzte Untersuchung oder für die Einweisung zur klinischen Behandlung.

Tabelle 1.-2 Subtypen der Schizophrenie nach DSM-IV (Saß et al. 1996)

Subtypen der Schizophrenie	
Paranoider Typus [295.30]	Das Hauptmerkmal des Paranoiden Typus der Schizophrenie ist das Vorhandensein von ausgeprägten Wahnphänomenen oder akustischen Halluzinationen bei weitgehend unbeeinträchtigten kognitiven Funktionen und erhaltener Affektivität.
Desorganisierter Typus [295.10]	Das Hauptmerkmal des Desorganisierten Typus der Schizophrenie (auch: Hebephrenie) sind desorganisierte Sprechweise, desorganisiertes Verhalten sowie verflachter oder inadäquater Affekt.
Katatoner Typus [295.20]	Das Hauptmerkmal des Katatonen Typus der Schizophrenie ist eine ausgeprägte Störung der Psychomotorik. Dazu können motorische Unbeweglichkeit (Katalepsie oder Stupor), übermäßige motorische Aktivität, extremer Negativismus, Mutismus, merkwürdige Willkürbewegungen (Haltungstereotypien, stereotype Bewegungsabläufe, ausgeprägte Manierismen oder ausgeprägtes Grimassieren), Echolalie und Echopraxie gehören.
Undifferenzierter Typus [295.90]	Ein Schizophrenietypus, bei dem Symptome vorliegen, die das Kriterium A für Schizophrenie erfüllen, ohne dass die Kriterien für den Paranoiden, Desorganisierten oder Katatonen Typus erfüllt sind.
Residueller Typus [295.60]	Der Residuale Typus der Schizophrenie sollte dann verwendet werden, wenn mindestens eine schizophrene Episode vorgelegen hat, das gegenwärtige klinische Bild aber ohne ausgeprägte positive psychotische Symptome ist (wie z.B. Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise oder Verhalten). Es bestehen aber weiterhin Hinweise auf das Vorhandensein der Störung. Diese können sich als Negativsymptome (z.B. affektive Verflachung, Spracharmut, Willensschwäche) oder als zwei oder mehr abgeschwächte Positivsymptome (z.B. exzentrisches Verhalten, leicht desorganisierte Sprechweise, ungewöhnliche Überzeugungen, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse) zeigen.

Die Lebenszeitprävalenz für Schizophrenie wird auf zwischen 0,5% und 1% geschätzt (Saß et al. 1996). Feldstudien in der Allgemeinbevölkerung lassen zumeist eine ausgeglichene Geschlechtsverteilung vermuten. Der Median des Ersterkrankungsalters liegt

für die erste psychotische Episode bei Männern im frühen bis mittleren und bei Frauen im späten dritten Lebensjahrzehnt. Dieser Geschlechtsunterschied hinsichtlich des Erst-erkrankungsalters ist vermutlich auf durch die Wirkung von Östrogen auf die Dopamin-Transmission bedingte Unterschiede in der Vulnerabilitätsschwelle für Schizophrenie rückführbar (Häfner et al. 1994). Nach den meisten Studien zu Verlauf und Ausgang der Schizophrenie scheint der Verlauf sehr variabel und reicht von einer vollständigen Remission bis zu schweren chronischen Verläufen.

Heute wird von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese schizophrener Störungen ausgegangen. Eine die verschiedenen Einzelbefunde zufriedenstellend integrierende Theorie zur Pathophysiologie, -biochemie, und -morphologie der Schizophrenie liegt jedoch bisher nicht vor. Gesichert erscheint nach Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien die Relevanz genetischer Faktoren für die Entstehung schizophrener Erkrankungen. Die Häufigkeit von Sekundärfällen liegt bei Angehörigen Schizophrener deutlich höher als das Erkrankungsrisiko in der Allgemeinbevölkerung, auch wenn eine breite Variation der Lebenszeitprävalenzraten zu verzeichnen ist (Angehörige ersten Grades: 1-16%, Angehörige Gesunder: 0-2%) (Maier et al. 1999). Das Wiederholungsrisiko variiert in Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad: je näher die biologische Verwandtschaft, desto höher das Erkrankungsrisiko. Höhere Konkordanzraten bei monozygoten (45-75%) im Vergleich zu dizygoten (4-15%) Zwillingspaaren belegen übereinstimmend die Relevanz genetischer Faktoren für das Auftreten der Schizophrenie (Maier et al. 1999). Die aus dem Verhältnis der Konkordanzraten ermittelte Schätzung für den Anteil der durch genetische Faktoren erklärbaren ätiologischen Varianz (Heritabilität) liegt zwischen 50% und 87% (Maier et al. 1999). Im Sinne eines Vulnerabilitätsmodells wird davon ausgegangen, dass zu der genetischen Disposition andere Faktoren hinzukommen müssen, um die Erkrankung manifest werden zu lassen. Dazu zählen u.a. Prä- und Perinataalkomplikationen, psychosoziale und umweltbedingte Stressfaktoren, belastende Lebensereignisse, Hirntraumen, virale Infektionen und psychotrope Substanzen (vgl. Abbildung 1.-1).

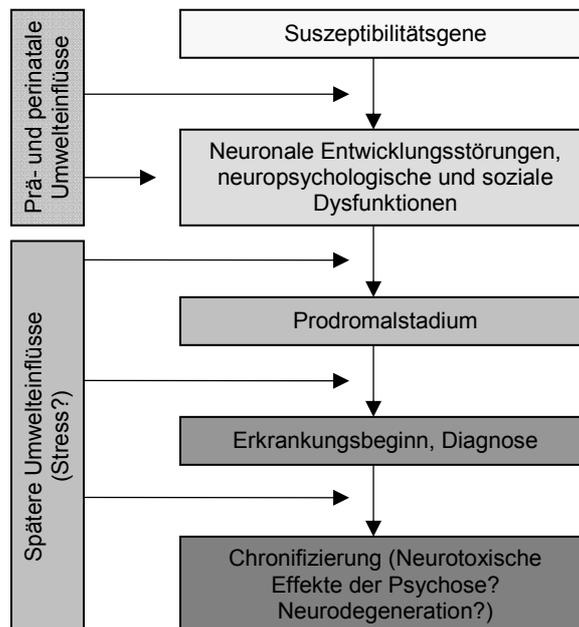


Abbildung 1.1 Stadienmodell der Schizophrenie (nach Wagner 2004).

Die Schizophrenie gehört zu den genetisch komplexen Erkrankungen; wie bereits erwähnt, wird von einer polygenen Übertragung mit mehreren je nur mit moderatem Effekt beitragenden Suszeptibilitätsgenen ausgegangen (McDonald und Murphy 2003). Kopplungs- und Assoziationsstudien haben einige Kandidatenregionen und erste Suszeptibilitätsgene in den Mittelpunkt der Diskussion gerückt. Replizierte Befunde liegen v.a. zu den Regionen 6p24-22, 1q21-22, 13q32-34 sowie 8p22-21, 6q21-25, 22q11-12, 5q21-q33, 10p15-p11 und 1q42 vor (Owen et al. 2004). Im Jahr 2002 wurden erstmals einzelne mutmaßliche Suszeptibilitätsgene in diesen Regionen identifiziert. Im Blickpunkt der Forschung stehen derzeit DTNBP1 (Dysbindin oder dystrobrevin binding-protein 1), NRG1 (Neuregulin 1), DAO bzw. DAAO (D-amino-acid oxidase), G72 (bzw. DAOA, D-amino-acid oxidase activator)/G30, RGS4 (regulator of G-protein signalling 4), DISC1 (disrupted in schizophrenia 1), DISC2, COMT (catechol-O-methyltransferase) und PRODH (proline dehydrogenase) (Owen et al. 2005, 2004, Shirts und Nimgaonkar 2004, Harrison und Owen 2003, McGuffin et al. 2003, O'Donovan et al. 2003, Cloninger 2002).

*„Genes represent mechanisms of disease,
and in a field previously based on phenomenology,
this is a sea change in the science of schizophrenia.”*

(Harrison und Weinberger 2005)

Die Definition von Endophänotypen dient als Brücke zwischen dem heterogenen, genetisch komplex determinierten klinischen Phänotyp und dem Genotyp, und dient so der weiteren molekulargenetischen Aufklärung der Erkrankung (Abbildung 1.-2). Die Grundidee ist, dass einzelne Gene, die quantitativ nur einen geringen Beitrag zur Entwicklung einer schizophrenen Störung leisten, dennoch wesentlich zu einer zentralnervösen Funktionsstörung beitragen könnten, die in Interaktion mit anderen genetischen und Umwelteinflüssen zu der Erkrankung Schizophrenie führt (Wagner 2004). Auch die simultane Berücksichtigung mehrerer psychometrischer, neurofunktioneller und/oder neuromorphologischer Variablen ist denkbar. So fanden Hallmayer et al. (2003) beispielsweise in Familien schizophrener Erkrankter eine Kopplung eines zusammengesetzten neurokognitiven Maßes mit einer Region auf Chromosom 6.

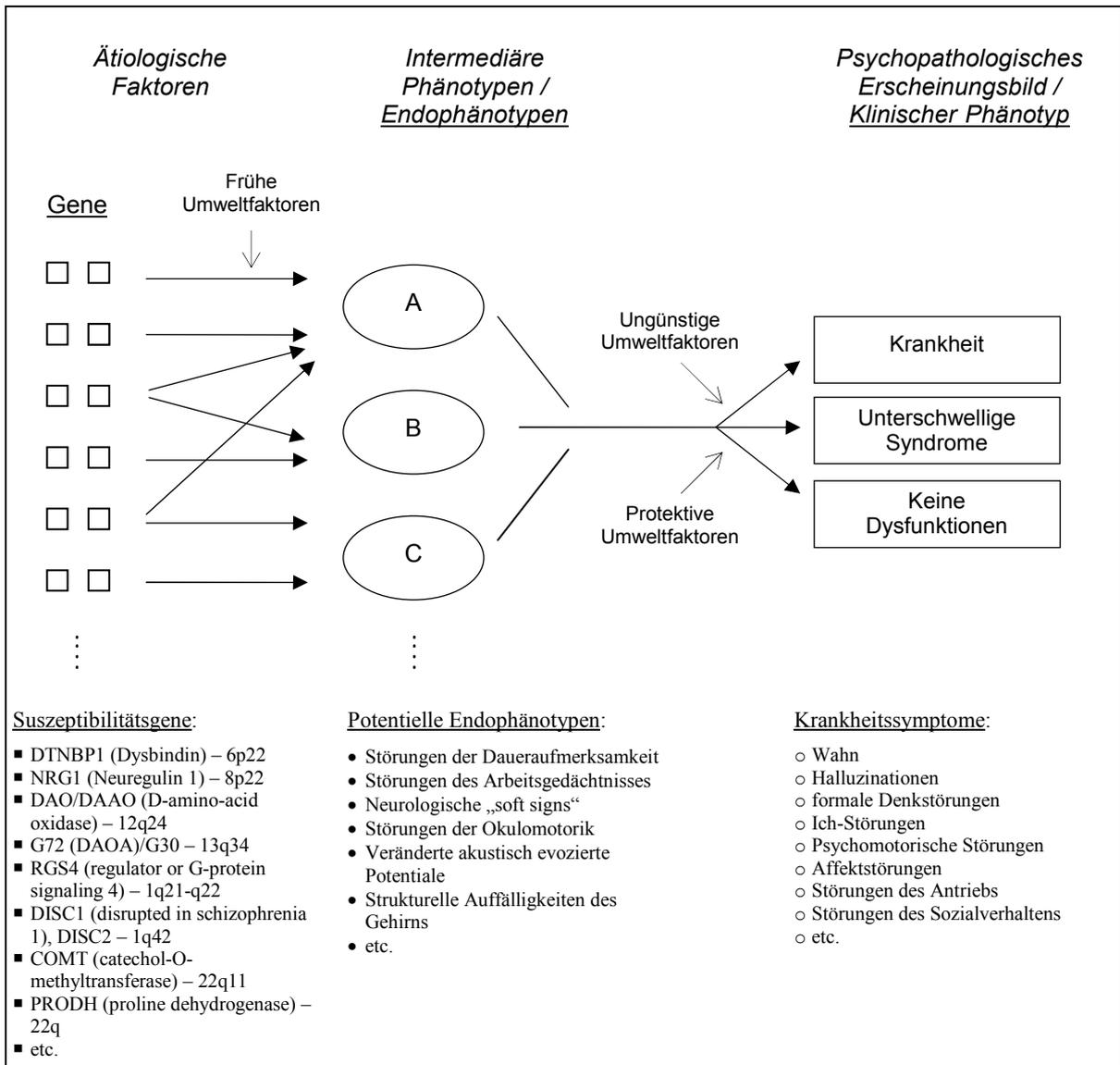


Abbildung 1.-2 Endophänotypen als Brücke zwischen Genotyp und klinischem Phänotyp (verändert nach Zobel und Maier 2004).

1.2 Neuropsychologie der Schizophrenie

„Ich bin ein Korb, dessen Inhalt zerstreut am Boden herumliegt und ich kann ihn nicht mehr sammeln und ordnen.“

(Ein Patient mit Schizophrenie, zitiert nach Bleuler 1916)

Kognitive Dysfunktionen und deren neurophysiologische und hirnanatomische Korrelate sind wesentliche Beschreibungselemente der Schizophrenie. Vielfach wird sogar vermutet, in den neurokognitiven Normabweichungen die Kernstörung der Schizophrenie erfassen zu können. Die aktuelle Befundlage spricht für ein globales neuropsychologisches Defizit mit Akzentuierung in bestimmten Funktionsbereichen.

Normdevianzen in neuropsychologischen Funktionen liegen nicht nur bei schizophrenen Erkrankten vor, sondern sind auch bei biologischen Angehörigen vielfach nachgewiesen worden.

1.2.1 Neuropsychologische Befunde bei schizophrenen Patienten

Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung weisen in zahlreichen neuropsychologischen Testverfahren im Mittel Leistungsbeeinträchtigungen auf. Diese betreffen im Sinne eines generalisierten Defizits so unterschiedliche Bereiche wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Intelligenz, Sprache, Wahrnehmung, motorische Funktionen, räumliche Fertigkeiten und exekutive Funktionen (O'Carroll 2000, Mohamed et al. 1999, Heinrichs und Zakzanis 1998).

Bei etwa 75% aller schizophrener Patienten sind deutliche kognitive Beeinträchtigungen feststellbar (O'Carroll 2000).

Drei Funktionsbereiche kristallisieren sich in der aktuellen Forschung als bei schizophrenen Patienten in besonderem Ausmaß beeinträchtigt heraus: Aufmerksamkeit, deklaratives Gedächtnis und exekutive Funktionen (Lautenbacher und Möser 2004, Snitz und Daum 2001).

Aufmerksamkeit

Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit betreffen Aspekte wie die Orientierung auf neue Reize, die selektive Filterung relevanter gegenüber irrelevanter Information, die gezielte Aufmerksamkeitsverlagerung von einer Signalquelle auf eine andere sowie die Aufrechterhaltung einer Daueraufmerksamkeit (Vigilanz). Aufmerksamkeitsdefizite bei schizophrenen Erkrankten sind insbesondere durch Reiz-Reaktions-Aufgaben bei besonderen Stimulusanordnungen, z.B. im Continuous Performance Test (CPT) oder im Span of Apprehension Test (SPAN) gezeigt worden (Saoud et al. 2000, Finkelstein et al. 1997). Auch für andere Maße der Aufmerksamkeit, etwa dem Stroop Test, dem Trail Making Test, dem Zahlen-Symbol-Test oder für die Zahlenspanne, wurden ausgeprägte Defizite bei schizophrenen Patienten berichtet (Mohamed et al. 1999).

Cornblatt und Keilp (1994) fassen die Ergebnisse von 40 Studien zur Schizophrenie zusammen, in denen verschiedene CPT-Versionen zur Anwendung kamen (X/AX CPT, DS CPT, CPT-IP), und schlussfolgern, dass schizophrene Patienten eine gestörte Aufmerksamkeit zeigen unabhängig von ihrem aktuellen klinischen Zustand.

Gedächtnis

Störungen des Gedächtnisses umfassen den Prozess der Enkodierung, der Konsolidierung, des Erinnerns und des Wiedererkennens. Gedächtnisdefizite bei schizophrenen Erkrankten sind vor allem beim Erinnern von Wortlisten, Geschichten und geometrischen Figuren gezeigt worden (Tracy et al. 2001).

Tabelle 1.-3 enthält die Ergebnisse einer Metaanalyse über 70 Studien zu verschiedenen Gedächtnismaßen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden (Aleman et al. 1999). In allen berücksichtigten Maßen wurden hoch signifikante Abweichungen gefunden. Die Gedächtnis-Defizite der Patienten erwiesen sich zudem als unabhängig von der Medikation, der Dauer sowie dem Schweregrad der Erkrankung.

Tabelle 1.-3 Mittlere Effektstärken verschiedener Gedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten versus gesunden Kontrollen. Ergebnisse der Metaanalyse von Aleman et al. (1999)

Gedächtnismaß		Anzahl Studien (k)	Anzahl Personen (n)	Mittlere Effektstärke (Md)
1	Abruf (total recall)	60	3315	1.21
1.1	Verbal			
1.1.1	verzögert	35	1910	1.20
1.1.1.1	frei	33	1740	1.20
1.1.1.2	mit Hinweisreiz	7	342	0.78
1.1.2	unmittelbar	33	1734	1.22
1.1.2.1	frei	31	1666	1.27
1.1.2.2	mit Hinweisreiz	11	722	0.95
1.2	Nonverbal			
1.2.1	verzögert	11	800	1.09
1.2.2	unmittelbar	7	294	1.00
2	Wiedererkennen (total recognition)	17	1024	0.64
2.1	Verbal			
2.1.1	Hit Rate	12	771	0.61
2.1.2	False Alarm Rate	3	381	0.58
2.1.3	korrigierte Wiedererkennung	5	436	0.72
2.2	Nonverbal			
2.2.1	Hit Rate	8	347	0.73
3	Zahlenspanne/Kurzzeitgedächtnis			
3.1	vorwärts	18	881	0.71
3.2	rückwärts	7	306	0.82
4	Lernkurve	4	399	0.60

Trotz bestehender Hinweise auf eine stärkere linkshemisphärische Abnormalität gelang es in den meisten Studien nicht, Unterschiede zwischen verbalen und visuellen Gedächtnisleistungen nachzuweisen (Snitz und Daum 2001, Aleman et al. 1999).

Patienten zeigen bessere, wenn auch nicht normale Leistungen beim Wiedererkennen („recognition“-Maße) verglichen mit dem freien Abruf („recall“-Maße) von gelerntem Material (Weiss und Heckers 2001, Aleman et al. 1999). Hinsichtlich impliziter Maße ist die Befundlage heterogen; viele Untersuchungen sprechen jedoch für eine normale implizite/automatische Gedächtnisleistung (Snitz und Daum 2001, Danion et al. 1992).

Exekutive Funktionen

Hinsichtlich exekutiver Funktionen zeigen schizophrene Patienten insbesondere Beeinträchtigungen bei der Konzeptbildung, der Abstraktionsfähigkeit, der kognitiven Flexibilität, der Kontrolle von Aufmerksamkeitsressourcen sowie beim strategischen Vorgehen, Planen und Problemlösen (Zalla et al. 2004, Bustini et al. 1999). Das Interesse an

der Erforschung dieser Funktionen bei Schizophrenen ist stark motiviert worden durch die Beobachtung von Ähnlichkeiten zwischen dem Verhalten von Patienten mit Frontallappenschädigungen und den Negativsymptomen schizophrener Patienten (z.B. Willensschwäche, flacher Affekt, Alogie). Defizite exekutiver Funktionen bei schizophren Erkrankten sind vor allem im Wisconsin Card Sorting Test (WCST) und im Halstead Category Test (HCT) gezeigt worden. Im WCST erreichen Patienten im allgemeinen weniger Kategorien, und sie machen mehr perseverative Fehler als gesunde Kontrollprobanden. Diese Defizite im WCST haben sich bei der Schizophrenie als robust erwiesen; selbst intensives Training führt zu keinen anhaltenden Verbesserungen der Leistung (Goldberg et al. 1987).

Eine Metaanalyse über 71 Studien zu exekutiven Funktionen bei schizophrenen Patienten erbrachte eine mittlere Abweichung (Glass's Δ) von 1.45 im Vergleich zu gesunden Kontrollen und von 0.40 im Vergleich zu anderen psychiatrischen Gruppen (Johnson-Selfridge und Zalewski 2001). Berücksichtigt wurden Untersuchungen mit dem WCST, dem HCT, Maßen zur verbalen Flüssigkeit oder Design-Flüssigkeit, dem Trail Making Test B (TMT B) und dem Stroop Color-Word Test. Tabelle 1.-4 zeigt die mittleren Abweichungen Schizophrener in den einzelnen exekutiven Verfahren.

Tabelle 1.-4 Abweichungen schizophrener Patienten in exekutiven Maßen von gesunden Kontrollen und psychiatrischen Vergleichsgruppen. Ergebnisse der Metaanalyse von Johnson-Selfridge und Zalewski (2001)

Test	Effektstärken (Glass's Δ) Schizophrene versus gesunde Kontrollen	Effektstärken (Glass's Δ) Schizophrene versus psychiatrische Gruppen
WCST	2.0	0.46
TMT B	2.1	0.61
Stroop Test	1.7	0.64
HCT	1.0	--- ^a
Verbal Fluency, lexikalisch	1.1	--- ^a
Verbal Fluency, semantisch	1.5	--- ^a
Design Fluency, mit Vorgaben	0.50	--- ^b
Design Fluency, frei	0.38	--- ^b

WCST = Wisconsin Card Sorting Test, TMT B = Trail Making Test B, HCT = Halstead Category Test, ^a = zu geringe Anzahl an Studien, ^b = nicht berichtet.
 $\Delta = (Me-Mc) / SDc$ (hier berichtet als Betrag), Me = Mittelwert der Experimentalgruppe, Mc = Mittelwert der Kontrollgruppe (KG), SDc = Standardabweichung der KG (gesunde Kontrollen in der ersten Spalte, schizophrene Patienten in der zweiten Spalte).

Arbeitsgedächtnis

In den letzten Jahren wurden zunehmend auch Defizite speziell des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie berichtet (Pukrop et al. 2003, Gold et al. 1997, Carter et al. 1996, Keefe et al. 1995, Park und Holzman 1992). Das Arbeitsgedächtnis dient dem kurzfristigen Halten und Bearbeiten von Information. Normabweichungen bei schizophren Erkrankten sind in verbalen Arbeitsgedächtnismaßen (z.B. im Buchstaben-Zahlen-Test, BZT), in objektbezogenen Maßen (z.B. im Self-Ordered Pointing Task, SOPT) und in visuell-räumlichen Maßen (z.B. in verzögerten Reaktionsaufgaben am PC) gezeigt worden (Pukrop et al. 2003).

Arbeitsgedächtnisleistungen spielen wahrscheinlich auch in der Zukunft eine bedeutende Rolle in der Schizophrenieforschung, nicht zuletzt, weil einige Autoren argumentieren, dass Defizite in diesem Bereich für viele der gestörten Verhaltensmerkmale schizophrener Patienten verantwortlich sein könnten (u.a. gestörtes zielgerichtetes Verhalten, desorganisiertes Denken, Sprachstörungen, fehlendes Selbstmonitoring, Negativsymptome) (Silver et al. 2003, Goldman-Rakic 1994).

Heinrichs und Zakzanis publizierten 1998 eine umfangreiche Metaanalyse zur Neurokognition der Schizophrenie. Berücksichtigt wurden 204 Studien – veröffentlicht zwischen 1980 und 1997 – zu verschiedenen kognitiven Funktionen bei schizophren Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, darunter verbales und non-verbales Gedächtnis, motorische Funktionen, Aufmerksamkeit, Intelligenz, räumliche Funktionen, exekutive Funktionen, Sprache und interhemisphärischer Transfer. Heinrichs und Zakzanis (1998) berichten die mittleren Effektstärken von insgesamt 22 neuropsychologischen Testvariablen (vgl. Tabelle 1.-5).

Für alle 22 Variablen wurden mittlere bis große Effektstärken ($d_{(u)} > .60$) gefunden; keines der zugehörigen Konfidenzintervalle schließt die Null mit ein; jedoch trennt keine der Variablen die Verteilungen schizophrener Patienten und gesunder Kontrollen vollständig.

Tabelle 1-5 Ergebnisse der Metaanalyse von Heinrichs und Zakzanis (1998) zur Neurokognition der Schizophrenie

(aufgelistet sind die berücksichtigten neurokognitiven Funktionen, die jeweilige Anzahl integrierter Studien, die Anzahl untersuchter schizophrener Patienten und gesunder Kontrollen, die Anzahl eingegangener Effektkorrekturen (n_d), die Anzahl signifikanter ($p < .05$) versus nicht-signifikanter Effekte (SIG/NSIG), die absolute, d.h. unkorrigierte mittlere Effektkorrektur ($M_{d(u)}$), die Überschneidung der Testscore-Verteilungen für die Patienten und Kontrollen (in %) sowie das 95%ige Konfidenzintervall für die Effektkorrekturen)

Neurokognitive Variable	Anzahl Studien	Anzahl Patienten	Anzahl Kontrollen	n_d	SIG/NSIG	$M_{d(u)}$	$SD_{d(u)}$	% Überschneidung	95% CI
Gedächtnis									
verbal (global)	31	1088	1187	33	30/3	1.53	0.66	29.3	1.27 – 1.86
verbal (selektiv)	7	559	733	9	6/3	1.11	0.64	41.1	0.62 – 1.60
nonverbal	14	379	577	16	13/3	1.42	2.53	31.9	0.18 – 2.67
Motorische Funktionen									
unilateral	6	232	179	16	11/5	0.89	0.42	48.4	0.66 – 1.11
bilateral	5	237	249	5	3/2	1.42	0.40	31.9	1.01 – 1.65
Aufmerksamkeit									
Zahlenspanne	18	440	401	18	12/6	0.62	0.51	61.8	0.35 – 0.96
Trail Making Test – Teil A	12	1204	596	12	9/3	0.95	0.32	48.4	0.73 – 1.16
Trail Making Test – Teil B	15	1372	805	15	13/2	1.07	0.52	41.4	0.80 – 1.33
Continuous Performance Test	14	417	335	15	10/5	1.18	0.49	37.8	0.94 – 1.50
Stroop Test	6	179	130	6	3/3	1.22	0.63	41.1	0.23 – 2.11
Intelligenz									
WAIS-R IQ	35	1018	1048	35	18/17	1.24	0.89	37.8	0.88 – 1.56
Non-WAIS-R IQ	43	1069	1233	43	25/18	0.63	0.60	61.8	0.35 – 0.92
Handlungs-IQ	17	717	480	17	14/3	1.46	0.89	29.3	1.07 – 1.90
Verbal-IQ	27	995	658	27	14/13	0.98	0.68	44.6	0.70 – 1.20
Räumlich-visuelle Funktionen									
Block-Design (WAIS-R)	12	1166	479	13	7/6	0.73	0.61	57.0	0.29 – 1.19
Benton Line Orientation Test	4	225	202	4	3/1	1.10	0.62	41.1	0.12 – 2.00
Benton Facial Recognition Test	8	197	157	8	6/2	0.88	0.44	48.4	0.44 – 1.19
Exekutive Funktionen									
Wisconsin Card Sorting Test	43	1387	1153	104	73/31	0.95	0.44	46.5	0.85 – 1.04
Sprachliche Funktionen									
Wortflüssigkeit	29	1020	899	36	30/6	1.39	1.20	31.9	0.91 – 1.80
Token Test	7	290	239	7	6/1	1.35	0.94	34.7	0.98 – 1.70
Wortschatz	38	2046	1186	38	13/25	0.69	0.48	57.0	0.50 – 0.86
Interhemisphärischer Transfer	12	297	287	16	11/5	1.39	1.90	31.9	0.38 – 2.41

n_d = Anzahl der Effektkorrekturen, SIG/NSIG = Anzahl signifikanter/nicht-signifikanter Effekte, $M_{d(u)}$ = mittlere Effektkorrektur (unkorrigiert), $SD_{d(u)}$ = Standardabweichung der Effektkorrektur, 95% CI = 95%iges Konfidenzintervall, WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised.

In Tabelle 1.-6 sind die neuropsychologischen Maße nach der Größe ihrer Effektstärke sortiert; es handelt sich hier um für die Stichprobengröße korrigierte Effektstärken. Hiernach zeigen sich alle neurokognitiven Funktionsbereiche bei einem großen Teil schizophrener Patienten als beeinträchtigt (Md: 0.46 – 1.41). Die größten mittleren Effektstärken (Md > 1.00), die gleichzeitig auf eine adäquate Anzahl von Studien zurückgehen, wurden für das verbale Gedächtnis (Summenmaß), die Intelligenz (Handlungs- und Gesamt-IQ), die Daueraufmerksamkeit (erfasst mit dem CPT) und die Wortflüssigkeit berechnet.

Tabelle 1.-6 Mittlere korrigierte Effektstärken neurokognitiver Funktionen der Größe nach geordnet (Metaanalyse von Heinrichs und Zakzanis 1998)

Test oder Konstrukt	Md	SD	n	Patienten unter Mdn (%)
Globales verbales Gedächtnis	1.41	0.59	31	78
Bilaterale motorische Funktion	1.30	0.38	5	77
Handlungs-IQ	1.26	1.00	17	77
Continuous Performance Test	1.16	0.49	14	75
Wortflüssigkeit	1.15	1.00	29	75
Stroop Test	1.11	0.49	6	74
WAIS-R IQ	1.10	0.72	35	74
Token Test	0.98	0.49	7	71
Interhemisphärischer Transfer	0.98	1.71	12	71
Selektives verbales Gedächtnis	0.90	0.62	7	70
Wisconsin Card Sorting Test	0.88	0.41	43	69
Verbal-IQ	0.88	0.66	27	69
Unilaterale motorische Funktion	0.86	0.39	6	69
Trail Making Test – Teil B	0.80	0.50	15	68
Nonverbales Gedächtnis	0.74	1.98	14	67
Trail Making Test – Teil A	0.70	0.36	12	66
Benton Facial Recognition Test	0.61	0.36	8	64
Zahlenspanne	0.61	0.43	18	64
Benton Line Orientation Test	0.60	0.63	4	64
Non-WAIS-R IQ	0.59	0.51	43	64
Wortschatz	0.53	0.21	38	62
Block-Design	0.46	0.39	12	61

Md = mittlere Effektstärke korrigiert für die Stichprobengröße, SD = Standardabweichung der Effektstärke, n = Anzahl berücksichtigter Studien für die Effektstärke, Mdn = Median, WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse der Metaanalyse von Heinrichs und Zakzanis (1998) dafür, dass die Erkrankung Schizophrenie durch eine globale kognitive

Störung charakterisiert ist mit unterschiedlich stark ausgeprägten Defiziten in allen mit klassischen neuropsychologischen Tests erfassten Funktionsbereichen.

Auch bei unmedizierten, ersterkrankten und prodromalen Patienten wurden entsprechende Normabweichungen nachgewiesen (Hill et al. 2004a, 2004b, Hambrecht et al. 2002, Mohamed et al. 1999); die neuropsychologischen Defizite sind somit nicht reduzierbar auf Medikamenteneffekte, krankheitsbedingte Veränderungen oder Hospitalisierung.

Die Defizite schizophrener Erkrankter im Bereich des Gedächtnisses und im Bereich exekutiver Funktionen inklusive Arbeitsgedächtnisleistungen stehen in Übereinstimmung mit neuropathologischen Befunden und mit Erkenntnissen aus Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren, die auf eine Dysfunktion von Temporallappen und präfrontalem Kortex bei Schizophrenie hindeuten.

In Übereinstimmung mit den bei schizophrenen Patienten vorliegenden deklarativen Gedächtnisstörungen stehen Befunde zu Abnormalitäten temporolimbischer Strukturen dieser Patientengruppe (Weiss und Heckers 2001, Nelson et al. 1998, Lawrie und Abukmeil 1998, Bogerts 1997). Sowohl post mortem Studien als auch strukturell bildgebende Studien weisen auf ein reduziertes Volumen von Temporallappen, Amygdala und Hippocampus hin, in einigen Studien mit besonderer Ausprägung auf der linken Hemisphäre. Berichtet wurde außerdem ein abnormer zerebraler Blutfluss in links-hemisphärischen limbischen Regionen. Auch wurde versucht, strukturelle oder funktionelle Maße mit kognitiven Leistungen in Beziehung zu setzen. Goldberg et al. (1994) untersuchten beispielsweise monozygote Zwillingspaare diskordant für Schizophrenie und fanden eine starke Assoziation von linksseitigem Hippocampusvolumen mit einem verbalen Gedächtnismaß. Heckers et al. (1998) berichten eine reduzierte hippocampale Aktivität während des verbalen Gedächtnisabrufs im PET. Hazlett et al. (2000) fanden unter anderem eine Hypoaktivität im temporalen Kortex während der Durchführung einer verbalen Gedächtnisaufgabe. Eine reduzierte Aktivität während der Durchführung von Gedächtnisaufgaben wurde außer für den temporalen Kortex und limbische Strukturen auch für den dorsolateralen präfrontalen Kortex (Fletcher et al. 1998), den Thalamus (Hazlett et al. 1999) und das Cerebellum (Andreasen et al. 1996) berichtet.

Die Störungen exekutiver Funktionen bei Schizophrenen stehen in Übereinstimmung mit neurobiologischen Befunden zum frontalen Kortex. So fanden etwa Weinberger et al. (1986) bei schizophrenen Patienten einen verminderten zerebralen Blutfluss im dorsolateralen präfrontalen Kortex während der Durchführung des WCST, ein Effekt, der sich als aufgabenspezifisch und unabhängig von der Medikation erwies (Berman et al. 1986). Auch unter Ruhebedingungen wurde wiederholt eine reduzierte frontale Aktivität (sog. „Hypofrontalität“) bei Schizophrenen gefunden (Weiss und Heckers 2001). Andreasen et al. (1994) fanden ein reduziertes Volumen des Frontallappens im strukturellen MRT, Benes et al. (1991) fanden eine verminderte präfrontale Kortexdichte in post mortem Untersuchungen.

Auch Hinweise auf eine ebenfalls präfrontale Lokalisation des Arbeitsgedächtnisses sind deutlich (siehe Übersicht von Goldman-Rakic 1994). Wiederholt wurden überdies Zusammenhänge zwischen Defiziten im Arbeitsgedächtnis und Dysfunktionen des präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten gefunden, wobei die meisten Studien eine aufgabenspezifische Hypofrontalität berichten (siehe Übersicht von Manoach 2003). Snitz et al. (1999) berichten darüber hinaus von Assoziationen zwischen Arbeitsgedächtnisdefiziten und anderen Maßen, die frontale Dysfunktionen implizieren, etwa SPEM-Störungen oder WCST-Defizite bei schizophrenen Patienten.

Für den dritten großen Bereich, die Aufmerksamkeitsdefizite, sind spezifische neuroanatomische oder -funktionelle Korrelate bisher noch unzureichend belegt (Snitz und Daum 2001); im Blickpunkt stehen hier subkortikal-frontoparietale Netzwerke.

Die Vorstellung von lokalen frontalen und temporalen Dysfunktionen bei der Schizophrenie wird vermutlich abgelöst werden durch komplexere Modelle gestörter funktioneller Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnbereichen (Snitz und Daum 2001). Beispielsweise berichten Weinberger et al. (1993) zusätzlich zu der Hypofunktion des präfrontalen Kortex von einer Hyperfunktion des Hippocampus während des WCST bei schizophrenen Patienten. Ob diese gegenläufigen Muster ein Hinweis auf eine abnorme intracorticale Interaktion sind oder aber primäre Defizite plus kompensatorische Mechanismen anzeigen, ist noch zu klären (Snitz und Daum 2001). Weinberger et al. (1993) deuten ihre Ergebnisse im Sinne einer funktionellen Störung präfrontal- limbischer Konnektivität bei Schizophrenen.

Andreasen et al. (1999, 1998) entwickelten auf der Basis ihrer Forschungsergebnisse das Modell der „kognitiven Dysmetrie“ („cognitive dysmetria“). Hiernach ist die Schizophrenie in erster Linie eine neuronale Entwicklungsstörung, die sich in einer Störung der Aktivität von präfrontalem Kortex, Thalamus und Cerebellum („cortical-thalamic-cerebellar-cortical circuit“, CCTCC) manifestiert. Die Aktivitätsstörung in diesem Regelkreis führt zur sogenannten „kognitiven Dysmetrie“, einer Störung der Synchronie, der Koordination mentaler Prozesse, die sich wiederum in den kognitiven Beeinträchtigungen und heterogenen klinischen Symptomen der Schizophrenie äußert.

1.2.2 Neuropsychologische Befunde bei Angehörigen schizophrener Patienten

Bei biologisch Verwandten schizophrener Erkrankter, ohne eine Lebenszeitdiagnose einer psychotischen Störung, sind ebenfalls Normabweichungen in neuropsychologischen Parametern gefunden worden. Die Arbeitsgruppe um Tsuang berichtet beispielsweise Störungen des verbalen Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen, der mentalen Kontrolle sowie verbaler Fertigkeiten bei Angehörigen ersten Grades (Kinder Geschwister, Eltern) (Faraone et al. 1995, 1999, Toomey et al. 1998). Cannon et al. (2000), Pardo et al. (2000) und Goldberg et al. (1995) berichten neuropsychologische Störungen auch bei den nicht-erkrankten Parts monozygoter für die Schizophrenie diskordanter Zwillinge (siehe auch 1.2.3).

Vor allem Aufmerksamkeitsdefizite, Beeinträchtigungen des deklarativen Gedächtnisses und Störungen bei der Konzeptbildung werden derzeit als potentielle neuropsychologische Endophänotypen, d.h. als genetisch mit der Erkrankung assoziierte Normvarianten, diskutiert.

Insbesondere unter erhöhten perzeptuellen oder kognitiven Anforderungen zeigt sich die Daueraufmerksamkeit – zumeist gemessen mit einer CPT-Variante – bei Familienangehörigen als beeinträchtigt. Dies gilt sowohl für („High-risk“) Kinder schizophrener Eltern (Cornblatt et al. 1999) als auch für erwachsene Verwandte, die die Risikoperiode

für die Entwicklung einer psychotischen Störung bereits weitgehend durchlaufen haben (Appels et al. 2003).

Auch das verbale Gedächtnis, zumeist mit Hilfe von Wortlisten oder Geschichten erfasst, ist in mehreren Untersuchungen mit Angehörigen Schizophrener als signifikant reduziert beschrieben worden (Faraone et al. 1995, 1999, Cannon et al. 1994).

Vergleichbar mit den Befunden bei schizophrenen Patienten scheint das deklarative Gedächtnis auch bei den Angehörigen die am stärksten beeinträchtigte kognitive Funktion zu sein (Cannon et al. 1994). Generell zeigt sich das Defizitprofil bei Patienten und Angehörigen über mehrere Funktionsbereiche hinweg als ähnlich (Appels et al. 2003, Cannon et al. 1994).

Exekutive Funktionen bei Familienangehörigen Schizophrener wurden zumeist mit dem WCST erfasst. Die Befundlage ist hier nicht ganz einheitlich: einige Studien fanden Normabweichungen (z.B. Egan et al. 2001a, Franke et al. 1993a), andere jedoch nicht (z.B. Stratta et al. 1997, Scarone et al. 1993). Die umfangreiche Harvard-Brockton-Studie (77 Verwandte schizophrener Patienten, 100 Kontrollpersonen) fand bei Angehörigen keine Defizite im WCST (Faraone et al. 2000), allerdings in einem anderen Verfahren zur Untersuchung exekutiver Funktionen, der Object Alternation Task (OAT) (Faraone et al. 1999).

Das räumliche Arbeitsgedächtnis scheint bei Angehörigen Schizophrener eine weitere beeinträchtigte Funktion zu sein und wird derzeit ebenfalls als möglicher endophänotypischer Marker für Schizophrenie diskutiert (Glahn et al. 2003, Myles-Worsley und Park 2002, Park et al. 1995).

Sitskoorn et al. publizierten 2004 eine Metaanalyse zu kognitiven Defiziten bei Angehörigen schizophrener Patienten. Sie fassten die Ergebnisse von 37 Studien zusammen – veröffentlicht im Zeitraum von 1980 bis 2002 – zu neuropsychologischen Leistungen von Angehörigen ersten Grades (Kinder, Geschwister und/oder Eltern schizophrener Patienten) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Ähnlich wie bei schizophren Erkrankten zeigten sich Beeinträchtigungen in verschiedenen kognitiven Funktionsbe-

reichen. Die mittleren Effektstärken (Md) lagen zwischen 0,28 und 0,54; dies entspricht etwas weniger als der Hälfte der bei schizophrenen Patienten gefundenen Defizite (Heinrichs und Zakzanis 1998). Tabelle 1.-7 gibt eine Übersicht über die ermittelten Effektstärken. Die größten Normabweichungen liegen hiernach im Bereich des verbalen Gedächtnisses (Md = 0,54). Eine bisher unveröffentlichte Metaanalyse von Schröder et al. (zit. nach Wagner 2004) über 33 Studien kommt zu ähnlichen Ergebnissen (vgl. Abb. 1.-3).

Tabelle 1.-7 Ergebnisse der Metaanalyse von Sitskoorn et al. (2004) zu neurokognitiven Defiziten bei Angehörigen schizophrener Patienten

Test oder Konstrukt	Anzahl Studien (k)	Anzahl Kontrollen (n)	Anzahl Angehörige (n)	Mittlere Effektstärke Md	95% CI
Verbales Gedächtnis	15	397	600	0.54	0.43-0.66
TMT B	12	608	816	0.51	0.36-0.67
TMT A	10	360	483	0.38	0.23-0.53
Zahlenspanne	10	239	391	0.35	0.19-0.50
Verbale Flüssigkeit	13	373	514	0.35	0.14-0.56
CPT	11	406	545	0.33	0.09-0.57
WMS Visuelle Reproduktion	8	401	747	0.30	0.10-0.50
WCST	19	310	550	0.29	0.14-0.43
Stroop	8	798	891	0.28	0.06-0.50

TMT = Trail Making Test, CPT = Continuous Performance Test, WMS = Wechsler Memory Scale, WCST = Wisconsin Card Sorting Test, 95% CI = 95%iges Konfidenzintervall.

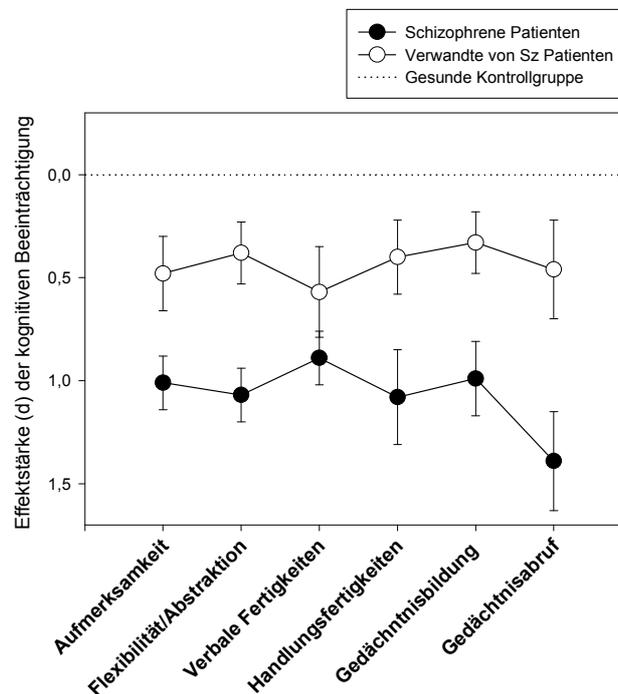


Abbildung 1.-3 Neuropsychologische Defizite bei schizophrenen Patienten (Metaanalyse von Heinrichs und Zakzanis 1998) und bei Angehörigen ersten Grades (Metaanalyse von Schröder et al., zit. nach Wagner 2004).

In einer weiteren Veröffentlichung aus der Harvard-Brockton-Studie (Faraone et al. 2000) wurde die Gruppe der nichtpsychotischen Familienangehörigen ersten Grades schizophrener Patienten danach differenziert, ob sie, außer dem Indexpatienten, noch einen weiteren Angehörigen ersten Grades mit einer Schizophrenie hatten (sog. „multiplex families“, $n = 36$) oder nicht (sog. „simplex families“, $n = 41$). Dabei wurde davon ausgegangen, dass bei ersteren eine höhere Belastung mit krankheitsassoziierten Genen („genetic loading“) vorliegt als bei letzteren. Die „Multiplex“-Angehörigen zeigten signifikant stärkere Defizite im verbalen und visuellen Gedächtnis als die „Simplex“-Angehörigen (vgl. Tabelle 1.-8). Faraone et al. (2000) deuten diesen Befund als Stütze für die Idee, dass neuropsychologische Defizite bei biologisch Verwandten schizophrener Erkrankter den Grad ihrer genetischen Prädisposition zur Schizophrenie widerspiegeln. Interessanterweise fanden die Autoren bei einer nach dem Geschlecht

getrennten Analyse der Daten die berichteten Multiplex/Simplex-Unterschiede nur bei den Frauen, nicht aber bei den Männern, was sie als Hinweis für eine höhere Erkrankungsschwelle bei Frauen diskutieren. Eine Analyse von MRT-Aufnahmen ergab, dass bei den Angehörigen, und insbesondere bei jenen aus Multiplex-Familien, der linke Hippocampus signifikant verkleinert war und dass diese Volumenminderung mit den verbalen Gedächtnisdefiziten korrelierte (Seidman et al. 2002).

Tabelle 1.-8 Faraone et al. 2000: neuropsychologische Tests und Befunde

Testverfahren	signifikante Multiplex/Simplex- Unterschiede
Aufmerksamkeit	
▪ Dichotisches Hören	---
Gedächtnis (verbal/visuell)	
▪ Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R)	
→ Logisches Gedächtnis, (unmittelbare Textreproduktion)	X
→ Logisches Gedächtnis, (verzögerte Textreproduktion)	X
→ Visuelle Wiedergabe, unmittelbar	X
→ Visuelle Wiedergabe, verzögert	---
Abstraktes Denken	
▪ Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	
→ Anzahl Kategorien	---
→ Perseverative Antworten	---

X = signifikanter Unterschied ($p < .05$).

1.2.3 Der „Obligate Carrier“-Ansatz

Die Untersuchung von biologisch Verwandten schizophrener Patienten dient der Identifikation von Vulnerabilitätsmarkern für die Schizophrenie und der Definition von Endophänotypen, die – weil genetisch vermutlich weniger komplex determiniert – möglicherweise unmittelbarer als die klinischen Phänotypen Ausdruck bestimmter krankheitsassoziiierter Genotypen sind und sich entsprechend für die weitere Suche nach Suszeptibilitätsgenen besser eignen (s.o.).

Angehörigenstudien bieten zudem den Vorteil, dass viele konfundierende Variablen der Patientenstudien, wie psychopharmakologische Behandlung, potentielle neurotoxische Effekte der Erkrankung oder chronische Hospitalisierung ausgeschlossen werden kön-

nen. Dabei ist die Untersuchung von älteren Angehörigen, die die Risikoperiode für die Entwicklung einer psychotischen Erkrankung bereits weitgehend durchlaufen haben, der Untersuchung von jüngeren Angehörigen vorzuziehen, die möglicherweise im Laufe ihres Lebens noch an einer Schizophrenie erkranken. Zu berücksichtigen ist dabei jedoch, dass mit steigendem Alter alterskorrelierte Störvariablen zunehmen.

Besonders aussagekräftig sind Untersuchungen der biologischen Eltern schizophrener Patienten. Zum einen haben diese das Risikoalter bereits überschritten, so dass Normabweichungen keine Prodrome der Schizophrenie darstellen können. Zum anderen ist bei ihnen unter der Annahme einer genetischen Vermittlung das Vorhandensein von Risikogenen bei zumindest einem Elternteil zwingend. In besonderem Maße informativ ist die Unterteilung von Eltern in solche mit bzw. ohne weitere familiäre Belastung. Bei ersteren kann auf Grund der familiären Position von einem hohen genetisch vermittelten Risiko ausgegangen werden. Untersuchungen dieser wahrscheinlichen Anlageträger („obligate carrier“, OC oder „more likely carrier“, MLC) sind bislang – wie bereits erwähnt – selten und mit nur geringen Fallzahlen durchgeführt worden. Ein Vergleich der Leistungen von Eltern mit einem weiteren schizophrenen Erkrankungsfall in der Herkunftsfamilie (MLC) mit deren familiär unbelasteten Partnern („less likely carrier“, LLC) ermöglicht nicht nur durch die Maximierung genetischer Einflüsse eine besonders präzise Suche nach genetischen Vulnerabilitätsmarkern für die Schizophrenie, sondern erlaubt darüber hinaus auch die Beurteilung von möglicherweise differentiellen Defiziten beider Elterngruppen und dadurch eine Klärung der Art der genetischen Transmission (unilinear oder bilinear).

Tabelle 1.-9 gibt einen Überblick über die bisher veröffentlichten Studien mit diesen hoch informativen Probanden.

Tabelle 1.-9 Veröffentlichungen zur Schizophrenie mit obligaten Anlageträgern

Autoren	Probanden	Methode	Ergebnisse / Folgerungen	Potentielle Endophänotypen
Arbeitsgruppe R. Freedman, Colorado-Sample, Denver (Anzahl untersuchter MLC: max. 11)				
Waldo et al. 1995	17 schizophrene Patienten 34 Eltern darunter 11 MLC und 11 LLC (163 zuvor untersuchte gesunde Kontrollen)	Habituation der P50-Komponente im akustisch evozierten Potential	<ul style="list-style-type: none"> ■ abnorme P50-Komponente bei schizophrenen Patienten und MLC, kein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ■ bei LLC normale P50-Welle ⇒ verminderte Habituation der akustischen P50-Welle genetisch mit der Schizophrenie assoziiert ■ eine anschließende Kopplungsanalyse (Freedman et al. 1997) erbrachte eine Kopplung von verminderter P50-Suppression mit einem Polymorphismus am Genort des $\alpha 7$-Nikotinrezeptors auf Chromosom 15(q14) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ reduzierte Habituation der akustisch evozierten P50
Harris et al. 1996	14 schizophrene Patienten 28 Eltern darunter 8 MLC und 8 LLC 18 gesunde Kontrollen	neuropsychologische Testbatterie (Aufmerksamkeits-, Lern- und Gedächtnisfunktionen)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aufmerksamkeitsfunktionen: LLC ≠ Patienten, MLC = Patienten ■ Lernfunktionen: LLC und MLC ≠ Patienten ■ Gedächtnisfunktionen: o.B. ⇒ Störungen der Aufmerksamkeit als genetische Komponente, Störungen des Lernens mit dem Phänotyp assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Störungen der Aufmerksamkeitsfunktionen
Ross et al. 1998a	17 schizophrene Patienten 36 Eltern darunter 10 MLC und 10 LLC 18 Kontrollen (jung) 26 Kontrollen (alt)	Infrarotkugulographie (langsame Augenfolgebewegungen)	<ul style="list-style-type: none"> ■ erhöhte Rate antizipatorischer Sakkaden bei Patienten und MLC im Vergleich zu Kontrollen und LLC ⇒ fehlende Unterdrückung antizipatorischer Sakkaden während langsamer Augenfolgebewegungen als mit dem genetischen Risiko für Schizophrenie zusammenhängender Aspekt von SPEM („smooth pursuit eye movement“-)Dysfunktionen 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ erhöhte Rate antizipatorischer Sakkaden während langsamer Augenfolgebewegungen (SPEM-Dysfunktion)
Ross et al. 1998b	16 schizophrene Patienten 32 Eltern darunter 8 MLC und 8 LLC 17 Kontrollen (für Patienten) 22 Kontrollen (für Eltern)	Infrarotkugulographie (verzögerte Sakkaden, Antisakkaden)	<ul style="list-style-type: none"> ■ erhöhte Fehlerrate in der Antisakkadenaufgabe bei den Patienten und den MLC ■ verringerte räumliche Genauigkeit der Sakkaden bei den Patienten und den LLC ⇒ erhöhte Antisakkadenfehlerrate als endophänotypischer Vulnerabilitätsmarker für die Schizophrenie, verringerte Sakkadengenauigkeit – als Ausdruck von Störungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses – als unspezifischer familiärer Faktor, der bei entsprechender Vulnerabilität zum Vollbild der klinischen Störung beiträgt 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ erhöhte Antisakkadenfehlerrate („saccadic disinhibition“)

Arbeitsgruppe R.M. Murray, Mandsley-Sample, London (Anzahl untersuchter MLC: max. 11)

Frangou et al. 1997	33 schizophrene Patienten (aus 16 multipel affizierten Familien) 57 nicht-schizophrene Angehörige ersten Grades darunter 8 MLC (Eltern) 32 gesunde Kontrollen	akustisch evozierte Potenziale (event-related potentials, ERP)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Latenzverlängerung und Amplitudenreduktion bei schizophrenen Patienten und ihren Angehörigen im Vergleich zu Kontrollen ■ bei schizophrenen Patienten: Latenzverlängerung der N100, P200, N200 und P300, Amplitudenreduktion der N100, N200 und P300 ■ bei Angehörigen: Latenzverlängerung der N200 und P300, Amplitudenreduktion der N200 und P300 ■ eine ausgeprägte P300 Latenzverlängerung v.a. bei den MLC <p>⇒ ERP-Normabweichungen als genetischer Vulnerabilitätsmarker für die Schizophrenie</p>	▶ ERP-Normabweichungen (N200, P300)
Sharma et al. 1997	33 schizophrene Patienten (aus 16 multipel affizierten Familien mit unilinearer Transmission) 54 nicht-schizophrene Angehörige ersten Grades darunter 11 MLC (Eltern) 37 gesunde Kontrollen	strukturelles MRT des Gehirns (qualitativ ausgewertet: laterale Ventrikel, 3. Ventrikel, frontaler, parietaler und occipitaler Kortex, medial-temporale Strukturen)	<ul style="list-style-type: none"> ■ strukturelle Auffälligkeiten (globales Maß) bei 52% der schizophrenen Patienten, 27% der MLC, 16 % der nicht-obligaten Angehörigen und 11% der Kontrollen ■ bei schizophrenen Patienten signifikant mehr strukturelle Auffälligkeiten allgemein (globales Maß), kortikale Auffälligkeiten, Auffälligkeiten der lateralen Ventrikel sowie des 3. Ventrikels im Vergleich zu gesunden Kontrollen und nicht-obligaten Angehörigen ■ bei MLC signifikant mehr Auffälligkeiten des 3. Ventrikels im Vergleich zu gesunden Kontrollen und nicht-obligaten Angehörigen ■ keine signifikanten Unterschiede zwischen nicht-obligaten Angehörigen und Kontrollen <p>⇒ strukturelle Auffälligkeiten des Gehirns als möglicher Endophänotyp</p>	▶ strukturelle Auffälligkeiten des Gehirns (Erweiterung des 3. Ventrikels)
Sharma et al. 1998	29 schizophrene Patienten (aus 16 multipel affizierten Familien mit unilinearer Transmission) 55 nicht-schizophrene Angehörige ersten Grades darunter 9 MLC (Eltern) 39 gesunde Kontrollen	strukturelles MRT des Gehirns	<ul style="list-style-type: none"> ■ signifikant vergrößerte laterale Ventrikel bei schizophrenen Patienten (beidseitig) und ihren Angehörigen (linksseitig) im Vergleich zu Kontrollen ■ erweiterter lateraler Ventrikel (linksseitig) bei MLC im Vergleich zu Kontrollen und nicht-obligaten Angehörigen ■ bei schizophrenen Patienten verringertes Gesamthirnvolumen, verringertes Volumen des Cerebellums und vergrößerter lateraler Ventrikel linksseitig im Vergleich zu altersgleichen nicht-schizophrenen Geschwistern <p>⇒ Erweiterung der lateralen Ventrikel (v.a. linksseitig) als möglicher Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie</p>	▶ Erweiterung der lateralen Ventrikel

Sharma et al. 1999	29 schizophrene Patienten 55 Angehörige ersten Grades darunter 9 MLC 39 gesunde Kontrollen	strukturelles MRT des Gehirns	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fehlen des normalen Musters zerebraler Asymmetrie in präfrontalen, sensomotorischen und occipitoparietalen Regionen bei schizophrenen Patienten und bei MLC im Vergleich zu Kontrollen ■ bei den anderen Angehörigen Fehlen der normalen Gehirnasymmetrie nur in occipitoparietalen Regionen <p>⇒ Fehlen des normalen Musters zerebraler Asymmetrie als genetischer Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Fehlen des normalen Musters zerebraler Asymmetrie
Chua et al. 2000	27 schizophrene Patienten (mit familiärer Belastung) 53 gesunde Angehörige ersten Grades darunter 11 MLC 35 gesunde Kontrollen	strukturelles MRT des Gehirns (Volumen des Corpus callosum)	<ul style="list-style-type: none"> ■ keine Unterschiede im Volumen des Corpus callosum zwischen schizophrenen Patienten, erstgradig Angehörigen und gesunden Kontrollen ■ keine Unterschiede im Volumen des Corpus callosum zwischen MLC und LLC 	—
Spence et al. 2000	10 schizophrene Patienten 10 "obligate carrier" (Eltern) 10 gesunde Kontrollen	PET während einer lexikalischen Wortflüssigkeits-Aufgabe	<ul style="list-style-type: none"> ■ fehlende Deaktivierung des Praecuneus sowie funktionale Diskonnektivität zwischen dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und dem anterioren cingulären Kortex (ACC) bei schizophrenen Patienten ■ keine signifikanten Unterschiede in den Aktivitätsmustern von obligaten Carriern und gesunden Kontrollen <p>⇒ keine Bestätigung einer fehlenden Deaktivierung des linken superioren temporalen Gyrius (STG) oder einer linksseitigen fronto-temporalen Diskonnektivität als genetische Marker für die Schizophrenie</p>	—
<u>Arbeitsgruppe E.C. Johnstone, Edinburgh</u> (Anzahl untersuchter MLC: max. 6)				
Steel et al. 2002	Geschwister-Tripel aus multipel affizierten Familien: 6 schizophrene Patienten (mit schizophrenem Elternteil) 6 „obligate carrier“ (nicht-psychotische Geschwister des Indexpatienten mit einem erkrankten Kind) 6 „non-carrier“ (nicht-psychotische Geschwister des Indexpatienten ohne erkrankte Kinder)	strukturelles MRT des Gehirns	<ul style="list-style-type: none"> ■ reduziertes Volumen des amygdalohippocampalen Komplexes bei „obligate carrier“ und schizophrenen Indexpatienten im Vergleich zu „non-carrier“ ■ Volumenreduktion des Gesamthirns und kortikaler Strukturen (präfrontal und temporal) nur bei den schizophrenen Patienten <p>⇒ reduziertes Volumen des amygdalohippocampalen Komplexes als genetischer Risikoindikator, reduziertes Volumen des Gesamthirns sowie reduziertes Volumen kortikaler Strukturen mit dem Phänotyp assoziiert</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ reduziertes Volumen des amygdalohippocampalen Komplexes

Arbeitsgruppe M.-O. Krebs, Paris (Anzahl untersuchter MLC: max. 26)

Gourion et al. 2004	61 schizophrene Patienten 76 Eltern darunter 26 MLC 44 gesunde Kontrollen	„Neurological soft signs“ (NNS) und „Minor physical anomalies“ (MPA)	<ul style="list-style-type: none">■ signifikant mehr NSS und MPA bei schizophrenen Patienten und ihren Eltern (MLC und sonstige Eltern) als bei gesunden Kontrollen■ signifikant mehr NNS bei MLC als bei Eltern ohne Sekundärfall in der Familie (Gesamtmaß, Faktor „Motorische Koordination“ und Faktor „Motorische Integration“)■ vom Trend her mehr MPA bei MLC als bei Eltern ohne Sekundärfall in der Familie ⇒ Neurologische „soft signs“ und minimale körperliche Anomalien mit dem genetischen Risiko für die Schizophrenie assoziiert	neurologische „soft signs“ und geringfügige körperliche Anomalien
---------------------	--	---	---	---

MLC = more likely carrier, LLC = less likely carrier, MRT = Magnetresonanztomografie, PET = Positronenemissionstomografie.

Bislang wurde nur eine einzige Studie mit wahrscheinlichen Anlageträgern zur Schizophrenie veröffentlicht, in der neuropsychologische Maße zur Anwendung kamen. Harris et al. (1996) untersuchten Aufmerksamkeits-, Lern- und Gedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten (n = 14), deren Eltern (n = 28), darunter acht MLC, sowie gesunden Kontrollen (n = 18). In den Aufmerksamkeitsfunktionen (aggregierter Index, aI) unterschieden sich die schizophrenen Patienten von den LLC-Eltern, nicht jedoch von den MLC-Eltern. In den Lernfunktionen (aI) unterschieden sie sich von beiden Eltern-Gruppen. In den Gedächtnisfunktionen (aI) wurden keine Normabweichungen gefunden (vgl. Tabelle 1.-10). Harris et al. (1996) sehen ihre Ergebnisse als Hinweis dafür, dass Störungen der Aufmerksamkeit die primäre, genetisch vermittelte Komponente des neuropsychologischen Defizits sei, und dass sich eine sekundäre Störung des Lernens nur bei von der Krankheit betroffenen Personen zeigt. Interessant wäre ein Vergleich der neuropsychologischen Leistungen der MLC-Eltern versus LLC-Eltern sowie ein Vergleich dieser beiden Gruppen mit den gesunden Kontrollprobanden gewesen. Ergebnisse hierzu werden jedoch nicht berichtet.

Tabelle 1.-10 Harris et al. 1996: neuropsychologische Tests und Befunde

Testverfahren	signifikante Unterschiede LLC – Patienten	signifikante Unterschiede MLC – Patienten
Aufmerksamkeit (aI)	X	---
▪ Trail Making Test A	X	---
▪ Trail Making Test B	X	---
▪ Zahlensymboltest [WAIS-R]	X	X
▪ Digit Vigilance (Zeit)	---	---
▪ Digit Vigilance (Fehler)	---	---
▪ Zahlenspanne [WAIS-R] ⁽¹⁾	---	---
Lernen (aI)	X	X
▪ Story Memory Test (Lernen)	---	---
▪ Figure Memory Test (Lernen)	X	---
▪ California Verbal Learning Test (trials 1-5)	---	---
Gedächtnis (aI)	---	---
▪ Story Memory Test (% Verlust)	---	---
▪ Figure Memory Test (% Verlust)	---	---

aI = aggregierter Index, WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised,

X/x = signifikanter Unterschied (p < .05),

⁽¹⁾ = wurde nicht in den aggregierten Index mit aufgenommen.

Eine weitere Veröffentlichung der Arbeitsgruppe um Murray ist in diesem Zusammenhang noch zu erwähnen. Touloupoulou et al. (2005) analysierten Intelligenz- (WAIS-R,

5 Untertests) und Gedächtnisleistungen (WMS, 4 Untertests) von 27 wahrscheinlichen Anlageträgern für Schizophrenie oder Bipolar I Störung. Untersucht wurden die Eltern von Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie oder einer Bipolar I Störung, die noch einen weiteren Angehörigen ersten Grades mit einer der beiden Diagnosen in der Herkunftsfamilie hatten. Der Vergleich mit gesunden Kontrollen ($n = 32$) ergab signifikante Defizite der mutmaßlichen Anlageträger in einem Untertest der WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised), dem Figurenlegen, und in einem Untertest der WMS (Wechsler Memory Scale), der verzögerten Textreproduktion. Die Bewertung dieses Ergebnisses für die Charakterisierung schizophreniespezifischer endophänotypischer Marker ist limitiert a) durch die sehr begrenzte neuropsychologische Testbatterie, b) durch die Zusammenfassung von Anlageträgern für die Schizophrenie und für die Bipolar I Störung ohne Angabe zu möglicherweise differentiellen Normabweichungen dieser Elterngruppen und c) dadurch, dass kein Vergleich der kognitiven Leistungen der familiär belasteten Eltern mit Eltern ohne Sekundärfall in der Familie berichtet wurde.

Eine dem Obligate Carrier-Ansatz verwandte Forschungsstrategie besteht in der Untersuchung der gesunden Parts monozygoter (MZ) versus dizygoter (DZ) diskordanter Zwillinge. Cannon et al. (2000) untersuchten 48 Zwillingspaare diskordant für Schizophrenie (18 MZ, 30 DZ) und 55 parallelisierte Kontroll-Zwillingspaare (28 MZ, 27 DZ) mit einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie. Als mit dem genetischen Load assoziierte Maße zeigten sich das räumliche Arbeitsgedächtnis (vgl. auch Glahn et al. 2003), die geteilte Aufmerksamkeit, Intrusionsfehler beim Abruf einer Wortliste sowie die Reaktionszeit bei der Wahl visueller Zielreize, d.h. in erster Linie präfrontal lokalisierte Funktionen. Auch Pardo et al. (2000) fanden Leistungsdefizite bei den nicht-erkrankten Parts monozygoter ($n = 7$) gegenüber denen dizygoter ($n = 10$) für die Schizophrenie diskordanter Zwillinge in einem frontalen Maß, dem WCST. In einer weiteren Analyse fand die Arbeitsgruppe um Cannon eine signifikante Kopplung und Assoziation zwischen den Leistungen im räumlichen Arbeitsgedächtnis (Visuelle Merkspanne aus der WMS) und einem Marker (D1S2833) auf Chromosom 1q41 bei den schizophren Erkrankten und deren nicht-erkrankten Zwillingspartnern (Gasperoni et al. 2003). Diese und ähnliche Studien zeigen deutlich den Nutzen, den die Identifikation von Endophänotypen für die molekulargenetische Forschung hat.

Zwillingsstudien stellen eine elegante Forschungsstrategie zur Identifikation genetisch assoziierter Aspekte einer Erkrankung dar. Die genetische Übereinstimmung von Erkranktem und „MLC“ beträgt bei monozygoten Zwillingen an die 100%, im OC-Eltern-Fall im Mittel 50%. Ein Nachteil des Zwillings-Ansatzes ist jedoch in der fraglichen Repräsentativität dieser sehr speziellen Konstellation für die Erkrankung Schizophrenie im generellen zu sehen. Der Obligate Carrier-Ansatz hat gegenüber dem Zwillings-Ansatz den Vorteil höherer Repräsentativität. Beim OC-Ansatz besteht des weiteren ein geringeres Risiko für eine in der Folge sich entwickelnde psychotische Erkrankung des „MLC“. Eltern haben das Risikoalter zumeist überschritten; Normabweichungen sind somit nicht auf Prodrome der Erkrankung zurückzuführen. Darüber hinaus bietet der OC-Ansatz Hinweise auf die Art der genetischen Transmission bezüglich der Frage einer unilinearen oder bilinearen Übertragung.

2 METHODE

Im Rahmen des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projektes “Endophänotypen der Schizophrenie” wurden unter der Leitung von PD Dr. M. Wagner an den psychiatrischen Universitätskliniken Bonn und Köln Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung, deren Eltern und parallelisierte gesunde Kontrollprobanden neuropsychologisch, neurophysiologisch und psychopathologisch untersucht.

Der Schwerpunkt der Rekrutierung lag auf eher wahrscheinlichen (MLC) und weniger wahrscheinlichen (LLC) Anlageträgern, d.h. Elternteilen eines schizophren erkrankten Kindes mit bzw. ohne Sekundärfälle in der Herkunftsfamilie. Studien mit diesen Elterngruppen sind, wie bereits ausgeführt, hoch informativ, bisher jedoch nur selten und mit nur geringen Fallzahlen durchgeführt worden (vgl. 1.2.3).

Die vorliegende Arbeit berichtet die neuropsychologischen Befunde des Bonner Zentrums.

2.1 Zielsetzung und Hypothesen

Ziel der Untersuchung ist die Identifikation und Charakterisierung genetisch determinierter neuropsychologischer Endophänotypen der Schizophrenie.

Der hierzu gewählte methodische Ansatz sieht die systematische Untersuchung von Eltern schizophrener Erkrankter vor, die a) aufgrund ihres Alters ein nur noch geringes Erkrankungsrisiko aufweisen und b) aufgrund ihrer familiären Position vermutlich in unterschiedlich hohem Maße Träger krankheitsassoziierter Gene sind.

Folgende Hypothesen sollen überprüft werden:

1. Schizophrene Patienten weisen im Mittel Leistungsbeeinträchtigungen in zahlreichen neuropsychologischen Testverfahren zur Erfassung unterschiedlicher Funktionsbereiche auf (vgl. Vorbefunde 1.2.1).

2. Eltern schizophrener Patienten ohne eine Lebenszeitdiagnose einer psychotischen Störung weisen im Mittel Leistungsbeeinträchtigungen in verschiedenen neuropsychologischen Parametern aus unterschiedlichen Funktionsbereichen auf (2.a). Die Defizite sind geringer ausgeprägt als die bei schizophrenen Patienten gefundenen Beeinträchtigungen (2.b) (vgl. Vorbefunde 1.2.2).
3. Eltern schizophrener Patienten, die aufgrund ihrer durch eine sorgfältig erhobene Familienanamnese ermittelte familiäre Position als wahrscheinliche Anlageträger (MLC) oder als weniger wahrscheinliche Anlageträger (LLC) identifiziert wurden, unterscheiden sich voneinander (3.a) und von parallelisierten Kontrolleltern mit „leerer“ Familienanamnese (3.b) im Mittel in ihren Leistungen in verschiedenen neuropsychologischen Variablen zur Erfassung unterschiedlicher Funktionsbereiche.

Explorativ wird geprüft:

4. Ob die Mütter schizophrener Erkrankter im Mittel ausgeprägtere neuropsychologische Defizite aufweisen als die Väter schizophrener Erkrankter („Schwellenhypothese“, vgl. Kremen et al. 1997, Faraone et al. 1999, 2000).
5. Ob ein Zusammenhang besteht zwischen den unter Hypothese 2.a zu prüfenden neuropsychologischen Normabweichungen bei den Eltern schizophrener Patienten und schizophrenierelevanten Persönlichkeitsmerkmalen.

2.2 Beschreibung der Untersuchungsstichproben

Insgesamt wurden 160 Probanden neuropsychologisch untersucht: 25 schizophrene Patienten, 55 Eltern schizophrener Erkrankter, darunter 13 MLC und 11 LLC, und 80 gesunde Kontrollprobanden.

2.2.1 Patienten-Stichprobe

25 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie (nach DSM-IV) wurden in die Studie eingeschlossen. Alle untersuchten Patienten wiesen eine Schizophrenie vom paranoiden Typus [295.30] auf. Die Gruppe umfasste stationäre Patienten der psychiatrischen Universitätsklinik Bonn und der Rheinischen Kliniken Bonn, teilstationäre Patienten der Tagesklinik der Universität Bonn und nicht-stationäre Patienten, die über Angehörigengruppen aus der Region um Bonn rekrutiert wurden. Der Zustand der Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung stabil.

Folgende Einschlusskriterien wurden zugrunde gelegt:

1. Diagnose einer Schizophrenie nach DSM-IV (vgl. 1.1) erfasst mit SKID (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Wittchen et al. 1997).
2. Keine weiteren medizinischen Erkrankungen oder Schädigungen, die Einfluss auf neuropsychologische Funktionen haben könnten.
3. Keine Alkohol- oder Drogenabhängigkeit (lifetime), kein Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 6 Monaten.
4. Zumutbarkeit einer etwa zwei- bis dreistündigen neuropsychologischen Untersuchung.
5. Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung.

Die Patienten-Stichprobe bestand aus 17 Männern und 8 Frauen, das mittlere Alter lag bei 30,0 Jahren (Range: 17-45 Jahre) und die mittlere Schulbildung bei 12,0 Jahren (Range: 9-13 Jahre) (siehe Tabelle 2.-6, Seite 50). Der prämorbid Intelligenzquotient (IQ), erfasst mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B), betrug im Mittel 105,5 ($\pm 10,3$ SD; Range: 86-124). Der MWT-B (Lehrl 1989) ermöglicht eine Abschätzung des prämorbid oder auch präexpositionellen allgemeinen Intelligenzniveaus einer Person. Er ist weitgehend störungsunabhängig. Der MWT-B erfasst die erfahrungsabhängige, sogenannte kristallisierte Intelligenz.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielten alle Patienten eine antipsychotische psychopharmakologische Behandlung. 18 der 25 Patienten wurden mit einem Neuroleptikum, 7 mit einer Kombination von zwei Neuroleptika behandelt. Zusätzlich zur antipsychotischen Medikation bekamen 13 der 25 Patienten (10 der 18 Patienten mit einem und 3 der 7 Patienten mit zwei Neuroleptika) eine psychopharmakologische Begleittherapie mit einem Antidepressivum (8 Patienten), einem Stimmungsstabilisator (4 Patienten) und/oder bei Bedarf einem Tranquilizer (4 Patienten). Tabelle 2.-1 gibt einen Überblick über die Medikation der untersuchten Patienten.

Tabelle 2.-1 Psychopharmakologische Medikation der Patienten

Medikamente		n
Neuroleptika		
Amisulprid	Solian®	8
Olanzapin	Zyprexa®	6
Clozapin	Leponex®	6
Risperidon	Risperdal®	5
Quetiapin	Seroquel®	2
Chlorprothixen	Truxal®	2
Ziprasidon	Zeldox®	1
Flupentixol	Fluanxol®	1
Perazin	Taxilan®	1
Antidepressiva		
Citalopram	Cipramil®	4
Fluvoxamin	Fevarin®	1
Mirtazapin	Remergil®	1
Paroxetin	Seroxat®	1
Reboxetin	Edronax®	1
Stimmungsstabilisatoren		
Carbamazepin	Tegretal®	2
Lithiumsalze	Quilonum®	2
Tranquilizer (bei Bedarf)		
Lorazepam	Tavor®	3
Diazepam	Diazepam STADA®	1

2.2.2 Eltern-Stichprobe

Es wurden insgesamt 55 Eltern schizophrener Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese wurden über die genannten Kliniken (nach schriftlicher Einverständniserklärung

der Patienten zu einer Kontaktaufnahme mit ihren Eltern) sowie über Angehörigengruppen aus der Region um Bonn rekrutiert.

Für die Eltern galten folgende Einschlusskriterien:

1. Ein biologisches Kind mit der Diagnose einer Schizophrenie nach DSM-IV (lifetime).
2. Keine Diagnose einer psychotischen Störung nach DSM-IV (lifetime) erfasst über SKID.
3. Alter über 40 Jahre.
4. Keine Alkohol- oder Drogenabhängigkeit (lifetime), kein Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 6 Monaten.
5. Keine Verletzungen oder Erkrankungen des ZNS (lifetime).
6. Keine Bewusstlosigkeit länger als 5 Minuten.
7. Keine medizinische Erkrankung oder Schädigung, die Einfluss auf neuropsychologische Funktionen haben könnte.
8. Keine Einnahme von Psychopharmaka oder anderen Medikamenten mit zentralnervösem Einfluss.
9. Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung.

Die Eltern-Stichprobe bestand aus 25 Vätern und 30 Müttern schizophrener Erkrankter, das mittlere Alter lag bei 59,6 Jahren (Range: 43-80 Jahre) und die mittlere Bildung (Schul- und Berufsbildung) bei 14,6 Jahren (Range: 8-20 Jahre) (siehe Tabelle 2.-7, Seite 51). Der bildungsabhängige IQ (MWT-B) betrug im Mittel 112,0 (\pm 12,4 SD; Range: 86-136).

13 der insgesamt 55 Eltern wurden als wahrscheinliche Anlageträger (MLC) identifiziert. Als MLC gelten hier Elternteile eines schizophren erkrankten Kindes, die neben dem Indexfall noch einen weiteren biologischen Angehörigen ersten, zweiten oder dritten Grades mit einer Lebenszeitdiagnose einer psychotischen Störung in der Herkunftsfamilie haben (nach DSM-IV, erhoben über SKID oder FISC (Family Informant

Schedule and Criteria, Mannuzza et al. 1985)). Ein MLC ist z.B. die nicht-erkrankte Mutter eines schizophrenen Kindes, deren eigene Mutter ebenfalls an einer Schizophrenie erkrankt ist (vgl. Abbildung 2.-1). Bei dieser Person kann auf Grund der familiären Position von einem hohen genetisch vermittelten Risiko ausgegangen werden. Bei zehn der 13 als MLC klassifizierten Elternteile war ein weiterer Angehöriger ersten Grades an einer psychotischen Störung erkrankt, bei einem Elternteil ein weiterer Angehöriger zweiten Grades und bei zweien ein weiterer Angehöriger dritten Grades. Bei sieben dieser Fälle wurde eine Schizophrenie diagnostiziert, bei dreien eine Wahnhafte Störung, bei zwei eine Schizophreniforme Störung und bei einem eine Nicht Näher Bezeichnete Psychotische Störung (nach DSM-IV). Die demographischen Variablen der MLC-Gruppe sind der Tabelle 2.-8 (Seite 51) zu entnehmen.

11 der 55 Eltern waren weniger wahrscheinliche Anlageträger (LLC). Definiert sind diese als die Partner eines MLC. Bei ihnen liegt bis auf den Indexpatienten kein weiterer psychotischer Fall ersten, zweiten oder dritten Grades in der Familie vor (vgl. Abbildung 2.-1). Tabelle 2.-8 (Seite 51) enthält die demographischen Variablen auch dieser Gruppe.

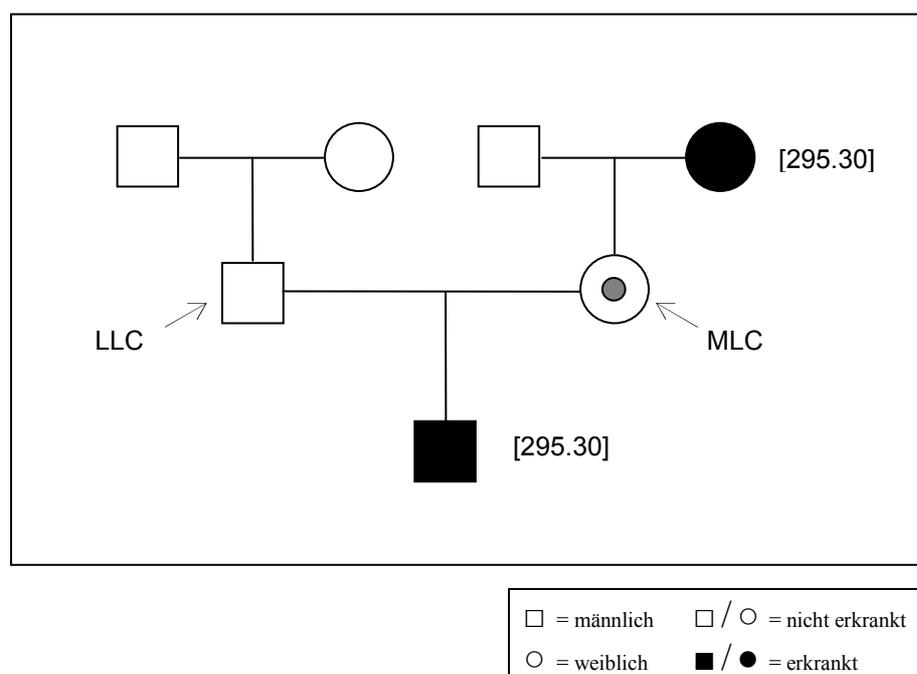


Abbildung 2.-1 Beispiel für einen MLC/LLC- Stammbaum.

Aktuell wiesen sechs der insgesamt 55 Eltern (darunter zwei MLC-Eltern und zwei LLC-Eltern) eine Angststörung (Spezifische Phobie, Soziale Phobie oder Zwangsstörung) nach DSM-IV (erhoben mit SKID-I) auf. Sieben Eltern (darunter ein MLC und ein LLC) hatten eine Achse-II-Störung (Vermeidend-Selbstunsichere Persönlichkeitsstörung, Zwanghafte Persönlichkeitsstörung, Paranoide Persönlichkeitsstörung oder Schizoide Persönlichkeitsstörung; erhoben mit SKID-II). Die Tabellen 2.-2 und 2.-3 geben eine detaillierte Übersicht über die aktuellen und die lifetime Diagnosen der Eltern-Gruppen.

Tabelle 2.-2 Aktuelle Diagnosen der Elterngruppen

Diagnosen (DSM-IV), aktuell	Eltern n = 55	MLC n = 13	LLC n = 11
Achse I: Psychische Störungen			
Spezifische Phobie	4	1	1
Soziale Phobie	1		1
Zwangsstörung	1	1	
Achse II: Persönlichkeitsstörungen			
Vermeidend-Selbstunsichere PS	1		
Zwanghafte PS	4	1	
Paranoide PS	1		1
Schizoide PS	1		

Anzahl Pbn mit mind. einer Achse-I Diagnose	6	2	2
Anzahl Pbn mit mind. einer Achse-II Diagnose	7	1	1
Anzahl Pbn mit mind. einer Diagnose (Achse-I und/oder Achse-II)	13	3	3

Tabelle 2.-3 Lifetime Diagnosen der Elterngruppen

Diagnosen (DSM-IV), lifetime	Eltern n = 55	MLC n = 13	LLC n = 11
Achse I: Psychische Störungen			
Major Depression	13	5	4
Spezifische Phobie	4	1	1
Soziale Phobie	1		1
Zwangsstörung	1	1	
Panikstörung	2	1	1
Alkoholmissbrauch	1		
Achse II: Persönlichkeitsstörungen			
Vermeidend-Selbstunsichere PS	1		
Zwanghafte PS	4	1	
Paranoide PS	1		1
Schizoide PS	1		

Anzahl Pbn mit mind. einer Achse-I Diagnose	19	6	6
Anzahl Pbn mit mind. einer Achse-II Diagnose	7	1	1
Anzahl Pbn mit mind. einer Diagnose (Achse-I und/oder Achse-II)	23	7	6

Vier Elternteile (drei MLC-Eltern und ein weiteres Elternteil) nahmen entgegen den Einschlusskriterien ein Antidepressivum ein (Fluvoxamin/ Fevarin®, Trimipramin/ Stangyl®, Amitriptylinoxid/ Equibrin®, Venlafaxin/ Trevilor®).

2.2.3 Kontroll-Stichproben

80 Kontrollprobanden aus der Allgemeinbevölkerung wurden in die Studie eingeschlossen. Parallelisierungskriterien waren das Alter, das Geschlecht und die Bildung in Jahren (vgl. Tabellen 2.-6 bis 2.-8).

Die Kontrollgruppe für die Indexpatienten (Kontrollgruppe I, KG^I) umfasste 25 Probanden, die Vergleichsgruppe für die Eltern (Kontrollgruppe II, KG^{II}) 55 Probanden. Die Kontrollen wurden über per Zufall zusammengestellte Adresslisten des Einwohnermeldeamtes der Stadt Bonn, über Aushänge in öffentlichen Einrichtungen und über den Kontakt zu verschiedenen Institutionen und Vereinen der Region um Bonn rekrutiert. Als Einschlusskriterien galten dieselben wie bei den Eltern schizophrener Erkrankter, ausschließlich des gruppenspezifischen Kriteriums 1. (ein Kind mit der Diagnose einer

Schizophrenie); das Alters-Kriterium 3. (Alter über 40 Jahre) galt ferner nur für die Kontrollgruppe II. Zusätzlich mussten die Kontrollprobanden folgendes Kriterium erfüllen:

10. Keine Diagnose einer psychotischen Störung nach DSM-IV (lifetime) in der Familie (bis zum dritten Verwandtschaftsgrad) (erhoben über FISC).

Andere psychische Erkrankungen in der Familie und bei den Kontrollprobanden selbst waren kein Ausschlusskriterium. Es sollte so die Auswahl einer supernormalen Kontrollgruppe vermieden werden. Vergleiche mit einer besonders gesunden Kontrollgruppe könnten zu falsch-positiven Unterschieden zwischen der Risikogruppe und der Kontrollgruppe führen.

Die Kontrollgruppe I bestand aus 16 Männern und 9 Frauen, das mittlere Alter lag bei 30,1 Jahren (Range: 17-45 Jahre) und die mittlere Schulbildung bei 12,3 Jahren (Range 9-13 Jahre) (siehe Tabelle 2.-6, Seite 50). Der bildungsabhängige IQ betrug im Mittel 113,6 ($\pm 11,7$ SD; Range: 85-136). Bei den Patienten und den Kontrollen I wurde als Parallelisierungsvariable die Schulbildung und nicht wie bei den Eltern und den Kontrollen II die Schul- und Berufsbildung berücksichtigt, da die Erkrankung Schizophrenie und die damit verbundenen Klinikaufenthalte häufig eine dem prämorbidem Niveau entsprechende Berufsausbildung erschweren oder unmöglich machen.

Die Kontrollgruppe II bestand aus 21 Männern und 34 Frauen, das mittlere Alter lag bei 60,3 Jahren (Range: 40-85 Jahre) und die mittlere Bildung (Schul- und Berufsbildung) bei 14,2 Jahren (Range: 9-20 Jahre) (siehe Tabelle 2.-7, Seite 51). Der bildungsabhängige IQ betrug im Mittel 113,5 ($\pm 10,3$ SD; Range: 95-136).

Für den Vergleich der MLC und LLC aus der Elternstichprobe mit Kontrollprobanden aus der Allgemeinbevölkerung wurde eine sorgfältig parallelisierte Untergruppe der Kontrollstichprobe II erstellt (Kontrollgruppe III, KG^{III}). Als Parallelisierungsvariablen wurden hier das Alter, das Geschlecht, die Bildung (Schul- und Berufsbildung) und der bildungsabhängige Intelligenzquotient (MWT-B) zugrunde gelegt (vgl. Tabelle 2.-8,

Seite 51). Die Kontrollgruppe III bestand aus 20 Probanden; die demographischen Variablen sind der Tabelle 2.-8 (Seite 51) zu entnehmen.

Aktuell wiesen fünf Probanden der Kontrollgruppe I und vier der Kontrollgruppe II (darunter drei der Kontrollgruppe III) eine Angststörung (Spezifische Phobie, Soziale Phobie oder Panikstörung) nach DSM-IV auf (erhoben über SKID-I). Eine Probandin der Kontrollgruppe I hatte ferner eine Essstörung (Bulimia Nervosa) (erhoben über SKID-I).

Drei Probanden der Kontrollgruppe II (darunter einer aus Kontrollgruppe III) erfüllten die Kriterien für eine Zwanghafte Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV (erhoben über SKID-II).

Eine genaue Auflistung der aktuellen sowie der lifetime Diagnosen der Kontrollgruppen sind den Tabellen 2.-4 und 2.-5 zu entnehmen.

Tabelle 2.-4 Aktuelle Diagnosen der Kontrollgruppen

Diagnosen (DSM-IV), aktuell	KG ^I n = 25	KG ^{II} n = 55	KG ^{III} n = 20
Achse I: Psychische Störungen			
Spezifische Phobie	4	2	2
Soziale Phobie	1	1	
Panikstörung		1	1
Bulimia Nervosa	1		
Achse II: Persönlichkeitsstörungen			
Zwanghafte PS		3	1

Anzahl Pbn mit mind. einer Achse-I Diagnose	5	4	3
Anzahl Pbn mit mind. einer Achse-II Diagnose	0	3	1
Anzahl Pbn mit mind. einer Diagnose (Achse-I und/oder Achse-II)	5	7	4

Tabelle 2.-5 Lifetime Diagnosen der Kontrollgruppen

Diagnosen (DSM-IV), lifetime	KG^I n = 25	KG^{II} n = 55	KG^{III} n = 20
Achse I: Psychische Störungen			
Major Depression	2	6	2
Spezifische Phobie	4	5	3
Soziale Phobie	4	1	
Panikstörung	1	1	1
Alkoholmissbrauch	2	1	
Medikamentenmissbrauch	1		
Anorexia Nervosa	1		
Bulimia Nervosa	1		
Achse II: Persönlichkeitsstörungen			
Zwanghafte PS		3	1

Anzahl Pbn mit mind. einer Achse-I Diagnose	9	11	4
Anzahl Pbn mit mind. einer Achse-II Diagnose	0	3	1
Anzahl Pbn mit mind. einer Diagnose (Achse-I und/oder Achse-II)	9	14	5

Eine Probandin der Kontrollgruppe II nahm entgegen den Einschlusskriterien bei Bedarf zur Nacht einen Tranquilizer (Oxazepam/ Adumbran®) ein.

Die Tabellen 2.-6 bis 2.-8 geben eine Übersicht über die demographischen Merkmale der Untersuchungsgruppen. Zwischen den jeweils zu vergleichenden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede in den Parallelisierungsvariablen.

Tabelle 2.-6 Demographische Charakteristika der schizophrenen Patienten und der parallelisierten gesunden Kontrollen I (KG^I)

	Patienten M(±SD) [Range]	KG^I M(±SD) [Range]	Patienten vs. KG^I p
Anzahl (n)	25	25	
Geschlecht (m:w)	17 : 8	16 : 9	1.000 ⁽¹⁾
Alter (Jahre)	30,0 (±7,9) [17-45]	30,1 (±6,4) [17-45]	.938 ⁽²⁾
Schulbildung (Jahre)	12,0 (±1,3) [9-13]	12,3 (±1,2) [9-13]	.378 ⁽²⁾

⁽¹⁾ = Fisher Test, ⁽²⁾ = t-Test

Tabelle 2.-7 Demographische Charakteristika der Eltern schizophrener Patienten und der parallelisierten gesunden Kontrollen II (KG^{II})

	Eltern M(±SD) [Range]	KG^{II} M(±SD) [Range]	Eltern vs. KG^{II} p
Anzahl (n)	55	55	
Geschlecht (m:w)	25 : 30	21 : 34	.562 ⁽¹⁾
Alter (Jahre)	59,6 (±9,9) [43-80]	60,3 (±10,7) [40-85]	.704 ⁽²⁾
Bildung (Jahre)	14,6 (±3,3) [8-20]	14,2 (±2,9) [9-20]	.505 ⁽²⁾

⁽¹⁾ = Fisher Test, ⁽²⁾ = t-Test**Tabelle 2.-8** Demographische Charakteristika der MLC, der LLC und der parallelisierten gesunden Kontrollen III (KG^{III})

	MLC M(±SD) [Range]	LLC M(±SD) [Range]	KG^{III} M(±SD) [Range]	MLC vs. KG^{III} p	LLC vs. KG^{III} p	MLC vs. LLC p
Anzahl (n)	13	11	20			
Geschlecht (m:w)	5 : 8	5 : 6	9 : 11	1.000 ⁽¹⁾	1.000 ⁽¹⁾	1.000 ⁽¹⁾
Alter (Jahre)	59,4 (±10,6) [43-74]	58,7 (±11,6) [44-75]	59,8 (±11,7) [43-78]	.919 ⁽²⁾	.809 ⁽²⁾	.886 ⁽²⁾
Bildung (Jahre)	15,7 (±3,2) [11-20]	16,9 (±2,6) [12-20]	16,1 (±2,7) [11-20]	.696 ⁽²⁾	.424 ⁽²⁾	.328 ⁽²⁾
Bildungsabhängiger IQ (MWT-B)	114,7 (±14,5) [93-136]	118,4 (±9,8) [100-130]	118,7 (±11,7) [95-136]	.388 ⁽²⁾	.936 ⁽²⁾	.483 ⁽²⁾

⁽¹⁾ = Fisher Test, ⁽²⁾ = t-Test

2.3 Neuropsychologische Verfahren

Es wurde eine umfangreiche neuropsychologische Testbatterie durchgeführt. Untersucht wurden Aufmerksamkeitsfunktionen, Lern- und Gedächtnisfunktionen, exekutive inklusive Arbeitsgedächtnisfunktionen und neuromotorische Auffälligkeiten. Eingesetzt wurden in erster Linie Verfahren, die sich in der Schizophrenieforschung bereits als

sensitiv erwiesen haben. Tabelle 2.-9 gibt einen Überblick über die neuropsychologischen Tests und die erfassten Funktionen.

Tabelle 2.-9 Neuropsychologische Testverfahren und erfasste Funktionen im Überblick

Neuropsychologische Testverfahren		Neuropsychologische Funktionen
Aufmerksamkeit		
■ Continuous Performance Test, Identical-Pairs-Version	CPT-IP	Daueraufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis
■ Zahlen-Symbol-Test (HAWIE-R)	ZST	Aufmerksamkeit, visuomotorische Geschwindigkeit
■ Trail Making Test A/B	TMT A/B	visuomotorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis
Gedächtnis		
■ Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	VLMT	verbales Gedächtnis, verbale Lernfähigkeit
■ Zahlenspanne (HAWIE-R)		verbale Kurzzeitgedächtnis-Kapazität
■ Rey Complex Figure Test	RCFT	visuelles Gedächtnis; visuoräumlich-konstruktive Funktionen (s.u.)
■ Abruf Zahlen-Symbol-Test		unmittelbares visuelles Gedächtnis
Exekutive Funktionen		
■ Wisconsin Card Sorting Test, 64-Karten-Version	WCST-64	Regelabstraktion, Problemlösen, kognitive Flexibilität
■ Wortflüssigkeit, lexikalisch (S/A/B/N)		sprachliche Flexibilität
■ Wortflüssigkeit, semantisch (Supermarktaufgabe)		sprachliche Flexibilität
■ Kopie Rey Complex Figure Test		visuoräumlich-konstruktive Funktionen
■ Buchstaben-Zahlen-Test	BZT	verbales Arbeitsgedächtnis
■ Self-Ordered Pointing Task	SOPT	objektbezogenes Arbeitsgedächtnis, strategisches Vorgehen
Neuromotorik		
■ Bilaterale Diadochokinese (SMS)		neurologische "soft signs"
■ Oseretzki-Test (SMS)		neurologische "soft signs"

HAWIE-R = Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991 (Tewes 1991), SMS = Subtle Motor Signs Scale (Jahn et al., unveröffentlicht).

2.3.1 Verfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeitsfunktionen

Continuous Performance Test, Identical Pairs Version (CPT-IP)

Zur Erfassung der Vigilanz wurde der CPT in der im Vergleich zu anderen Varianten kognitiv anspruchsvolleren „Identical-Pairs“-Version (Cornblatt et al. 1988) eingesetzt.

Durchgeführt wurden die beiden Standardbedingungen C-1 (verbale Aufmerksamkeit) und C-2 (nonverbale Aufmerksamkeit). Hier werden in rascher Abfolge vierstellige Zahlen (C-1) bzw. geometrische Muster (C-2) auf einem Monitor präsentiert. Beide Bedingungen sind gleich schwer und somit direkt vergleichbar. Jeder Block umfasst 150 Stimuli, wobei pro Sekunde ein Stimulus für 50 ms erscheint. Aufgabe des Probanden ist es, auf „identische Paare“, d.h. auf zwei unmittelbar aufeinander folgende gleiche Reize (Zahlen bzw. Muster) mit dem Loslassen der Maustaste zu reagieren. Diese sukzessive Diskriminanzvigilanzaufgabe erfordert die Aufrechterhaltung der gerichteten Aufmerksamkeit sowie zusätzlich eine Arbeitsgedächtniskomponente.

Jeweils 30 der 150 Stimuli, d.h. 20% sind Zielreize (target trials); sie sind identisch mit dem vorangehenden Reiz. Reaktionen auf diese Zielreize werden als Richtige (correct detections/ hits) gewertet. Weitere 30 Stimuli sind Fangreize (catch trials), die dem vorangehenden Reiz sehr ähnlich, aber nicht mit diesem identisch sind; Reaktionen auf diese Reize sind Fehler vom Typ „falsch Positive“ (false alarms). Die verbleibenden 90 Stimuli sind Füllreize (fillers); sie sind den vorangehenden Reizen unähnlich; Reaktionen auf sie sind Fehler vom Typ „Zufallsfehler“ (random errors).

Der Continuous Performance Test gehört in der Schizophrenieforschung zu den bedeutendsten Verfahren zur Erfassung von Auffälligkeiten in der Daueraufmerksamkeit; derzeit wird er als möglicher neuropsychologischer Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie diskutiert (Cornblatt und Malhotra 2001, Chen und Faraone 2000, Suslow und Arolt 1996).

Sowohl bei schizophrenen Patienten (Cornblatt et al. 1997, 1989) als auch bei deren Angehörigen (Appels et al. 2003, Laurent et al. 2000a, 1999, Franke et al. 1994) wurden Normabweichungen im CPT-IP gefunden.

Als relevante Auswertungsvariable wurde der über beide Bedingungen gemittelte Deprime-Parameter (d') bestimmt, ein die korrekten Antworten und die falschen Alarme berücksichtigendes Sensitivitätsmaß nach der Signal-Entdeckungs-Theorie.

Zahlen-Symbol-Test (ZST)

Beim Zahlen-Symbol-Test (ZST), einem Untertest des HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991, Tewes 1991), hat der Proband die Aufgabe, gemäß einer festen Vorgabe möglichst schnell bestimmte Zeichen zu Ziffern zu

übertragen (z.B. \perp zu 2, \wedge zu 7). Gezählt wird die Anzahl aller richtiger Zuweisungen in 90 Sekunden. Der ZST ist ein Maß für Aufmerksamkeitsfunktionen; er erfordert aber auch visuomotorische Geschwindigkeit.

Bei schizophrenen Patienten wurden Defizite in diesem Test gefunden (Pukrop et al. 2003, Mohamed et al. 1999). Laurent et al. (2001, 2000b) berichten Normabweichungen auch bei Angehörigen ersten Grades.

Als relevante Auswertungsvariable wurde die Summe aller Richtiger erfasst. Zusätzlich wurde der Proband gebeten, im Anschluss an die Aufgabe möglichst viele Zahlen-Symbol-Kombinationen aus dem Gedächtnis frei abzurufen. Die Anzahl aller richtig reproduzierter Kombinationen wurde als Maß für das unmittelbare visuelle Gedächtnis erhoben (s.u.).

Trail Making Test (TMT)

Der Trail Making Test (TMT, Reitan 1979) – zu deutsch Pfadfindertest – besteht aus zwei Teilen A und B. Beim TMT A sollen die Zahlen 1-25 der Reihe nach (also 1-2-3-4-...) möglichst schnell mit einem Stift verbunden werden, beim TMT B sollen die Zahlen 1-13 und die Buchstaben A-L in wechselnder Folge der Reihe nach verbunden werden (also: 1-A-2-B-3-C...). Gemessen wird die Zeit, die der Proband benötigt.

Der TMT erfasst visuell-perzeptive Verarbeitungsgeschwindigkeit, motorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit und kognitive Flexibilität (Spreen und Strauss 1998).

Normabweichungen im TMT wurden sowohl bei schizophrenen Patienten (Wolwer et al. 2003, Laurent et al. 2000b, 2000c) als auch bei Angehörigen (Laurent et al. 2000b, 2000c, Keefe et al. 1994, Franke et al. 1993a) berichtet.

Als relevante Auswertungsvariablen wurden die benötigte Zeit für Teil A und für Teil B erhoben.

2.3.2 Verfahren zur Erfassung von Gedächtnisfunktionen

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Beim Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT, Helmstaedter et al. 2001) handelt es sich um eine Übersetzung und Weiterentwicklung des Auditory Verbal Learning Tests (AVLT, Rey 1958). Der VLMT ist ein Test zum seriellen Listenlernen mit nachfolgender Distraction, Abruf nach Distraction und nach 30minütiger Verzögerung sowie anschließendem Wiedererkennungsdurchgang. Mit dem VLMT können unterschiedliche Parameter des deklarativen episodischen Verbalgedächtnisses wie die Supraspanne, die Lernleistung, die langfristige Enkodierungs- bzw. Abrufleistung und die Wiedererkennungsleistung erfasst werden.

Defizite im VLMT beziehungsweise im AVLT sind bei schizophrenen Patienten (Moritz et al. 2001, Mohamed et al. 1999, Schmand et al. 1992), vereinzelt auch bei Angehörigen schizophrener Patienten (Krabbendam et al. 2001, Byrne et al. 1999) berichtet worden.

In Anlehnung an das Manual von Helmstaedter et al. (2001) wurden folgende Leistungsscores berechnet:

- die Supraspanne (Dg1): Reproduktionsleistung nach dem ersten Lerndurchgang der Lernliste,
- die Gesamtlernleistung (\sum Dg1-5): Summe richtiger Reproduktionen über alle fünf Lerndurchgänge,
- die Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung (Dg7): richtige Reproduktionen der Lernliste nach 30minütiger Verzögerung (ohne nochmalige Darbietung), und
- die korrigierte Wiedererkennungsleistung (W-F): Anzahl der aus der Lernliste wiedererkannten Wörter abzüglich der bei der Wiedererkennung verzeichneten Fehler.

Zahlenspanne

Erfasst wurden die Zahlenspanne vorwärts und rückwärts mit dem Untertest „Zahlenachsprechen“ des HAWIE-R (Tewes 1991). Der Proband hat hier die Aufgabe, ihm

genannte Folgen von 3-9 bzw. 2-8 Ziffern vorwärts bzw. rückwärts nachzusprechen. Die Zahlenspanne ist ein Maß für das verbale Kurzzeitgedächtnis.

Befunde zur Zahlenspanne bei schizophrenen Patienten (Silver et al. 2003, Reischies und Mentzel 2001, Mirsky et al. 1995) und ihren Angehörigen (Appels et al. 2003, Conklin et al. 2000, Laurent et al. 1999, Kremen et al. 1998, Harris et al. 1996) ergeben derzeit ein eher widersprüchliches Bild.

Bestimmt wurde der Gesamtsummenwert (maximal: 28).

Rey Complex Figure Test (RCFT)

Zur Erfassung des visuellen Gedächtnisses sowie visuell-räumlich-konstruktiver Fähigkeiten (s.u.) wurde der Rey Complex Figure Test (RCFT) in der Version nach Meyers und Meyers (1995) eingesetzt. Ursprünglich entwickelt wurde dieser Test von Rey im Jahre 1941. Durchgeführt wurden die Kopie der Figur sowie der verzögerte freie Abruf nach 30 Minuten.

Die Rey Figur ist bislang nur in wenigen Schizophrenie-Studien zur Anwendung gekommen. Seidman et al. (2003) konnten beispielsweise bei schizophrenen Patienten Normabweichungen bei der Kopie, beim Abruf und beim Wiedererkennen der Figur nachweisen. Befunde zu Angehörigen schizophrener Erkrankter sind bisher nicht publiziert worden.

Erhoben wurde die Anzahl erreichter Punkte bei der Kopie und beim verzögerten Abruf (jeweils maximal: 36).

Abruf Zahlen-Symbol-Test

siehe Zahlen-Symbol-Test (ZST) (Abschnitt 2.3.1, Seite 53)

2.3.3 Verfahren zur Erfassung exekutiver Funktionen

Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64)

Der WCST, hier in der gekürzten 64-Karten-Version (WCST-64, Kongs et al. 2000) eingesetzt, ist 1948 von Berg als ein Maß für die Fähigkeit, abstrakt zu denken, strategisch zu planen, Konzepte zu bilden und flexibel zu verändern, entwickelt worden. Er

erfasst vor allem frontale Funktionen. Der Test besteht aus vier Zielkarten mit Objekten unterschiedlicher Farbe, Form und Anzahl (vier blaue Kreise, drei gelbe Kreuze, zwei grüne Sterne und ein rotes Dreieck). Der Proband hat die Aufgabe, 64 Antwortkarten je einer der vier Zielkarten zuzuordnen. Nach jeder Zuordnung erfolgt eine Rückmeldung über deren Korrektheit. Als korrekt gilt eine Zuordnung nach der aktuell relevanten Regel (Farbe, Form oder Anzahl), die nach jeweils zehn Richtigen in Folge gewechselt wird.

Der Wisconsin Card Sorting Test gehört zu den neuropsychologischen Maßen, die in der Schizophrenieforschung die bei weitem meiste Aufmerksamkeit erhalten haben. WCST-Defizite bei schizophrenen Patienten sind wiederholt publiziert worden (Laurent et al. 2001, Parellada et al. 2000, Bustini et al. 1999, Seidman et al. 1997, 1991, Scarone et al. 1993). Die Befundlage bei Angehörigen schizophrener Patienten ist widersprüchlich; einige Autoren berichten auch hier von Normabweichungen im WCST (Wolf et al. 2002, Rybakowski und Borkowska 2002, Egan et al. 2001a, Franke et al. 1993a).

Als relevante Auswertungsvariablen wurden in Anlehnung an Faraone et al. (2000) die Anzahl vollständiger Kategorien und die Anzahl perseverativer Antworten bestimmt.

Wortflüssigkeit (Verbal Fluency, Word Fluency)

Durchgeführt wurde eine formal-lexikalische/ phonetische (= Letter Fluency) und eine semantische/ kategoriale (= Category Fluency) Wortflüssigkeitsaufgabe. Die formal-lexikalische Aufgabe bestand darin, zu den Anfangsbuchstaben S, A, B und N jeweils eine Minute möglichst viele verschiedene deutschsprachige Wörter zu generieren ohne die Nennung von Eigennamen oder Wörtern mit gleichem Wortstamm, die semantische Aufgabe darin, eine Minute lang möglichst viele Dinge aus dem Supermarkt zu benennen.

Erfasst werden vor allem präfrontale Anteile (Spreen und Strauss 1998, Lezak 1995); eine Mitbeteiligung temporaler Anteile wird diskutiert.

Bei schizophrenen Patienten (Elvevag et al. 2002, Reischies und Mentzel 2001, Chen et al. 2000, Franke et al. 1993b) und bei Angehörigen (Dollfus et al. 2002, Laurent et al. 1999, Keefe et al. 1994) wurden Defizite der verbalen Flüssigkeit gefunden.

Als relevante Auswertungsvariable wurde bei beiden Aufgaben die Gesamtzahl aller korrekter Antworten (= Summe aller generierter Wörter abzüglich fehlerhafter Nennungen wie Regelwidrigkeiten, Wiederholungen) erhoben.

Kopie Rey Complex Figure Test

siehe Rey Complex Figure Test (RCFT) (Abschnitt 2.3.2, Seite 56)

Buchstaben-Zahlen-Test (BZT)

Der Letter-Number (LN) Span Test (zu deutsch Buchstaben-Zahlen-Test, BZT) wurde von Gold et al. (1997) als ein neues Maß für Arbeitsgedächtnisleistungen entwickelt. Dem Probanden werden Reihen bestehend aus 2 bis 7 Buchstaben und Zahlen (in alternierender Folge) vorgelesen (z.B. O2U3L8). Die Aufgabe besteht darin, die Reihen sortiert wiederzugeben: zuerst die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge, dann die Buchstaben in aufsteigender, d.h. alphabetischer Folge (also: 238LOU).

Gold et al. (1997) konnten bei schizophrenen Patienten Normabweichungen im BZT finden. Angehörige wurden bisher noch nicht untersucht.

Erhoben wurde der Gesamtsummenwert der richtigen Antworten (maximal: 24).

Self-Ordered Pointing Task (SOPT)

Bei dieser von Petrides und Milner (1982) entwickelten Aufgabe soll der Proband aus mehreren sich in unterschiedlicher Anordnung wiederholenden Items jeweils ein anderes auswählen. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Versionen verwendet, eine mit sechs Bildern und eine mit zwölf Bildern (z.B. Auto, Hase, Baum ...), die jeweils dreimal hintereinander durchgeführt wurden.

Der SOPT ist ein Maß für das Arbeitsgedächtnis, zusätzlich erfordert die Aufgabe ein planendes und strategisches Vorgehen. Die Leistung im SOPT hängt von der Intaktheit des middorsolateralen präfrontalen Kortex ab (Spreen und Strauss 1998). Schizophrene Patienten weisen im SOPT Defizite auf (Pukrop et al. 2003, Stone et al. 1998, Chey et al. 2002, Sullivan et al. 1994). Befunde zu Angehörigen sind bisher nicht veröffentlicht worden.

Als Auswertungsvariable wurde die Summe aller Fehler in der 12-Bild-Version bestimmt.

2.3.4 Verfahren zur Erfassung der Neuromotorik

Bilaterale Diadochokinese und Oseretzki-Test

Zur Erfassung neuromotorischer Auffälligkeiten wurden die Bilaterale Diadochokinese und der Oseretzki-Test aus der Subtle Motor Signs Scale (SMS) durchgeführt. Die SMS ist eine von Jahn et al. (unveröffentlicht) aus der Neurological Evaluation Scale (NES, Buchanan und Heinrichs 1989) und anderen Verfahren entwickelte Kurzform zur Prüfung subtiler neuromotorischer Störungen. Die insgesamt zwölf neuromotorischen Aufgaben sind zu zwei Subskalen, „Simple Motor Coordination“ (SMC) und „Complex Motor Sequencing“ (CMS) zusammengefasst. Die Bilaterale Diadochokinese (Hin- und Herdrehen der seitlich auf Kopfhöhe hochgehobenen Hände) ist der einfachen motorischen Koordination zugeordnet (SMC-Skala), der Oseretzki-Test (Vor- und Zurückbewegen der Arme, wobei vorne im Wechsel immer eine Hand flach ausgestreckt und die andere zu einer Faust geschlossen wird und zurück an der Brust beide Hände geballt werden) gehört zu den komplexen motorischen Sequenzen (CMS-Skala).

Bei schizophrenen Patienten treten gehäuft neurologische „soft signs“ auf (Yazici et al. 2002, Mohr et al. 1996; Überblick zu Ersterkrankten von Dazzan und Murray 2002). Einige Befunde sprechen auch für vermehrte neurologische Störungen bei Angehörigen schizophrener Patienten (Gourion et al. 2004, Schubert und McNeil 2004, Rossi et al. 1990).

Erhoben wurde jeweils der Grad der neuromotorischen Störung auf einer Skala von 0 bis 2 (0 = keine, 1 = leichte, 2 = größere Störung).

Die neuropsychologische Untersuchung wurde in einem Testraum der psychiatrischen Universitätsklinik Bonn durchgeführt. Sie dauerte zwei bis drei Stunden. Kein Proband brach die Untersuchung ab. Es liegen also die vollständigen Datensätze von 25 schizophrenen Patienten, 55 Eltern (darunter 13 MLC und 11 LLC) und 80 Kontrollprobanden (25 zu den Patienten parallelisierte und 55 zu den Eltern parallelisierte) vor.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Programmsystem SPSS für Windows (Version 12.0). Auf der Ebene der einzelnen erfassten neurokognitiven und neuromotorischen Variablen wurden verschiedene Gruppenvergleiche mit t-Tests für unabhängige Stichproben bzw. Welch-Tests (bei Varianzinhomogenität) und Mann-Whitney U-Tests (bei den ordinalskalierten neuromotorischen Daten) durchgeführt. Häufigkeitsvergleiche erfolgten mit Fisher Tests. Auf diese Weise wurden die Leistungen der schizophrenen Patienten und der verschiedenen Elterngruppen mit denen der jeweils parallelisierten Kontrollgruppen sowie die Leistungen der MLC-Eltern mit denen der LLC-Eltern vergleichend analysiert. Da die schizophrenen Patienten gegenüber den parallelisierten Kontrollen trotz vergleichbarer Schulbildung eine niedrigere bildungsabhängige Intelligenz aufwiesen, wurde diese in einem weiteren Vergleich kovarianzanalytisch berücksichtigt. Die vergleichenden Analysen der Leistungen der MLC und der LLC wurden mit Rücksicht auf die relativ kleinen Stichprobenumfänge zusätzlich mit einem verteilungsfreien Prüfverfahren durchgeführt. Alle Analysen wurden (trotz teilweise gerichteter Hypothesen) im Sinne einer einheitlichen Auswertung und damit besserer Vergleichbarkeit zweiseitig durchgeführt. Mit * gekennzeichnete Ergebnisse wurden auf dem 5%-Niveau, mit ** markierte Ergebnisse auf dem 1%-Niveau signifikant. Bei Angabe von Effektstärken handelt es sich um Glass's Δ Effektstärkemaße (z-Werte).

Alle Gruppenvergleiche erfolgten zusätzlich auf der Ebene aggregierter Indizes mit Hilfe z-transformierter Werte. Hierfür wurden die neurokognitiven Maße nach theoretischen Überlegungen (in Anlehnung an das Kompendium neuropsychologischer Tests von Spreen und Strauss 1998) den drei Funktionsbereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen zugeordnet. Tabelle 2.-10 gibt eine Übersicht über die den drei Funktionsbereichen zugewiesenen Tests und die jeweils berücksichtigten Variablen.

Tabelle 2.-10 Einteilung der neurokognitiven Maße in Funktionsbereiche und berücksichtigte Variablen je Funktionsbereich

Funktionsbereiche	Berücksichtigte Variablen
Aufmerksamkeit	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Continuous Performance Test (CPT-IP) ■ Zahlen-Symbol-Test (ZST) ■ Trail Making Test - Teil A (TMT-A) ■ Trail Making Test - Teil B (TMT-B) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Deprime-Wert d' (gesamt) ▶ Anzahl richtige ▶ benötigte Zeit (s) ▶ benötigte Zeit (s)
Gedächtnis	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) ■ Zahlenspanne ■ Rey Complex Figure Test (RCFT) - Abruf ■ Zahlen-Symbol-Test (ZST) - Abruf 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Anzahl richtige Wörter 1. Lerndurchgang ▶ Anzahl richtige Wörter 1.-5. Lerndurchgang ▶ Anzahl richtige Wörter nach 30 min Verzögerung ▶ korrigierte Wiedererkennungslleistung ▶ Zahlennachsprechen (vorwärts und rückwärts), Anzahl richtige ▶ erreichte Punkte nach 30 min Verzögerung ▶ korrekt erinnerte Zahlen-Symbol-Kombinationen
Exekutive Funktionen	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64) ■ Wortflüssigkeit ■ Rey Complex Figure Test (RCFT) - Kopie ■ Buchstaben-Zahlen-Test (BZT) ■ Self-Ordered Pointing Task (SOPT) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Anzahl Kategorien ▶ Anzahl perseverativer Antworten ▶ Lexikalisch: S/A/B/N je 1 min, Anzahl richtige Wörter ▶ Semantisch: Supermarktaufgabe 1 min, Anzahl richtige Wörter ▶ erreichte Punkte bei der Kopie ▶ Anzahl richtige ▶ Summe Fehler 12-Bild-Version

Die interne Konsistenz der Skalen lag bei $\alpha = .61$ (Aufmerksamkeit), $\alpha = .81$ (Gedächtnis) und $\alpha = .69$ (Exekutivfunktionen). Trennschärfen sind der Tabelle 2.-11 zu entnehmen.

Tabelle 2.-11 Interne Konsistenz der Skalen

Skala	Anzahl Items	Cronbachs Alpha	Korrigierte Item-Skala-Korrelation
Aufmerksamkeit	4	.61	
CPT-IP, Deprime			.66
ZST, Richtige			.74
TMT-A			.69
TMT-B			.75
Gedächtnis	7	.81	
VLMT, 1. Durchgang			.78
VLMT, 1.-5. Durchgang			.83
VLMT, nach Verzögerung			.84
VLMT, Wiedererkennung			.69
Zahlenspanne			.54
RCFT, Abruf			.53
ZST, Abruf			.62
Exekutive Funktionen	7	.69	
WCST-64, Kategorien			.60
WCST-64, Perseverationen			.53
Wortflüssigkeit, lexikalisch			.62
Wortflüssigkeit, semantisch			.49
RCFT, Kopie			.53
BZT			.54
SOPT			.58

Weiterhin wurde ein alle neurokognitiven Variablen zusammenfassender Globaler Kognitiver Index berechnet und ebenfalls allen vergleichenden Analysen zugrunde gelegt.

Abschnitt 3.8 betrachtet kognitive Defizite nicht mehr gruppenstatistisch, sondern unter einer klinisch-neuropsychologischen Perspektive. Berechnet wurde der Anteil der Probanden je Gruppe, der unter einem Defizitkriterium von mindestens einer bzw. mindestens zwei Standardabweichungen lag.

In Kapitel 3.9 werden die Daten der untersuchten Eltern geschlechtsspezifisch analysiert. Die Berücksichtigung des Geschlechts als weitere potentiell relevante unabhängige Variable erfolgte über zweifaktorielle Varianzanalysen mit dem Geschlecht als zweiter Faktor.

Abschnitt 3.10 sucht nach Zusammenhängen zwischen neuropsychologischen Defiziten und subklinischen schizophrenierelevanten Persönlichkeitsmerkmalen bei den Eltern schizophrener Erkrankter. Als Zusammenhangsmaß wurde der Produkt-Moment Korrelationskoeffizient (r) nach Pearson bzw. bei den ordinalskalierten neuromotorischen Daten die Rangkorrelation nach Spearman (r_s) berechnet.

3 ERGEBNISSE

*„Jede geistige Beschäftigung fällt leicht,
wenn sie sich nicht an der Realität messen muß.“*

(Marcel Proust)

Die Abschnitte 3.1, 3.2, 3.4 und 3.5 stellen die Ergebnisse der Vergleiche der schizophrenen Patienten, der Eltern schizophrener Patienten als Gesamtgruppe, der eher wahrscheinlichen Anlageträger (MLC) und der weniger wahrscheinlichen Anlageträger (LLC) mit den jeweils parallelisierten gesunden Kontrollgruppen in den erfassten neuropsychologischen Verfahren dar. Eine Gegenüberstellung der Normabweichungen der Eltern und der Patienten erfolgt in Abschnitt 3.3. In Kapitel 3.6 werden die Leistungen der MLC-Eltern direkt mit denen der LLC-Eltern verglichen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Gruppenvergleiche gibt Kapitel 3.7. Die Analysen in den Abschnitten 3.1 bis 3.7 erfolgen jeweils zum einen auf der Ebene der einzelnen neurokognitiven und neuromotorischen Variablen, zum anderen auf der Ebene aggregierter Indizes für die drei Funktionsbereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen, sowie einem alle neurokognitiven Variablen zusammenfassenden Globalen Kognitiven Index (vgl. methodische Ausführungen in Kapitel 2.4). Im Abschnitt 3.8 werden die kognitiven Leistungseinschränkungen der schizophrenen Patienten und der verschiedenen Elterngruppen unter einer klinisch-neuropsychologischen Perspektive betrachtet. Kapitel 3.9 geht der Frage nach, ob sich die Väter und Mütter schizophrener Patienten geschlechtsspezifisch in den neuropsychologischen Normabweichungen voneinander unterscheiden. Kapitel 3.10 befasst sich mit subklinischen schizophrenie-relevanten psychopathologischen Auffälligkeiten bei den Eltern schizophrener Erkrankter sowie mit der Frage nach möglichen Zusammenhängen zwischen schizotypen Persönlichkeitsmerkmalen und neuropsychologischen Defiziten in dieser Probandengruppe.

3.1 Neuropsychologische Leistungen der schizophrenen Patienten

Aufmerksamkeit

Die schizophrenen Patienten ($n = 25$) zeigten in allen vier zur Erfassung der Aufmerksamkeit berücksichtigten Maßen signifikante Beeinträchtigungen im Vergleich zu der parallelisierten Kontrollgruppe I ($n = 25$) (vgl. Tabelle 3.-1).

Sie hatten im Mittel einen signifikant kleineren Deprime-Wert im Continuous Performance Test (CPT-IP) ($p < .001$), erzielten deutlich weniger Richtige im Zahlen-Symbol-Test (ZST) ($p < .001$), und benötigten sowohl im Teil A als auch im komplexeren Teil B des Trail Making Tests (TMT) signifikant mehr Zeit ($p = .001$ und $p < .001$). In dem diese vier Variablen zusammenfassenden aggregierten Aufmerksamkeits-Index (gemittelte z-Werte beziehungsweise Glass's Δ Effektstärkemaße) ergab sich eine signifikante Normabweichung von 1,98 Standardabweichungen (SD) ($p < .001$) (vgl. Tabelle 3.-2).

Gedächtnis

Die schizophrenen Patienten wiesen außerdem in allen sieben berücksichtigten Gedächtnisvariablen signifikante Normabweichungen auf (vgl. Tabelle 3.-1).

Sie erinnerten im Mittel in den vier Variablen des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT) signifikant weniger Wörter: beim ersten Lerndurchgang ($p < .001$), bei der Gesamtlernleistung über alle fünf Lerndurchgänge ($p < .001$), beim Abruf nach 30minütiger zeitlicher Verzögerung ($p < .001$) und bei der für Fehler korrigierten Wiedererkennung ($p < .001$); weiterhin war ihre Zahlenspanne deutlich reduziert ($p < .001$), und sie erreichten bei den beiden visuellen Gedächtnismaßen, dem Abruf der Rey Complex Figur (RCFT) nach 30minütiger zeitlicher Verzögerung ($p < .001$) sowie bei der freien Reproduktion der Zahlen-Symbol-Kombinationen aus dem Zahlen-Symbol-Test ($p < .001$) signifikant weniger Punkte. In dem die genannten sieben Variablen zusammenfassenden aggregierten Gedächtnis-Index ergab sich eine signifikante Normabweichung in der Größenordnung von 2,72 SD ($p < .001$) (vgl. Tabelle 3.-2).

Exekutive Funktionen

Auch in allen sieben berücksichtigten Maßen zur Erfassung exekutiver Funktionen zeigten die schizophrenen Patienten im Mittel signifikante Beeinträchtigungen im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen (vgl. Tabelle 3.-1).

Im Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64) vervollständigten sie im Mittel weniger Kategorien ($p = .001$) und gaben mehr perseverative Antworten ($p = .013$); sie generierten sowohl bei der lexikalischen als auch bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe signifikant weniger Wörter ($p = .003$ und $p = .011$), beim Abzeichnen der Rey Complex Figur (RCFT) erzielten sie signifikant weniger Punkte ($p = .010$), sie gaben beim Buchstaben-Zahlen-Test (BZT) deutlich weniger korrekte Antworten ($p < .001$) und machten beim Self-Ordered Pointing Task (SOPT) im Durchschnitt bedeutsam mehr Fehler ($p = .001$). In dem diese sieben Maße zusammenfassenden aggregierten Index der exekutiven Funktionen resultierte eine signifikante Normabweichung von 1,48 SD ($p < .001$) (vgl. Tabelle 3.-2).

Globaler Kognitiver Index

Zusammenfassend waren die schizophrenen Patienten ($n = 25$) im Vergleich zu den nach Alter, Geschlecht und Jahren der Schulbildung parallelisierten gesunden Kontrollen I ($n = 25$) in 18 von 18 neurokognitiven Maßen im Mittel signifikant beeinträchtigt. Der diese 18 Variablen zusammenfassende aggregierte Global-Index ergab eine signifikante Normabweichung von 2,07 SD ($p < .001$) (vgl. Tabelle 3.-2).

Neuromotorik

Bei der Bilateralen Diadochokinese, einem Maß für einfache motorische Koordinationsfähigkeit, zeigten die schizophrenen Patienten keine Normabweichungen ($p = .490$, ns). Beim Oseretzki-Test, der die Fähigkeit zur Ausübung komplexer motorischer Sequenzen erfasst, zeigten sich jedoch signifikante Beeinträchtigungen ($p < .001$). Neuromotorische Zeichen fanden sich bei den Patienten also nur in der komplexeren der beiden Aufgaben (vgl. Tabelle 3.-1).

Die Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Leistungen der schizophrenen Patienten mit den gesunden Kontrollen in den einzelnen neurokognitiven und neuromotorischen Variablen sind der Tabelle 3.-1 zu entnehmen.

Tabelle 3.-1 Vergleich der neuropsychologischen Leistungen der schizophrenen Patienten und der parallelierten gesunden Kontrollen I auf Einzeltestebene

	Patienten M (Range)	KG ^I M (Range)	Patienten vs. KG ^I p (t-Test)	
	M (SD)	M (SD)	z	p
Anzahl (n)	25	25		
Geschlecht (m:w)	17 : 8	16 : 9		1.000 ^(a)
Alter (Jahre)	30,0 (17-45)	30,1 (17-45)		.938
Schulbildung (Jahre)	12,0 (9-13)	12,3 (9-13)		.378
Bildungsabhängiger IQ (MWT-B)	105,5 (86-124)	113,6 (85-136)		.012
Aufmerksamkeit				
Continuous Performance Test (CPT-IP)				
Deprime-Wert d' (gesamt)	1,39 (0,83)	2,21 (0,49)	1,67	< .001
Zahlen-Symbol-Test (ZST)				
Anzahl richtige	49,6 (10,6)	67,6 (8,6)	2,09	< .001
Trail Making Test (TMT)				
TMT-A (s)	30,7 (9,1)	23,4 (4,5)	1,62	.001
TMT-B (s)	78,1 (31,2)	48,4 (11,7)	2,54	< .001
Gedächtnis				
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)				
richtige Wörter 1. Lerndurchgang	7,1 (2,0)	9,8 (2,0)	1,35	< .001
richtige Wörter 1.-5. Lerndurchgang	51,4 (10,6)	66,4 (4,9)	3,06	< .001
richtige Wörter nach 30 min Verzögerung	9,3 (3,9)	14,2 (1,4)	3,50	< .001
korrigierte Wiedererkennungslleistung	11,4 (3,5)	14,8 (0,5)	6,80	< .001
Zahlenspanne (HAWIE)				
Zahlennachsprechen (vorwärts und rückwärts)	14,0 (3,8)	18,6 (4,1)	1,12	< .001
Rey Complex Figure Test (RCFT) - Abruf				
erreichte Punkte nach 30 min Verzögerung	14,6 (5,7)	21,5 (6,1)	1,13	< .001
Zahlen-Symbol-Test (ZST) - Abruf				
korrekt erinnerte Zahlen-Symbol-Kombinationen	5,3 (2,1)	7,9 (1,2)	2,17	< .001
Exekutive Funktionen				
Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64)				
Anzahl Kategorien	3,2 (1,4)	4,4 (0,8)	1,50	.001
Anzahl perseverativer Antworten	10,8 (6,8)	6,8 (4,0)	1,00	.013
Wortflüssigkeit				
lexikalisch, S/A/B/N je 1 min	49,4 (15,3)	61,8 (12,0)	1,03	.003
semantisch, Supermarktaufgabe 1 min	22,5 (6,6)	27,4 (6,4)	0,77	.011
Rey Complex Figure Test (RCFT) - Kopie				
erreichte Punkte bei der Kopie	30,4 (6,4)	34,1 (1,4)	2,64	.010
Buchstaben-Zahlen-Test (BZT)				
Anzahl richtige	14,8 (3,2)	19,6 (2,3)	2,09	< .001
Self-Ordered Pointing Task (SOPT)				
Summe Fehler 12-Bild-Version	3,5 (2,4)	1,6 (1,5)	1,27	.001
Neuromotorik				
Bilaterale Diadochokinese (SMS)				.490 ^(b)
Oseretzki-Test (SMS)				< .001 ^(b)

Anmerkung: statistisch signifikante Ergebnisse ($p < .05$) sind durch Fettdruck hervorgehoben, KG = Kontrollgruppe, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, z = Glass's Δ Effektstärkemaß,

^(a) Fisher Test, ^(b) Mann-Whitney-U-Test.

Eine Übersicht über die berechneten z-Werte der aggregierten neurokognitiven Maße geben Tabelle 3.-2 und Abbildung 3.-1.

Tabelle 3.-2 Normabweichungen der schizophrenen Patienten in den aggregierten Funktionsbereichen

Funktionsbereich	Patienten vs. KG ¹	
	z	p
Aufmerksamkeit	1,98	< .001
Gedächtnis	2,72	< .001
Exekutive Funktionen	1,48	< .001
Globaler Index	2,07	< .001

Anmerkung: statistisch signifikante Ergebnisse ($p < .05$) sind durch Fettdruck hervorgehoben, z = Glass's Δ Effektstärkemaß.

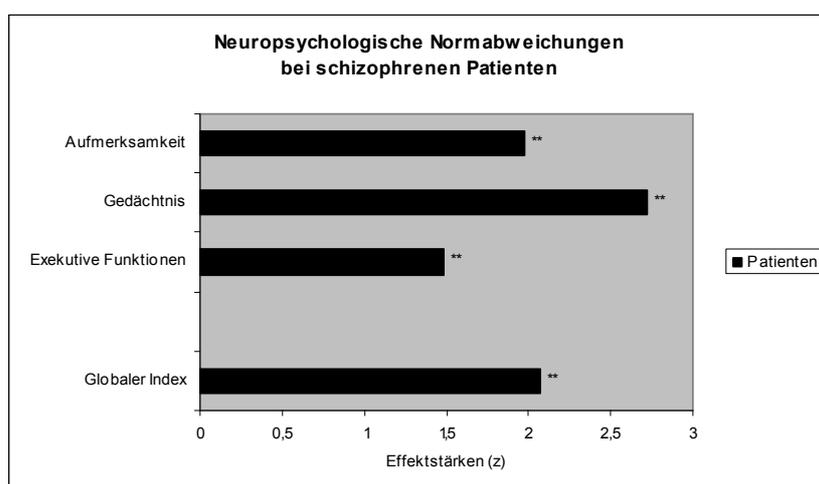


Abbildung 3.-1 Grafische Darstellung der Normabweichungen der schizophrenen Patienten gemäß Tabelle 3.-2.

Anmerkung: ** = signifikant ($p < .01$).

Es wird deutlich, dass die Patientengruppe in allen gemessenen neurokognitiven Funktionsbereichen – der Aufmerksamkeit ($p < .001$), dem Gedächtnis ($p < .001$) und den exekutiven Funktionen ($p < .001$) – signifikante Beeinträchtigungen im Vergleich zu der nach Alter, Geschlecht und Bildung parallelisierten Kontrollgruppe zeigte. Besonders ausgeprägt waren die Gedächtnisstörungen mit einem z-Wert von 2,72.

Der Global-Wert über alle kognitiven Variablen lag bei 2,07, das heißt, dass die Patientengruppe in ihren neuropsychologischen Leistungen um etwa zwei Standardabweichungen von der Kontrollgruppe abwich.

IQ-korrigierte Ergebnisse

Die schizophrenen Patienten und die Kontrollprobanden I wurden nach den Variablen Alter, Geschlecht und Jahre der Schulbildung parallelisiert. Obgleich die Patienten eine mit den Kontrollen vergleichbare Schulbildung hatten ($p = .378$, ns), war ihr bildungsabhängiger Intelligenzquotient (IQ), gemessen mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) durchschnittlich um 8,1 Punkte geringer ($p = .012$). Um einen möglichen Einfluss der Intelligenz auf die neurokognitiven Ergebnisse zu kontrollieren, wurde eine Kovarianzanalyse mit dem MWT-B als Kovariate durchgeführt. Die Ergebnisse sind der Tabelle 3.-3 zu entnehmen.

Tabelle 3.-3 Vergleich der neurokognitiven Leistungen der schizophrenen Patienten und der parallelisierten Kontrollen I unter Berücksichtigung von IQ-Unterschieden

	Patienten vs. KG¹ ANCOVA (Kovariate: MWT-B) p
Aufmerksamkeit	
Continuous Performance Test (CPT-IP) , Deprime-Wert d' (gesamt)	.002
Zahlen-Symbol-Test , Anzahl richtige	< .001
Trail Making Test – Teil A , benötigte Zeit (s)	.006
Trail Making Test – Teil B , benötigte Zeit (s)	.002
Gedächtnis	
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest , richtige Wörter 1. Lerndurchgang	< .001
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest , richtige Wörter 1.-5. Lerndurchgang	< .001
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest , richtige Wörter nach 30 min Verzögerung	< .001
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest , korrigierte Wiedererkennungslleistung	< .001
Zahlenspanne (HAWIE) , vorwärts und rückwärts	.004
Rey Complex Figure Test – Abruf nach 30 min Verzögerung	.001
Zahlen-Symbol-Test – Abruf	< .001
Exekutive Funktionen	
Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64) , Anzahl Kategorien	.006
Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64) , Anzahl perseverativer Antworten	.028
Wortflüssigkeit , lexikalisch, S/A/B/N je 1 min	.035
Wortflüssigkeit , semantisch, Supermarktaufgabe 1 min	.033
Rey Complex Figure Test – Kopie	.033
Buchstaben-Zahlen-Test , Anzahl richtige	< .001
Self-Ordered Pointing Task , Fehler 12-Bild-Version	.014

Anmerkung: statistisch signifikante Ergebnisse ($p < .05$) sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Es zeigt sich, dass sich die Ergebnisse nach Herauspriorisierung der Intelligenzunterschiede nicht wesentlich ändern. Die Patienten wiesen auch in der Kovarianzanalyse gegenüber den Kontrollpersonen signifikante Leistungsdefizite in allen erhobenen neurokognitiven Maßen auf.

Berücksichtigung psychopharmakologischer Medikation

Vier Patienten erhielten eine psychopharmakologische Begleittherapie mit einem Tranquilizer (vgl. 2.2.1). Bei Ausschluss dieser vier Patienten von der statistischen Analyse ergaben sich weder auf der Ebene der einzelnen Variablen noch auf der Ebene der aggregierten Indizes relevante Veränderungen der Ergebnisse. Die Patienten zeigten weiterhin in allen 18 kognitiven Variablen sowie in der komplexeren der beiden neuro-motorischen Aufgaben im Mittel signifikante Beeinträchtigungen. Die Normabweichungen in den aggregierten Maßen lagen bei $z = 1,74$ ($p < .001$) für die Aufmerksamkeitsfunktionen, $z = 2,56$ ($p < .001$) für das Gedächtnis, $z = 1,31$ ($p < .001$) für die exekutiven Funktionen und $z = 1,89$ ($p < .001$) für den Globalen Kognitiven Index.

3.2 Neuropsychologische Leistungen der Eltern schizophrener Patienten

Aufmerksamkeit

Die Eltern schizophrener Patienten ($n = 55$) zeigten in einer der vier Aufmerksamkeitsmaße im Mittel signifikante Leistungsdefizite im Vergleich zu der parallelisierten Kontrollgruppe II ($n = 55$) (vgl. Tabelle 3.-4).

Sie erzielten im Zahlen-Symbol-Test (ZST) im Mittel signifikant weniger Punkte als die gesunden Kontrollen ($p = .028$). In den anderen drei berücksichtigten Variablen zur Erfassung der Aufmerksamkeit – dem Deprime-Wert des Continuous Performance Test (CPT-IP) und der benötigten Zeit im Trail Making Test (TMT) Teil A und Teil B – waren die Eltern in den Mittelwerten zwar auch den Kontrollen unterlegen, diese Unterschiede wurden statistisch aber nicht signifikant (CPT: $p = .070$, ns; TMT-A: $p = .154$, ns; TMT-B: $p = .093$, ns). Der aggregierte Aufmerksamkeits-Index ergab eine auf dem 5%-Niveau signifikante Normabweichung um 0,37 SD ($p = .037$) (vgl. Tabelle 3.-5).

Gedächtnis

Im Bereich des Gedächtnisses zeigten sich in vier der sieben Variablen signifikant schlechtere Leistungen bei den Eltern im Vergleich zu den gesunden Kontrollen II (vgl. Tabelle 3.-4).

Bedeutsame Beeinträchtigungen fanden sich im verbalen Gedächtnis in den vier Variablen des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT): Die Eltern erinnerten signifikant weniger Wörter beim ersten Lerndurchgang ($p = .002$), bei der Gesamtlernleistung über fünf Lerndurchgänge ($p < .001$), bei der freien Reproduktion nach 30minütiger zeitlicher Verzögerung ($p < .001$) und bei der für Fehler korrigierten Wiedererkennung ($p = .001$). In den anderen drei Gedächtnismaßen – der Zahlenspanne und den beiden visuellen Gedächtnistests – waren die Eltern auf der Ebene der Mittelwerte ebenfalls schlechter als die Kontrollen, die Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant (Zahlenspanne: $p = .112$, ns; Abruf Rey Complex Figure Test: $p = .250$, ns; Abruf Zahlen-Symbol-Test: $p = .130$, ns). Im aggregierten Gedächtnis-Index ergab sich eine signifikante Normabweichung in der Größenordnung von 0,61 SD ($p < .001$) (vgl. Tabelle 3.-5).

Exekutive Funktionen

Bei den exekutiven Verfahren wiesen die Eltern schizophrener Patienten in drei von den sieben Maßen signifikante Leistungsdefizite im Vergleich zu den Kontrollprobanden auf, drei weitere Variablen wiesen außerdem einen Trend ($p < .10$) in die gleiche Richtung auf (vgl. Tabelle 3.-4).

Beim Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64) vervollständigten die Eltern im Mittel signifikant weniger Kategorien ($p = .016$), in der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe generierten sie signifikant weniger Wörter ($p < .001$) und im Buchstaben-Zahlen-Test erreichten sie signifikant weniger Punkte ($p < .001$). In den anderen exekutiven Maßen – den perseverativen Antworten im WCST-64, der lexikalischen Wortflüssigkeitsaufgabe, der Kopie der Rey Figur und den Fehlern im Self-Ordered Pointing Task – lagen die Eltern ebenfalls im Mittel unter den Werten der Kontrollen, die Unterschiede waren statistisch aber nicht signifikant ($p = .195$, ns; $p = .060$, ns; $p = .061$, ns; $p = .068$, ns). Fasst man die Leistungsunterschiede im aggregierten Index der exekutiven Funktionen

zusammen, ergab sich eine signifikante Normabweichung der Eltern von 0,55 SD ($p = .001$) (vgl. Tabelle 3.-5).

Globaler Kognitiver Index

Zusammenfassend zeigten die Eltern schizophrener Patienten ($n = 55$) im Vergleich zu den nach Alter, Geschlecht und Bildungsjahren parallelisierten gesunden Kontrollen ($n = 55$) in 8 der 18 kognitiven Maße im Mittel signifikante Leistungsdefizite. Der bildungsabhängige Intelligenzquotient war bei den beiden Gruppen vergleichbar hoch ($p = .495$, ns); das heißt, dass die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nicht auf Intelligenzunterschiede zurückzuführen sind. Die Zusammenfassung der kognitiven Defizite im aggregierten kognitiven Global-Index ergab für die Eltern eine signifikante Normabweichung um 0,54 SD ($p < .001$) (vgl. Tabelle 3.-5).

Neuromotorik

Vergleichbar mit der Patientengruppe zeigte auch die Elterngruppe im motorisch komplexeren Oseretzki-Test signifikante Beeinträchtigungen ($p = .007$), nicht aber in der motorisch einfacheren Bilateralen Diadochokinese ($p = .118$, ns) (vgl. Tabelle 3.-4).

Tabelle 3.-4 gibt die Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Eltern schizophrener Patienten mit den parallelisierten gesunden Kontrollen in den einzelnen neuropsychologischen Variablen im Detail wieder.

Tabelle 3.-4 Vergleich der neuropsychologischen Leistungen der Eltern schizophrener Patienten und der parallelisierten gesunden Kontrollen II auf Einzeltestebene

	Eltern M (Range)	KG^{II} M (Range)	Eltern vs. KG^{II} p (t-Test)	
Anzahl (n)	55	55		
Geschlecht (m:w)	25 : 30	21 : 34		.562 ^(a)
Alter (Jahre)	59,6 (43-80)	60,3 (40-85)		.704
Bildung (Jahre)	14,6 (8-20)	14,2 (9-20)		.505
Bildungsabhängiger IQ (MWT-B)	112,0 (86-136)	113,5 (95-136)		.495
	M (SD)	M (SD)	z	p
Aufmerksamkeit				
Continuous Performance Test (CPT-IP)				
Deprime-Wert d' (gesamt)	1,13 (0,61)	1,36 (0,67)	0,34	.070
Zahlen-Symbol-Test (ZST)				
Anzahl richtige	48,5 (15,4)	54,7 (13,5)	0,46	.028
Trail Making Test (TMT)				
TMT-A (s)	37,1 (13,8)	33,5 (12,8)	0,28	.154
TMT-B (s)	96,0 (55,9)	80,6 (37,2)	0,41	.093
Gedächtnis				
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)				
richtige Wörter 1. Lerndurchgang	7,3 (2,1)	8,7 (2,4)	0,58	.002
richtige Wörter 1.-5. Lerndurchgang	52,2 (11,1)	59,8 (8,4)	0,90	< .001
richtige Wörter nach 30 min Verzögerung	10,6 (3,3)	12,6 (2,5)	0,80	< .001
korrigierte Wiedererkennungslleistung	11,9 (3,6)	13,9 (1,7)	1,18	.001
Zahlenspanne (HAWIE)				
Zahlennachsprechen (vorwärts und rückwärts)	13,8 (3,2)	14,8 (3,5)	0,29	.112
Rey Complex Figure Test (RCFT) - Abruf				
erreichte Punkte nach 30 min Verzögerung	14,5 (6,6)	15,9 (5,7)	0,25	.250
Zahlen-Symbol-Test (ZST) - Abruf				
korrekt erinnerte Zahlen-Symbol-Kombinationen	4,9 (2,4)	5,6 (2,2)	0,32	.130
Exekutive Funktionen				
Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64)				
Anzahl Kategorien	3,1 (1,5)	3,8 (1,2)	0,58	.016
Anzahl perseverativer Antworten	11,9 (9,2)	10,0 (6,3)	0,30	.195
Wortflüssigkeit				
lexikalisch, S/A/B/N je 1 min	49,9 (15,6)	55,2 (13,7)	0,39	.060
semantisch, Supermarktaufgabe 1 min	22,0 (5,3)	26,3 (6,8)	0,63	< .001
Rey Complex Figure Test (RCFT) - Kopie				
erreichte Punkte bei der Kopie	29,6 (5,5)	31,1 (2,7)	0,56	.061
Buchstaben-Zahlen-Test (BZT)				
Anzahl richtige	14,3 (2,6)	16,4 (2,4)	0,88	< .001
Self-Ordered Pointing Task (SOPT)				
Summe Fehler 12-Bild-Version	3,6 (3,0)	2,8 (1,6)	0,50	.068
Neuromotorik				
Bilaterale Diadochokinese (SMS)				.118 ^(b)
Oseretzki-Test (SMS)				.007^(b)

Anmerkung: statistisch signifikante Ergebnisse ($p < .05$) sind durch Fettdruck hervorgehoben, KG = Kontrollgruppe, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, z = Glass's Δ Effektstärkemaß,

^(a) Fisher Test, ^(b) Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 3.-5 und Abbildung 3.-2 geben eine Übersicht über die berechneten z-Werte der aggregierten kognitiven Maße.

Tabelle 3.-5 Normabweichungen der Eltern schizophrener Patienten in den aggregierten Funktionsbereichen

Funktionsbereich	Eltern vs. KG ^{II}	
	z	p
Aufmerksamkeit	0,37	.037
Gedächtnis	0,61	< .001
Exekutive Funktionen	0,55	.001
Globaler Index	0,54	< .001

Anmerkung: statistisch signifikante Ergebnisse ($p < .05$) sind durch Fettdruck hervorgehoben, z = Glass's Δ Effektstärkemaß.

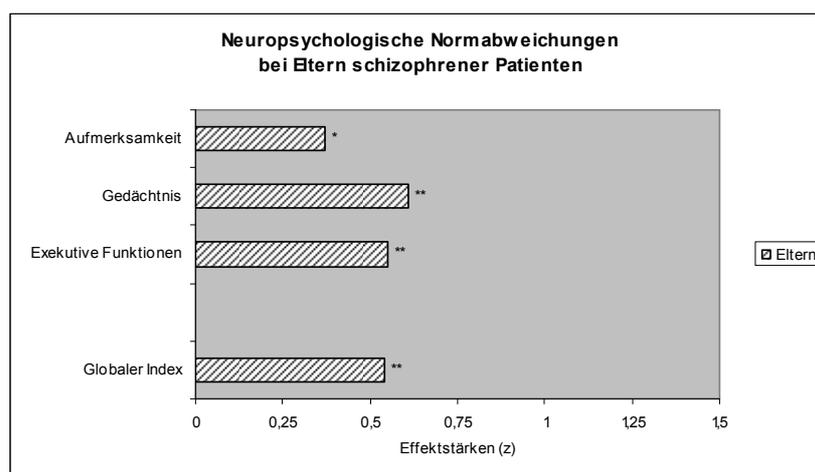


Abbildung 3.-2 Grafische Darstellung der Normabweichungen der Eltern schizophrener Patienten gemäß Tabelle 3.-5.

Anmerkung: ** = signifikant ($p < .01$), * = signifikant ($p < .05$).

Zu sehen ist, dass die Elterngruppe in allen drei gemessenen neurokognitiven Funktionsbereichen signifikante Beeinträchtigungen im Vergleich zu der nach Alter, Geschlecht und Bildung parallelisierten Kontrollgruppe aufwies (Aufmerksamkeit: $p = .037$, Gedächtnis: $p < .001$, Exekutivfunktionen: $p = .001$). Am stärksten beeinträchtigt waren auch bei den Eltern die Gedächtnisleistungen mit einem z-Wert von 0,61. Der Global-Wert über alle kognitiven Variablen lag bei 0,54, das heißt, dass

die Elterngruppe in ihren neuropsychologischen Leistungen um etwa eine halbe Standardabweichung unter der Norm lag.

Berücksichtigung psychopharmakologischer Medikation

Vier Elternteile nahmen entgegen den Einschlusskriterien ein Antidepressivum, eine Kontrolle II bei Bedarf einen Tranquilizer ein (vgl. 2.2.2 und 2.2.3). Bei Ausschluss dieser fünf Probanden von der statistischen Analyse ergaben sich leicht reduzierte Gruppenunterschiede im Bereich der Aufmerksamkeit. Ansonsten zeigten sich keine bedeutsamen Veränderungen der Ergebnisse. Auf der Ebene der einzelnen Variablen wiesen die Eltern in allen 8 auch zuvor bedeutsam beeinträchtigten kognitiven Maßen weiterhin signifikante Normabweichungen auf. Die Störungen im Oseretzki-Test, der komplexeren der beiden neuromotorischen Aufgaben, blieben ebenfalls unverändert. Hinzu kommt, dass der Gruppenunterschied bei der zweiten, einfacheren motorischen Aufgabe fast signifikant wurde (Bilaterale Diadochokinese: $p = .052$). Auf der Ebene der aggregierten Indizes wurde die Normabweichung im Bereich der Aufmerksamkeit nicht mehr signifikant, wies aber zumindest einen Trend auf ($z = 0,31$; $p = .083$); die Abweichungen in den anderen Indizes blieben unverändert signifikant (Gedächtnis: $z = 0,56$; $p = .002$; Exekutivfunktionen: $z = 0,51$; $p = .003$ und Globaler Kognitiver Index: $z = 0,48$; $p = .002$).

Berücksichtigung klinischer Diagnosen

Bei zusätzlichem Ausschluss aller Probanden mit einer Lebenszeitdiagnose einer Major Depression (13 Elternteile, 6 Kontrollen II) (vgl. 2.2.2 und 2.2.3), zeigten sich ebenfalls statistisch leicht reduzierte Gruppenunterschiede im Aufmerksamkeitsindex, ansonsten aber wieder keine relevanten Veränderungen der Ergebnisse. Auf der Ebene der einzelnen Variablen wiesen die Eltern in allen 8 zuvor beeinträchtigten kognitiven Parametern auch weiterhin signifikante Normabweichungen auf. Im Bereich Neuromotorik wurden beide Maße signifikant (Bilaterale Diadochokinese: $p = .041$ und Oseretzki-Test: $p = .003$). Die aggregierten Indizes lagen bei $z = 0,35$ ($p = .080$, Trend) für die Aufmerksamkeit, $z = 0,62$ ($p = .002$) für das Gedächtnis, $z = 0,57$ ($p = .002$) für die Exekutivfunktionen und $z = 0,54$ ($p = .001$) für den Globalen Kognitiven Index. Die Abweichung im Aufmerksamkeits-Index wurde also auch hier nicht mehr statistisch signifikant, wies

aber noch einen Trend auf; die Abweichungen in den anderen aggregierten Indizes blieben unverändert signifikant.

Diese Veränderung im Bereich der Aufmerksamkeit, die sich unter der Berücksichtigung von psychopharmakologischer Medikation und klinischen Störungen bei der Eltern-Gruppe ergab, muss im folgenden bedacht werden.

3.3 Vergleich der neuropsychologischen Normabweichungen der Patienten und der Eltern

Sowohl die schizophrenen Patienten als auch die Eltern schizophrener Patienten wiesen (unter Einschluss aller Probanden) signifikante Normabweichungen in den drei kognitiven Funktionsbereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen sowie in dem über alle 18 neurokognitive Variablen berechneten Globalen Index auf. In Tabelle 3.-6 und Abbildung 3.-3 werden die Ergebnisse der beiden Gruppen einander direkt gegenübergestellt.

Tabelle 3.-6 Gegenüberstellung der Normabweichungen der Patienten und der Eltern in den aggregierten Funktionsbereichen

Funktionsbereich	Patienten vs. KG ^I		Eltern vs. KG ^{II}		f _E
	z	p	z	p	
Aufmerksamkeit	1,98	< .001	0,37	.037	0,19
Gedächtnis	2,72	< .001	0,61	< .001	0,22
Exekutive Funktionen	1,48	< .001	0,55	.001	0,37

Globaler Index	2,07	< .001	0,54	< .001	0,26

Anmerkung: statistisch signifikante Ergebnisse ($p < .05$) sind durch Fettdruck hervorgehoben, z = Glass's Δ Effektstärkemaß, f_E = Normabweichungen der Eltern in Relation zu den Normabweichungen der Patienten.

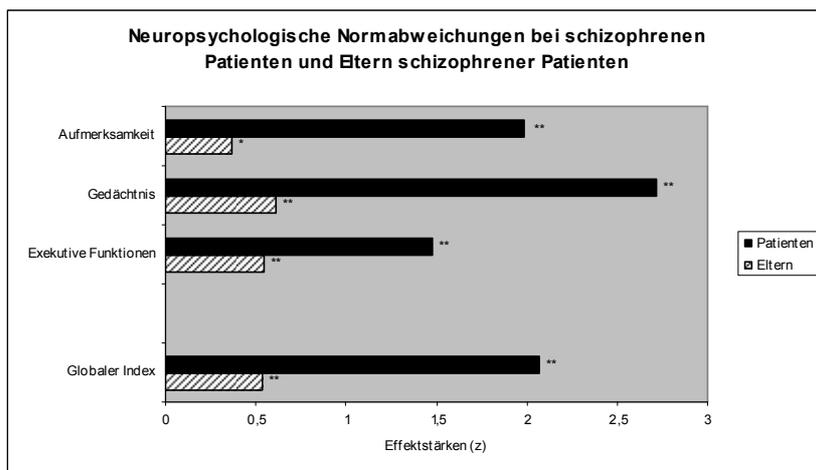


Abbildung 3.-3 Vergleichende grafische Darstellung der Normabweichungen der Patienten und der Eltern.

Anmerkung: ** = signifikant ($p < .01$), * = signifikant ($p < .05$).

Abbildung 3.-4 zeigt die Ergebnisse unter Ausschluss aller Eltern und parallelisierter Kontrollen II mit Einnahme von Psychopharmaka oder mit einer Lebenszeitdiagnose einer Major Depression. Die Abweichung der Eltern im Aufmerksamkeitsbereich wird statistisch nicht mehr signifikant ($p = .080$, Trend); ansonsten bleibt das Ergebnismuster identisch.

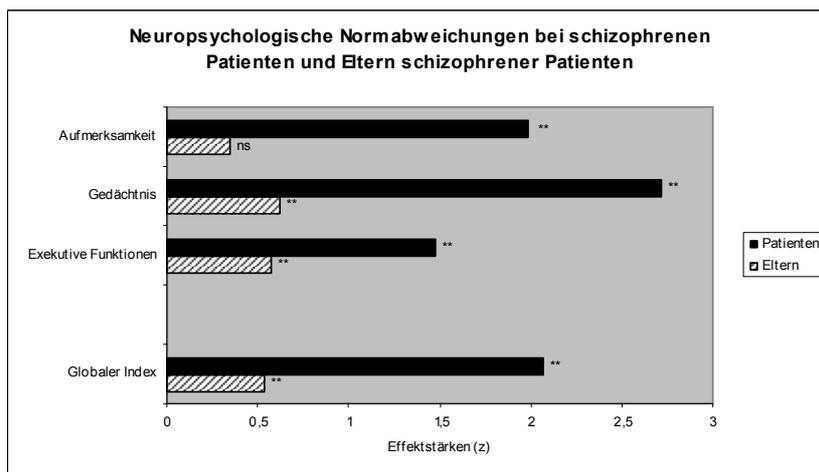


Abbildung 3.-4 Vergleichende grafische Darstellung der Normabweichungen der Patienten und der Eltern unter Ausschluss aller Eltern und parallelisierter Kontrollen II mit psychopharmakologischer Medikation oder der Lebenszeitdiagnose einer Major Depression.

Anmerkung: ** = signifikant ($p < .01$), ns = nicht signifikant.

In beiden Gruppen waren die Defizite im Bereich des Gedächtnisses am ausgeprägtesten. Bei den Patienten folgten an zweiter Stelle die Aufmerksamkeitsfunktionen, bei den Eltern hingegen die exekutiven Funktionen.

Insgesamt waren die Defizite bei den Patienten deutlich ausgeprägter als bei den Eltern. Die z-Werte für die Funktionsbereiche lagen bei den Patienten zwischen 1,48 und 2,72; der Globale Index lag bei etwa zwei Standardabweichungen. Die z-Werte der Eltern lagen deutlich niedriger zwischen 0,37 und 0,61 (ohne Ausschlüsse); der Globale Index lag bei etwa einer halben Standardabweichung, also bei etwa einem Viertel der Abweichung der Patienten. Zur Erleichterung des Vergleichs der Leistungsbeeinträchtigungen der Patienten und der Eltern in den einzelnen neuropsychologischen Testvariablen stellt Tabelle 3.-7 die signifikanten Normabweichungen der Patienten- und der Elterngruppe zur jeweiligen Kontrollgruppe vergleichend gegenüber (X steht dabei für eine signifikante Normabweichung, $p < .05$).

Tabelle 3.-7 Anzahl signifikanter Normabweichungen der Patienten und der Eltern in den erfassten neuropsychologischen und neuromotorischen Testvariablen

Testvariablen	Patienten	Eltern (ohne Ausschlüsse)	[Eltern] (mit Ausschlüssen)
Aufmerksamkeit			
Continuous Performance Test (CPT-IP), Deprime-Wert d' (gesamt)	X		
Zahlen-Symbol-Test, Anzahl richtige	X	X	[X]
Trail Making Test – Teil A, benötigte Zeit (s)	X		
Trail Making Test – Teil B, benötigte Zeit (s)	X		
Gedächtnis			
VLMT, richtige Wörter 1. Lerndurchgang	X	X	[X]
VLMT, richtige Wörter 1.-5. Lerndurchgang	X	X	[X]
VLMT, richtige Wörter nach 30 min Verzögerung	X	X	[X]
VLMT, korrigierte Wiedererkennungslleistung	X	X	[X]
Zahlenspanne (vorwärts und rückwärts)	X		
Rey Complex Figure Test – Abruf nach 30 min Verzögerung	X		
Zahlen-Symbol-Test – Abruf	X		
Exekutive Funktionen			
Wisconsin Card Sorting Test, Anzahl Kategorien	X	X	[X]
Wisconsin Card Sorting Test, Anzahl perseverativer Antworten	X		
Wortflüssigkeit, lexikalisch, S/A/B/N je 1 min	X		
Wortflüssigkeit, semantisch, Supermarktaufgabe 1 min	X	X	[X]
Rey Complex Figure Test – Kopie	X		
Buchstaben-Zahlen-Test	X	X	[X]
Self-Ordered Pointing Task, Fehler 12-Bild-Version	X		
Neuromotorik			
Bilaterale Diadochokinese (SMS)			[X]
Oseretzki-Test (SMS)	X	X	[X]
Σ beeinträchtigter Testvariablen (von insgesamt 20)	19	9	[10]

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest,
 X = signifikante Normabweichung ($p < .05$).

Man sieht hier nochmals, dass die Patienten in 18 von 18 kognitiven Testvariablen sowie in einem der zwei neuromotorischen Tests signifikante Defizite aufwiesen, die Eltern in 8 von 18 kognitiven Maßen und ebenfalls in einer der zwei neuromotorischen Aufgaben (mit Ausschlüssen in beiden), insgesamt also in etwa halb so vielen Variablen wie die Patienten. (Anmerkung: Bei diesem Vergleich zu berücksichtigen sind die unterschiedlich großen Stichprobenumfänge).

3.4 Neuropsychologische Leistungen der eher wahrscheinlichen Anlage-träger (MLC)

Aufmerksamkeit

Die eher wahrscheinlichen Anlageträger (MLC) unter den Eltern ($n = 13$) zeigten im Bereich der Aufmerksamkeit in einer der vier relevanten Variablen im Mittel signifikant schlechtere Leistungen als die parallelisierte Kontrollgruppe III ($n = 20$) (vgl. Tabelle 3.-12, siehe Seite 92).

Sie erreichten im Continuous Performance Test (CPT-IP) einen signifikant geringeren Deprime-Wert ($p = .032$). Im Zahlen-Symbol-Test (ZST) und im Trail Making Test (TMT) Teil A und B wiesen sie vom Trend her ($p < .10$) ebenfalls Defizite auf; die Normabweichungen wurden aber statistisch nicht signifikant (ZST: $p = .060$, ns; TMT-A: $p = .070$, ns; TMT-B: $p = .069$, ns). Der aggregierte Aufmerksamkeits-Index ergab eine signifikante Normabweichung von 0,79 SD ($p = .022$) (vgl. Tabelle 3.-8). Damit beträgt der Aufmerksamkeits-Index der MLC etwa das Zweifache von dem Aufmerksamkeits-Index der Eltern als Gesamtgruppe.

Gedächtnis

Im Bereich des Gedächtnisses ergaben sich signifikante Normabweichungen der MLC in allen sieben berücksichtigten Gedächtnismaßen (vgl. Tabelle 3.-12, siehe Seite 92).

Sie erinnerten im Mittel deutlich weniger Wörter bei den vier Variablen des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (Supraspanne: $p = .004$, Gesamtlernleistung: $p < .001$, Abruf nach Verzögerung: $p = .002$, korrigierte Wiedererkennung: $p = .004$), sie nannten

signifikant weniger richtige Zahlenreihen beim Zahlennachsprechen ($p = .049$) und erzielten auch in den beiden visuellen Gedächtnismaßen signifikant weniger Punkte (Abruf Rey Figur: $p = .010$, Abruf Zahlen-Symbol-Test: $p = .003$). Die Zusammenfassung der Variablen im aggregierten Gedächtnis-Index ergab eine signifikante Normabweichung von 1,31 SD ($p < .001$) (vgl. Tabelle 3.-8) und ist damit auch etwa doppelt so stark ausgeprägt wie bei der Elterngruppe insgesamt.

Exekutive Funktionen

Die MLC wichen weiterhin in drei der insgesamt sieben exekutiven Maße signifikant von den gesunden Kontrollen ab (vgl. Tabelle 3.-12, siehe Seite 93).

Sie erreichten im Wisconsin Card Sorting Test signifikant weniger Kategorien ($p = .011$), nannten bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe signifikant weniger Wörter ($p = .011$) und erreichten deutlich weniger Punkte im Buchstaben-Zahlen-Test ($p < .001$). In den anderen vier Variablen zeigten die MLC von den Mittelwerten her ebenfalls Leistungseinbußen, diese wurden aber statistisch nicht signifikant (perseverative Antworten im WCST-64: $p = .222$, ns; lexikalische Wortflüssigkeit: $p = .063$, ns; Kopie der Rey Figur: $p = .131$, ns; Fehler im SOPT: $p = .137$, ns). Der aggregierte exekutive Index lag bei den MLC mit einem signifikanten z-Wert von 1,12 ($p = .002$) (vgl. Tabelle 3.-8) wieder etwa doppelt so hoch wie der Index der Gesamtelterngruppe.

Globaler Kognitiver Index

Zusammenfassend zeigten die eher wahrscheinlichen Anlageträger für Schizophrenie ($n = 13$) im Vergleich zu der nach Alter, Geschlecht, Bildungsjahren und bildungsabhängigem Intelligenzquotienten (MWT-B) parallelisierten gesunden Kontrollgruppe III ($n = 20$) in 11 der 18 kognitiven Maße im Mittel signifikante Leistungsbeeinträchtigungen. Der alle Variablen berücksichtigende Global-Index der MLC ergab eine signifikante und im Vergleich zu der Gruppe aller Eltern doppelt so große Normabweichung von 1,12 SD ($p < .001$) (vgl. Tabelle 3.-8).

Neuromotorik

Bei den neuromotorischen Aufgaben zeigte sich bei den MLC das gleiche Ergebnismuster wie bei den Patienten und den Eltern als Gesamtgruppe: Im komplexeren

Oseretzki-Test zeigten sich signifikante Störungen ($p = .001$), bei der motorisch einfacheren Bilateralen Diadochokinese waren hingegen keine Auffälligkeiten zu beobachten ($p = 1.000$, ns).

Der Tabelle 3.-12 (siehe Seite 92/93) sind die statistischen Vergleiche der eher wahrscheinlichen Anlageträger für Schizophrenie mit den parallelisierten gesunden Kontrollen im Detail zu entnehmen.

Die Tabelle 3.-8 und die Abbildung 3.-5 geben eine Übersicht über die aggregierten Maße.

Tabelle 3.-8 Normabweichungen der eher wahrscheinlichen Anlageträger (MLC) in den aggregierten Funktionsbereichen

Funktionsbereich	MLC vs. KG ^{III}	
	z	p
Aufmerksamkeit	0,79	.022
Gedächtnis	1,31	< .001
Exekutive Funktionen	1,12	.002

Globaler Index	1,12	< .001

Anmerkung: statistisch signifikante Ergebnisse ($p < .05$) sind durch Fettdruck hervorgehoben, z = Glass's Δ Effektstärkemaß.

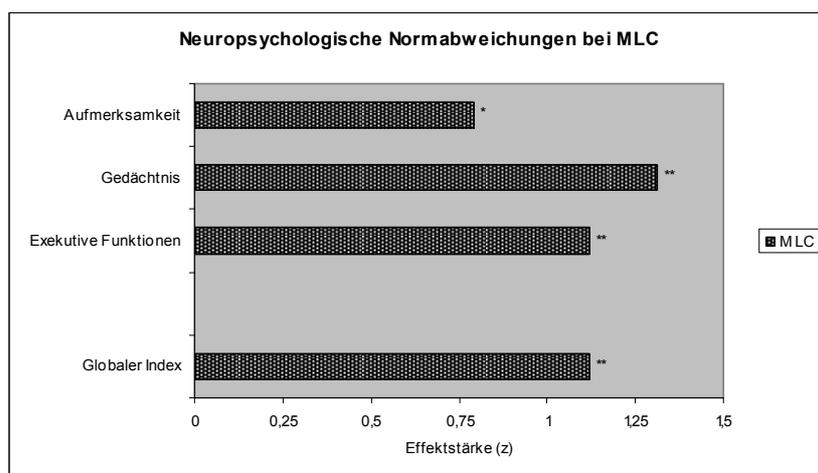


Abbildung 3.-5 Grafische Darstellung der Normabweichungen der eher wahrscheinlichen Anlageträger (MLC) gemäß Tabelle 3.-8.

Anmerkung: ** = signifikant ($p < .01$), * = signifikant ($p < .05$).

Es wird deutlich, dass die MLC (ohne Ausschlüsse) in allen drei kognitiven Funktionsbereichen signifikante Leistungseinbußen im Vergleich zu der nach Alter, Geschlecht, Bildung und bildungsabhängiger Intelligenz parallelisierten gesunden Kontrollgruppe aufwiesen (Aufmerksamkeit: $p = .022$, Gedächtnis: $p < .001$, Exekutivfunktionen: $p = .002$). Besonders ausgeprägt waren die Defizite auch bei den MLC im Bereich des Gedächtnisses ($z = 1,31$). Der Globale Kognitive Index betrug 1,12, das heißt, die eher wahrscheinlichen Anlageträger wichen in ihren kognitiven Leistungen um etwa eine Standardabweichung von den Kontrollen ab. Interessant ist, dass die MLC im Vergleich zu der Gesamtelterngruppe in allen Funktionsbereichen und im Globalen Index etwa doppelt so stark ausgeprägte Normabweichungen aufwiesen.

Die nichtparametrische Überprüfung der Gruppenunterschiede ergab keine bedeutsamen Veränderungen der Ergebnisse.

Berücksichtigung psychopharmakologischer Medikation

Drei MLC-Eltern nahmen entgegen den Einschlusskriterien ein Antidepressivum ein (vgl. 2.2.2). Bei Ausschluss dieser drei Probanden von der statistischen Analyse ergab sich interessanterweise wieder im Bereich der Aufmerksamkeit ein reduzierter Gruppenunterschied. Ansonsten blieben die Ergebnisse nahezu unverändert. Auf der Ebene der einzelnen Variablen wiesen die MLC in 9 der zuvor 11 bedeutsam beeinträchtigten kognitiven Maße weiterhin signifikante Normabweichungen auf; zwei Variablen, der CPT Deprime-Wert und das Zahlennachsprechen, wurden nicht mehr signifikant ($p = .090$, ns und $p = .143$, ns). Die Störungen im Oseretzki-Test blieben unverändert signifikant. Auf der Ebene der aggregierten Indizes wurde die Normabweichung im Bereich der Aufmerksamkeit – ähnlich wie bei den Eltern als Gesamtgruppe – nicht mehr bedeutsam ($z = 0,55$; $p = .127$, ns); die Abweichungen in den anderen aggregierten Indizes blieben unverändert signifikant (Gedächtnis: $z = 1,17$; $p = .001$; Exekutivfunktionen: $z = 0,98$; $p = .014$ und Globaler Kognitiver Index: $z = 0,96$; $p = .002$).

Auch diese Veränderung im Bereich der Aufmerksamkeit, die sich unter der Berücksichtigung der Medikation bei den MLC ergab, muss bei den weiteren Ausführungen bedacht werden.

Der Ausschluss auch aller MLC-Eltern und Kontrollen III mit einer Lebenszeitdiagnose einer Major Depression ist aufgrund der geringen Stichprobengrößen nicht sinnvoll.

3.5 Neuropsychologische Leistungen der weniger wahrscheinlichen Anlageträger (LLC)

Aufmerksamkeit

Die weniger wahrscheinlichen Anlageträger (LLC) unter den Eltern ($n = 11$) zeigten in keiner der vier Aufmerksamkeitsvariablen signifikante Normabweichungen im Vergleich zu der parallelisierten Kontrollgruppe III ($n = 20$) (vgl. Tabelle 3.-12, siehe Seite 92). Der aggregierte Aufmerksamkeits-Index lag bei 0,21 SD; diese Abweichung war statistisch nicht signifikant ($p = .549$, ns) (vgl. Tabelle 3.-9). Mit $z = 0,21$ lag der Aufmerksamkeits-Index der LLC interessanterweise etwa bei der Hälfte des Indexes der Eltern als Gesamtgruppe und etwa bei einem Viertel des Indexes der MLC.

Gedächtnis

Im Bereich des Gedächtnisses zeigten die LLC in den einzelnen Variablen ebenfalls keine signifikanten Leistungsdefizite.

In zwei Gedächtnismaßen, der Supraspanne des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests und in der Abrufleistung beim Zahlen-Symbol-Test waren jedoch Trends in die Richtung einer schlechteren Leistung zu verzeichnen ($p = .090$ und $p = .076$) (vgl. Tabelle 3.-12, siehe Seite 92). Der aggregierte Gedächtnis-Index wurde auf dem 5%-Niveau signifikant ($p = .042$); die Normabweichungen lagen im Mittel bei 0,68 SD (vgl. Tabelle 3.-9).

Im Funktionsbereich Gedächtnis wiesen die LLC also Defizite gegenüber der Kontrollgruppe auf, die genauso hoch waren wie bei den Eltern als Gesamtgruppe und etwa halb so groß wie bei den MLC.

Exekutive Funktionen

Im Bereich der exekutiven Funktionen zeigten die LLC vom Trend her in einer der sieben Variablen, dem Self-Ordered Pointing Task, bessere Leistungen als die gesunden

Kontrollen ($p = .072$), in einer Variablen, dem Buchstaben-Zahlen-Test, eine signifikant schlechtere Leistung ($p = .040$). Die anderen fünf Variablen unterschieden sich nicht bedeutsam; betrachtet man die Mittelwerte, so lagen die LLC in weiteren drei Maßen über, in zwei weiteren unter den Leistungen der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 3.-12, siehe Seite 93). Bei statistischer Berücksichtigung der Kurzzeitgedächtniskapazität (Zahlenspanne) als Kovariate war im BZT interessanterweise kein signifikanter Unterschied mehr zu verzeichnen ($p = .117$, ns); in dem durch den BZT erfassten exekutiven Anteil wiesen die LLC demnach keine bedeutsamen Defizite auf. Die Zusammenfassung der Leistungen im aggregierten exekutiven Index ergab für die LLC einen Wert von $-0,05$, das heißt, es waren keine exekutiven Störungen feststellbar ($p = .800$, ns) (vgl. Tabelle 3.-9).

Im exekutiven Bereich waren die Unterschiede in den Normabweichungen der verschiedenen Elterngruppen somit am augenfälligsten. Die Eltern als Gesamtgruppe wichen um etwa $\frac{1}{2}$ SD von den parallelisierten Kontrollen ab, die MLC um etwa 1 SD, der Wert der LLC lag hingegen bei etwa 0 SD.

Globaler Kognitiver Index

Zusammenfassend wiesen die weniger wahrscheinlichen Anlageträger für Schizophrenie ($n = 11$) im Vergleich zu der parallelisierten gesunden Kontrollgruppe III ($n = 20$) also in nur 1 der 18 erhobenen neurokognitiven Maße im Mittel signifikante Leistungsbeeinträchtigungen auf. Der Global-Index für die LLC ergab eine nicht signifikante Normabweichung um $0,29$ SD ($p = .230$, ns) (vgl. Tabelle 3.-9). Im Gegensatz zu den schizophrenen Patienten ($z = 2,07$, $p < .001$), den Eltern schizophrener Patienten als Gesamtgruppe ($z = 0,54$, $p < .001$) und den eher wahrscheinlichen Anlageträgern (MLC) unter den Eltern ($z = 1,12$, $p < .001$) wiesen die weniger wahrscheinlichen Anlageträger (LLC) im Globalen Kognitiven Index also bemerkenswerterweise keine statistisch bedeutsamen Normabweichungen auf.

Neuromotorik

Die LLC zeigten weder bei der einfachen ($p = 1.000$, ns) noch bei der komplexen ($p = .353$, ns) neuromotorischen Aufgabe relevante Auffälligkeiten (vgl. Tabelle 3.-12, siehe Seite 93). Auch hier heben sie sich somit deutlich von den anderen drei Probandengrup-

pen – den Patienten, den Eltern als Gesamtgruppe und den MLC – ab, bei denen (zumindest) im Oseretzki-Test bedeutsame motorische Störungen beobachtbar waren.

Die Tabelle 3.-12 (siehe Seite 92/93) enthält die statistischen Vergleiche der weniger wahrscheinlichen Anlageträger für Schizophrenie mit den parallelisierten gesunden Kontrollen im Detail.

Die aggregierten Maße sind in der Tabelle 3.-9 und der Abbildung 3.-6 zu sehen.

Tabelle 3.-9 Normabweichungen der weniger wahrscheinlichen Anlageträger (LLC) in den aggregierten Funktionsbereichen

Funktionsbereich	LLC vs. KG ^{III}	
	z	p
Aufmerksamkeit	0,21	.549
Gedächtnis	0,68	.042
Exekutive Funktionen	-0,05	.800

Globaler Index	0,29	.230

Anmerkung: statistisch signifikante Ergebnisse ($p < .05$) sind durch Fettdruck hervorgehoben, z = Glass's Δ Effektstärkemaß.

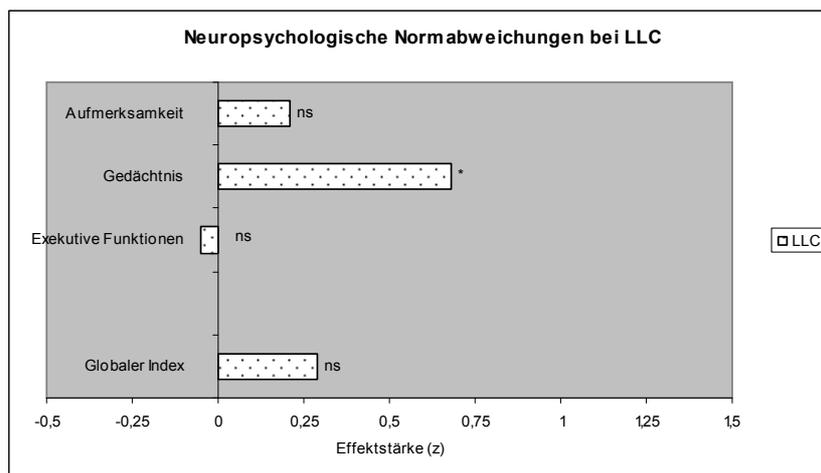


Abbildung 3.-6 Grafische Darstellung der Normabweichungen der weniger wahrscheinlichen Anlageträger (LLC) gemäß Tabelle 3.-9.

Anmerkung: * = signifikant ($p < .05$), ns = nicht signifikant.

Es wird deutlich, dass die LLC nur in einem der drei kognitiven Funktionsbereiche signifikante Defizite im Vergleich zu der parallelisierten Kontrollgruppe aufwies, nämlich im Bereich des Gedächtnisses ($p = .042$). Somit ist das Gedächtnis auch in dieser Gruppe der am meisten beeinträchtigte Funktionsbereich, allerdings anders als bei den anderen Gruppen auch der einzige. Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und der Globale Kognitive Index wichen nicht signifikant von den Kontrollen ab. In besonderem Maße „unbeeinträchtigt“ zeigten sich die LLC in den Exekutivfunktionen ($z = -0,05$).

Die nonparametrische Überprüfung der Gruppenvergleiche ergab keine wesentliche Veränderung der Ergebnislage.

Berücksichtigung psychopharmakologischer Medikation

Kein LLC-Elternteil und keine der parallelisierten Kontrollen III nahm ein Psychopharmakon ein (vgl. 2.2.2 und 2.2.3), so dass die Berücksichtigung der Medikation die Ergebnisse hier unverändert lässt.

Der Ausschluss aller LLC-Eltern und parallelisierter Kontrollen III mit einer Lebenszeitdiagnose einer Major Depression ist, wie bei den MLC-Eltern, auch hier aufgrund der geringen Fallzahlen nicht sinnvoll.

3.6 Vergleich der neuropsychologischen Leistungen der MLC und der LLC

Die MLC ($n = 13$) und die LLC ($n = 11$) unter den Eltern unterschieden sich in den demographischen Variablen Alter, Geschlecht, Bildungsjahre und bildungsabhängiger Intelligenzquotient (MWT-B) nicht bedeutsam voneinander, was einen direkten Vergleich beider Gruppen in den neuropsychologischen Variablen vereinfacht.

Aufmerksamkeit

Vergleicht man die Leistungen der MLC und der LLC in den Aufmerksamkeitsvariablen direkt miteinander, unterschieden sich die beiden Gruppen in keinem der vier Maße signifikant voneinander (vgl. Tabelle 3.-12, siehe Seite 92).

Im Teil B des Trail Making Tests, der im Vergleich zum Teil A höhere Anforderungen an die kognitive Flexibilität stellt, benötigten die MLC vom Trend her mehr Zeit als die LLC ($p = .078$). Fasst man die vier Aufmerksamkeitsvariablen zusammen, so ergab sich eine Abweichung der MLC von den LLC um 0,61 SD (gemessen an den bei den LLC ermittelten Standardabweichungen); dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = .146$, ns) (vgl. Tabelle 3.-10).

Gedächtnis

Auch in den sieben Gedächtnismaßen war kein signifikanter Unterschied zwischen den MLC und den LLC festzustellen (vgl. Tabelle 3.-12, siehe Seite 92).

Ein Trend in die Richtung geringerer Gedächtnisleistungen der MLC zeigte sich lediglich in einer Variablen des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT Gesamtlernleistung, $p = .082$). Die Zusammenfassung der sieben Gedächtnisvariablen ergab eine Abweichung der MLC von den LLC um 0,45 SD; wie im Bereich der Aufmerksamkeit wurde auch der Unterschied im Gedächtnis statistisch nicht signifikant ($p = .145$, ns) (vgl. Tabelle 3.-10).

Exekutive Funktionen

Signifikante Unterschiede zwischen den eher wahrscheinlichen Anlageträgern und den weniger wahrscheinlichen Anlageträgern zeigten sich aber in vier der sieben exekutiven Maße (vgl. Tabelle 3.-12, siehe Seite 93).

Die MLC erreichten im Mittel signifikant weniger Kategorien im Wisconsin Card Sorting Test als die LLC ($p = .003$), sie erzielten bedeutsam weniger Punkte bei der Kopie der Rey Figur ($p = .039$), sie sortierten im Buchstaben-Zahlen-Test signifikant weniger Buchstaben-Zahlen-Reihen korrekt um ($p = .007$) und machten im Self-Ordered Pointing Task erheblich mehr Fehler ($p = .039$). Auch gaben sie vom Trend her mehr perseverative Antworten im Wisconsin Card Sorting Test ($p = .065$). In den beiden Wortflüssigkeitsaufgaben schnitten die MLC auf der Ebene der Mittelwerte ebenfalls schlechter ab als die LLC, diese Unterschiede waren statistisch aber nicht signifikant (lexikalische Aufgabe: $p = .174$, ns; semantische Aufgabe: $p = .171$, ns). Die Zusammenfassung der sieben exekutiven Maße ergab eine signifikante Beeinträchti-

gung der MLC im Vergleich zu den LLC in der Größenordnung von 1,46 SD ($p = .003$) (vgl. Tabelle 3.-10).

Globaler Kognitiver Index

Zusammenfassend zeigten die eher wahrscheinlichen Anlageträger für Schizophrenie ($n = 13$) im Vergleich zu den in Alter, Geschlecht, Bildung und Intelligenz vergleichbaren weniger wahrscheinlichen Anlageträgern ($n = 11$) in 4 der 18 erhobenen kognitiven Variablen im Mittel signifikante Defizite. Alle vier Variablen kamen dabei beachtenswerterweise aus dem Bereich der exekutiven Funktionen. Die Zusammenfassung aller kognitiver Maße zum Globalen Index ergab einen signifikanten Unterschied um 0,88 SD ($p = .015$) (vgl. Tabelle 3.-10).

Neuromotorik

In den beiden neuromotorischen Tests unterschieden sich die MLC von den LLC nicht signifikant; im komplexeren Oseretzki-Test zeichnete sich aber ein gewisser Trend in die Richtung stärkerer Störungen bei den MLC ab (Bilaterale Diadochokinese: $p = 1.000$, ns; Oseretzki-Test: $p = .100$, ns). Zählt man die Probanden pro Gruppe mit beobachtbaren Störungen (unabhängig vom Grad dieser Störung) im Oseretzki-Test zusammen, so wiesen 11 der 13 MLC (= 85%) im Vergleich zu 5 der 11 LLC (= 45%) neuromotorische Auffälligkeiten auf (Fisher Test: $p = .082$, Trend).

Der direkte Vergleich der MLC und der LLC in den drei Funktionsbereichen und im Globalen Kognitiven Index ist der Tabelle 3.-10 zu entnehmen.

Tabelle 3.-10 Direkter Vergleich der MLC mit den LLC in den aggregierten Funktionsbereichen

Funktionsbereich	MLC vs. LLC	
	z	p
Aufmerksamkeit	0,61	.146
Gedächtnis	0,45	.145
Exekutive Funktionen	1,46	.003

Globaler Index	0,88	.015

Anmerkung: statistisch signifikante Ergebnisse ($p < .05$) sind durch Fettdruck hervorgehoben, z = Glass's Δ Effektstärkemaß.

Man sieht hier nochmals, dass die MLC nur in einem der drei kognitiven Funktionsbereiche signifikante Defizite gegenüber den LLC aufwies, nämlich im Bereich der exekutiven Funktionen ($p = .003$).

Abbildung 3.-7 stellt die Normabweichungen der MLC und der LLC graphisch direkt gegenüber (vgl. 3.4 und 3.5). Tabelle 3.-11 enthält die Ergebnisse des statistischen Vergleichs der Normabweichungen. Auch hier wird noch einmal deutlich, dass der Unterschied primär im exekutiven Bereich lag ($p = .002$).

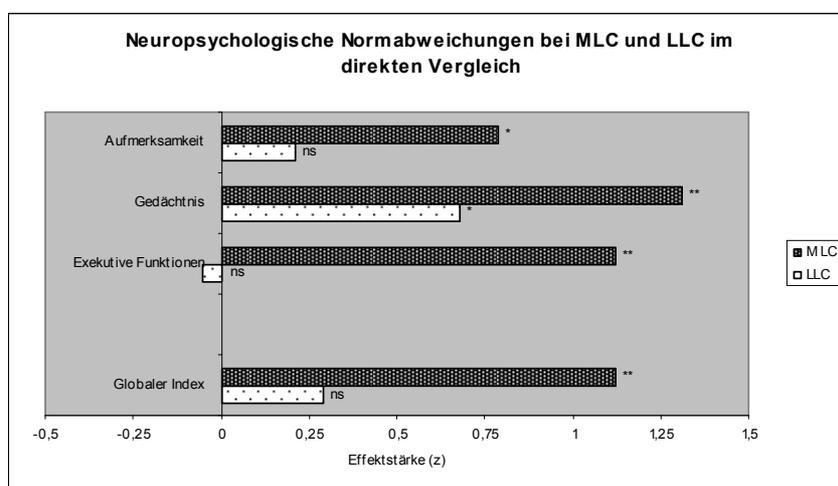


Abbildung 3.-7 Vergleichende grafische Darstellung der Normabweichungen der MLC und der LLC.

Anmerkung: ** = signifikant ($p < .01$), * = signifikant ($p < .05$), ns = nicht signifikant.

Tabelle 3.-11 Statistischer Vergleich der Normabweichungen der MLC und der LLC in den aggregierten Funktionsbereichen

Funktionsbereich	MLC z	LLC z	MLC vs. LLC p
Aufmerksamkeit	0,79	0,21	.192
Gedächtnis	1,31	0,68	.138
Exekutive Funktionen	1,12	-0,05	.002
Globaler Index	1,12	0,29	.022

Anmerkung: statistisch signifikante Ergebnisse ($p < .05$) sind durch Fettdruck hervorgehoben, z = Glass's Δ Effektstärkemaß.

Die nonparametrische Analyse der MLC/LLC-Gruppenunterschiede ergab keine bedeutsame Veränderung der Befundlage. Mann-Whitney-U-Tests führten auf der Ebene der aggregierten Indizes ebenfalls beim Globalen Kognitiven Index sowie speziell im exekutiven Funktionsbereich zu signifikanten Ergebnissen (Aufmerksamkeit: $p = .207$, ns; Gedächtnis: $p = .150$, ns; exekutive Funktionen: $p = .002$; Globaler Kognitiver Index: $p = .018$). Analysen auf der Ebene der einzelnen Variablen ergaben wieder deutliche MLC/LLC-Gruppenunterschiede ausschließlich in den vier oben bereits benannten exekutiven Variablen (WCST-64 Kategorien: $p = .003$; Rey Figur Kopie: $p = .052$; BZT: $p = .011$; SOPT: $p = .036$). Der direkte Vergleich der Normabweichungen der beiden Eltern-Gruppen in den Funktionsbereichen ergab nonparametrisch ebenfalls unveränderte Befunde (Aufmerksamkeit: $p = .303$, ns; Gedächtnis: $p = .186$, ns; exekutive Funktionen: $p = .002$; Globaler Index: $p = .030$).

Berücksichtigung psychopharmakologischer Medikation

Auch bei Ausschluss der drei MLC-Eltern, die entgegen den Einschlusskriterien ein Antidepressivum einnahmen (vgl. 2.2.2), ergab die statistische Analyse signifikante Gruppenunterschiede ausschließlich im exekutiven Funktionsbereich. In zwei der zuvor vier sich bedeutsam unterscheidenden exekutiven Variablen zeigten sich weiterhin signifikante Abweichungen im Sinne schlechterer Leistungen der MLC-Eltern (WCST Kategorien: $p = .008$; BZT: $p = .025$), in den weiteren zwei ergaben sich Trends in die gleiche Richtung (RCFT Kopie: $p = .064$; SOPT: $p = .073$). Der zuvor berichtete Trend im Oseretzki-Test konnte nicht mehr gefunden werden (Mann-Whitney-U-Test: $p = .211$, ns; Fisher Test: $p = .183$, ns). Die aggregierten Indizes lagen bei $z = 0,37$ ($p = .383$, ns) für den Bereich Aufmerksamkeit, $z = 0,34$ ($p = .310$, ns) für das Gedächtnis, $z = 1,30$ ($p = .014$) für die exekutiven Funktionen und $z = 0,72$ ($p = .044$) für den Globalen Kognitiven Index. Unter Ausschluss der Probanden mit Einnahme von Psychopharmaka zeigt sich also ebenfalls deutlich, dass die MLC nur in einem der drei kognitiven Funktionsbereiche bedeutsame Defizite gegenüber den LLC aufwiesen, nämlich im exekutiven Funktionsbereich.

Abbildung 3.-8 stellt die Normabweichungen der MLC und der LLC unter Ausschluss der drei MLC-Eltern mit Einnahme von Psychopharmaka graphisch direkt gegenüber.

Die Abweichung der MLC im Aufmerksamkeits-Index wird nicht mehr signifikant ($p = .127$, ns; vgl. 3.4); ansonsten bleibt das Ergebnismuster identisch. In dieser Darstellung wird nochmals in besonderem Maße deutlich, dass der Unterschied der MLC-Eltern und der LLC-Eltern primär im exekutiven Funktionsbereich lag (ausschließlich der Vergleich der exekutiven Normabweichungen wurde statistisch signifikant: t-Test: $p = .011$; Mann-Whitney-U-Test: $p = .010$).

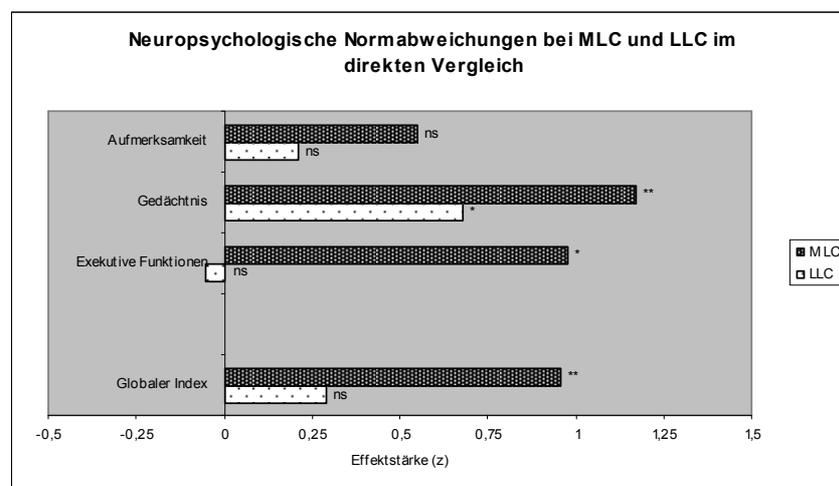


Abbildung 3-8 Vergleichende grafische Darstellung der Normabweichungen der MLC und der LLC unter Ausschluss aller Probanden mit psychopharmakologischer Medikation.

Anmerkung: ** = signifikant ($p < .01$), * = signifikant ($p < .05$), ns = nicht signifikant.

Tabelle 3.-12 enthält die statistischen Vergleiche der MLC und der LLC mit der parallelisierten gesunden Kontrollgruppe III (vgl. 3.4 und 3.5) sowie den direkten Vergleich der MLC mit den LLC in den einzelnen neurokognitiven und neuromotorischen Variablen im Detail.

Tabelle 3.-12 Vergleich der neuropsychologischen Leistungen der wahrscheinlichen Anlageträger (MLC), der weniger wahrscheinlichen Anlageträger (LLC) und der parallelisierten gesunden Kontrollen III auf Einzeltestebene

	MLC M (Range)	LLC M (Range)	KG^{III} M (Range)	MLC vs. KG^{III} p (t-Test)	LLC vs. KG^{III} p (t-Test)	MLC vs. LLC p (t-Test)
Anzahl (n)	13	11	20			
Geschlecht (m:w)	5 : 8	5 : 6	9 : 11	1.00 ^(a)	1.00 ^(a)	1.00 ^(a)
Alter (Jahre)	59,4 (43-74)	58,7 (44-75)	59,8 (43-78)	.919	.809	.886
Bildung (Jahre)	15,7 (11-20)	16,9 (12-20)	16,1 (11-20)	.696	.424	.328
Bildungsabhängiger IQ (MWT-B)	114,7 (93-136)	118,4 (100-130)	118,7 (95-136)	.388	.936	.483

	M (SD)	M (SD)	M (SD)	z	p	z	p	z	p
Aufmerksamkeit									
Continuous Performance Test (CPT-IP)									
Deprime-Wert d' (gesamt)	1,07 (0,54)	1,33 (0,66)	1,53 (0,59)	0,78	.032	0,34	.411	0,39	.294
Zahlen-Symbol-Test (ZST)									
Anzahl richtige	47,6 (15,6)	55,3 (15,7)	56,8 (11,4)	0,81	.060	0,13	.757	0,49	.245
Trail Making Test (TMT)									
TMT-A (s)	37,9 (13,3)	35,3 (16,5)	29,9 (10,9)	0,73	.070	0,50	.284	0,16	.676
TMT-B (s)	103,6 (56,3)	69,7 (24,4)	74,0 (34,3)	0,86	.069	-0,13	.721	1,39	.078
Gedächtnis									
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)									
richtige Wörter 1. Lerdurchgang	6,9 (2,3)	8,0 (2,1)	9,6 (2,5)	1,08	.004	0,64	.090	0,52	.246
richtige Wörter 1.-5. Lerdurchgang	48,9 (9,7)	57,0 (12,1)	62,7 (8,2)	1,68	< .001	0,70	.185	0,67	.082
richtige Wörter nach 30 min Verzögerung	10,0 (3,0)	11,6 (3,7)	13,2 (2,4)	1,33	.002	0,67	.202	0,43	.272
korrigierte Wiedererkennungslleistung	10,9 (3,4)	12,9 (3,3)	14,3 (1,5)	2,27	.004	0,93	.205	0,61	.163
Zahlenspanne (HAWIE)									
Zahlennachsprechen (vorwärts und rückwärts)	13,4 (2,7)	14,1 (2,6)	15,8 (3,6)	0,67	.049	0,47	.180	0,27	.524
Rey Complex Figure Test (RCFT) - Abruf									
erreichte Punkte nach 30 min Verzögerung	12,7 (6,0)	15,3 (7,3)	18,6 (6,1)	0,97	.010	0,54	.190	0,36	.342
Zahlen-Symbol-Test (ZST) - Abruf									
korrekt erinnerte Zahlen-Symbol-Kombinationen	4,3 (2,1)	5,1 (2,6)	6,7 (2,0)	1,20	.003	0,80	.076	0,31	.425

	MLC		LLC		KG		MLC vs. KG		LLC vs. KG		MLC vs. LLC	
	M (SD)		M (SD)		M (SD)		z	p	z	p	z	p
Exekutive Funktionen												
Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64)												
Anzahl Kategorien	2,5 (1,7)		4,3 (0,8)		3,8 (1,2)		1,08		-0,42		2,25	
Anzahl perseverativer Antworten	13,2 (10,0)		7,3 (4,1)		9,4 (5,4)		0,70		-0,39		1,44	
Wortflüssigkeit												
lexikalisch, S/A/B/N je 1 min	48,8 (15,3)		57,0 (13,0)		59,1 (14,8)		0,70		0,14		0,63	
semantisch, Supermarktaufgabe 1 min	20,6 (4,7)		23,3 (4,5)		27,6 (8,4)		0,83		0,51		0,60	
Rey Complex Figure Test (RCFT) - Kopie												
erreichte Punkte bei der Kopie	29,0 (5,2)		33,0 (3,0)		31,3 (3,1)		0,74		-0,55		1,33	
Buchstaben-Zahlen-Test (BZT)												
Anzahl richtige	13,2 (1,9)		15,9 (2,7)		17,8 (2,0)		2,30		0,95		1,00	
Self-Ordered Pointing Task (SOPT)												
Summe Fehler 12-Bild-Version	4,7 (4,4)		1,8 (1,0)		2,7 (1,4)		1,43		-0,64		2,90	
Neuromotorik												
Bilaterale Diadochokinese (SMS)							1.000 ^(b)				1.000 ^(b)	
Oseretzki-Test (SMS)							.001 ^(b)				.353 ^(b)	
												1.000 ^(b)
												.100 ^(b)

Anmerkung: statistisch signifikante Ergebnisse ($p < .05$) sind durch Fettdruck hervorgehoben, MLC = more likely carrier, LLC = less likely carrier, KG = Kontrollgruppe, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, z = Glass's Δ Effektstärkemaß, ^(a) Fisher Test, ^(b) Mann-Whitney-U-Test.

3.7 Abschließender Vergleich der neuropsychologischen Normabweichungen der untersuchten Probandengruppen

In Tabelle 3.-13 sind die Ergebnisse der vier relevanten Probandengruppen – der schizophrenen Patienten (n = 25), der Eltern schizophrener Patienten als Gesamtgruppe (n = 55), der eher wahrscheinlichen Anlageträger unter den Eltern (MLC, n = 13) und der weniger wahrscheinlichen Anlageträger unter den Eltern (LLC, n = 11) – auf Einzeltestebene in einer Übersicht zusammengefasst (X steht dabei für eine signifikante Normabweichung, $p < .05$).

(Anmerkung: Unter Berücksichtigung von Medikation und Diagnosen käme bei den Eltern ein X bei der Bilateralen Diadochokinese hinzu, bei den MLC (unter Berücksichtigung der Medikation) fielen zwei X – beim CPT und beim Zahlennachsprechen – weg).

Tabelle 3.-13 Anzahl signifikanter Normabweichungen der Patienten, der Eltern, der MLC und der LLC in den erfassten neurokognitiven und neuromotorischen Testvariablen

Testvariablen	Patienten	Eltern	MLC	LLC
Aufmerksamkeit				
Continuous Performance Test, Deprime-Wert d' (gesamt)	X		X	
Zahlen-Symbol-Test, Anzahl richtige	X	X		
Trail Making Test – Teil A, benötigte Zeit (s)	X			
Trail Making Test – Teil B, benötigte Zeit (s)	X			
Gedächtnis				
VLMT, richtige Wörter 1. Lerndurchgang	X	X	X	
VLMT, richtige Wörter 1.-5. Lerndurchgang	X	X	X	
VLMT, richtige Wörter nach 30 min Verzögerung	X	X	X	
VLMT, korrigierte Wiedererkennungslleistung	X	X	X	
Zahlenspanne (vorwärts und rückwärts)	X		X	
Rey Complex Figure Test – Abruf nach 30 min Verzögerung	X		X	
Zahlen-Symbol-Test – Abruf	X		X	
Exekutive Funktionen				
Wisconsin Card Sorting Test, Anzahl Kategorien	X	X	X	
Wisconsin Card Sorting Test, perseverative Antworten	X			
Wortflüssigkeit, lexikalisch, S/A/B/N je 1 min	X			
Wortflüssigkeit, semantisch, Supermarktaufgabe 1 min	X	X	X	
Rey Complex Figure Test – Kopie	X			
Buchstaben-Zahlen-Test	X	X	X	X
Self-Ordered Pointing Task, Fehler 12-Bild-Version	X			
Neuromotorik				
Bilaterale Diadochokinese (SMS)				
Oseretzki-Test (SMS)	X	X	X	
Σ beeinträchtigter Testvariablen (von insgesamt 20)	19	9	12	1

VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest,
 X = signifikante Normabweichung ($p < .05$).

Entsprechend dem angenommenen genetischen Load zeigten die Patienten die meisten signifikanten Normabweichungen: in 18 von 18 neurokognitiven Variablen und in 1 von 2 neuromotorischen Variablen, insgesamt also in 19 von 20 erhobenen Maßen (= 95%).

An zweiter Stelle standen die eher wahrscheinlichen Anlageträger mit signifikanten Normabweichungen in 11 der 18 kognitiven Variablen und 1 der 2 neuromotorischen Aufgaben, insgesamt also in 12 von 20 Maßen (= 60%).

An dritter Stelle kamen die Eltern als Gesamtgruppe; sie wiesen bedeutsame Normabweichungen in 8 der 18 kognitiven Maße und in 1 der 2 neuromotorischen Maße auf, insgesamt somit in 9 der 20 erfassten Variablen (= 45%).

An vierter Stelle standen schließlich die weniger wahrscheinlichen Anlageträger mit bedeutsamen Normabweichungen in nur 1 der 18 neurokognitiven Variablen und keiner der beiden neuromotorischen Variablen, insgesamt also in nur 1 von 20 erfassten Maßen (= 5%).

(Anmerkung: Bei diesem Vergleich sind die unterschiedlichen Stichprobenumfänge zu bedenken).

Die dem vermuteten genetischen Load entsprechende Reihenfolge Patienten < MLC < Eltern < LLC in den kognitiven Leistungen zeigte sich in 12 der 18 erhobenen Maße. In drei Gedächtnismaßen hatten die LLC entgegen der erwarteten Reihenfolge einen höheren z-Wert als die Eltern als Gesamtgruppe, in drei exekutiven Maßen hatten die MLC einen höheren z-Wert als die Patienten (in einer dieser Variablen hatten außerdem die LLC einen höheren z-Wert als die Eltern).

Tabelle 3.-14 stellt die Ergebnisse der vier Gruppen in den aggregierten Funktionsbereichen zusammenfassend gegenüber.

Die Reihenfolge Patienten < MLC < Eltern < LLC findet sich im Bereich Aufmerksamkeit, im Bereich exekutive Funktionen und beim Global-Index wieder. Im Bereich Gedächtnis sind die Positionen der LLC und der Eltern als Gesamtgruppe jedoch getauscht; die LLC zeigten in diesem Bereich geringfügig größere Beeinträchtigungen als die Eltern als Gesamtgruppe.

Tabelle 3.-14 Zusammenfassende Gegenüberstellung der Normabweichungen der Probandengruppen in den aggregierten Funktionsbereichen

	Patienten	Eltern	MLC		LLC		
	z	z	f _E	f _M	f _L	f _L	
Aufmerksamkeit	1,98**	0,37*	0,19	0,79*	0,40	0,21	0,11
Gedächtnis	2,72**	0,61**	0,22	1,31**	0,48	0,68*	0,25
Exekutive Funktionen	1,48**	0,55**	0,37	1,12**	0,76	-0,05	-0,03
Globaler Index	2,07**	0,54**	0,26	1,12**	0,54	0,29	0,14

z = Glass's Δ Effektstärkemaß,

f_E = Normabweichungen der Eltern in Relation zu den Normabweichungen der Patienten,

f_M = Normabweichungen der MLC in Relation zu den Normabweichungen der Patienten,

f_L = Normabweichungen der LLC in Relation zu den Normabweichungen der Patienten,

** = signifikant (p < .01), * = signifikant (p < .05).

Im Bereich Aufmerksamkeit lagen bei den Angehörigen im Vergleich zu den anderen kognitiven Funktionsbereichen eher geringe Leistungseinbußen vor. Dies gilt noch verstärkt bei Berücksichtigung von psychopharmakologischer Medikation (sowie depressiven Störungen) (vgl. 3.2 und 3.4); die Normabweichungen im Aufmerksamkeitsbereich wurden in diesem Fall bei keiner Eltern-Gruppe signifikant. Die MLC und die LLC unterschieden sich in diesem Bereich nicht signifikant voneinander (vgl. 3.6).

Im Bereich Gedächtnis zeigten sich bei den Angehörigen, ähnlich wie bei den Patienten, die bei weitem stärksten Beeinträchtigungen. Sowohl die MLC als auch die LLC wiesen signifikante Normabweichungen auf, und sie unterschieden sich voneinander nicht bedeutsam.

Im Bereich der exekutiven Funktionen fanden sich bei den Eltern als Gesamtgruppe Defizite, die von der Größenordnung zwischen den anderen beiden Bereichen lagen; hier ergab sich aber der äußerst interessante Befund, dass die MLC erhebliche Normabweichungen aufwiesen, während die LLC keinerlei Auffälligkeiten zeigten. Dies war der einzige Bereich, in dem die MLC und die LLC deutlich und statistisch signifikant voneinander abwichen (vgl. 3.6).

Im Globalen Kognitiven Index spiegelte sich der vermutete genetische Load der Probandengruppen deutlich wider: die Patienten zeigten Normabweichungen von etwa 2 SD, die MLC von etwa 1 SD, das entspricht etwa der Hälfte der Defizite der Patienten; die Eltern als Gesamtgruppe lagen bei etwa $\frac{1}{2}$ SD, also bei etwa $\frac{1}{4}$ des Wertes der Patienten, und die LLC lagen bei etwa $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ SD, also bei etwa $\frac{1}{7}$ des Wertes der Patienten.

Abbildung 3.-9 stellt die z-Werte der vier Probandengruppen ohne Ausschlüsse, Abbildung 3.-10 mit Ausschlüssen (aufgrund von Medikation und/oder Major Depression) grafisch gegenüber. Auch hier sticht nochmals das besondere Ergebnismuster im exekutiven Faktor hervor. Die Leistungen der MLC und der LLC klaffen in diesem Funktionsbereich besonders stark auseinander.

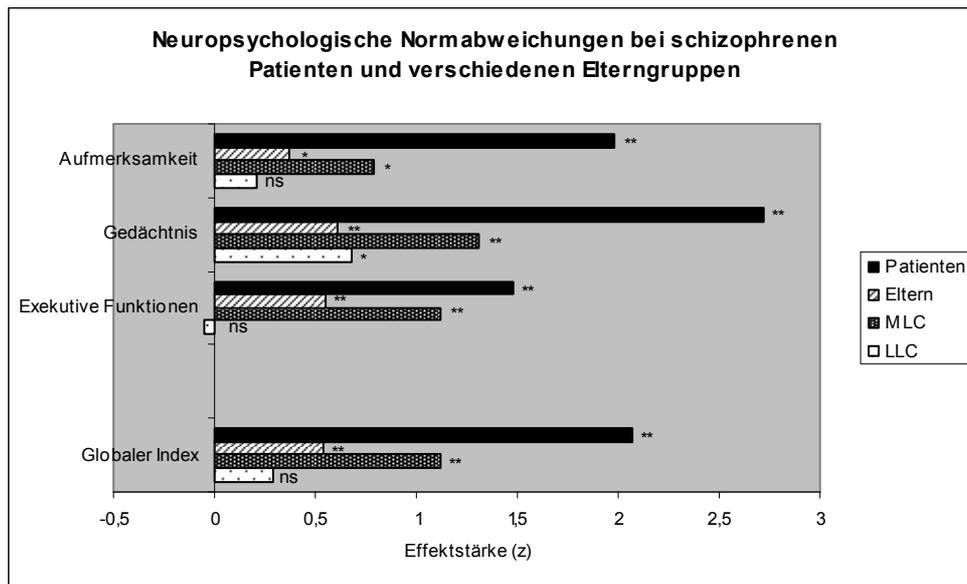


Abbildung 3.-9 Zusammenfassende grafische Darstellung der Normabweichungen der untersuchten Probandengruppen (ohne Ausschlüsse).

Anmerkung: ** = signifikant ($p < .01$), * = signifikant ($p < .05$), ns = nicht signifikant.

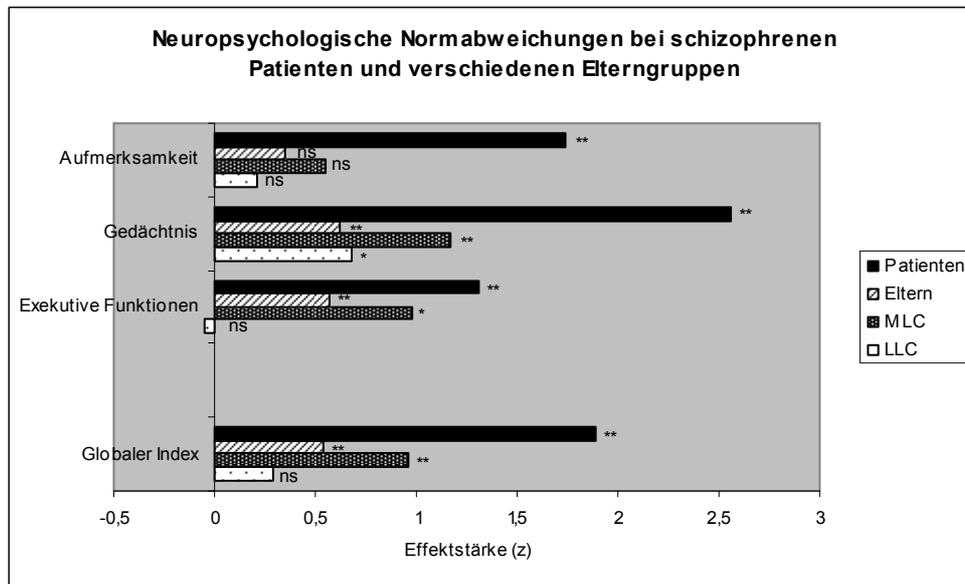


Abbildung 3.-10 Zusammenfassende grafische Darstellung der Normabweichungen der untersuchten Probandengruppen (mit Ausschlüssen).

Anmerkung: ** = signifikant ($p < .01$), * = signifikant ($p < .05$), ns = nicht signifikant.

3.8 Anteil klinisch relevanter kognitiver Leistungseinschränkungen

Betrachtet man das Ausmaß der kognitiven Defizite nicht nur gruppenstatistisch, sondern unter einer klinisch-neuropsychologischen Perspektive, zeigt sich, dass ein Großteil der schizophrenen Patienten, nämlich 22 von 25 bzw. 88%, ein klinisches Defizitkriterium von mindestens einer Standardabweichung und etwa die Hälfte der Patienten (48%) ein Defizitkriterium von mindestens zwei Standardabweichungen erfüllten (vgl. Tabelle 3.-15) (zum Vergleich: ersteres war bei 4% der parallelisierten Kontrollen I empirisch der Fall, bei idealer Normalverteilung wären 16% auffällig gemäß diesem Kriterium; letzteres war bei keiner der untersuchten Kontrollen I der Fall, bei idealer Normalverteilung wären 2,25% auffällig nach diesem strengeren Kriterium). Ein erheblicher Anteil der untersuchten Patienten war somit individuell durch ein Leistungsdefizit gekennzeichnet, das man typischerweise als relevant erachtet.

Tabelle 3.-15 Anteil schizophrener Patienten mit klinisch relevanten neurokognitiven Defiziten

Funktionsbereich	Patienten (n = 25)		Kontrollen I (n = 25)	
	Normabweichung 1 SD	2 SD	Normabweichung 1 SD	2 SD
Aufmerksamkeit	18 72%	11 44%	2 8%	0 <4%
Gedächtnis	21 84%	14 56%	2 8%	0 <4%
Exekutive Funktionen	19 76%	6 24%	2 8%	0 <4%
Globaler Index	22 88%	12 48%	1 4%	0 <4%

n = Anzahl, SD = Standardabweichung.

In der Gruppe der Eltern lag etwa ein Drittel (16 von 55 bzw. 29%) unter dem Defizitkriterium von einer Standardabweichung, 9% lagen unter dem Kriterium von zwei Standardabweichungen (vgl. Tabelle 3.-16).

Tabelle 3.-16 Anteil Eltern schizophrener Patienten mit klinisch relevanten neurokognitiven Defiziten

Funktionsbereich	Eltern (n = 55)		Kontrollen II (n = 55)	
	Normabweichung 1 SD	2 SD	Normabweichung 1 SD	2 SD
Aufmerksamkeit	11 20%	3 5%	7 13%	1 2%
Gedächtnis	21 38%	5 9%	6 11%	0 <2%
Exekutive Funktionen	15 27%	5 9%	2 4%	0 <2%
Globaler Index	16 29%	5 9%	3 5%	0 <2%

n = Anzahl, SD = Standardabweichung.

Sieben MLC-Eltern (54%) aber nur zwei LLC-Eltern (18%) zeigten Leistungsbeeinträchtigungen in der Größenordnung von mindestens einer Standardabweichung. Das strengere Kriterium erfüllten 15% der MLC, aber kein LLC (vgl. Tabelle 3.-17). Damit lagen die MLC hinsichtlich des Anteils der durch klinisch relevante kognitive Störungen

gen gekennzeichneten Individuen zwischen der Gruppe der Patienten und der Gruppe der Eltern (als Gesamtgruppe). Die LLC lagen zwischen den gesunden Kontrollen und der Elterngruppe. Auf der Ebene der einzelnen Funktionsbereiche fällt insbesondere die Diskrepanz zwischen MLC- und LLC-Eltern abermals im exekutiven Faktor auf. Etwa die Hälfte der MLC (46%) hatten klinisch relevante exekutive Funktionsstörungen nach dem weicheren, etwa ein Viertel (23%) auch nach dem strengeren Defizitkriterium. Demgegenüber erfüllte nur ein LLC (9%) ersteres, und keiner von ihnen letzteres Kriterium.

Tabelle 3.-17 Anteil MLC- und LLC-Eltern mit klinisch relevanten neurokognitiven Defiziten

Funktionsbereich	MLC (n = 13)		LLC (n = 11)		Kontrollen III (n = 20)	
	Normabweichung 1 SD	1 SD	Normabweichung 1 SD	2 SD	Normabweichung 1 SD	2 SD
Aufmerksamkeit	6 46%	2 15%	4 36%	0 <9%	1 5%	1 5%
Gedächtnis	8 62%	3 23%	4 36%	2 18%	2 10%	0 <5%
Exekutive Funktionen	6 46%	3 23%	1 9%	0 <9%	1 5%	0 <5%
Globaler Index	7 54%	2 15%	2 18%	0 <9%	1 5%	0 <5%

n = Anzahl, SD = Standardabweichung.

3.9 Geschlechtsspezifische Analyse der neuropsychologischen Leistungen der Väter und Mütter schizophrener Patienten

Die Arbeitsgruppe um Tsuang fand bei Angehörigen schizophrener Patienten Geschlechtsunterschiede im Sinne stärkerer kognitiver Defizite bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Angehörigen und diskutierten diesen Befund als Hinweis auf eine möglicherweise erhöhte Erkrankungsschwelle bei Frauen (Kremen et al. 1997, Faraone et al. 1999, 2000). In dem Versuch, diesen interessanten Befund zu replizieren, wurden die erhobenen Daten der Eltern geschlechtsspezifisch analysiert. Die Elternstichprobe

bestand aus 30 Müttern und 25 Vätern schizophren Erkrankter, die parallelisierte Kontrollgruppe II aus 34 Frauen und 21 Männern. Die varianzanalytische Auswertung der kognitiven Daten mit dem Geschlecht als zweiter Faktor erbrachte keine signifikanten Interaktionseffekte (Gruppe x Geschlecht), weder auf der Ebene der aggregierten Indizes noch auf der Ebene der einzelnen kognitiven Variablen (vgl. Tabelle 3.-18).

Tabelle 3.-18 Berücksichtigung des Geschlechts bei der Analyse der neurokognitiven Defizite der Eltern schizophren Erkrankter

	ANOVA Interaktion Gruppe x Geschlecht p
GLOBALER KOGNITIVER INDEX	.714
FAKTOR: AUFMERKSAMKEIT	.954
FAKTOR: GEDÄCHTNIS	.797
FAKTOR: EXEKUTIVE FUNKTIONEN	.583
Aufmerksamkeit	
Continuous Performance Test (CPT-IP), Deprime-Wert d' (gesamt)	.351
Zahlen-Symbol-Test, Anzahl richtige	.898
Trail Making Test – Teil A, benötigte Zeit (s)	.755
Trail Making Test – Teil B, benötigte Zeit (s)	.696
Gedächtnis	
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, richtige Wörter 1. Lerndurchgang	.726
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, richtige Wörter 1.-5. Lerndurchgang	.402
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, richtige Wörter nach 30 min Verzögerung	.869
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, korrigierte Wiedererkennungslleistung	.178
Zahlenspanne (HAWIE), vorwärts und rückwärts	.572
Rey Complex Figure Test – Abruf nach 30 min Verzögerung	.569
Zahlen-Symbol-Test – Abruf	.709
Exekutive Funktionen	
Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64), Anzahl Kategorien	.886
Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64), Anzahl perseverativer Antworten	.709
Wortflüssigkeit, lexikalisch, S/A/B/N je 1 min	.443
Wortflüssigkeit, semantisch, Supermarktaufgabe 1 min	.158
Rey Complex Figure Test – Kopie	.634
Buchstaben-Zahlen-Test, Anzahl richtige	.434
Self-Ordered Pointing Task, Fehler 12-Bild-Version	.837

Ein Vergleich des Anteils klinisch relevant kognitiv beeinträchtigter Väter versus Mütter ergab ebenfalls keine bedeutsamen geschlechtsspezifischen Unterschiede (vgl. Tabelle 3.-19).

Tabelle 3.-19 Anteil Väter und Mütter schizophrener Patienten mit klinisch relevanten neurokognitiven Defiziten

Funktionsbereich	Väter (n = 25)		Mütter (n = 30)	
	Normabweichung 1 SD	2 SD	Normabweichung 1 SD	2 SD
Aufmerksamkeit	6 24%	3 12%	6 20%	1 3%
Gedächtnis	8 32%	3 12%	10 33%	5 6%
Exekutive Funktionen	8 32%	2 8%	8 27%	4 4%

Globaler Index	8 32%	2 8%	9 30%	3 10%

n = Anzahl, SD = Standardabweichung.

30% der Mütter (9 von 30) wiesen bezogen auf die in Alter ($p = .491$, ns), Bildungsjahren ($p = .994$, ns) und Intelligenz ($p = .420$, ns) vergleichbaren weiblichen Probanden der Kontrollstichprobe II klinisch relevante kognitive Störungen auf bei einem Defizitkriterium von einer Standardabweichung. Entsprechendes galt für 32% der Väter (8 von 25) bezogen auf die ebenfalls in Alter ($p = .931$, ns), Bildung ($p = .464$, ns) und Intelligenz ($p = .824$, ns) vergleichbaren männlichen Kontrollprobanden. Etwa ein Drittel der Mütter und ein Drittel der Väter war demnach individuell durch ein Leistungsdefizit gekennzeichnet, das man typischerweise als relevant erachtet. Das strengere Defizitkriterium von zwei Standardabweichungen erfüllten in beiden Gruppen etwa 10% (Mütter: 10%, Väter: 8%).

Im Globalen Kognitiven Index wiesen die Mütter eine an der Stichprobe der weiblichen Kontrollen normierte Abweichung von 0,60 SD auf ($p = .003$), die Väter bezogen auf die männlichen Kontrollprobanden eine Normabweichung von 0,47 SD ($p = .051$). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = .616$, ns).

Im Bereich der Neuromotorik konnten ebenfalls keine signifikanten geschlechtsgebundenen Effekte nachgewiesen werden. Männer und Frauen unterschieden sich weder in der Kontrollgruppe II (Bilaterale Diadochokinese, Fisher Test: $p = 1.000$, ns; Oseretzki-Test, Fisher Test: $p = .538$, ns) noch in der Eltern-Gruppe (Bilaterale Diadochokinese, Fisher Test: $p = .320$, ns; Oseretzki-Test, Fisher Test: $p = .199$, ns) hinsichtlich neuromotorischer Störungen bedeutsam voneinander.

Der einzige Hinweis auf möglicherweise differentielle geschlechtsgebundene Unterschiede ergab sich aus einem Vergleich der gegenüber den jeweils geschlechtsgleichen Kontrollen feststellbaren Anzahl statistisch signifikant beeinträchtigter neuropsychologischer Einzeltestvariablen. Die Mütter schizophrener Patienten wiesen eine größere Anzahl signifikanter Normabweichungen auf als die Väter schizophrener Erkrankter (vgl. Tabelle 3.-20).

Tabelle 3.-20 Anzahl signifikanter Normabweichungen der Väter versus Mütter schizophrener Patienten in den erfassten neurokognitiven und neuromotorischen Testvariablen – gerechnet (1) über die Gesamtgruppe der Eltern und (2) über die eher wahrscheinlichen Anlageträger (MLC)

Testvariablen	Väter Eltern (n = 25)	Mütter Eltern (n = 30)	Väter MLC (n = 5)	Mütter MLC (n = 8)
Aufmerksamkeit				
Continuous Performance Test (CPT-IP), Deprime-Wert d' (gesamt)		X		X
Zahlen-Symbol-Test, Anzahl richtige				
Trail Making Test – Teil A, benötigte Zeit (s)				
Trail Making Test – Teil B, benötigte Zeit (s)				
Gedächtnis				
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, richtige Wörter 1. Lernaldurchgang	X	X		X
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, richtige Wörter 1.-5. Lernaldurchgang	X	X	X	X
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, richtige Wörter nach 30 min Verzögerung		X		X
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, korrigierte Wiedererkennungslleistung		X		X
Zahlenspanne (vorwärts und rückwärts)				
Rey Complex Figure Test – Abruf nach 30 min Verzögerung				
Zahlen-Symbol-Test – Abruf				X
Exekutive Funktionen				
Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64), Anzahl Kategorien				
Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64), Anzahl perseverativer Antworten				
Wortflüssigkeit, lexikalisch, S/A/B/N je 1 min		X		X
Wortflüssigkeit, semantisch, Supermarktaufgabe 1 min		X		X
Rey Complex Figure Test – Kopie				
Buchstaben-Zahlen-Test, Anzahl richtige	X	X	X	X
Self-Ordered Pointing Task, Fehler 12-Bild-Version				
Neuromotorik				
Bilaterale Diadochokinese (SMS)				
Oseretzki-Test (SMS)				X
Σ signifikant beeinträchtigter Testvariablen (von insgesamt 20)	3	7	2	10

X = signifikante Normabweichung ($p < .05$).

Die Mütter (n = 30) wiesen gegenüber den in Alter, Bildungsjahren und Intelligenz vergleichbaren weiblichen Probanden der Kontrollstichprobe II (n = 34) in sieben der insgesamt 20 erhobenen Maße signifikante Leistungsdefizite auf (= 35%). Die Väter (n = 25) zeigten hingegen gegenüber den ebenfalls in Alter, Bildung und Intelligenz vergleichbaren männlichen Kontrollprobanden (n = 21) in nur drei der insgesamt 20 Maße signifikante Defizite (= 15%). Dieser bei den Eltern als Gesamtgruppe gefundene Geschlechterunterschied war in der Gruppe der eher wahrscheinlichen Anlageträger (MLC) in noch stärkerem Ausmaß feststellbar (vgl. Tabelle 3.-20). Die Ergebnisse sind hier aufgrund der geringen Stichprobengrößen (Männer: 5 versus 9, Frauen: 8 versus 11) allerdings mit Vorsicht zu betrachten. Die weiblichen MLC zeigten in 10 der 20 Variablen signifikante Normabweichungen (= 50%), die männlichen MLC hingegen nur in 2 der 20 Variablen (= 10%) (parametrisch und nonparametrisch geprüft). Die varianzanalytische Auswertung der MLC/LLC-Daten mit dem Geschlecht als zweiter Faktor – eine Analyse, die mit Blick auf die geringen Stichprobenumfänge ebenfalls mit Zurückhaltung zu interpretieren ist – erbrachte allerdings keine signifikanten Interaktionseffekte (Gruppe x Geschlecht) auch in dieser genetisch speziellen Eltern-Gruppe. Im Bereich der Neuromotorik (Bilaterale Diadochokinese und Oseretzki-Test) ergaben sich bei den MLC-Eltern ebenfalls keine geschlechtsgebundenen Effekte (Kontrollgruppe III, Fisher Test: $p = 1.000$, ns und $p = 1.000$, ns; MLC, Fisher Test: $p = 1.000$, ns und $p = .782$, ns).

3.10 Korrelative Zusammenhänge neuropsychologischer Leistungsdefizite und schizotyper Persönlichkeitsmerkmale bei den Eltern schizophrener Patienten

Um der Frage eines möglichen Zusammenhangs neuropsychologischer Defizite und psychopathologischer Auffälligkeiten bei biologisch Verwandten schizophren Erkrankter nachzugehen, wird im nachfolgenden Abschnitt auf einen Teil der im Rahmen des DFG-geförderten Projektes „Endophänotypen der Schizophrenie“ erhobenen psycho-

pathologischen beziehungsweise persönlichkeitspsychologischen Daten zurückgegriffen. Die berücksichtigten Verfahren sowie die mit ihnen erfassten Konstrukte sind der Tabelle 3.-21 zu entnehmen.

Tabelle 3.-21 Berücksichtigte psychopathologische Verfahren

Berücksichtigte psychopathologische Verfahren/ Skalen/ Scores/ Items	Erfasste Konstrukte/ Persönlichkeitseigenschaften
<p>SKID-II (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse II: Persönlichkeitsstörungen; Cluster A: „sonderbar-exzentrisch“; Wittchen et al. 1997)</p>	
<p>Paranoide Persönlichkeitszüge/ -störung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dimensionaler Score ▪ Anzahl erfüllter Kriterien ▪ Diagnose (ja/nein) 	<p>Muster von Misstrauen und Argwohn gegenüber anderen Menschen</p>
<p>Schizoide Persönlichkeitszüge/ -störung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dimensionaler Score ▪ Anzahl erfüllter Kriterien ▪ Diagnose (ja/nein) 	<p>Muster von Distanziertheit in sozialen Beziehungen und von eingeschränkter Bandbreite emotionaler Ausdrucksmöglichkeiten</p>
<p>Schizotypische Persönlichkeitszüge/ -störung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dimensionaler Score ▪ Anzahl erfüllter Kriterien ▪ Diagnose (ja/nein) 	<p>Muster von starkem Unbehagen in und mangelnder Fähigkeit zu nahen Beziehungen, von Verzerrungen des Denkens und der Wahrnehmung und von Eigentümlichkeiten des Verhaltens</p>
<p>Modifiziertes Strukturiertes Interview für Schizotypie (SIS) (entwickelt von K.S. Kendler; modifiziert von NIMH Genetics Initiative Schizophrenia Linkage Sites; übersetzt ins Deutsche von J. Mingos und P. Kögel)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtscore 	<p>Ausmaß der Schizotypie als Mittel aller Unterskalen des SIS (Soziale Isolation, Introversität, Empfindsamkeit, Ärgerreaktion auf Gering-schätzung, Soziale Ängste, Sich-Beobachtet-Fühlen, Beziehungsideen, Misstrauen, Krankhafte Eifersucht, Eingeschränkter Gefühlsausdruck, Magisches Denken, Illusionen, Psychoseähnliche Erlebnisse, Sexuelle Anhedonie)</p>
<p>Chapman-Skalen (Selbstbeurteilungsskalen zur Erfassung von Schizotypie von Chapman et al. 1976, 1978, Eckblad und Chapman 1983; deutschsprachige Version von Hautzinger et al.)</p>	
<p>Skala Physische Anhedonie (PA)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl erfüllter Items 	<p>erfasst die eingeschränkte Fähigkeit, angenehme sensorische und motorische Empfindungen wie Schmecken, Hören, Fühlen usw. als lustvoll empfinden zu können</p>
<p>Skala Soziale Anhedonie (SA)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl erfüllter Items 	<p>erfasst die eingeschränkte Fähigkeit, angenehme zwischenmenschliche Situationen, wie z.B. Gespräche mit Freunden, Gefühlsaustausch, Liebe oder gesellige Aktivitäten als vergnüglich und lustvoll empfinden zu können</p>
<p>Skala Wahrnehmungsabweichungen (PAB)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl erfüllter Items 	<p>erfasst Abweichungen und Auffälligkeiten in der Wahrnehmung des eigenen Körpers, der Umwelt, der Körperempfindungen sowie eine gesteigerte Sensitivität gegenüber akustischen und optischen Reizen</p>
<p>Skala Magisches Denken (MI)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl erfüllter Items 	<p>erfasst eigentümliche Interpretationen von subjektiven Erfahrungen</p>

Tabelle 3.-22 gibt eine Übersicht über die bei den Eltern schizophrener Patienten (als Gesamtgruppe) feststellbaren schizotypierelevanten Normabweichungen sowie über die korrelativen Zusammenhänge dieser Persönlichkeitsmerkmale mit kognitiven Auffälligkeiten.

Tabelle 3.-22 Vergleich schizotyper Persönlichkeitsmerkmale der Eltern schizophrener Patienten mit parallelisierten gesunden Kontrollen und Korrelation mit neuropsychologischen Normabweichungen

	Eltern	KG ^I	Eltern vs. KG ^{II}		Korrelationen (r) mit Neuropsychologie (Eltern)			
	M (SD)	M (SD)	z	p	Aufmerksamkeit	Gedächtnis	Exekutiv-funktionen	Globaler Index
SKID-II	(n = 51)	(n = 36)						
Paranoide PS, D-Score	8,14 (2,07)	7,39 (1,32)	0,57	.043	r .24 p ns	.09 ns	-.01 ns	.09 ns
Paranoide PS, Anzahl Kriterien	0,53 (0,99)	0,17 (0,56)	0,64	.033	r .23 p ns	.09 ns	-.02 ns	.09 ns
Paranoide PS, Diagnose [nein : ja]	[50 : 1]	[36 : 0]		1.000 ^(a)	r .11 p ns	.18 ns	.05 ns	.13 ns
Schizoide PS, D-Score	7,75 (1,66)	7,25 (0,65)	0,77	.058	r -.05 p ns	-.04 ns	-.15 ns	-.10 ns
Schizoide PS, Anzahl Kriterien	0,31 (0,74)	0,08 (0,28)	0,82	.045	r -.03 p ns	-.03 ns	-.13 ns	-.08 ns
Schizoide PS, Diagnose [nein : ja]	[50 : 1]	[36 : 0]		1.000 ^(a)	r -.08 p ns	-.12 ns	-.16 ns	-.15 ns
Schizotypische PS, D-Score	9,43 (1,29)	9,17 (1,00)	0,26	.304	r -.03 p ns	-.10 ns	-.15 ns	-.12 ns
Schizotypische PS, Anzahl Kriterien	0,22 (0,64)	0,08 (0,50)	0,28	.304	r -.03 p ns	-.10 ns	-.15 ns	-.12 ns
Schizotypische PS, Diagnose [nein : ja]	[51 : 0]	[36 : 0]		na	r na p na	na na	na na	na na
Modifiziertes Strukturiertes Interview für Schizotypie (SIS)	(n = 52)	(n = 49)						
Gesamtscore	0,70 (0,52)	0,69 (0,48)	0,02	.979	r .19 p ns	.01 ns	.21 ns	.14 ns
Chapman-Skalen	(n = 50)	(n = 43)						
Physische Anhedonie	0,18 (0,12)	0,13 (0,08)	0,63	.014	r .22 p ns	.20 ns	.20 ns	.23 ns
Soziale Anhedonie	0,26 (0,17)	0,24 (0,11)	0,18	.516	r .22 p ns	.25 ns	.13 ns	.22 ns
Wahrnehmungsabweichungen	0,04 (0,04)	0,04 (0,05)	0,00	.390	r .24 p ns	.04 ns	.30 .032	.20 ns
Magisches Denken	0,12 (0,14)	0,16 (0,15)	-0,27	.273	r .03 p ns	.04 ns	.20 ns	.11 ns

Anmerkung: statistisch signifikante Ergebnisse (p < .05) sind durch Fettdruck hervorgehoben, PS = Persönlichkeitsstörung, D-Score = Dimensionaler Score, r = Produkt-Moment Korrelationskoeffizient nach Pearson, ns = nicht signifikant, na = nicht anwendbar, ^(a) Fisher Test.

Im SKID-II (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse II: Persönlichkeitsstörungen) wiesen die Eltern gegenüber den parallelisierten Kontrollen II signifikant erhöhte paranoide Persönlichkeitszüge (Dimensionaler Score: p = .043; Anzahl

erfüllter Kriterien: $p = .033$) sowie deutlich erhöhte schizoide Persönlichkeitszüge (Dimensionaler Score: $p = .058$, Trend; Anzahl erfüllter Kriterien: $p = .045$) auf. Bei den Chapman-Skalen erwies sich zudem die Skala „Physische Anhedonie“ als signifikant erhöht ($p = .014$).

Die korrelativen Zusammenhänge mit den aggregierten neurokognitiven Maßen zeigten sich durchweg als niedrig und statistisch unbedeutsam. Die einzige Korrelation (von insgesamt 56 berichteten Korrelationen!), die unkorrigiert signifikant wurde, war die zwischen der Chapman-Skala „Wahrnehmungsabweichungen“ und dem exekutiven Index ($r = .30$; $p = .032$), d.h. in einer Persönlichkeitsvariablen, bei der keine Gruppenunterschiede vorlagen.

Auch der sich bei den Eltern als auffällig erwiesene Oseretzki-Test zeigte keine bedeutsamen Korrelationen (Spearman) zu den psychopathologischen Maßen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Eltern schizophrener Erkrankter zum einen deutliche neuropsychologische Normabweichungen zeigten, zum anderen subklinische schizophrenierelevante Persönlichkeitsakzentuierungen aufwiesen, dass diese beiden Ebenen in dieser Stichprobe jedoch unabhängig voneinander waren.

4 DISKUSSION

4.1 Neurokognitive Normabweichungen bei schizophrenen Patienten

Die in der vorliegenden Studie untersuchten schizophrenen Patienten ($n = 25$) wiesen in ausnahmslos allen erhobenen neurokognitiven Variablen sowie in der komplexeren der beiden neuromotorischen Aufgaben, insgesamt also in 19 von 20 Maßen (= 95%), signifikante Normabweichungen auf. Auf der Ebene der nach theoretischen Gesichtspunkten aus diesen Maßen aggregierten Funktionsbereichen zeigten sich signifikante Normabweichungen in allen drei Bereichen – der Aufmerksamkeit, dem Gedächtnis und den exekutiven Funktionen – mit einer Akzentuierung im Bereich des Gedächtnisses. Der über alle kognitiven Variablen berechnete Globale Kognitive Index ergab eine signifikante Normabweichung in der Größenordnung von etwa zwei Standardabweichungen. Unter einer klinisch-neuropsychologischen Perspektive wiesen 88% der Patienten klinisch relevante kognitive Leistungsdefizite auf (nach einem Defizitkriterium von einer Standardabweichung).

Die berichteten Befunde lassen sich gut in den aktuellen Stand der Forschung zur Neuropsychologie bei schizophrenen Patienten einordnen (vgl. 1.2.1). Kognitive Störungen gelten als wesentliche Beschreibungsmerkmale der Schizophrenie. Es wird von einem globalen neuropsychologischen Defizit mit einer besonderen Ausprägung im Bereich des Gedächtnisses sowie den Bereichen Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen ausgegangen (Wagner 2004, Snitz und Daum 2001).

Die in der Literatur berichteten Normabweichungen liegen im Mittel etwas niedriger als in der hier untersuchten Patientenstichprobe. Die Metaanalyse von Heinrichs und Zakzanis (1998) erbrachte mittlere Effektstärken von durchschnittlich etwa einer Standardabweichung (Range: 0.46 – 1.41). Hierbei ist allerdings zu beachten, dass Heinrichs und Zakzanis das Effektstärkemaß d (Cohen's d) berichten, das den Mittelwertsunterschied an der gepoolten Standardabweichung relativiert. In der vorliegenden Arbeit wurde hingegen das Effektstärkemaß Δ (Glass's Δ) berichtet, das den Mittelwertsunterschied an der Standardabweichung der Kontrollgruppe relativiert. Diese ist in der Regel

geringer (vgl. Tabelle 3.-1), so dass der resultierende Wert entsprechend größer ist. Die nachträgliche Kalkulation von Cohen's d Werten (vgl. Thalheimer und Cook 2002) ergab deutlich geringere Effektstärken von durchschnittlich 1,26 Standardabweichungen (Range: 0.73–1.90).

Die Auswahl der Kontrollprobanden – dies gilt für alle Kontrollgruppen – erfolgte sorgfältig nach den Parallelisierungskriterien Alter, Geschlecht und Bildung. Psychiatrische Diagnosen waren mit Ausnahme von psychotischen Störungen bei den Kontrollprobanden selbst sowie in deren Familie absichtlich kein Ausschlusskriterium; damit sollte gewährleistet werden, dass keine supernormale Kontrollgruppe rekrutiert wird. Auf die Zusammensetzung der Kontrollgruppe zurückgehende falsch-positive Unterschiede sind somit unwahrscheinlich.

Die bildungsabhängige Intelligenz der Patienten lag im Mittel etwa acht IQ-Punkte unter dem Intelligenzniveau der nach Schuljahren parallelisierten gesunden Kontrollen. Dies ist ein Unterschied, den man bei einem bildungsabhängigen Verfahren bei dieser Patientenpopulation auch erwartet. Die Berücksichtigung der Intelligenzunterschiede in einer Kovarianzanalyse erbrachte unverändert signifikante Ergebnisse in allen erfassten neurokognitiven Maßen.

Der Ausschluss aller Patienten mit Einnahme von Tranquilizern erbrachte ebenfalls unverändert signifikante Ergebnisse in allen Variablen und aggregierten Indizes.

Die Ergebnisse sprechen zusammenfassend für die unter 2.1 formulierte Hypothese 1:

Schizophrene Patienten weisen im Mittel Leistungsbeeinträchtigungen in zahlreichen neuropsychologischen Testverfahren zur Erfassung unterschiedlicher Funktionsbereiche auf.

4.2 Neurokognitive Normabweichungen bei Eltern schizophrener Patienten

Um eine bei schizophrenen Patienten gefundene Normabweichung zu einem biologischen Marker qualifizieren zu können, sollten auch bei biologisch Verwandten schizophren Erkrankter Defizite in diesen Funktionen feststellbar sein. In der vorliegenden Studie wurden entsprechend die biologischen Eltern schizophren Erkrankter ($n = 55$) untersucht. Auch diese wiesen in zahlreichen Testvariablen im Mittel signifikante Leistungsbeeinträchtigungen auf: in 8 der 18 neurokognitiven Variablen sowie in der komplexeren (bei Berücksichtigung der Ausschlüsse in beiden) neuromotorischen Aufgabe(n), insgesamt also in 9 (bzw. 10) von 20 Maßen, d.h. etwa der Hälfte der erhobenen Maße (= 45% bzw. 50%).

Auf der Ebene der aggregierten Funktionsbereiche zeigten sich bei Einschluss aller untersuchter Probanden signifikante Normabweichungen in allen drei Bereichen – der Aufmerksamkeit, dem Gedächtnis und den exekutiven Funktionen – ähnlich wie bei den Patienten mit einer leichten Akzentuierung im Bereich des Gedächtnisses. Unter Ausschluss aller Probanden mit psychopharmakologischer Medikation sowie auch unter zusätzlichem Ausschluss aller Probanden mit einer Lebenszeitdiagnose einer Major Depression wies die Normabweichung der Eltern im Bereich der Aufmerksamkeit allerdings nur noch einen Trend auf; die anderen Bereiche blieben unverändert. Der über alle kognitiven Variablen berechnete Globale Kognitive Index ergab eine signifikante Normabweichung der Eltern schizophrener Patienten in der Größenordnung von etwa einer halben Standardabweichung. Die Kalkulation von Cohen's d ergab bei den Eltern nahezu unveränderte Effektstärkewerte von durchschnittlich 0,47 Standardabweichungen (Range: 0.23–0.85). Etwa ein Drittel der Eltern (29%) wies klinisch relevante kognitive Störungen auf (Kriterium: eine Standardabweichung).

Auch diese Befunde lassen sich gut in den aktuellen Stand der Forschung zur Neuropsychologie der Schizophrenie einordnen (vgl. 1.2.2). Ein Großteil der Studien, die kognitive Unterschiede zwischen Angehörigen und parallelisierten Kontrollprobanden untersucht haben, berichten neuropsychologische Normabweichungen auch bei biologisch Verwandten schizophren Erkrankter (Übersichten von Thaker 2000, Green 1998,

Kremen et al. 1994). Die Metaanalyse von Sitskoorn et al. (2004) zu den Leistungen von Angehörigen ersten Grades (Kinder, Geschwister, Eltern) ergab Beeinträchtigungen in verschiedenen kognitiven Funktionen (vgl. 1.2.2); die mittleren Effektstärken (Cohen's d) lagen zwischen 0,28 und 0,54; die größten Effektstärken zeigten sich für das verbale Gedächtnis.

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich die gesunden Eltern schizophrener Patienten untersucht. Die Untersuchung speziell dieser Angehörigengruppe hat den entscheidenden Vorteil, dass die Befunde nicht auf mögliche Prodrome einer sich entwickelnden Schizophrenie zurückführbar sind; im Gegensatz zu den Kindern und Geschwistern von Patienten haben die Eltern die Risikoperiode für den Ausbruch einer schizophrenen Erkrankung bereits überschritten (vgl. 1).

Die Ergebnisse sprechen zusammenfassend für die unter 2.1 formulierte Hypothese 2.a:

Eltern schizophrener Patienten ohne eine Lebenszeitdiagnose einer psychotischen Störung weisen im Mittel Leistungsbeeinträchtigungen in verschiedenen neuropsychologischen Parametern aus unterschiedlichen Funktionsbereichen auf.

Die weiterführende Hypothese 2.b, dass die bei den Eltern feststellbaren Defizite geringer ausgeprägt sind als die bei den Patienten gefunden Beeinträchtigungen, wird durch die Befunde der vorliegenden Studie ebenfalls gestützt. Die Normabweichungen (z-Werte) der Eltern lagen mit etwa einer halben Standardabweichung bei etwa einem Viertel des Wertes der Patienten (26%). Betrachtet man die kalkulierten Cohen's d Effektstärken, so liegt der gemittelte Wert der Eltern bei etwa einem Drittel (37%) des Wertes der Patienten.

4.3 Neurokognitive Normabweichungen bei eher wahrscheinlichen Anlageträgern (MLC) und weniger wahrscheinlichen Anlageträgern (LLC) für Schizophrenie

In besonderem Maße aussagekräftig für die Identifikation von Endophänotypen ist die Untersuchung von Eltern schizophrener Patienten, die aufgrund ihrer familiären Position als eher wahrscheinliche Anlageträger (MLC) für die Schizophrenie klassifiziert werden können. Studien zu dieser hoch informativen Gruppe sind bisher nur selten und mit nur geringen Fallzahlen durchgeführt worden (vgl. 1.2.3). Zu neuropsychologischen Leistungen bei MLC für Schizophrenie ist bislang nur eine einzige Studie publiziert worden (Harris et al. 1996), die Stichprobe bestand aus acht MLC.

In der vorliegenden Arbeit konnten 13 Elternteile ohne eine Lebenszeitdiagnose einer psychotischen Störung identifiziert werden, die ein schizophren erkranktes Kind und zusätzlich einen weiteren biologischen Verwandten ersten, zweiten oder dritten Grades mit einer psychotischen Störung aufwiesen und somit als eher wahrscheinliche Anlageträger gelten können. 11 der Elternteile konnten als weniger wahrscheinliche Anlageträger (LLC) identifiziert werden; dies sind Eltern eines schizophren erkrankten Kindes ohne einen weiteren biologischen Angehörigen ersten, zweiten oder dritten Grades mit einer psychotischen Störung, deren Partner den Status eines eher wahrscheinlichen Anlageträgers (MLC) haben.

Bei den MLC kann aufgrund der familiären Position von einem hohen, bei den LLC von einem vergleichsweise geringen genetisch vermittelten Risiko ausgegangen werden. Die Untersuchung und der Vergleich dieser Elterngruppen ermöglicht eine besonders gezielte Suche nach Endophänotypen und ermöglicht eine weitere Klärung der Art der genetischen Transmission.

Die eher wahrscheinlichen Anlageträger unter den Eltern wiesen (ohne Ausschlüsse) in 11 der 18 neurokognitiven Variablen und in der komplexeren der beiden neuromotorischen Aufgaben, insgesamt also in 12 von 20 Maßen (= 60%), signifikante Normabweichungen auf. Die weniger wahrscheinlichen Anlageträger unter den Eltern zeigten hingegen nur in 1 der 18 neurokognitiven Variablen und in keiner neuromotorischen

Aufgabe, insgesamt also nur in 1 von 20 erfassten Maßen (= 5%), signifikante Normabweichungen auf. Dieser Befund spricht für eine mit der Erkrankungsdisposition gekoppelte genetische Vermittlung kognitiver Funktionsstörungen. Klinisch-neuropsychologisch betrachtet war die Hälfte der MLC-Eltern (54%) individuell durch ein kognitives Leistungsdefizit (Kriterium: eine Standardabweichung) gekennzeichnet, gegenüber 18% der LLC-Eltern.

Auf der Ebene der aggregierten Funktionsbereiche wiesen die MLC (ohne Ausschlüsse) in allen drei neurokognitiven Funktionsbereichen bedeutsame Normabweichungen auf, ähnlich wie bei den Patienten und den Eltern als Gesamtgruppe mit einer leichten Akzentuierung im Bereich des Gedächtnisses. (Anmerkung: Unter Ausschluss der drei MLC mit psychopharmakologischer Medikation wurde die Abweichung der MLC-Eltern im Aufmerksamkeits-Index nicht mehr signifikant; die anderen Bereiche blieben unverändert). Die LLC zeigten hingegen ausschließlich im Bereich des Gedächtnisses bedeutsame Normabweichungen; die Aufmerksamkeitsfunktionen und die exekutiven Funktionen zeigten sich als unbeeinträchtigt.

Der über alle neurokognitiven Variablen berechnete Globale Kognitive Index ergab bei den MLC eine signifikante Normabweichung von etwa 1 SD. Bei den LLC ergab sich eine nicht signifikante Abweichung von etwa $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ SD.

Mit einer Standardabweichung liegen die Defizite der MLC quantitativ bei etwa der Hälfte der Beeinträchtigungen der erkrankten Patienten. Zu den von diesen genetisch vermittelten Faktoren scheinen bei schizophrenen Patienten weitere Faktoren hinzuzukommen, die im Sinne eines multifaktoriellen Geschehens an der Entstehung neuropsychologischer Störungen beteiligt sind.

Die Defizite der LLC lagen mit etwa $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ SD nur etwa bei $\frac{1}{7}$ des Wertes der Patienten. Bei den LLC lag – im Gegensatz zu den Patienten, den Eltern als Gesamtgruppe und den MLC – keine globale kognitive Störung vor. Es zeigten sich vielmehr ganz spezifische Defizite im Bereich des Gedächtnisses. Trotz des aus der familiären Position ableitbaren geringen genetisch vermittelten Risikos der LLC, ließ sich bei dieser Gruppe dennoch eine Gedächtnisstörung nachweisen, die möglicherweise die von den MLC genetisch vermittelten kognitiven Störungen potenziert und im Zusammenwirken mit anderen ätiologischen Faktoren bei den Kindern zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung beiträgt.

Der direkte Vergleich der MLC mit den LLC erbrachte den interessanten Befund, dass sich diese beiden Elterngruppen ausschließlich in exekutiven Maßen signifikant voneinander unterschieden: im Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64), bei der Kopie der Rey Complex Figur (RCFT), im Buchstaben-Zahlen-Test (BZT) und im Self-Ordered Pointing Task (SOPT). (Anmerkung: Unter Ausschluss der drei MLC-Eltern mit psychopharmakologischer Medikation blieben die Unterschiede im WCST und im BZT signifikant, die anderen beiden Maße wiesen einen Trend in die gleiche Richtung auf). Auch auf der Ebene der aggregierten Indizes zeigten sich bedeutsame Unterschiede ausschließlich im Bereich der exekutiven Funktionen. Die MLC wichen in diesem Funktionsbereich um etwa 1,5 Standardabweichungen von der Gruppe der LLC ab.

Der exekutive Funktionsbereich ist auch der Bereich, in dem die Normabweichungen der MLC und der LLC am deutlichsten auseinander gingen: Während die MLC erhebliche Normabweichungen zeigten, waren bei den LLC keinerlei Unterschiede zu den gesunden Kontrollen feststellbar. Entsprechendes zeigte sich unter einer klinisch-neuropsychologischen Perspektive; auch unter dieser waren die deutlichsten Unterschiede im exekutiven Faktor zu verzeichnen. Etwa die Hälfte der MLC (46%) wies klinisch relevante exekutive Funktionsstörungen (Kriterium: eine Standardabweichung) auf, aber nur ein LLC (9%). Nach diesen Befunden scheinen vor allem Störungen exekutiver Funktionen genetisch determinierte Endophänotypen der Schizophrenie zu sein.

Die unter 2.1 formulierten Hypothesen 3.a und 3.b werden zusammenfassend durch die Ergebnisse der Studie gestützt:

Eltern schizophrener Patienten, die aufgrund ihrer durch eine sorgfältig erhobene Familienanamnese ermittelte familiäre Position als wahrscheinliche Anlageträger (MLC) oder als weniger wahrscheinliche Anlageträger (LLC) identifiziert wurden, unterscheiden sich voneinander (3.a) und von parallelisierten Kontrolleltern mit „leerer“ Familienanamnese (3.b) im Mittel in ihren Leistungen in verschiedenen neuropsychologischen Variablen zur Erfassung unterschiedlicher Funktionsbereiche.

Das allgemeine Ergebnis, dass biologische Angehörige mit einer sich aus der familiären Position ergebenden vermutlich höheren genetischen Belastung mehr neuropsychologische Defizite aufweisen als Angehörige mit einer vermutlich geringeren Belastung, ist im Einklang mit den Ergebnissen der für diese Fragestellung relevanten Studien von Faraone et al. (2000) und von Harris et al. (1996). Unterschiede finden sich allerdings in Bezug auf die Funktionen, die besonders sensitiv zwischen diesen Gruppen trennen.

Vergleichbar mit dem in der vorliegenden Arbeit berichteten Befund im Bereich des Gedächtnisses waren es auch in der Studie von Faraone et al. (2000) ausschließlich zwei Gedächtnismaße, in denen beide Angehörigengruppen – jene aus Multiplex-Familien und jene aus Simplex-Familien – signifikante Normabweichungen aufwiesen. Das Ergebnis von Faraone et al., dass sich die Angehörigen mit einer vermutlich höheren Belastung mit krankheitsassoziierten Genen von jenen mit einer geringeren Belastung in Gedächtnisvariablen auch voneinander bedeutsam unterscheiden, konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht repliziert werden. Hier waren es vielmehr die exekutiven Funktionen, die zwischen den eher wahrscheinlichen und den weniger wahrscheinlichen Anlageträgern unterschieden (s.o.). Exekutive Funktionen wurden in der Studie von Faraone et al. nur über ein einziges Verfahren, den Wisconsin Card Sorting Test (WCST), erfasst. In der vorliegenden Arbeit wurden hingegen fünf exekutive Tests eingesetzt (mit insgesamt sieben relevanten Variablen), so dass dieser Bereich hier als besser repräsentiert gelten kann.

In der bisher im Bereich Neuropsychologie einzigen Obligate Carrier-Studie (Harris et al. 1996) wurden gar keine exekutiven Maße verwendet. Hier lag der Fokus vielmehr auf Aufmerksamkeits-, Lern- und Gedächtnisfunktionen. Über einen Vergleich der Leistungen der MLC-Eltern und der LLC-Eltern mit den Leistungen schizophrener Patienten kommen Harris et al. zu dem Schluss, Störungen der Aufmerksamkeit seien die genetisch vermittelte Komponente des neuropsychologischen Defizits. Diesen Schluss ziehen sie aus dem Ergebnis, dass sich die LLC-Eltern in einem aggregierten Aufmerksamkeits-Index von den Patienten unterschieden (sie zeigten hier im Mittel bessere Leistungen), die MLC-Eltern hingegen nicht. Ein Vergleich der neuropsychologischen Leistungen der beiden Elterngruppen mit parallelisierten gesunden Kontrollen oder der besonders interessante direkte Vergleich der MLC-Eltern mit den LLC-Eltern werden leider nicht berichtet. In der vorliegenden Studie wiesen im Bereich Aufmerk-

samkeit die MLC (ohne Ausschlüsse) signifikante Normabweichungen auf, während die LLC keine bedeutsamen Defizite im Vergleich zu den gesunden Kontrollen zeigten. Dieser Befund weist zunächst einmal in die gleiche Richtung wie die Ergebnisse von Harris et al. (1996). Unter Ausschluss der Probanden mit psychopharmakologischer Medikation (drei MLC-Eltern) zeigte sich jedoch auch bei den MLC-Eltern keine signifikante Normabweichung mehr im Aufmerksamkeits-Bereich. Und auch der direkte Vergleich der MLC mit den LLC erbrachte im aggregierten Aufmerksamkeits-Index keine signifikanten Ergebnisse. Weitaus prägnantere Unterschiede zwischen den beiden in unterschiedlichem Ausmaß genetisch belasteten Elterngruppen zeigten sich vielmehr, wie bereits ausgeführt, im Bereich der exekutiven Funktionen, ein Bereich, der bislang nicht beziehungsweise nicht ausreichend berücksichtigt wurde. Hier gingen die Normabweichungen der beiden Gruppen am deutlichsten auseinander und hier unterschieden sich beide Gruppen auch signifikant voneinander. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung scheinen also in erster Linie Störungen der Exekutivfunktionen die primäre genetisch vermittelte Komponente des neuropsychologischen Defizits zu sein und somit als Endophänotypen in Frage zu kommen. Exekutivfunktionen sind mentale Prozesse höherer Ordnung, die ein komplexes Nervennetzwerk benötigen, das sowohl kortikale als auch subkortikale Komponenten umfasst. Eine besondere Rolle kommt dem Stirnhirn, insbesondere dem dorsolateralen präfrontalen Kortex zu. Es scheinen also in erster Linie Störungen frontaler Funktionen zu sein, die als Endophänotypen der Schizophrenie näher in Betracht kommen.

Zu ähnlichen Schlüssen kommen interessanterweise auch Cannon und Mitarbeiter (2000) im Bereich der Zwillingsforschung (vgl. 1.2.3). Die Untersuchung monozygoter und dizygoter für die Schizophrenie diskordanter Zwillinge erbrachte ebenfalls, dass vor allem frontale Funktionen mit der genetischen Ladung assoziiert sind. Die Ergebnisse der beiden Forschungsansätze scheinen hier zu konvergieren.

Bei schizophren Erkrankten spricht die Befundlage für eine Dopaminhypoaktivität in präfrontalen Regionen bei gleichzeitiger Dopaminhyperaktivität im mesolimbischen System (Braus 2005, Davis et al. 1991, Weinberger 1987). Dopamin ist ein Neurotransmitter, der unter anderem für exekutive Funktionen von Relevanz ist.

Am Abbau von Dopamin ist die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) mitbeteiligt. Ein Polymorphismus im COMT-Gen (Val^{108/158} Met) ist mit einer Variation in der Aktivität des Enzyms verbunden und beeinflusst so die Metabolisierung von Dopamin. Die Val-Variante des Enzyms hat eine um den Faktor vier höhere Aktivität; dies bedingt einen höheren Dopaminabbau und somit eine geringere Dopaminkonzentration gerade im präfrontalen Kortex, was negative Konsequenzen für dopaminabhängige präfrontale kognitive Funktionen hat. Die Allele sind kodominant, so dass zu erwarten ist, dass die Anzahl der Val- bzw. Met-Allele mit schlechteren bzw. besseren dopaminabhängigen kognitiven Leistungen assoziiert ist.

Interessanterweise fanden Egan et al. (2001b) in einer Studie mit 175 schizophrenen Patienten, 219 nicht-psychotischen Geschwistern und 55 gesunden Kontrollen eine Assoziation des Val-Allels mit der Anzahl perseverativer Fehler im WCST. Der COMT Genotyp war signifikant und dosisabhängig mit der WCST-Leistung in der bereits beschriebenen Richtung assoziiert.

In einer fMRT-Untersuchung mit schizophrenen Patienten (n = 11) und mit nicht-psychotischen Geschwistern (zwei unabhängige Stichproben: n = 16 und n = 11) konnten Egan et al. (2001b) den vermuteten Zusammenhang zwischen COMT-Genotyp und Arbeitsgedächtnisleistung weiter stützen. Es zeigte sich eine stärkere dorsolaterale präfrontale und cinguläre Aktivierung während der Arbeitsgedächtnisaufgabe (N-back-Aufgabe) bei den Probanden mit Val/Val-Genotyp, gefolgt von jenen mit Val/Met-Genotyp und schließlich der schwächsten Aktivierung beim Met/Met-Genotyp. Die dosisabhängig erhöhte Aktivierung wurde angesichts der gleich guten Verhaltensleistung der Gruppen als Hinweis auf eine verminderte Effizienz interpretiert.

Egan et al. (2001b) fanden ferner bei der Untersuchung kompletter Trios (schizophrener Index und beide biologische Eltern, n = 104), dass das Val-Allel häufiger an das erkrankte Kind weitergegeben wurde als bei zufälliger Transmission zu erwarten gewesen wäre.

Eine Assoziationsanalyse, bei der die Allel- und Genotyp-Frequenzen bei Patienten und Kontrollen verglichen wurden, ergab jedoch keine signifikante Assoziation von COMT Val-Typ und Erkrankung. In einer anderen groß angelegten Studie konnte allerdings eine komplexe Assoziation zwischen COMT-Gen und Schizophrenie nachgewiesen werden (Shifman et al. 2002).

Diese Studien zeigen beispielhaft, wie die Identifikation von Endophänotypen die weitere ätiologische Aufklärung dieser komplexen Erkrankung stützen kann.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen dafür, dass vor allem exekutive Funktionen (WCST, RCFT-Kopie, BZT, SOPT, aggregierter exekutiver Index) als neuropsychologische Endophänotypen in Betracht zu ziehen sind. Die Verwendung speziell dieses Funktionsbereichs erscheint vielversprechend für die weitere molekulargenetische Erforschung der Schizophrenie.

4.4 Neuromotorische Normabweichungen bei schizophrenen Patienten und bei Eltern schizophrener Erkrankter

Interessant sind weiterhin die Ergebnisse im Bereich der Neuromotorik. Bei der Bilateralen Diadochokinese, einem Maß für einfache motorische Koordination, zeigte (ohne Ausschlüsse) keine der Probanden-Gruppen bedeutsame Störungen. (Anmerkung: Bei Ausschluss aller Probanden mit Medikation und depressiven Störungen ergaben sich bei den Eltern als Gesamtgruppe auf dem 5%-Niveau signifikante Beeinträchtigungen in dieser neuromotorischen Aufgabe). Bei dem motorisch komplexeren Oseretzki-Test waren signifikante Normabweichungen bei den schizophrenen Patienten, bei den biologischen Eltern schizophrener Erkrankter (als Gesamtgruppe) und den eher wahrscheinlichen Anlageträgern (als Untergruppe) nachweisbar. Die weniger wahrscheinlichen Anlageträger unter den Eltern hatten auch in der komplexeren Aufgabe keine Beeinträchtigungen. Der direkte Vergleich der MLC- und der LLC-Eltern ergab (ohne Ausschlüsse) einen schwachen Trend in die Richtung stärkerer neuromotorischer Störungen der MLC; dieser war bei Ausschluss der MLC-Eltern mit psychopharmakologischer Medikation allerdings nicht mehr nachweisbar. Dass der direkte Vergleich zu keinem deutlicheren Ergebnis führte, kann in den relativ kleinen Stichprobenumfängen begründet liegen. Gourion et al. (2004), die die bisher bei weitem größte Anzahl an wahrscheinlichen Anlageträgern für Schizophrenie rekrutieren konnten, untersuchten neurologische „soft signs“ und minimale körperliche Anomalien bei schizophrenen Patienten (n = 61), deren Eltern (n = 76), darunter 26 MLC, und gesunden Kontrollen (n = 44).

Auch sie fanden vermehrt neurologische Störungen bei schizophrenen Patienten und deren Eltern. Darüber hinaus ergab bei ihnen auch der direkte Vergleich von MLC-Eltern und sporadischen Eltern signifikant erhöhte neurologische „soft signs“ bei den genetisch eher belasteten Eltern im Gesamtmaß und in den beiden Faktoren „Motorische Koordination“ und „Motorische Integration“. Die Autoren deuten diese Befunde als Hinweis auf mit der Erkrankung genetisch assoziierte zerebelläre Dysfunktionen. Möglicherweise könnten also auch Störungen der Neuromotorik als potentielle Endophänotypen der Schizophrenie in Frage kommen. Um dies näher zu klären, sind weitere Studien vor allem zu komplexen motorischen Funktionen mit größeren Stichprobenumfängen erforderlich.

4.5 Geschlechtsassoziierte neuropsychologische Defizite bei Eltern schizophrener Patienten

Die geschlechtsspezifische Analyse der Eltern-Daten erbrachte keine bedeutsamen geschlechtsgebundenen Effekte. Mütter und Väter schizophrener Erkrankter wiesen vergleichbar stark ausgeprägte neuropsychologische Defizite auf.

Diese Analyse war in dem Versuch unternommen worden, die von der Arbeitsgruppe um Tsuang berichteten Befunde zu Geschlechtsunterschieden bei erstgradig Angehörigen schizophrener Patienten zu replizieren. Tsuang und Mitarbeiter fanden bei weiblichen Angehörigen schizophrener Patienten ($n = 39$) stärkere neuropsychologische Störungen als bei männlichen Angehörigen ($n = 15$) – insbesondere im verbalen Gedächtnis – (Kremen et al. 1997), ein Befund, den sie bei einer Nachuntersuchung vier Jahre später replizieren konnten (Faraone et al. 1999). Zudem fanden sie bei der Unterteilung der Angehörigen schizophrener Erkrankter in Multiplex- ($n = 36$; m:w = 26:10) und Simplex-Familien ($n = 41$; m:w = 29:12) bedeutsame Multiplex/Simplex-Unterschiede (im verbalen und visuellen Gedächtnis) nur bei den Frauen, nicht jedoch bei den Männern (Faraone et al. 2000).

Die Autoren bieten eine Interpretation ihrer Ergebnisse im Sinne einer Schwellenhypothese an: Hiernach hätten familiär belastete Männer eine geringere Schwelle (zumindest

in Bezug auf kognitive Beeinträchtigungen) für die Entwicklung einer schizophrenen Störung als Frauen mit einer entsprechenden Prädisposition für die Erkrankung. Wenn dies so wäre, so würden männliche Angehörige mit neuropsychologischen Defiziten eher eine schizophrene Erkrankung entwickeln und somit von der Studie ausgeschlossen werden. Im Gegensatz dazu, wenn Frauen stärkere Beeinträchtigungen aufweisen könnten, ohne eine psychotische Störung zu entwickeln, so würden sie mit einer größeren Wahrscheinlichkeit in der Studienstichprobe bleiben. Die Annahme, dass Frauen eine höhere Erkrankungsschwelle für psychotische Störungen aufweisen als Männer, ist konsistent mit epidemiologischen Hinweisen, dass Männer einen früheren Erkrankungsbeginn haben (Gorwood et al. 1995, Faraone et al. 1994), sowie mit dem Befund, dass Angehörige von weiblichen Patienten ein größeres Risiko für eine schizophrene Erkrankung zeigen als Angehörige von männlichen Patienten (Goldstein 1990). Die Autoren merken alternativ an, dass es auch möglich sei, dass Männer mit kognitiven Defiziten eine geringere Bereitschaft für eine Studienteilnahme haben könnten als Frauen mit entsprechenden Defiziten.

In der vorliegenden Studie konnten entsprechende Geschlechtsunterschiede nicht gefunden werden. Der Unterschied in der Befundlage bei der Gesamtgruppe der Angehörigen kann nicht auf unterschiedliche statistische Power zurückgeführt werden. Die Arbeitsgruppe um Tsuang fand statistisch signifikante geschlechtsspezifische Effekte auch bei im Vergleich zur vorliegenden Studie geringeren Stichprobenumfängen (Faraone et al. 1999) (vgl. Tabelle 4.-1).

Tabelle 4.-1 Studien zu neuropsychologischen Defiziten bei männlichen versus weiblichen Angehörigen schizophrener Patienten

Studie	Anzahl Angehörige	(m : w)	Anzahl Kontrollen	(m : w)
Kremen et al. 1997	54	(15 : 39)	72	(28 : 44)
Faraone et al. 1999	39	(12 : 27)	45	(12 : 38)
vorliegende Studie	55	(25 : 30)	55	(21 : 34)

m = männlich, w = weiblich.

Der einzige Hinweis auf mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede zeigte sich in der vorliegenden Studie in der Anzahl beeinträchtigter neuropsychologischer Testvariablen. Die Mütter wiesen eine größere Anzahl beeinträchtigter Einzelvariablen auf als die Väter, ein Befund, der interessanterweise bei den genetisch wahrscheinlich eher belasteten MLC-Eltern ausgeprägter war als bei den Eltern als Gesamtgruppe. Dies legt eine Erklärung für die heterogene Befundlage nahe. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Tsuang und der vorliegenden Untersuchung könnte in dem unterschiedlichen Anteil genetisch besonders belasteter Angehöriger liegen. Die Angehörigen-Stichprobe der Arbeitsgruppe um Tsuang war genetisch stärker „angereichert“. In ihrer Veröffentlichung von 2000 umfasste die bis dahin auf $n = 77$ gestiegene Angehörigengruppe 36 Probanden aus Multiplex-Familien, d.h. 47% der untersuchten Angehörigen waren genetisch besonders belastet. Es ist anzunehmen, dass der Anteil dieser speziell belasteten Angehörigen auch in den Veröffentlichungen von 1997 und 1999 nicht wesentlich anders war. In der vorliegenden Studie wurden nicht Angehörige allgemein, sondern ausschließlich Eltern untersucht, und der Vergleich bezog sich nicht auf Multiplex- versus Simplex-Angehörige, sondern auf MLC- versus LLC-Eltern, trotzdem lässt sich konstatieren, dass der Anteil besonders belasteter Probanden mit etwa 24% (13 von 55 Eltern) deutlich niedriger lag als in den Untersuchungen von Kremen et al. (1997) und Faraone et al. (1999, 2000). Die varianzanalytische Auswertung der MLC/LLC-Daten, die in etwa vergleichbar mit der Multiplex/Simplex-Analyse von Faraone et al. (2000) ist, erbrachte keine bedeutsamen Interaktionseffekte; dies kann aber an den im Vergleich zu der Untersuchung von Faraone et al. (2000) deutlich geringeren Stichprobenumfängen dieser speziell belasteten Angehörigen liegen (vgl. Tabelle 4.-2).

Tabelle 4.-2 Studien zu Geschlechtseffekten bei genetisch besonders belasteten Angehörigen schizophrener Patienten

Studie	eher belastete Angehörige (n)	(m : w)	weniger belastete Angehörige (n)	(m : w)
Faraone et al. 2000 (Multiplex/Simplex)	36	(26 : 10)	41	(29 : 12)
vorliegende Studie (MLC/LLC)	13	(5 : 8)	11	(5 : 6)

m = männlich, w = weiblich, n = Anzahl.

Die Beantwortung der Frage nach Geschlechtsunterschieden in den neuropsychologischen Funktionen von Angehörigen schizophrener Erkrankter bleibt zunächst offen. Weitere Studien mit größeren Stichprobenumfängen, möglichst vollständigen Familien bzw. Elternpaaren und der Berücksichtigung der genetischen Belastung sind hierfür erforderlich. Die geschlechtsspezifische Auswertung der neuropsychologischen Daten des DFG-Gesamtprojekts wird in der Beantwortung dieser Frage weiterführend sein.

4.6 Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Normabweichungen und schizotypen Persönlichkeitsmerkmalen bei Eltern schizophrener Patienten

Die neuropsychologischen Defizite bei den Eltern schizophrener Erkrankter zeigten sich als unabhängig von schizophrenierelevanten psychopathologischen Auffälligkeiten. Obgleich die Eltern erhöhte paranoide und schizoide Persönlichkeitszüge und eine deutliche physische Anhedonie aufwiesen, zeigten sich keine relevanten Zusammenhänge mit den neuropsychologischen Leistungen.

Bisher sind nur wenige Studien zu dieser Thematik veröffentlicht worden. Einige Arbeitsgruppen berichten über einzelne Zusammenhänge kognitiver Leistungen mit schizotypen Merkmalen bei biologisch Verwandten schizophrener Patienten. Insgesamt ist die Befundlage bislang aber inkonsistent. Franke et al. (1993a) fanden signifikante Korrelationen von WCST- und TMT-Defiziten mit physischer Anhedonie (Chapman-Skala) bei Geschwistern ($n = 32$) schizophrener Patienten. In einer nachfolgenden Publikation berichten Franke et al. (1994) (entgegen ihren Erwartungen) von fehlenden Zusammenhängen zwischen CPT-Defiziten und den Chapman-Skalen „Physische Anhedonie“ und „Wahrnehmungsabweichungen“ bei den Geschwistern ($n = 26$) schizophrener Erkrankter. Laurent et al. (2000b) untersuchten 47 Angehörige ersten Grades (25 Eltern, 22 Geschwister) mit einer umfangreichen Auswahl neuropsychologischer Tests zu Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen und den Chapman-Skalen. Sie fanden in dieser Gruppe in nur einer der vier Skalen (Wahrnehmungsabweichungen) einen Trend in die Richtung erhöhter Werte ($p = .06$) und bei nur einer der insgesamt 40

berichteten Korrelationen signifikante Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Leistungen und schizotypen Persönlichkeitsmerkmalen: Die perseverativen Fehler im WCST (nicht erhöht) korrelierten mit der Skala „Physische Anhedonie“ ($r = .42, p < .01$).

In der vorliegenden Arbeit wurden Eltern schizophrener Erkrankter untersucht, bei denen – im Vergleich zu Geschwistern – das Risikoalter bereits durchlaufen ist. Die erhobenen neuropsychologischen Variablen wurden zu aggregierten Indizes zusammengefasst, was die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden reduziert. Darüber hinaus wurden verschiedene schizotypierelevante psychometrische Verfahren (Fremd- und Selbstbeurteilungsverfahren) eingesetzt (SKID-II, SIS, Chapman-Skalen). Unter diesen Bedingungen zeigten sich neuropsychologische Defizite und schizophrenierelevante Persönlichkeitsmerkmale als unabhängig. Neuropsychologische Defizite als mutmaßliche endophänotypische Vulnerabilitätsmarker für die Schizophrenie und über Schizotypiemaße in Form von Fremd- und Selbstbeurteilungsverfahren erfasste „Psychose-Neigung“ als möglicher klinischer Marker scheinen hiernach zwei weitgehend unabhängige Quellen der Vulnerabilität für die Erkrankung Schizophrenie zu sein.

4.7 Resümee und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war, einen Beitrag zu leisten zur Identifikation und Charakterisierung genetisch determinierter neuropsychologischer Endophänotypen der Schizophrenie. Endophänotypen oder intermediäre Phänotypen dienen als Bindeglied zwischen dem klinischen Phänotyp (der Symptomebene) und dem Genotyp (der molekularen Ebene) der Erkrankung. Sie sind – da genetisch vermutlich weniger komplex determiniert – für die Suche nach Suszeptibilitätsgenen besser geeignet als die klinisch diagnostizierte Erkrankung selbst. Die Sicherung von Endophänotypen unterstützt so die weitere ätiologische Erforschung dieser schweren und klinisch heterogenen psychiatrischen Erkrankung. Darüber hinaus kann die Identifikation intermediärer Phänotypen zu einer Verbesserung der Diagnostik und Klassifikation

psychischer Störungen beitragen und einen gezielteren Einsatz von präventiven und frühinterventiven Maßnahmen ermöglichen.

Methodischer Ansatz war die systematische neuropsychologische Untersuchung von Eltern schizophrener Erkrankter, die aufgrund ihrer familiären Position vermutlich in unterschiedlichem Maß Träger krankheitsassoziierter Gene sind (sog. Obligate Carrier-Ansatz). Mit 13 eher wahrscheinlichen (MLC) und 11 weniger wahrscheinlichen (LLC) Anlageträgern handelt es sich hier um die bisher weltweit größte Obligate Carrier-Stichprobe zur Neuropsychologie bei Schizophrenie. Neben diesen speziellen und für die Endophänotypfrage besonders aussagekräftigen MLC- und LLC-Eltern wurden für weitere vergleichende Analysen zusätzlich Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie sowie nicht-psychotische Eltern schizophrener Erkrankter ohne eine OC-Familienkonstellation untersucht.

Eingesetzt wurden Verfahren zur Erfassung von neurokognitiven Störungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und exekutiver Funktionen sowie neuromotorischen Auffälligkeiten. Erstmals wurden MLC- und LLC-Eltern somit umfassend neuropsychologisch untersucht; dies erlaubt eine Gewichtung neuropsychologischer Funktionsbereiche für die Endophänotypfrage.

Nach den Ergebnissen der durchgeführten Untersuchung sind es in erster Linie Störungen exekutiver Funktionen, die als neuropsychologische Endophänotypen der Schizophrenie in Betracht kommen. Ausschließlich in exekutiven Funktionen unterschieden sich die in unterschiedlichem Ausmaß genetisch belasteten Elterngruppen (MLC und LLC) bedeutsam voneinander, speziell im Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64), bei der Kopie der Rey Complex Figur (RCFT), im Buchstaben-Zahlen-Test (BZT) und im Self-Ordered Pointing Task (SOPT), das heißt primär in frontal lokalisierten Funktionen. Auch auf der Ebene der aggregierten Indizes zeigten sich bedeutsame Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen ausschließlich im exekutiven Funktionsbereich. Interessanterweise rückt somit ein Funktionsbereich in den Fokus, der bislang in keiner einzigen OC-Studie erfasst wurde, der aber in Einklang steht mit Ergebnissen aus dem Bereich der Zwillingsforschung.

Dieser Befund ist vielversprechend. Zu bedenken sind allerdings die immer noch relativ geringen Stichprobengrößen der besonders informativen MLC und LLC unter den Eltern. Die Rekrutierung dieser speziellen Elterngruppen gestaltete sich als unerwartet schwierig. Der Blick auf andere Obligate Carrier-Studien zur Schizophrenie zeigt, dass dies ein allgemeines Problem des Forschungsansatzes ist. Um auf diesem Wege definitive Aussagen über Endophänotypen der Schizophrenie treffen zu können, sind weitere Carrier-Studien erforderlich mit – eventuell durch den Zusammenschluss mehrerer Arbeitsgruppen erreichbaren – größeren Stichprobenumfängen sowie die Integration der Ergebnisse durch metaanalytische Auswertungen. Kritisch anzumerken ist ferner, dass Rekrutierung und neuropsychologische Untersuchung der Probanden aus organisatorischen Gründen in einer Hand lagen. Hohe Objektivität der verwendeten neuropsychologischen Testverfahren mindert jedoch diesen Kritikpunkt. Nicht ganz auszuschließen sind zudem Fehlzuzuweisungen der Eltern zur MLC- bzw. LLC-Gruppe, die sich aus der Unsicherheit fremdanamnestisch (über die Eltern) gewonnener Informationen zu Sekundärfällen in den Herkunftsfamilien ergeben können. Um diese Unsicherheit zu reduzieren, wurden beide Elternteile und, falls möglich, auch weitere Familienangehörige getrennt voneinander zu beiden Herkunftsfamilien befragt. Falsche Gruppenzuweisungen führen in der Regel zu einer Reduktion von Gruppenunterschieden; die berichteten Unterschiede können somit nicht durch eventuell fehlerhafte Zuweisungen erklärt werden. Die genannten Punkte sollten in Folgestudien, soweit möglich, Berücksichtigung finden.

Die im vorliegenden Forschungsprojekt identifizierten exekutiven Endophänotypen können nun in der Folge als Basis dienen für die weitere genetische Erforschung der Schizophrenie.

Aufgabe der weiteren Endophänotypforschung wird die weitere Identifikation und immer exaktere Definition von intermediären Phänotypen – neuropsychologischen, neurophysiologischen, neuroanatomischen, biochemischen, endokrinologischen und psychopathologischen – sowie die Bestimmung zusammengesetzter methodenspezifischer und methodenübergreifender Endophänotypen sein.

Einen Schritt in diese Richtung kann die Auswertung des Gesamtprojekts „Endophänotypen der Schizophrenie“ führen. Bizentrisch konnten bislang 25 MLC-Eltern und 22 LLC-Eltern rekrutiert werden. Die Zusammenfassung der Daten wird nicht nur im neuropsychologischen Bereich weitere Erkenntnisse bringen können. Die Probanden wurden zusätzlich mit psychopathologischen und neurophysiologischen Verfahren untersucht, es wurden (im Falle der speziellen MLC/LLC-Eltern und der zu diesen parallelisierten Kontrollen) strukturelle MRT-Aufnahmen durchgeführt sowie Blutproben entnommen und asserviert. Die gleichzeitige Berücksichtigung dieser verschiedenen Ebenen wird die Identifikation zusammengesetzter Endophänotypen und deren molekulargenetische Nutzung ermöglichen. Die weitere ätiologische Aufklärung dieser schweren und heterogenen Erkrankung ist eine bedeutende Grundlage für die Verbesserung der präventiven und therapeutischen Möglichkeiten.

Für dieses übergeordnete Ziel von Relevanz ist zudem ein weiteres hoch spannendes Forschungsgebiet, für das der OC-Ansatz in Zukunft einen wertvollen Beitrag leisten kann: die Suche nach protektiven Faktoren. Die Frage ist, welche Bedingungen die MLC-Eltern trotz ihrer vermutlich hohen genetischen Belastung resilient gegenüber der Erkrankung Schizophrenie gemacht haben. Hier können genetische Faktoren eine Rolle spielen ebenso wie Umwelteinflüsse (familiäre und nicht-familiäre) und spezifische Interaktionseffekte dieser Bedingungen. Die Beantwortung dieser Fragestellung hat neben der weiteren ätiologischen Aufklärung unmittelbare präventive und therapeutische Konsequenzen im Sinne einer Stärkung dieser protektiven Faktoren bei Personen mit einer erhöhten Vulnerabilität für die Schizophrenie.

*„Man entdeckt keine neuen Erdteile,
ohne den Mut zu haben,
alte Küsten aus den Augen zu verlieren.“*

(André Gide)

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich von Herzen allen danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt, begleitet und ermutigt haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. Michael Wagner, der das DFG-Projekt geleitet hat und mir mit höchstem Engagement, wertvollen Anregungen und wissenschaftlichem Austausch zur Seite stand.

Mein großer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Georg Rudinger, der sich bereit erklärt hat, zweiter Gutachter für diese Arbeit zu sein.

Danken möchte ich auch allen Kolleginnen und Kollegen der psychiatrischen Universitätsklinik Bonn für ihre Hilfsbereitschaft bei der Rekrutierung der Probanden und die gute Zusammenarbeit.

Großer Dank gebührt den Patienten und ihren Eltern, ohne deren Bereitschaft zur Teilnahme, diese Studie nicht möglich gewesen wäre. Ihnen und allen anderen von der Erkrankung Schizophrenie betroffenen Familien möchte ich diese Arbeit widmen. Mein Dank gilt auch all denjenigen, die sich als Testpersonen für die Kontrollgruppe untersuchen ließen.

Von Herzen danke ich meinem Partner, meinen Freunden und meiner Familie für Ihren Zuspruch, für ihre treue Freundschaft, ihre Geduld, ihr Verständnis und ihre Liebe.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

aI	aggregierter Index
AVLT	Auditory Verbal Learning Test, (dt.: VLMT)
BZT	Buchstaben-Zahlen-Test
CCTCC	cortical-thalamic-cerebellar-cortical circuit
CMS	Complex Motor Sequencing
COMT	catechol-O-methyltransferase
CPT	Continuous Performance Test, CPT-IP: Identical-Pairs-Version des CPT
DAO/DAAO	D-amino-acid oxidase
DAOA	D-amino-acid oxidase activator
DISC1	disrupted in schizophrenia 1
DISC2	disrupted in schizophrenia 2
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
DTNBP1	Dysbindin, dystrobrevin binding-protein 1
DZ	dizygot
ERP	event-related potentials (dt.: EKP, ereigniskorrelierte Potenziale)
FISC	Family Informant Schedule and Criteria
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991, (engl.: WAIS-R)
HCT	Halstead Category Test
IQ	Intelligenzquotient
KG	Kontrollgruppe
LLC	„less likely carrier“, weniger wahrscheinlicher Anlageträger
M	Mittelwert
Md	mittlere Effektstärke
MI	„Magical Ideation“, Chapman-Skala Magisches Denken

MLC	„more likely carrier“, eher wahrscheinlicher Anlageträger, (auch: OC)
MPA	minor physical anomalies
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
MZ	monozygot
na	nicht anwendbar
NES	Neurological Evaluation Scale
NNS	neurological soft signs
NRG1	Neuregulin 1
ns	nicht signifikant
OAT	Object Alternation Task
OC	obligate carrier, (auch: MLC)
PA	„Physical Anhedonia“, Chapman-Skala Physische Anhedonie
PAB	„Perceptual Aberration“, Chapman-Skala Wahrnehmungsabweichungen
Pbn	Probanden
PET	Positronenemissionstomographie
PRODH	proline dehydrogenase
PS	Persönlichkeitsstörung
RCFT	Rey Complex Figure Test
RGS4	regulator of G-protein signalling 4
SA	„Social Anhedonia“, Chapman-Skala Soziale Anhedonie
SD	Standardabweichung
SIS	Strukturiertes Interview für Schizotypie
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, SKID-I Achse I: Psychische Störungen SKID-II Achse II: Persönlichkeitsstörungen
SMC	Simple Motor Coordination
SMS	Subtle Motor Signs Scale
SOPT	Self-Ordered Pointing Task
SPAN	Span of Apprehension Test

SPEM	smooth pursuit eye movement
TMT A/B	Trail Making Test A/B
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, (engl.: AVLT)
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised, (dt.: HAWIE-R)
WCST	Wisconsin Card Sorting Test, WCST-64: 64-Karten-Version des WCST
WMS	Wechsler Memory Scale
ZNS	Zentralnervensystem
ZST	Zahlen-Symbol-Test

VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tabelle 1.-1	Diagnostische Kriterien für Schizophrenie nach DSM-IV (Saß et al. 1996)	11
Tabelle 1.-2	Subtypen der Schizophrenie nach DSM-IV (Saß et al. 1996)	13
Tabelle 1.-3	Mittlere Effektstärken verschiedener Gedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten versus gesunden Kontrollen. Ergebnisse der Metaanalyse von Aleman et al. (1999)	20
Tabelle 1.-4	Abweichungen schizophrener Patienten in exekutiven Maßen von gesunden Kontrollen und psychiatrischen Vergleichsgruppen. Ergebnisse der Metaanalyse von Johnson-Selfridge und Zalewski (2001) ...	21
Tabelle 1.-5	Ergebnisse der Metaanalyse von Heinrichs und Zakzanis (1998) zur Neurokognition der Schizophrenie	23
Tabelle 1.-6	Mittlere korrigierte Effektstärken neurokognitiver Funktionen der Größe nach geordnet (Metaanalyse von Heinrichs und Zakzanis 1998)	24
Tabelle 1.-7	Ergebnisse der Metaanalyse von Sitskoorn et al. (2004) zu neurokognitiven Defiziten bei Angehörigen schizophrener Patienten	29
Tabelle 1.-8	Faraone et al. 2000: neuropsychologische Tests und Befunde	31
Tabelle 1.-9	Veröffentlichungen zur Schizophrenie mit obligaten Anlageträgern ...	33
Tabelle 1.-10	Harris et al. 1996: neuropsychologische Tests und Befunde	37
Tabelle 2.-1	Psychopharmakologische Medikation der Patienten	43
Tabelle 2.-2	Aktuelle Diagnosen der Elterngruppen	46
Tabelle 2.-3	Lifetime Diagnosen der Elterngruppen	47
Tabelle 2.-4	Aktuelle Diagnosen der Kontrollgruppen	49
Tabelle 2.-5	Lifetime Diagnosen der Kontrollgruppen	50
Tabelle 2.-6	Demographische Charakteristika der schizophrenen Patienten und der parallelisierten gesunden Kontrollen I (KG ^I)	50
Tabelle 2.-7	Demographische Charakteristika der Eltern schizophrener Patienten und der parallelisierten gesunden Kontrollen II (KG ^{II})	51

Tabelle 2.-8	Demographische Charakteristika der MLC, der LLC und der parallelisierten gesunden Kontrollen III (KG ^{III})	51
Tabelle 2.-9	Neuropsychologische Testverfahren und erfasste Funktionen im Überblick	52
Tabelle 2.-10	Einteilung der neurokognitiven Maße in Funktionsbereiche und berücksichtigte Variablen je Funktionsbereich	61
Tabelle 2.-11	Interne Konsistenz der Skalen	62
Tabelle 3.-1	Vergleich der neuropsychologischen Leistungen der schizophrenen Patienten und der parallelisierten gesunden Kontrollen I auf Einzeltestebene	67
Tabelle 3.-2	Normabweichungen der schizophrenen Patienten in den aggregierten Funktionsbereichen	68
Tabelle 3.-3	Vergleich der neurokognitiven Leistungen der schizophrenen Patienten und der parallelisierten Kontrollen I unter Berücksichtigung von IQ-Unterschieden	69
Tabelle 3.-4	Vergleich der neuropsychologischen Leistungen der Eltern schizophrener Patienten und der parallelisierten gesunden Kontrollen II auf Einzeltestebene	73
Tabelle 3.-5	Normabweichungen der Eltern schizophrener Patienten in den aggregierten Funktionsbereichen	74
Tabelle 3.-6	Gegenüberstellung der Normabweichungen der Patienten und der Eltern in den aggregierten Funktionsbereichen	76
Tabelle 3.-7	Anzahl signifikanter Normabweichungen der Patienten und der Eltern in den erfassten neurokognitiven und neuromotorischen Testvariablen	78
Tabelle 3.-8	Normabweichungen der eher wahrscheinlichen Anlageträger (MLC) in den aggregierten Funktionsbereichen	81
Tabelle 3.-9	Normabweichungen der weniger wahrscheinlichen Anlageträger (LLC) in den aggregierten Funktionsbereichen	85
Tabelle 3.-10	Direkter Vergleich der MLC mit den LLC in den aggregierten Funktionsbereichen	88

Tabelle 3.-11 Statistischer Vergleich der Normabweichungen der MLC und der LLC in den aggregierten Funktionsbereichen	89
Tabelle 3.-12 Vergleich der neuropsychologischen Leistungen der wahrscheinlichen Anlageträger (MLC), der weniger wahrscheinlichen Anlageträger (LLC) und der parallelisierten gesunden Kontrollen III auf Einzeltestebene ...	92
Tabelle 3.-13 Anzahl signifikanter Normabweichungen der Patienten, der Eltern, der MLC und der LLC in den erfassten neurokognitiven und neuromotorischen Testvariablen	94
Tabelle 3.-14 Zusammenfassende Gegenüberstellung der Normabweichungen der Probandengruppen in den aggregierten Funktionsbereichen	96
Tabelle 3.-15 Anteil schizophrener Patienten mit klinisch relevanten neurokognitiven Defiziten	99
Tabelle 3.-16 Anteil Eltern schizophrener Patienten mit klinisch relevanten neurokognitiven Defiziten	99
Tabelle 3.-17 Anteil MLC- und LLC-Eltern mit klinisch relevanten neurokognitiven Defiziten	100
Tabelle 3.-18 Berücksichtigung des Geschlechts bei der Analyse der neurokognitiven Defizite der Eltern schizophrener Erkrankter	101
Tabelle 3.-19 Anteil Väter und Mütter schizophrener Patienten mit klinisch relevanten neurokognitiven Defiziten	102
Tabelle 3.-20 Anzahl signifikanter Normabweichungen der Väter versus Mütter schizophrener Patienten in den erfassten neurokognitiven und neuromotorischen Testvariablen – gerechnet (1) über die Gesamtgruppe der Eltern und (2) über die eher wahrscheinlichen Anlageträger (MLC)	103
Tabelle 3.-21 Berücksichtigte psychopathologische Verfahren	105
Tabelle 3.-22 Vergleich schizotyper Persönlichkeitsmerkmale der Eltern schizophrener Patienten mit parallelisierten gesunden Kontrollen und Korrelation mit neuropsychologischen Normabweichungen	106
Tabelle 4.-1 Studien zu neuropsychologischen Defiziten bei männlichen versus weiblichen Angehörigen schizophrener Patienten	120
Tabelle 4.-2 Studien zu Geschlechtseffekten bei genetisch besonders belasteten Angehörigen schizophrener Patienten	121

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abbildung 1.-1	Stadienmodell der Schizophrenie (nach Wagner 2004)	15
Abbildung 1.-2	Endophänotypen als Brücke zwischen Genotyp und klinischem Phänotyp (verändert nach Zobel und Maier 2004)	17
Abbildung 1.-3	Neuropsychologische Defizite bei schizophrenen Patienten (Metaanalyse von Heinrichs und Zakzanis 1998) und bei Angehörigen ersten Grades (Metaanalyse von Schröder et al., zit. nach Wagner 2004)	30
Abbildung 2.-1	Beispiel für einen MLC/LLC- Stammbaum	45
Abbildung 3.-1	Grafische Darstellung der Normabweichungen der schizophrenen Patienten gemäß Tabelle 3.-2	68
Abbildung 3.-2	Grafische Darstellung der Normabweichungen der Eltern schizophrener Patienten gemäß Tabelle 3.-5	74
Abbildung 3.-3	Vergleichende grafische Darstellung der Normabweichungen der Patienten und der Eltern	77
Abbildung 3.-4	Vergleichende grafische Darstellung der Normabweichungen der Patienten und der Eltern unter Ausschluss aller Eltern und parallelisierter Kontrollen II mit psychopharmakologischer Medikation oder der Lebenszeitdiagnose einer Major Depression	77
Abbildung 3.-5	Grafische Darstellung der Normabweichungen der eher wahrscheinlichen Anlageträger (MLC) gemäß Tabelle 3.-8	81
Abbildung 3.-6	Grafische Darstellung der Normabweichungen der weniger wahrscheinlichen Anlageträger (LLC) gemäß Tabelle 3.-9	85
Abbildung 3.-7	Vergleichende grafische Darstellung der Normabweichungen der MLC und der LLC	89
Abbildung 3.-8	Vergleichende grafische Darstellung der Normabweichungen der MLC und der LLC unter Ausschluss aller Probanden mit psychopharmakologischer Medikation	91

-
- Abbildung 3.-9** Zusammenfassende grafische Darstellung der Normabweichungen
der untersuchten Probandengruppen (ohne Ausschlüsse) 97
- Abbildung 3.-10** Zusammenfassende grafische Darstellung der Normabweichungen
der untersuchten Probandengruppen (mit Ausschlüssen) 98

LITERATURVERZEICHNIS

- Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. (1999): Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 156(9): 1358-1366.
- Andreasen NC, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Yuh WT. (1994): Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *JAMA*, 272(22): 1763-1769.
- Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD. (1996): Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(18): 9985-9990.
- Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. (1998): "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull*, 24(2): 203-218.
- Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. (1999): Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry*, 46(7): 908-920.
- Appels MC, Sitskoorn MM, Westers P, Lems E, Kahn RS. (2003): Cognitive dysfunctions in parents of schizophrenic patients parallel the deficits found in patients. *Schizophr Res*, 63(3): 285-293.
- Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL. (1991): Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry*, 48(11): 996-1001.
- Berg EA. (1948): A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *Journal of General Psychology*, 39: 15-22.
- Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. (1986): Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch Gen Psychiatry*, 43(2): 126-135.
- Bleuler E. (1916, 15. neu bearbeitete Auflage 1983): *Lehrbuch der Psychiatrie*. Berlin: Springer.
- Bogerts B. (1997): The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophr Bull*, 23(3): 423-435.

- Braus DF. (2005): *Schizophrenie. Bildgebung – Neurobiologie – Pharmakotherapie*. Stuttgart: Schattauer.
- Buchanan RW, Heinrichs DW. (1989): The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 27(3): 335-350.
- Bustini M, Stratta P, Daneluzzo E, Pollice R, Prosperini P, Rossi A. (1999): Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia: problem-solving capacity and clinical correlates. *J Psychiatr Res*, 33(3): 285-290.
- Byrne M, Hodges A, Grant E, Owens DC, Johnstone EC. (1999): Neuropsychological assessment of young people at high genetic risk for developing schizophrenia compared with controls: preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). *Psychological Medicine*, 29: 1161-1173.
- Cannon TD, Zorrilla LE, Shtasel D, Gur RE, Gur RC, Marco EJ, Moberg P, Price RA. (1994): Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*, 51(8): 651-661.
- Cannon TD, Huttunen MO, Lonnqvist J, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Glahn D, Finkelstein J, Hietanen M, Kaprio J, Koskenvuo M. (2000): The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 67: 369-382.
- Carter C, Robertson L, Nordahl T, Chaderjian M, Kraft L, O'Shoro-Celaya L. (1996): Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, 40(9): 930-932.
- Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. (1976): Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol*, 85(4): 374-382.
- Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. (1978): Body-image aberration in Schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 87(4): 399-407.
- Chen RY, Chen EY, Chan CK, Lam LC, Lieh-Mak F. (2000): Verbal fluency in schizophrenia: reduction in semantic store. *Aust N Z J Psychiatry*, 34(1): 43-48.
- Chen WJ, Faraone SV. (2000): Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia. *Am J Med Genet*, 97(1): 52-57.
- Chey J, Lee J, Kim YS, Kwon SM, Shin YM. (2002): Spatial working memory span, delayed response and executive function in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 110(3): 259-271.

- Chua SE, Sharma T, Takei N, Murray RM, Woodruff PW. (2000): A magnetic resonance imaging study of corpus callosum size in familial schizophrenic subjects, their relatives, and normal controls. *Schizophr Res*, 41(3): 397-403.
- Cloninger CR. (2002): The discovery of susceptibility genes for mental disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(21): 13365-13367.
- Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, Iacono WG. (2000): Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(2): 275-277.
- Cornblatt BA, Risch NJ, Faris G, Friedman D, Erlenmeyer-Kimling L. (1988): The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res*, 26(2): 223-238.
- Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Erlenmeyer-Kimling L. (1989): The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Res*, 29(1): 65-85.
- Cornblatt BA, Keilp JG. (1994): Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20(1): 31-46.
- Cornblatt B, Obuchowski M, Schnur DB, O'Brien JD. (1997): Attention and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatr Q*, 68(4): 343-359.
- Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. (1999): Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol*, 11(3): 487-508.
- Cornblatt BA, Malhotra AK. (2001): Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet*, 105(1): 11-15.
- Danion JM, Peretti S, Gras-Vincendon A, Singer L. (1992): [Memory disorders in schizophrenia]. *Encephale*, 18(2): 315-328.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. (1991): Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148(11): 1474-1486.
- Dazzan P, Murray RM. (2002): Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry*, 181 (suppl. 43): 50-57.
- Dollfus S, Lombardo C, Bénali K, Halbecq I, Abadie P, Marié RM, Brazo P. (2002): Executive/attentional cognitive functions in schizophrenic patients and their parents: a preliminary study. *Schizophr Res*, 53(1-2): 93-99.

- Eckblad M, Chapman LJ. (1983): Magical ideation as an indicator of schizotypy. *J Consult Clin Psychol*, 51(2): 215-225.
- Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, Weirich M, Rawlings R, Hyde TM, Bigelow L, Weinberger DR. (2001a): Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50(2): 98-107.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. (2001b): Effect of COMT Val^{108/158} Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*, 98(12): 6917-6922.
- Elvevag B, Fisher JE, Gurd JM, Goldberg TE. (2002): Semantic clustering in verbal fluency: schizophrenic patients versus control participants. *Psychol Med*, 32(5): 909-917.
- Faraone SV, Chen WJ, Goldstein JM, Tsuang MT. (1994): Gender differences in age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 164(5): 625-629.
- Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, Pepple JR, Lyons MJ, Tsuang MT. (1995): Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a diagnostic efficiency analysis. *J Abnorm Psychol*, 104(2): 286-304.
- Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, Toomey R, Pepple JR, Tsuang MT. (1999): Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a 4-year follow-up study. *J Abnorm Psychol*, 108(1): 176-181.
- Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, Toomey R, Pepple JR, Tsuang MT. (2000): Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: the effect of genetic loading. *Biol Psychiatry*, 48(2): 120-126.
- Finkelstein JR, Cannon TD, Gur RE, Gur RC, Moberg P. (1997): Attentional dysfunctions in neuroleptic-naive and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings. *J Abnorm Psychol*, 106(2): 203-212.
- Fletcher PC, McKenna PJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Dolan RJ. (1998): Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry*, 55(11): 1001-1008.
- Frangou S, Sharma T, Alarcon G, Sigurdsson T, Takei N, Binnie C, Murray RM. (1997): The Maudsley Family Study, II: Endogenous event-related potentials in familial schizophrenia. *Schizophr Res*, 23(1): 45-53.

- Franke P, Maier W, Hardt J, Hain C. (1993a): Cognitive functioning and anhedonia in subjects at risk for schizophrenia. *Schizophr Res*, 10(1): 77-84.
- Franke P, Maier W, Hardt J, Frieboes R, Lichtermann D, Hain C. (1993b): Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. *Psychopathology*, 26(2): 76-84.
- Franke P, Maier W, Hardt J, Hain C, Cornblatt BA. (1994): Attentional abilities and measures of schizotypy: their variation and covariation in schizophrenic patients, their siblings, and normal control subjects. *Psychiatry Res*, 54(3): 259-272.
- Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, Polymeropoulos M, Holik J, Hopkins J, Hoff M, Rosenthal J, Waldo MC, Reimherr F, Wender P, Yaw J, Young DA, Breese CR, Adams C, Patterson D, Adler LE, Kruglyak L, Leonard S, Byerley W. (1997): Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(2): 587-592.
- Gasperoni TL, Ekelund J, Huttunen M, Palmer CG, Tuulio-Henriksson A, Lönnqvist J, Kaprio J, Peltonen L, Cannon TD. (2003): Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet*, 116B(1): 8-16.
- Glahn DC, Therman S, Manninen M, Huttunen M, Kaprio J, Lönnqvist J, Cannon TD. (2003): Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 53(7): 624-626.
- Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. (1997): Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 54(2): 159-165.
- Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH. (1987): Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry*, 44(11): 1008-1014.
- Goldberg TE, Torrey EF, Berman KF, Weinberger DR. (1994): Relations between neuropsychological performance and brain morphological and physiological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychiatry Res*, 55(1): 51-61.
- Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Ragland RD, Taylor E, Weinberger DR. (1995): Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophr Res*, 17(1):77-84.

- Goldman-Rakic PS. (1994): Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuro-psychiatry Clin Neurosci*, 6(4): 348-357.
- Goldstein JM, Faraone SV, Chen WJ, Tolomiczenko GS, Tsuang MT. (1990): Sex differences in the familial transmission of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 156: 819-826.
- Gorwood P, Leboyer M, Jay M, Payan C, Feingold J. (1995): Gender and age at onset in schizophrenia: impact of family history. *Am J Psychiatry*, 152(2): 208-212.
- Gottesman II. (1993): *Schizophrenie – Ursachen, Diagnosen und Verlaufsformen*. Heidelberg: Spektrum.
- Gourion D, Goldberger C, Olie JP, L o H, Krebs MO. (2004): Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. *Schizophr Res*, 67(1): 23-31.
- Green MF. (1998): *Schizophrenia from a neurocognitive perspective. Probing the impenetrable darkness*. Needham Heights: Allyn & Bacon.
- H fner H, Maurer K, L ffler W, F tkenheuer B, an der Heiden W, Riecher-R ssler A, Behrens S, Gattaz WF (1994): The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. *Br J Psychiatry*, 164 (suppl. 23): 29-38.
- Hallmayer JF, Jablensky A, Michie P, Woodbury M, Salmon B, Combrinck J, Wichmann H, Rock D, D'Ercole M, Howell S, Dragovi  M, Kent A. (2003): Linkage analysis of candidate regions using a composite neurocognitive phenotype correlated with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 8(5): 511-523.
- Hambrecht M, Lammertink M, Klosterk tter J, Matuschek E, Pukrop R. (2002): Subjective and objective neuropsychological abnormalities in a psychosis prodrome clinic. *Br J Psychiatry Suppl*, 43: 30-37.
- Harris JG, Adler LE, Young DA, Cullum CM, Rilling LM, Cicerello A, Intemann PM, Freedman R. (1996): Neuropsychological dysfunction in parents of schizophrenics. *Schizophr Res*, 20(3): 253-260.
- Harrison PJ, Owen MJ. (2003): Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*, 361: 417-419.
- Harrison PJ, Weinberger DR. (2005): Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*, 10(1): 40-68.

- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Byne W, Wei TC, Spiegel-Cohen J, Geneve C, Kinderlehrer R, Haznedar MM, Shihabuddin L, Siever LJ. (1999): Three-dimensional analysis with MRI and PET of the size, shape, and function of the thalamus in the schizophrenia spectrum. *Am J Psychiatry*, 156(8): 1190-1199.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Jue LA, Nenadic I, Fleischman MB, Shihabuddin L, Haznedar MM, Harvey PD. (2000): Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophr Res*, 43(1): 33-46.
- Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, Alpert NM. (1998): Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci*, 1(4): 318-323.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK. (1998): Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3): 426-445.
- Heinrichs RW. (2005): The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol*, 60(3): 229-242.
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. (2001): *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)*. Göttingen: Beltz.
- Hill SK, Schuepbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA. (2004a): Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 68(1): 49-63.
- Hill SK, Beers SR, Kmiec JA, Keshavan MS, Sweeney JA. (2004b): Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naive patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 68(2-3): 127-136.
- Johnson-Selfridge M, Zalewski C. (2001): Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Bull*, 27(2): 305-316.
- Keefe RS, Silverman JM, Roitman SE, Harvey PD, Duncan MA, Alroy D, Siever LJ, Davis KL, Mohs RC. (1994): Performance of nonpsychotic relatives of schizophrenic patients on cognitive tests. *Psychiatry Res*, 53(1): 1-12.
- Keefe RS, Roitman SE, Harvey PD, Blum CS, DuPre RL, Prieto DM, Davidson M, Davis KL. (1995): A pen-and-paper human analogue of a monkey prefrontal cortex activation task: spatial working memory in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 17(1): 25-33.
- Kongs, SK, Thompson LL, Iverson GL, Heaton, RK. (2000): *WCST-64. Wisconsin Card Sorting Test – 64 Card Version. Professional Manual*. U.S.A.: Psychological Assessment Resources.

- Krabbendam L, Marcelis M, Delespaul P, Jolles J, van Os J. (2001): Single or multiple familial cognitive risk factors in schizophrenia? *American Journal of Medical Genetics*, 105(2): 183-188.
- Kremen WS, Seidman LJ, Pepple JR, Lyons MJ, Tsuang MT, Faraone SV. (1994): Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies. *Schizophr Bull*, 20(1): 103-119.
- Kremen WS, Goldstein JM, Seidman LJ, Toomey R, Lyons MJ, Tsuang MT, Faraone SV. (1997): Sex differences in neuropsychological function in non-psychotic relatives of schizophrenic probands. *Psychiatry Res*, 66(2-3): 131-144.
- Kremen WS, Faraone SV, Seidman LJ, Pepple JR, Tsuang MT. (1998): Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a preliminary study of female relatives of schizophrenic and bipolar probands. *Psychiatry Res*, 79(3): 227-240.
- Laurent A, Moreaud O, Bosson JL, Naëgelé B, Boucharlat J, Saoud M, Dalery J, d'Amato T. (1999): Neuropsychological functioning among non-psychotic siblings and parents of schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, 87(2-3): 147-157.
- Laurent A, Rochet T, d'Amato T, Anchisi AM, Daumal M, Favre P, Bougerol T, Dalery J. (2000a): [Vulnerability to schizophrenia. III: Importance and limits of the Identical Pairs Continuous Performance Test]. *Encephale*, 26(2): 48-55.
- Laurent A, Biloa-Tang M, Bougerol T, Duly D, Anchisi AM, Bosson JL, Pellat J, d'Amato T, Dalery J. (2000b): Executive/attentional performance and measures of schizotypy in patients with schizophrenia and in their nonpsychotic first-degree relatives. *Schizophr Res*, 46(2-3): 269-283.
- Laurent A, d'Amato T, Naegele B, Murry P, Baro P, Foussard N, Spitz F, Dalery J. (2000c): [Executive and amnesic functions of a group of first-degree relatives of schizophrenic patients]. *Encephale*, 26(5): 67-74.
- Laurent A, Halim V, Sechier P, Daumal M, Foussard N, Dumas P, Dalery J, d'Amato T. (2001): [Vulnerability to schizophrenia: neuropsychological performance and schizotypal personality traits]. *Encephale*, 27(2): 173-179.
- Lautenbacher S, Möser C. (2004): Neuropsychologie der Schizophrenie. In: S. Lautenbacher & S. Gauggel (Hrsg.). *Neuropsychologie psychischer Störungen*. (S. 285-299). Berlin: Springer.
- Lawrie SM, Abukmeil SS. (1998): Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*, 172: 110-120.

- Lehrl S. (1989): *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)*. (2. Auflage). Erlangen: Perimed.
- Lezak MD. (1995): *Neuropsychological assessment*. (third edition). New York: Oxford University Press.
- Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S. (1999): Genetik schizophrener Störungen. Neuere Konzepte und Befunde. *Nervenarzt*, 70(11): 955-969.
- Mannuzza S, Fyer AJ, Endicott J, Klein DF (1985): *Family Informant Schedule and Criteria (FISC)*. New York: Anxiety Family Study Unit, New York State Psychiatric Institute.
- Manoach DS. (2003): Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res*, 60(2-3): 285-298.
- McDonald C, Murphy KC. (2003): The new genetics of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 26(1): 41-63.
- McGrath ME. (1984): First person account: where did I go? *Schizophr Bull*, 10(4): 638-640.
- McGuffin P, Tandon K, Corsico A. (2003): Linkage and association studies of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 5(2): 121-127.
- Meyers JE, Meyers KR. (1995): *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial (RCFT)*. *Professional Manual*. U.S.A.: Psychological Assessment Resources.
- Mirsky AF, Ingraham LJ, Kugelmass S. (1995): Neuropsychological assessment of attention and its pathology in the Israeli cohort. *Schizophr Bull*, 21(2): 193-204.
- Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. (1999): Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*, 56: 749-754.
- Mohr F, Hubmann W, Cohen R, Bender W, Haslacher C, Honicke S, Schlenker R, Wahlheim C, Werther P. (1996): Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 246(5): 240-248.
- Moritz S, Heeren D, Andresen B, Krausz M. (2001): An analysis of the specificity and the syndromal correlates of verbal memory impairments in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 101(1): 23-31.

- Myles-Worsley M, Park S. (2002): Spatial working memory deficits in schizophrenia patients and their first degree relatives from Palau, Micronesia. *Am J Med Genet*, 114(6): 609-615.
- Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. (1998): Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry*, 55(5): 433-440.
- O'Carroll R. (2000): Cognitive impairment in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment*, 6: 161-168.
- O'Donovan MC, Williams NM, Owen MJ. (2003): Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 12 (2): 125-133.
- Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. (2004): The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry*, 9(1): 14-27.
- Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. (2005): Schizophrenia: genes at last? *Trends Genet*, 21(9): 518-525.
- Pardo PJ, Knesevich MA, Vogler GP, Pardo JV, Towne B, Cloninger CR, Posner MI. (2000): Genetic and state variables of neurocognitive dysfunction in schizophrenia: a twin study. *Schizophr Bull*, 26(2): 459-477.
- Parellada E, Catarineu S, Catafau A, Bernardo M, Lomena F. (2000): Psychopathology and wisconsin card sorting test performance in young unmedicated schizophrenic patients. *Psychopathology*, 33(1): 14-18.
- Park S, Holzman PS. (1992): Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry*, 49(12): 975-982.
- Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS. (1995): Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 52(10): 821-828.
- Petrides M, Milner B. (1982): Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 20(3): 249-262.
- Pukrop R, Matuschek E, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Bertsch A, Klosterkötter J. (2003): Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res*, 62(3): 259-268.
- Reischies FM, Mentzel A. (2001): Neuropsychological deficits of acute schizophrenic patients without neuroleptic medication. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 12(1): 42-48.
- Reitan RM. (1979): *Trail Making Test (TMT)*. Weinheim: Beltz.

- Rey, A. (1941): L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28: 286-340.
- Rey A. (1958): *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Ross RG, Olincy A, Harris JG, Radant A, Adler LE, Freedman R. (1998a): Anticipatory saccades during smooth pursuit eye movements and familial transmission of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 44(8): 690-697.
- Ross RG, Harris JG, Olincy A, Radant A, Adler LE, Freedman R. (1998b): Familial transmission of two independent saccadic abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Res*, 30(1): 59-70.
- Rossi A, De Cataldo S, Di Michele V, Manna V, Ceccoli S, Stratta P, Casacchia M. (1990): Neurological soft signs in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 157: 735-739.
- Rybakowski JK, Borkowska A. (2002): Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 54(1-2): 105-110.
- Saoud M, d'Amato T, Gutknecht C, Triboulet P, Bertaud JP, Marie-Cardine M, Daléry J, Rochet T. (2000): Neuropsychological deficit in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 26(4): 893-902.
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. (1996): *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- Scarone S, Abbruzzese M, Gambini O. (1993): The Wisconsin Card Sorting Test discriminates schizophrenic patients and their siblings. *Schizophr Res*, 10(2): 103-107.
- Schmand B, Kop WJ, Kuipers T, Bosveld J. (1992): Implicit learning in psychotic patients. *Schizophr Res*, 7(1): 55-64.
- Schubert EW, McNeil TF. (2004): Prospective study of neurological abnormalities in offspring of women with psychosis: birth to adulthood. *Am J Psychiatry*, 161(6): 1030-1037.
- Seidman LJ, Talbot NL, Kalinowski AG, McCarley RW, Faraone SV, Kremen WS, Pepple JR, Tsuang MT. (1991): Neuropsychological probes of fronto-limbic system dysfunction in schizophrenia. Olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance. *Schizophr Res*, 6(1): 55-65.

- Seidman LJ, Goldstein JM, Goodman JM, Koren D, Turner WM, Faraone SV, Tsuang MT. (1997): Sex differences in olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia: relationship to attention and verbal ability. *Biol Psychiatry*, 42(2): 104-115.
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Kremen WS, Horton NJ, Makris N, Toomey R, Kennedy D, Caviness VS, Tsuang MT. (2002): Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 59(9): 839-849.
- Seidman LJ, Lanca M, Kremen WS, Faraone SV, Tsuang MT. (2003): Organizational and visual memory deficits in schizophrenia and bipolar psychoses using the Rey-Osterrieth complex figure: effects of duration of illness. *J Clin Exp Neuropsychol*, 25(7): 949-964.
- Sharma T, du Boulay G, Lewis S, Sigmundsson T, Gurling H, Murray R. (1997): The Maudsley Family Study I: Structural brain changes on magnetic resonance imaging in familial schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 21(8): 1297-1315.
- Sharma T, Lancaster E, Lee D, Lewis S, Sigmundsson T, Takei N, Gurling H, Barta P, Pearlson G, Murray R. (1998): Brain changes in schizophrenia. Volumetric MRI study of families multiply affected with schizophrenia – the Maudsley Family Study 5. *Br J Psychiatry*, 173: 132-138.
- Sharma T, Lancaster E, Sigmundsson T, Lewis S, Takei N, Gurling H, Barta P, Pearlson G, Murray R. (1999): Lack of normal pattern of cerebral asymmetry in familial schizophrenic patients and their relatives – The Maudsley Family Study. *Schizophr Res*, 40(2): 111-120.
- Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, Reznik I, Spivak B, Grisaru N, Karp L, Schiffer R, Kotler M, Strous RD, Swartz-Vanetik M, Knobler HY, Shinar E, Beckmann JS, Yakir B, Risch N, Zak NB, Darvasi A. (2002): A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 71(6): 1296-1302.
- Shirts BH, Nimgaonkar V. (2004): The genes for schizophrenia: finally a breakthrough? *Curr Psychiatry Rep*, 6(4): 303-312.
- Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC. (2003): Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160: 1809-1816.
- Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ, Appels MC, Kahn RS. (2004): Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 71(2-3): 285-295.

- Snitz BE, Curtis CE, Zald DH, Katsanis J, Iacono WG. (1999): Neuropsychological and oculomotor correlates of spatial working memory performance in schizophrenia patients and controls. *Schizophr Res*, 38(1): 37-50.
- Snitz B, Daum I. (2001): The neuropsychology of schizophrenia: a selective review. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 12 (1): 3-7.
- Spence SA, Liddle PF, Stefan MD, Hellewell JS, Sharma T, Friston KJ, Hirsch SR, Frith CD, Murray RM, Deakin JF, Grasby PM. (2000): Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. Focal dysfunction and distributed disconnectivity reappraised. *Br J Psychiatry*, 176: 52-60.
- Spree O, Strauss E. (1998): *A compendium of neuropsychological tests*. (second edition). New York: Oxford University Press.
- Steel RM, Whalley HC, Miller P, Best JJ, Johnstone EC, Lawrie SM. (2002): Structural MRI of the brain in presumed carriers of genes for schizophrenia, their affected and unaffected siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(4): 455-458.
- Stone M, Gabrieli JD, Stebbins GT, Sullivan EV. (1998): Working and strategic memory deficits in schizophrenia. *Neuropsychology*, 12(2): 278-288.
- Stratta P, Daneluzzo E, Mattei P, Bustini M, Casacchia M, Rossi A. (1997): No deficit in Wisconsin Card Sorting Test performance of schizophrenic patients' first-degree relatives. *Schizophr Res*, 26(2-3): 147-151.
- Sullivan EV, Shear PK, Zipursky RB, Sagar HJ, Pfefferbaum A. (1994): A deficit profile of executive, memory, and motor functions in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 36 (10): 641-653.
- Suslow T, Arolt V. (1996): Störungen der frühen Informationsverarbeitung und der Vigilanz als Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 64(3): 90-104.
- Tewes U. (1991): *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R)*. Bern: Huber.
- Thaker GK. (2000): Defining the schizophrenia phenotype. *Curr Psychiatry Rep*, 2(5): 398-403.
- Thalheimer W, Cook S. (2002): *How to calculate effect sizes from published research articles: a simplified methodology*. Retrieved August 31, 2005 from <http://work-learning.com/effect-sizes.htm>.

- Toomey R, Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, Pepple JR, Tsuang MT. (1998): Association of neuropsychological vulnerability markers in relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 31(2-3): 89-98.
- Toulopoulou T, Mapua-Filbey F, Quraishi S, Kravariti E, Morris RG, McDonald C, Walshe M, Bramon E, Murray RM. (2005): Cognitive performance in presumed obligate carriers for psychosis. *Br J Psychiatry*, 187: 284-285.
- Tracy JI, Mattson R, King C, Bundick T, Celenza MA, Glosser G. (2001): A comparison of memory for verbal and non-verbal material in schizophrenia. *Schizophr Res*, 50(3): 199-211.
- Wagner M. (2004): Genetische Aspekte der Neuropsychologie psychischer Störungen. In: S. Lautenbacher & S. Gauggel (Hrsg.). *Neuropsychologie psychischer Störungen*. (S. 147-166). Berlin: Springer.
- Waldo M, Myles-Worsley M, Madison A, Byerley W, Freedman R. (1995): Sensory gating deficits in parents of schizophrenics. *Am J Med Genet*, 60(6): 506-511.
- Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. (1986): Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 43(2): 114-124.
- Weinberger DR. (1987): Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44(7): 660-669.
- Weinberger DR, Berman KF, Ostrem JL, Abi-Dargham A, Torrey EF. (1993): Disorganization of prefrontal-hippocampal connectivity in schizophrenia: a PET study of discordant MZ twins. *Society for Neuroscience Abstracts*, 19: 7.
- Weiss AP, Heckers S. (2001): Neuroimaging of declarative memory in schizophrenia. *Scand J Psychol*, 42(3): 239-250.
- Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T. (1997): *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II (SKID-I, SKID-II)*. Göttingen: Hogrefe.
- Wolf LE, Cornblatt BA, Roberts SA, Shapiro BM, Erlenmeyer-Kimling L. (2002): Wisconsin Card Sorting deficits in the offspring of schizophrenics in the New York High-Risk Project. *Schizophr Res*, 57(2-3): 173.
- Wolwer W, Falkai P, Streit M, Gaebel W. (2003): Trait characteristic of impaired visuomotor integration during Trail-Making Test B performance in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 48(2): 59-67.

- Yazici AH, Demir B, Yazici KM, Gogus A. (2002): Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings. *Schizophr Res*, 58(2-3): 241-246.
- Zalla T, Joyce C, Szoke A, Schurhoff F, Pillon B, Komano O, Perez-Diaz F, Bellivier F, Alter C, Dubois B, Rouillon F, Houde O, Leboyer M. (2004): Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res*, 121(3): 207-217.
- Zobel A, Maier W. (2004): Endophänotypen – ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Nervenarzt*, 75(3): 205-214.