

**Arbeitsgedächtnisleistung und Hirnaktivierung bei  
Patienten mit Schizophrenie und bipolar I Erkrankung:  
eine vergleichende Studie mittels funktioneller  
Magnetresonanztomographie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor philosophiae (Dr. phil.)

vorgelegt dem Rat der Fakultät für Sozial- und  
Verhaltenswissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Dipl.-Psych. Kerstin Langbein

geboren am 13.05.1982 in Jena

Gutachter:

1. Prof. Dr. Wolfgang H. R. Miltner  
Friedrich-Schiller-Universität Jena
2. Prof. Dr. Heinrich Sauer  
Universitätsklinikum Jena

Tag der mündlichen Prüfung: 07.05.2015

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Univ. Prof. Dr. rer. soc. Wolfgang H. R. Miltner für die Übernahme der Betreuung, die stetige Bereitschaft zur Diskussion und dem Interesse am Fortgang der Arbeit.

Des Weiteren gilt mein Dank Prof. Dr. med. Heinrich Sauer für die Übernahme des zweiten Gutachtens, die Überlassung des spannenden Themas und die Möglichkeit der Durchführung meiner Promotion sowie der Ermöglichung zahlreicher Teilnahmen an Kongressen.

Dr. med. Igor Nenadic danke ich herzlich für die hervorragende Unterstützung, die zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen, die Überlassung und Herausarbeitung des spannenden Themas, die vielen guten fachlichen Ratschläge und die professionelle Förderung meiner Person.

Priv. Doz. Dr. med. Stefan Smesny danke ich für die Möglichkeit der Beendigung meiner Dissertation nach der Übernahme in seine Arbeitsgruppe und die wissenschaftliche Förderung.

Bei Claudia Schachtzabel möchte ich mich für das Korrekturlesen als auch für ihren Beistand in den letzten Jahren herzlich bedanken.

Ferner danke ich Nils Schönfeld für das stets offene Ohr und das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Zudem danke ich Dr. phil. Gerd Wagner und Priv. Doz. Dr. rer. med. Kathrin Koch für die Unterstützung bei methodischen Aspekten, den MTAs sowie Radiologen des Instituts für Diagnostische Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena für die Betreuung der MRT-Messungen und den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für die Unterstützung bei den MRT-Untersuchungen.

Meinem Freund, Benjamin Leyh, danke ich an dieser Stelle für seine liebevolle Unterstützung, der fortwährenden Geduld, den aufmunternden und motivierenden Worten, seinem Verständnis und den vielen wunderschönen gemeinsamen Momenten.

Mein größter Dank gebührt meinen Eltern, ohne deren finanzielle und emotionale Unterstützung der Abschluss meines Studiums und somit die Anfertigung und Fertigstellung der Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren danke ich ihnen zutiefst für ihr vorbehaltloses Vertrauen, ihren stetigen Zuspruch und ihren Beistand vor allem in schwierigen Situationen.

Meinen Freunden danke ich für den Zuspruch in den letzten Jahren und der Anteilnahme am Voranschreiten meiner Arbeit.

Nicht zuletzt danke ich allen Teilnehmern der Studien, die durch ihre Mitwirkung die vorliegende Arbeit erst möglich gemacht haben.

## Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
ACC	anteriorer cingulärer Cortex (Gyrus cinguli)
ALM	Allgemeines Lineares Modell
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
BA	Brodmann Areal
BP I	Patienten mit bipolar I Erkrankung
BOLD	Blood-Oxygen-Level-Dependent
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CNV	copy number variations
CPZ	Chlorpromazin-Äquivalente
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 4. Version)
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 5. Version)
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EPI	Echo-Planar-Imaging
ER	event-related
FDR	False Discovery Rate
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	Full Width with Half Maximum
FOV	field of view
GABA	Gamma-aminobutyric acid
HAMD	Hamilton Depression Scale
HC	Healthy controls (Gesunde Kontrollprobanden)
HF	Hochfrequenz
HRF	Hemodynamic Response Function
ICA	Independent Component Analysis

ICD-10	International Classification of Diseases, Version 10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten, Version 10)
IQ	Intelligenzquotient
ISI	Interstimulusintervall
MNI	Montreal Neurological Institute
mPFC	medialer präfrontaler Cortex
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde(n)
MW	Mittelwert
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test Version B
n.s.	nicht signifikant
p	Signifikanzwert
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	präfrontaler Cortex
s	Sekunde(n)
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SNP	single nucleotid polymorphism
SNR	signal to noise ratio
SPM	Statistical Parametric Mapping
SZ	Patienten mit Schizophrenie
T <sub>1</sub>	longitudinale Relaxation
T <sub>2</sub> /T <sub>2</sub> *	transversale Relaxation
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VLPFC	ventrolateraler präfrontaler Cortex
YMRS	Young Mania Rating Scale

<b>Danksagung.....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Entwicklung der Diagnose der psychotischen Störungen .....	1
1.2 Schizophrenie .....	2
1.2.1 Psychopathologie .....	2
1.2.2 Diagnostik .....	3
1.2.3 Epidemiologie .....	6
1.2.4 Genetik und Risikofaktoren.....	6
1.3 Bipolare Erkrankungen .....	7
1.3.1 Diagnostik .....	7
1.3.2 Epidemiologie .....	8
1.3.3 Genetik und Risikofaktoren.....	9
1.4 Gemeinsamkeiten von Schizophrenie und bipolarer Erkrankung .....	9
1.5 Endophänotypen.....	11
1.6 Arbeitsgedächtnis als Endophänotyp bei Schizophrenie und bipolarer Störung .....	12
1.7 Funktionelle Neuroanatomie und bildgebende Studien zum Arbeitsgedächtnis .....	15
1.8 Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenie und bipolarer Störung .....	19
1.9 Bildgebung zu Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenie und bipolarer Störung .....	20
1.10 Grundlagen der Magnetresonanztomographie .....	22
1.11 Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	25
1.12 Hypothesen .....	27
<b>2. Methode.....</b>	<b>28</b>
2.1 Versuchspersonen.....	28
2.2 Paradigma .....	33
2.3 Versuchsaufbau.....	34
2.4 Datenakquisition .....	35
2.5 Datenauswertung.....	35

2.5.1	Verhaltensdaten.....	35
2.5.2	fMRT-Daten .....	36
2.5.2.1	Datenvorverarbeitung .....	37
2.5.2.2	Statistische Analyse.....	39
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>41</b>
3.1	Verhaltensdaten.....	41
3.1.1	Antwortverhalten.....	41
3.1.2	Reaktionszeiten .....	43
3.2	Bildgebende Daten .....	46
3.2.1	Varianzanalyse Faktoren „Verarbeitungsphase“ und „Gruppe“ .....	46
3.2.1.1	Verarbeitungsphase.....	46
3.2.1.2	Gruppe.....	47
3.2.2	Haupteffekt .....	47
3.2.2.1	One sample t-Tests.....	47
3.2.2.2	Varianzanalyse Faktor „Gruppe“ .....	49
3.2.2.3	Direkte Gruppenvergleiche .....	49
3.2.2.3.1	Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit Schizophrenie .....	49
3.2.2.3.2	Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit bipolar I Erkrankung .....	50
3.2.2.3.3	Patienten mit Schizophrenie versus Patienten mit bipolar I Erkrankung .....	51
3.2.3	Enkodieren.....	52
3.2.3.1	One sample t-Tests.....	52
3.2.3.2	Varianzanalyse Faktor „Gruppe“ .....	53
3.2.3.3	Direkte Gruppenvergleiche .....	54
3.2.3.3.1	Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit Schizophrenie .....	54
3.2.3.3.2	Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit bipolar I Erkrankung .....	55
3.2.3.3.3	Patienten mit Schizophrenie versus Patienten mit bipolar I Erkrankung .....	56



3.2.4	Alphabetisieren > Reihenfolge .....	56
3.2.4.1	One sample t-Tests .....	56
3.2.4.2	Varianzanalyse Faktor „Gruppe“ .....	58
3.2.4.3	Direkte Gruppenvergleiche .....	58
3.2.4.3.1	Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit Schizophrenie .....	58
3.2.4.3.2	Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit bipolar I Erkrankung .....	59
3.2.4.3.3	Patienten mit Schizophrenie versus Patienten mit bipolar I Erkrankung .....	60
3.2.5	Delayphase .....	60
3.2.5.1	One sample t-Tests .....	60
3.2.5.2	Varianzanalyse Faktor „Gruppe“ .....	61
3.2.5.3	Direkte Gruppenvergleiche .....	62
3.2.5.3.1	Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit Schizophrenie .....	62
3.2.5.3.2	Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit bipolar I Erkrankung .....	63
3.2.5.3.3	Patienten mit Schizophrenie versus Patienten mit bipolar I Erkrankung .....	63
3.2.6	Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge .....	64
3.2.6.1	One sample t-Tests .....	64
3.2.6.2	Varianzanalyse Faktor „Gruppe“ .....	65
3.2.6.3	Direkte Gruppenvergleiche .....	66
3.2.6.3.1	Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit Schizophrenie .....	66
3.2.6.3.2	Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit bipolar I Erkrankung .....	67
3.2.6.3.3	Patienten mit Schizophrenie versus Patienten mit bipolar I Erkrankung .....	67
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>69</b>
4.1	Verhaltensdaten .....	69

4.2	fMRT-Daten .....	76
4.2.1	Haupteffekt .....	76
4.2.2	Enkodieren.....	81
4.2.3	Delayphase.....	84
4.2.4	Alphabetisieren > Reihenfolge .....	88
4.2.5	Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge .....	93
4.3	Einschränkungen und Ausblick.....	96
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>101</b>
	<b>Literatur.....</b>	<b>104</b>
	<b>Anhang.....</b>	<b>120</b>
A1	Instruktion Sternberg Paradigma .....	120
A2	Parameter zur Verarbeitung der fMRT-Daten.....	124
A3	Tests auf Normalverteilung .....	126
A4	Tabelle mit Koordinaten der fMRT-Ergebnisse .....	129
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	162

# 1. Einleitung

## 1.1 Entwicklung der Diagnose der psychotischen Störungen

Die Konzepte der „dementia praecox“ und der Schizophrenie gehen auf Emil Kraepelin (1856-1926) und Eugen Bleuler (1857-1939) zurück. Der von Kraepelin konzipierte Krankheitsbegriff „dementia praecox“ entstand aus einer Zweiteilung der Psychosen aufgrund des Krankheitsverlaufes. Während das „manisch-depressive Irresein“ in nahezu jedem Lebensalter Erwachsener auftreten kann und eher durch einen episodischen und günstigen Verlauf gekennzeichnet ist, manifestiert sich die „dementia praecox“, die heutige Schizophrenie, typischerweise im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt und zeigt häufig einen progredienten und ungünstigen Verlauf (Kraepelin, 1896). Zu den Hauptsymptomen dieser Störung zählten nach Kraepelin Halluzinationen, Wahn, psychomotorische Auffälligkeiten, affektive Abstumpfung, Antriebsminderung und soziale Isolation.

Dem gegenüber stellte Kraepelin das „manisch-depressive Irresein“, welches heute als bipolare affektive Störung bezeichnet würde; diese affektive Psychose sei gekennzeichnet durch einen prinzipiell günstigen Verlauf, wobei nach einzelnen Phasen (depressiv, manisch oder gemischt) stets eine Rückkehr zur alten Funktionsfähigkeit erfolge (Kraepelin, 1896).

Die Bezeichnung „Schizophrenie“ wurde zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Eugen Bleuler eingeführt (Bleuler, 1911). Die von ihm vorgeschlagene „Gruppe der Schizophrenien“ ist im Gegensatz zu dem Konzept der „dementia praecox“ weiter gefasst und ist nicht nur auf Fälle mit ungünstigem Verlauf begrenzt. Während Kraepelin den Verlauf und Ausgang der Erkrankung betonte, hielt Bleuler die erfassbare Symptomatik im Querschnitt für bedeutend und unterschied zwischen Grundsymptomen wie Ambivalenz, Autismus, Affektstörungen sowie Assoziationslockerungen und akzessorischen Symptomen wie Sinnestäuschungen, Wahnideen, katatonen Symptomen sowie Auffälligkeiten in Sprache und Schrift. Dabei stellte er vor allem die Denkstörungen und weniger den Wahn in den Vordergrund (Schneider, 1950).

## **1.2 Schizophrenie**

### **1.2.1 Psychopathologie**

Das Erkrankungsbild der Schizophrenie stellt sich heterogen dar. Beeinträchtigungen finden sich vor allem in Funktionsbereichen wie Konzentration und Aufmerksamkeit, inhaltlichem und formalem Denken, Ich-Funktionen, Wahrnehmung, Intentionalität und Antrieb, sowie Affektivität und Psychomotorik.

Nach dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (DSM-IV-TR) werden fünf zentrale Symptomdimensionen unterschieden (American Psychiatric Association, 2000; Saß, Wittchen, Zaudig, & Houben, 2003):

- 1) Wahn
- 2) Halluzinationen
- 3) Desorganisierte Sprechweise
- 4) Grob desorganisiertes oder katatonies Verhalten
- 5) Negative Symptome

Der Wahn tritt bei etwa 90% der an Schizophrenie Erkrankten auf. Nach der klassischen Wahndefinition von Karl Jaspers handelt es sich bei dem Wahn um eine irrationale Überzeugung, an der mit außergewöhnlicher Überzeugtheit und subjektiver Gewissheit festgehalten wird, trotz der Unrichtigkeit ihres Inhaltes (Jaspers, 1973). Wahn lässt sich in formale und inhaltliche Wahnmerkmale unterscheiden. Zu den Formen des Wahns zählen Wahnstimmung, Wahnwahrnehmung, Wahneinfall und systematisierter Wahn. Zu den inhaltlichen Wahnmerkmalen gehören etwa Verfolgungswahn, Beziehungswahn oder der religiöse Wahn.

Halluzinationen bezeichnen Sinnestäuschungen und Störungen der Wahrnehmung. Die häufigsten Halluzinationen bei Patienten mit Schizophrenie sind die verbal akustischen Halluzinationen. Das Stimmenhören ist ein für die Schizophrenie charakteristisches Phänomen. Kurt Schneider subsumierte sie

zu den Symptomen ersten Ranges (Schneider, 1950). Häufige Formen des Stimmenhörens sind z.B. dialogische Stimmen und kommentierende Stimmen. Die der desorganisierten Sprechweise zugrunde liegenden formalen Denkstörungen lassen verbale Äußerungen verschwommen, durcheinander und bizarr wirken. Die Denkzerfahrenheit ist die wichtigste Denkstörung schizophrener Erkrankter. Daneben kommen auch andere Phänomene, wie beschleunigtes oder gehemmtes Denken, vor.

Zu den Negativsymptomen zählen Beeinträchtigungen der Intentionalität, der affektiven Schwingungsfähigkeit und der sozialen Kontaktfähigkeit.

Die verschiedenen Symptome können in unterschiedlicher Kombination und mit unterschiedlichem Schweregrad auftreten. Ebenso stellt sich der Verlauf als variabel dar.

Die einzelnen Symptome der Schizophrenie lassen sich 2 Kategorien zuordnen, wobei sich die Symptome in verschiedenen Phasen mit einer unterschiedlichen Symptomatik manifestieren:

- In der akuten Phase dominiert die Positivsymptomatik (auch produktive Symptomatik oder Plussymptomatik). Hierunter zählen Wahnsymptome, Halluzinationen, formale Denkstörungen und Störungen der Verhaltenskontrolle.
- In der chronischen Phase steht die Negativsymptomatik (auch Minussymptomatik) im Vordergrund, welche sich auf diejenigen Krankheitszeichen bezieht, die durch eine Funktionsminderung bis hin zu einem Funktionsverlust äußern. Hierzu zählen Aufmerksamkeitsstörungen, Apathie, Affektverarmung, Alogie und Anhedonie.

### **1.2.2 Diagnostik**

Die Diagnose einer Schizophrenie basiert im Wesentlichen auf der Psychopathologie. Das DSM-IV (Saß et al., 2003) klassifiziert die Schizophrenie als ein Störungsbild, bei welchem mindestens zwei von fünf der folgenden Symptome für den Zeitraum eines Monats vorliegen müssen.

1. *Charakteristische Symptome*: mindestens zwei der folgenden, jedes bestehend für einen erheblichen Teil einer Zeitspanne von 1 Monat (oder weniger, falls erfolgreich behandelt):

1. Wahn,
2. Halluzinationen,
3. desorganisierte Sprechweise (z.B. häufiges Entgleisen oder Zerfahrenheit),
4. grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten,
5. negative Symptome, d.h. flacher Affekt, Alogie oder Willensschwäche.

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.

A) *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).

B) *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 Perioden 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).

- C) *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.
- D) *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.
- E) *Beziehung zu einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung:* Bei einer Vorgeschichte mit Autistischer Störung wird die zusätzliche Diagnose einer Schizophrenie nur dann gestellt, wenn mindestens einen Monat lang (oder weniger, falls erfolgreich behandelt) gleichzeitig ausgeprägte Wahnphänomene oder Halluzinationen vorhanden sind.

Aufgrund des heterogenen Erscheinungsbildes schizophrener Störungen werden klinische Untergruppen nach vorherrschender Symptomatik unterschieden. Gemäß DSM-IV ist anhand der vorherrschenden Symptomatik eine Unterteilung in fünf Subtypen der Schizophrenie möglich: Im Vordergrund des „paranoiden Typus“ stehen Wahnideen die häufig von Halluzinationen begleitet sind. Bei dem „desorganisierten Typus“ stehen Affekt-, Denk- und Antriebsstörungen im Vordergrund. Wesentliche Symptome des „katatonen Typus“ sind psychomotorische Veränderungen, wie motorische Unbeweglichkeit, übermäßige motorische Aktivität, Negativismus und willkürliche Bewegungen. Die Diagnose des „undifferenzierten Typus“ wird gestellt, wenn Symptome der eben genannten Formen in einem unsystematischen Wechsel auftreten. Von einem „residualen Typus“ wird gesprochen, wenn ausgeprägte Wahnphänomene, Halluzinationen oder

desorganisiertes Sprechen und Verhalten fehlen, aber dennoch Symptome in abgemildeter Form auf das Fortbestehen der Erkrankung hindeuten.

In der Neufassung des DSM-5 sind diese Untergruppen der Schizophrenie jedoch nicht mehr berücksichtigt (American Psychiatric Association, 2013).

### **1.2.3 Epidemiologie**

Die mittlere Anzahl der Neuerkrankungen (Inzidenz) für Schizophrenie beträgt 15,2 pro 100000 Personen. Die Verteilung der Inzidenzraten unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen im Verhältnis 1,4:1 (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008). Geschlechterunterschiede finden sich ebenso im Erkrankungsalter, wobei sich das Prädilektionsalter der Ersterkrankungen bei Männern in der Altersgruppe der 20- bis 25-Jährigen befindet, bei Frauen hingegen zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr.

An der Heiden & Häfner zeigten, dass in 77% aller Fälle die ersten Zeichen der Erkrankung vor dem Alter von 30 Jahren auftreten, in 41% der Fälle vor dem Alter von 20 Jahren und in 4% der Fälle vor dem Alter von 10 Jahren (an der Heiden & Häfner, 2000).

Weiterhin wiesen sie nach, dass in 68% aller Fälle andauernde Anzeichen der Erkrankung bereits mehr als ein Jahr vor den ersten psychotischen Symptomen auftreten. Lediglich in 18% aller Fälle traten psychotische Symptome innerhalb eines Monats nach dem Auftreten erster Symptome auf (an der Heiden & Häfner, 2000).

In 73% der Fälle beginnt die Erkrankung mit negativen oder nicht-spezifischen Symptomen, lediglich in 7% der Fälle mit positiver Symptomatik (an der Heiden & Häfner, 2000)

### **1.2.4 Genetik und Risikofaktoren**

Nach aktuellem Stand der Forschung wird die Schizophrenie durch eine multifaktorielle Ätiopathogenese erklärt. Als gesicherte Risikofaktoren gelten genetische Prädisposition, pränatale und perinatale Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen, Infektionen der Mutter während der



Schwangerschaft, Infektionen des Gehirns während der Kindheit, Drogenkonsum und das Aufwachsen in Großstädten (Braus, 2005).

Der bedeutendste und am konstantesten belegte Risikofaktor, im Laufe des Lebens an einer Schizophrenie zu erkranken, ist die Erkrankung eines erstgradigen Verwandten mit einer schizophrenen Störung.

Das Lebensmorbiditätsrisiko in der Allgemeinbevölkerung erhöht sich bei Verwandten zweiten Grades oder Halbgeschwistern auf ca. 3–5% und auf 9–12% bei Geschwistern und zweieiigen Zwillingen. Eineiige Zwillinge teilen ein relatives Risiko von ca. 50%, ebenso wie die Kinder zweier schizophrener Eltern. Geschätzt wird die Heritabilität insgesamt auf 80% (Rujescu, 2007).

Die Tatsache, dass das Erkrankungsrisiko bei eineiigen Zwillingen nicht 100% beträgt macht deutlich, dass epigenetische Faktoren eine Rolle an der Krankheitsentstehung spielen.

Für die familiäre Häufung der Schizophrenie sind mit hoher Wahrscheinlichkeit mehrere untereinander interagierende Genkonstellationen und deren Interaktion mit nicht-genetischen Umweltfaktoren anzunehmen (Maier et al., 1999). Unklar ist allerdings, welche Gene bzw. Genprodukte für die Entwicklung der Schizophrenie verantwortlich sind: Zwar konnten molekulargenetische Studien der letzten Jahre mehrere Risikogene, d.h. Genloci, die mit einem statistisch erhöhten Risiko für die Erkrankung einhergehen, identifiziert werden; jedoch treten viele dieser Genvarianten bei nicht-erkrankten Personen auf und auch die bisher untersuchten Kombinationen der Risikogene erklären nur einen geringen Anteil der Varianz. Andere genetische Veränderungen wie Mutationen oder copy number variations (CNV) treten selten auf und erklären andererseits die Pathogenese nur weniger, einzelner Patienten (Girard, Dion, & Rouleau, 2012; M. J. Owen, 2012).

## **1.3 Bipolare Erkrankungen**

### **1.3.1 Diagnostik**

Bipolare Störungen zählen zu den affektiven Erkrankungen, die in der Regel episodisch verlaufen. Sie sind innerhalb des Diagnostischen und Statistischen

Manuals Psychischer Störungen (Saß et al., 2003) klassifiziert, welches zwischen folgenden Subtypen unterscheidet: bipolar I Störung, bipolar II Störung, Zylothyme Störung, sowie nicht näher bezeichnete bipolare Störung. Kennzeichnend für die bipolar I Erkrankung ist das Auftreten entweder einer oder mehrerer manischer oder gemischter Episoden sowie mindestens einer Episode einer Major Depression. Die bipolar II Störung ist charakterisiert durch das Auftreten einer oder mehrerer Episoden einer Major Depression sowie dem Auftreten mindestens einer hypomanen Episode.

Eine manische Episode ist definiert als eine abgegrenzte Periode mit abnorm und anhaltend gehobener, expansiver oder gereizter Stimmung. Manie und Hypomanie sind auf Symptomebene identisch, unterscheiden sich jedoch im Schweregrad der Symptomausprägung und der Beeinträchtigung im sozialen und beruflichen Funktionsniveau. Eine gemischte Episode ist durch eine mindestens eine Woche andauernde Periode charakterisiert, in der die Kriterien für beide, manische und depressive Episoden, erfüllt sind. Das charakteristische Merkmal einer Episode einer Major Depression ist eine mindestens zwei Wochen andauernde Periode mit entweder depressiver Verstimmung oder dem Verlust an Interesse oder Freude.

### **1.3.2 Epidemiologie**

Die Lebenszeitprävalenz von bipolaren Störungen wird in einem Bereich von 1 bis 5% in der Allgemeinbevölkerung geschätzt (Bauer & Pfennig, 2005; Jonas, Brody, Roper, & Narrow, 2003; Kessler et al., 1994; Müller-Oerlinghausen, Berghofer, & Bauer, 2002; Weissman et al., 1996). Geht man von dem Risiko aus, an einer bipolar I Störung zu erkranken, beträgt die Lebenszeitprävalenz 1%. Diese erhöht sich auf 5%, wenn man von einem Spektrum bipolarer Störungen ausgeht, das u.a. bipolar II Störungen sowie Zylothymie umfasst (Angst, 1998; Judd & Akiskal, 2003).

Das Haupterkrankungsalter für bipolare Störungen liegt zwischen 15 und 19 Jahren, mit einem mittleren Alter von 17,5 Jahren bei Beginn der Erkrankung (Kupfer et al., 2002). Es gibt Hinweise auf einen langen unerkannten Krankheitsverlauf. Die Verzögerung zwischen Beginn der Symptomatik und der

ersten Diagnose sowie Behandlung dauert üblicherweise fünf bis zehn Jahre (Baldessarini, Tondo, & Hennen, 2003; Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. American Psychiatric Association, 1994).

Die Wahrscheinlichkeit an einer bipolar I Störung zu erkranken, ist bei Männern und Frauen gleich, währenddessen die bipolar II Störung häufiger bei Frauen auftritt (Bauer & Pfennig, 2005). Bei 90% der Personen, bei denen eine einzelne manische Episode auftritt, treten weitere Episoden auf (Bauer & Pfennig, 2005). Ein früher Beginn der Erkrankung erhöht das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf und verschlechtert das Outcome.

### **1.3.3 Genetik und Risikofaktoren**

Familienstudien haben übereinstimmend eine genetische Anfälligkeit für bipolare Erkrankungen gezeigt. Verwandte ersten Grades haben im Vergleich zu nichtbetroffenen Personen ein 10-fach erhöhtes Risiko die Erkrankung zu entwickeln (Smoller & Finn, 2003). Ebenso könnte ein früher Beginn der Erkrankung einen schwerwiegenderen Subtyp mit einer stärkeren genetischen Belastung repräsentieren (Schurhoff et al., 2000). Familienstudien zeigen zudem auch, dass bei Verwandten mit einer Schizophrenie das Risiko für eine bipolare Störung erhöht ist und auch umgekehrt (Craddock, O'Donovan, & Owen, 2006). Ähnlich wie auch bei der Schizophrenie sind Risikogene, vor allem Variationen, welche auch in der gesunden Bevölkerung auftreten, nachgewiesen wurden (Craddock & Sklar, 2013). Auch bei der bipolaren Störung erklären diese nur einen begrenzten Anteil der Varianz; interessant erscheint aber, dass eine Anzahl der nachgewiesenen Einzelnukleotidpolymorphismen (single nucleotide polymorphism; SNP) bei beiden Störungen relevant zu sein scheinen, d.h. das Risiko für beide Störungen erhöhen (Craddock et al., 2006; Purcell et al., 2009).

### **1.4 Gemeinsamkeiten von Schizophrenie und bipolarer Erkrankung**

Eine partielle Überlappung der Schizophrenie und bipolaren Erkrankung findet sich in der familiären Belastung. Der deutlichste Befund hierfür ist die familiäre Co-Aggregation beider Erkrankungen (Baron, Gruen, Asnis, & Kane, 1982;

Bramon & Sham, 2001; Gershon et al., 1988; Maier et al., 2002; Maier et al., 1993; Mortensen, Pedersen, Melbye, Mors, & Ewald, 2003; Murray et al., 2004). Des Weiteren liegen Hinweise auf die Beteiligung einiger Kandidatengene bei beiden Störungen, sowohl Schizophrenie als auch bipolarer Erkrankung, vor (Chumakov et al., 2002; Hattori et al., 2003; Neves-Pereira et al., 2002). Neben der genetischen Vulnerabilität steigt das Risiko für bipolare Erkrankungen als auch für Schizophrenie bei Komplikationen während der Schwangerschaft oder Geburt (Done et al., 1991; Geddes & Lawrie, 1995; Hultman, Soren, Takei, Murray, & Cnattingius, 1999; Ketter, Wang, Becker, Nowakowska, & Yang, 2004; Kinney, Yurgelun-Todd, Tohen, & Tramer, 1998; S. W. Lewis & Murray, 1987), pränataler ernährungsbedingter Unterversorgung (Brown, van Os, Driessens, Hoek, & Susser, 2000; Hare, Price, & Slater, 1973), pränataler Influenzainfektion (Machon, Mednick, & Huttunen, 1997), der Geburt in Wintermonaten (Hultman et al., 1999) oder in einer urbanen Umgebung (G. Lewis, David, Andreasson, & Allebeck, 1992; Marcelis, Navarro-Mateu, Murray, Selten, & Van Os, 1998).

Hinsichtlich der Symptomatologie zeigen sich, im Querschnitt betrachtet, deutliche Überschneidungen psychotischer Symptome der Schizophrenie und Manie (Ketter et al., 2004; Pope & Lipinski, 1978), während sich jedoch die Art der formalen Denkstörung zwischen den beiden Störungsbildern unterscheidet. So treten bei der Manie vorwiegend beschleunigtes formales Denken, Gedankendrängen und Weitschweifigkeit auf, wohingegen mangelnde Logik, Armut des Gedankeninhaltes und Inkohärenz typischerweise der Schizophrenie zugeordnet werden.

Bipolare Erkrankungen und Schizophrenie können neben formalen Denkstörungen auch weitere ähnliche Symptome im Querschnitt aufweisen, wie etwa Katatonie, Symptome des ersten Ranges nach Schneider und bizarre oder stimmungsinkongruente Wahninhalte (Abrams & Taylor, 1981; Fein & McGrath, 1990; Ketter et al., 2004; Pope & Lipinski, 1978). Psychotische Symptome innerhalb einer Schizophrenie zeichnen sich, im Gegensatz zu denen innerhalb einer bipolaren Erkrankung auftretenden psychotischen Symptome, durch den chronischen Verlauf mit entweder anhaltender oder

episodisch auftretender Symptomatik aus (E. Ivleva, Thaker, & Tamminga, 2008).

### **1.5 Endophänotypen**

Da die Prävalenz von psychotischen Erkrankungen in der allgemeinen Bevölkerung moderat ist und jedes Kandidatengen für sich ein vergleichsweise niedriges Risiko darstellt, ist es schwierig, ausreichende statistische Stärke zu erreichen, um standhafte genetische Assoziationen zwischen psychotischen Erkrankungen zu identifizieren.

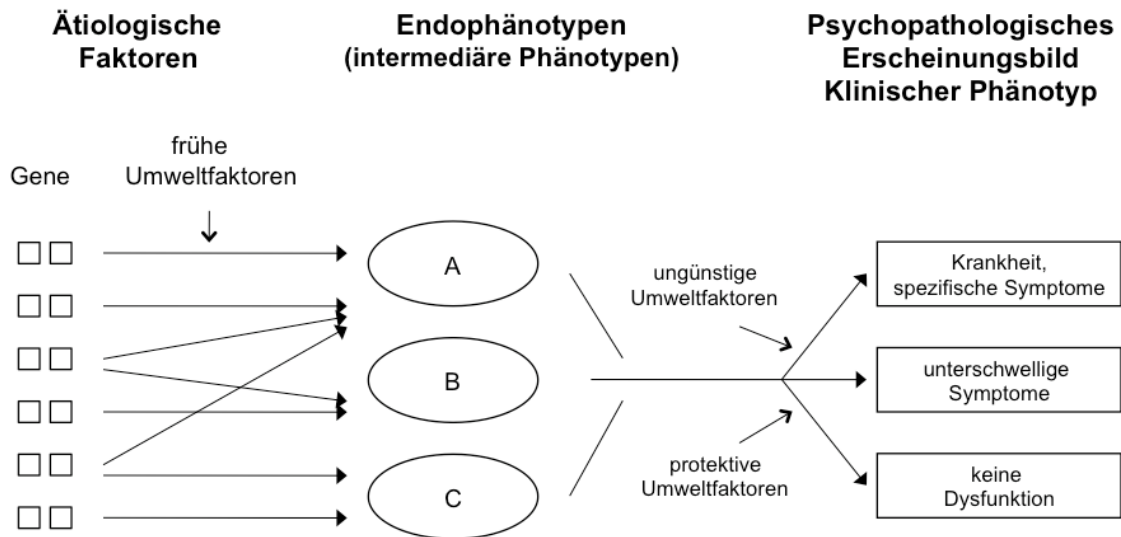
Der Ansatz der Endophänotypen (intermediäre Phänotypen) stellt eine komplementäre Suchstrategie nach Genen für psychische Erkrankungen dar. Aus diesem Grund erscheint eine Einteilung nach Endophänotypen, bei deren Beschreibung einfache, quantitative Messgrößen neuropsychiatrischer Funktionen zugrunde liegen, bei der Identifizierung relevanter Gene vielversprechend.

Der Hintergrund für die Verwendung von Endophänotypen bei der Genidentifikation ist, dass diese stringent definierten Phänotypen mit den Ursachen einer psychiatrischen Erkrankung näher assoziiert sind und diese besser umschreiben als der klinische Phänotyp.

Demnach repräsentieren Endophänotypen die Verbindung zwischen Genen und dem klinischen Phänotyp. Dies impliziert, dass die Anzahl der Gene, die erforderlich ist, um Variationen der Endophänotypen zu bedingen, möglicherweise geringer sein könnte als die Anzahl der Gene zur Verursachung der komplexeren, psychiatrisch diagnostischen Entitäten.

Daten zu intermediären Phänotypen bei Schizophrenie liegen in großer Zahl vor und zeigen sich als stabile, zeitlich überdauernde Charakteristika („traits“), die überwiegend unabhängig der klinischen Manifestation, dem Krankheitsverlauf oder den Medikationseffekten sind. Weitaus weniger ist über intermediäre Phänotypen bei bipolaren Erkrankungen bekannt. In den letzten Jahren werden zunehmend Endophänotypen, die bei sich Schizophrenie als etabliert erwiesen haben, in Subpopulationen bipolarer Erkrankungen angewandt. Dieser Ansatz basiert weitestgehend auf der hypothetischen Annahme, dass Schizophrenie

und bipolare Erkrankung überlappende genetische und neurophysiologische Komponenten aufweisen. Beispiele hierfür sind neurokognitive Defizite in Bereichen exekutiver Funktionen, Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistungen, wie etwa dem Arbeitsgedächtnis (E. I. Ivleva et al., 2010).



**Abbildung 1:** Darstellung des Konzepts der Endophänotypen (modifiziert nach (Zobel & Maier, 2004))

### 1.6 Arbeitsgedächtnis als Endophänotyp bei Schizophrenie und bipolarer Störung

Das theoretische Konstrukt des Arbeitsgedächtnisses stellt eine Modifizierung und Erweiterung des Modells des Kurzzeitgedächtnisses nach Atkinson und Shiffrin dar, welches als ein vorübergehender Gedächtnisspeicher mit begrenzter Kapazität konzeptualisiert wird (Atkinson & Shiffrin, 1968). Das Konstrukt des Arbeitsgedächtnisses unterscheidet sich von anderen Gedächtnisformen dadurch, dass es aus mehreren interagierenden Subsystemen und einer übergeordneten kontrollierend regulierenden Instanz besteht.

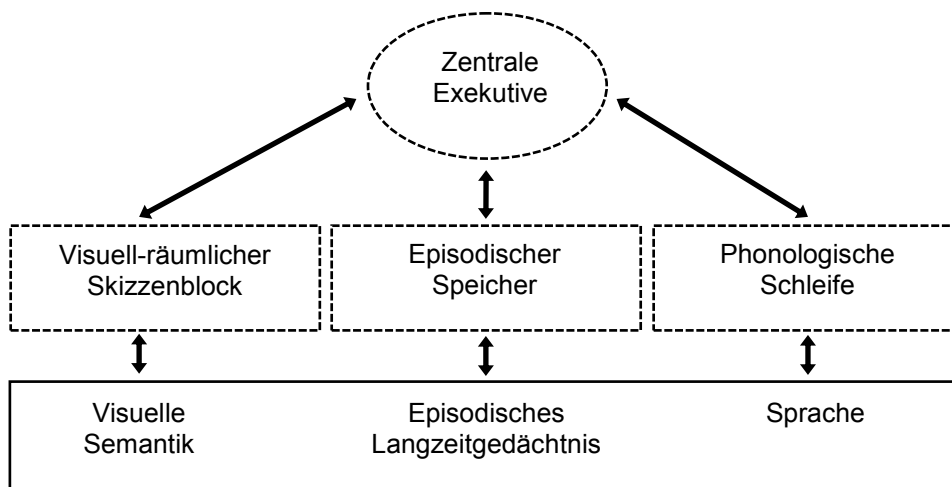
Erstmals wurde der Begriff ‚Arbeitsgedächtnis‘ von Miller, Galanter und Pribram eingeführt und von Baddeley und Hitch aufgegriffen, um die Unterschiede zwischen ihrem Drei-Komponenten-Modell und den früheren unitären Modellen des Kurzzeitgedächtnisses zu betonen (A. D. Baddeley & Hitch, 1974). Diese

Unterschiede umfassen den Charakter mehrerer Komponenten, seinen Schwerpunkt auf Verarbeitung sowie Speicherung und der Betonung seiner funktionalen Bedeutsamkeit als ein System, das eine Reihe kognitiver Aktivitäten wie Schlussfolgern, Lernen, Vergleichen und Verständnis erleichtert. Dieses Modell beinhaltet als übergeordnete modalitätsfreie Kontrollinstanz die zentrale Exekutive, welche eine regulierende und koordinierende Funktion einnimmt. Diese wird von zwei untergeordneten materialspezifischen Systemen unterstützt, welche Informationen aufrechterhalten und umstrukturieren/manipulieren: dem visuell-räumlichen Skizzenblock (visuospatial sketchpad) und der phonologischen Schleife (phonological loop). Während der visuell-räumliche Skizzenblock verantwortlich für das Einspeichern und Aufrechterhalten nonverbaler visuell räumlicher Informationen ist, ist die artikulatorische Schleife auf die Verarbeitung verbalen Materials spezialisiert und besteht aus zwei Subsystemen: dem phonologischen Speicher (phonological store) und einem artikulatorischen Memorierungsprozess (articulatory rehearsal).

Das Modell wurde später um den episodischen Speicher (episodic buffer) erweitert, der Informationen zusammenfügt, um integrierte Einheiten zu bilden. Es ist anzunehmen, dass dieser durch die zentrale Exekutive aufmerksamkeitsabhängig kontrolliert wird und dem Bewusstsein zugänglich ist; seine multidimensionale Kodierung erlaubt die Integration verschiedener Systeme, während eine bewusste Verarbeitungskomponente die Bindung und den Abruf der Informationen erlaubt (A. Baddeley, 2000) (Abbildung 2).

Baddeley teilte die zentrale Exekutive nach verschiedenen Funktionen ein: der Fähigkeit, Ressourcen während der simultanen Durchführung von zwei Aufgaben zuzuteilen; der Fähigkeit, zwischen Abrufstrategien zu wechseln; der Fähigkeit, einen Stimulus selektiv zu beachten und die störenden Effekte anderer Stimuli zu inhibieren sowie der Fähigkeit, Informationen aufrechtzuerhalten und zu manipulieren (A. Baddeley, 1996). Eine weitere Funktion, welche der zentralen Exekutive zugeordnet wird, ist der Aktualisierungsprozess (Morris & Jones, 1990). Dieser besteht in der kontinuierlichen Modifizierung vom Inhalt des Arbeitsgedächtnisses gemäß der

externen (sensorischer Input) oder internen Informationen (Abruf aus dem Langzeitgedächtnis).



**Abbildung 2:** Das Arbeitsgedächtnissmodell nach Alan Baddeley (modifiziert nach Baddeley 1986, 2003)

Bei den gängigen Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis wird zunächst ein Stimuluset dargeboten (Encoding), gefolgt von einem Verzögerungsintervall (Delay), in dem das Material entweder aufrechtzuerhalten (Maintenance) oder umzustrukturieren (Manipulation) ist. Anschließend erfolgt der Abruf des zu verarbeitenden Stimulusmaterials (Retrieval). Gebräuchliche Aufgaben, welche die Arbeitsgedächtnisfunktion untersuchen, sind etwa das Sternberg Paradigma (Sternberg, 1966), bei dessen bei einer reinen Aufrechterhaltung nach dem Delayintervall so schnell und präzise wie möglich entschieden werden muss, ob ein Ziel-Item in dem dargebotenen Stimuluset enthalten ist oder nicht. Eine mögliche Manipulationskomponente stellt die Modifizierung durch etwa eine alphabetische Sortierung der dargebotenen Buchstaben und der Abfrage der Platzierung des Ziel-Items im Alphabet in Relation zu den weiteren im Stimuluset enthaltenen Items dar. Eine weitere etablierte Methode, um die Manipulationskomponente des Arbeitsgedächtnisses zu untersuchen ist, neben dem modifizierten Sternberg Paradigma, das n-back Paradigma. Hierbei wird eine Antwort verlangt, wenn der aktuell dargebotene Stimulus mit einem n Positionen vorher gezeigtem Item einer laufenden Sequenz übereinstimmt.



## **1.7 Funktionelle Neuroanatomie und bildgebende Studien zum Arbeitsgedächtnis**

Experimentelle Untersuchungen bei nicht-menschlichen Primaten deuten darauf hin, dass neuronale Korrelate des Arbeitsgedächtnisses in mehrere Bereiche, jeder in einem unterschiedlichen Teil des präfrontalen Cortex lokalisiert, unterteilt werden kann (Goldman-Rakic, 1996a).

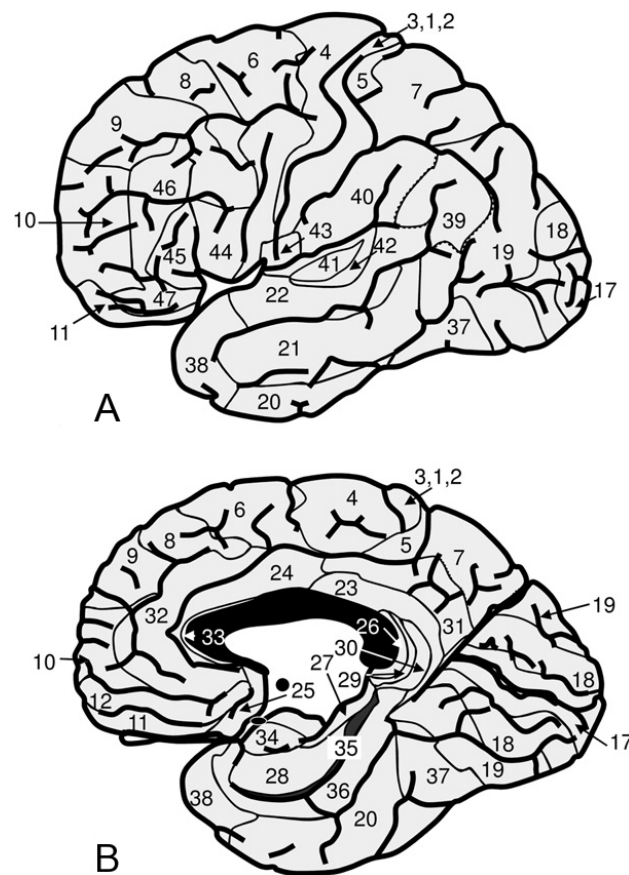
Derzeit wird von zwei Hauptkonzepten zur Implementierung von Arbeitsgedächtnisfunktionen ausgegangen. Ersteres besagt, dass die funktionell-anatomische Organisation des präfrontalen Cortex (PFC) auf dem Inhalt der Informationen basiert (Goldman-Rakic, 1996a). Das zweite, funktionsspezifische Modell, geht davon aus, dass der präfrontale Cortex polymodal arbeitet, jedoch einzelne Areale auf bestimmte kognitive Funktionen spezialisiert sind (M. Petrides, 1996). Basierend auf dem zweiten Modell wird hinsichtlich der funktionalen Spezialisierung innerhalb des präfrontalen Cortex zwischen ventrolateralen und dorsolateralen Anteilen unterschieden. Während der ventrolaterale präfrontale Cortex (VLPFC) für die Aufrechterhaltung der Gestalt des Stimulus (Objektinformation) verantwortlich ist, ist der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) zuständig für die Lokalisation des Stimulus (räumliche Information) (Goldman-Rakic, 1996b). Gemäß der prozessspezifischen Theorie unterstützt der VLPFC Prozesse, welche Informationen im Arbeitsgedächtnis aufrechterhalten, abgleichen und weiterleiten. Der DLPFC unterstützt komplexere Prozesse, welche die gegenwärtig aufrechterhaltene Information bedient.

Für die prozessspezifische Theorie sprechen Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), die belegen, dass der VLPFC (in erster Linie Gyrus frontalis inferior; Brodmann Areal (BA) 47, 44, 45) jene Hirnstruktur ist, in welcher Informationen von posterioren Assoziationsarealen einlaufen und die Aufrechterhaltung der Information im Arbeitsgedächtnis ausgeführt wird, wohingegen der DLPFC (primär Gyrus frontalis medius; BA 9 und 46) zusätzlich hinzugezogen wird, wenn die Kontrolle und Manipulation von Informationen innerhalb des Arbeitsgedächtnisses erforderlich ist (D'Esposito, Postle, & Rypma, 2000; Michael Petrides, 1989; M. Petrides, 1994).

Ebenso unterstützt wird diese Annahme durch eine fMRT-Untersuchung von D'Esposito et al., in welcher sich während der Delayphase beider Prozesse, sowohl Aufrechterhalten als auch Manipulation der Informationen, Aktivierungen im DLPFC sowie VLPFC zeigten (D'Esposito et al., 2000). Darüber hinaus waren Aktivierungen im DLPFC bei jenen Aufgaben signifikant größer, bei denen die aufrecht gehaltenen Informationen zusätzlich manipuliert werden mussten (D'Esposito et al., 2000).

Eine Vielzahl weiterer Studien mittels fMRT weisen auf die Beteiligung des DLPFC (Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis superior; BA 9 und 46), des VLPFC (hier vorwiegend der Gyrus frontalis inferior; BA 47, 44, 45) sowie des parietalen Cortex (superiorer und inferiorer Parietallappen; BA 7 und 40) bei Arbeitsgedächtnisleistungen hin (Bedwell et al., 2005; Chein, Fissell, Jacobs, & Fiez, 2002; Collette & Van der Linden, 2002; Fletcher & Henson, 2001; Smith & Jonides, 1997).

Zu den ebenfalls häufig, aber weniger konsistent berichteten Hirnregionen zählen der Gyrus cinguli (BA 24 und 32), der

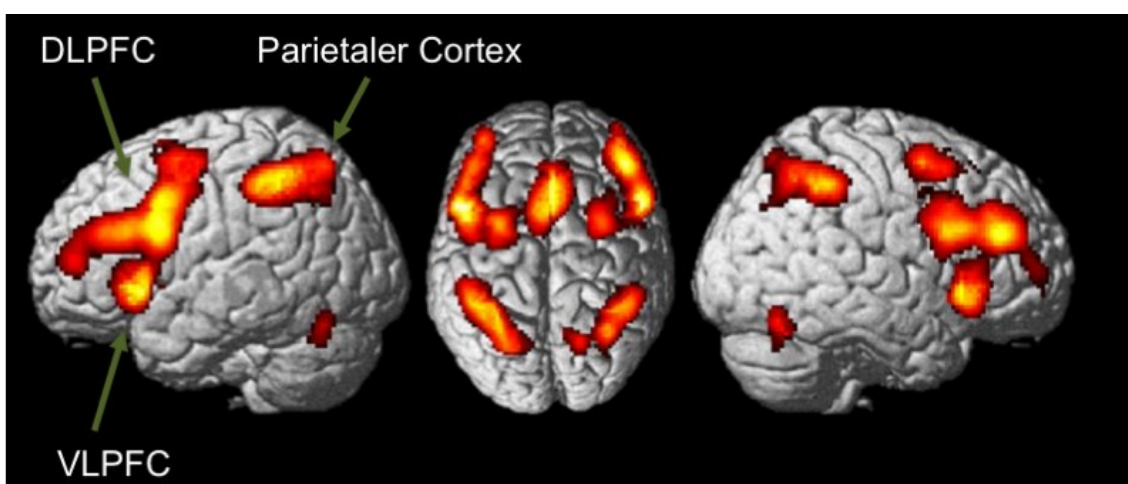


**Abbildung 3:** Brodmann-Areale des menschlichen Gehirns; A: Lateralansicht, B: Medialansicht (aus: Mai & Paxinos, 2012)

prämotorische und supplementär-motorische Cortex (BA 6 und 8), der laterale Temporalcortex (BA 22, 38, 21 und 37), der extrastriäre Cortex (BA 18 und 19), hippocampale Regionen, die Basalganglien, der Thalamus sowie das Cerebellum (Awh, 1996; Bedwell et al., 2005; Braver et al., 1997; Chein et al., 2002; Cohen et al., 1997; Henson, Burgess, & Frith, 2000; Honey, Bullmore, &

Sharma, 2000; Jansma, Ramsey, Coppola, & Kahn, 2000; Krause et al., 2000; Rypma & D'Esposito, 1999; Veltman, Rombouts, & Dolan, 2003).

Vereinzelte Studien deuten darauf hin, dass sich die funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses komplexer gestaltet und zeigen die Involvierung des VLPFC als auch des DLPFC bei passiver Aufrechterhaltung und Manipulation von Informationen (Cohen et al., 1997; Veltman et al., 2003). Die Rolle des parietalen Cortex liegt vorwiegend in der passiven Speicherung von Informationen (Awh, 1996; Chein et al., 2002; D'Esposito et al., 1998; D'Esposito, Postle, Ballard, & Lease, 1999; Paulesu, Frith, & Frackowiak, 1993; Rypma, Berger, & D'Esposito, 2002).



**Abbildung 4:** Der Haupteffekt der 189 in die Meta-Analyse einbezogenen Studien zeigte konsistente bilaterale Aktivierungen eines frontoparietalen Netzwerkes bei Arbeitsgedächtnisleistungen (modifiziert nach Rottschy et al., 2012).

Rottschy et al. untersuchten in einer Meta-Analyse über 189 fMRT-Studien, welche Hirnregionen konsistent bei Arbeitsgedächtnisleistungen unabhängig von der experimentellen Eigenheit (z.B. Sternberg, n-back) involviert sind, ob die Repräsentation unterschiedlichen Stimulusmaterials (verbal – nonverbal) in verschiedenen Hirnregionen erfolgt und ob Effekte, die auf die Leistung der Arbeitsgedächtnisaufgabe zurückzuführen sind und Effekte von einem erhöhten Schwierigkeitsgrad in den gleichen Arealen repräsentiert werden (Rottschy et al., 2012). Bei allen in die Meta-Analyse einbezogenen Studien zum Arbeitsgedächtnis (Haupteffekt) fanden sich Aktivierungen symmetrisch über beide Hemisphären in frontalen Arealen (BA 44/45), der anterioren Inselrinde,

dem posterioren Anteil des Gyrus frontalis superior (dorsaler prämotorischer Cortex) und Gyrus frontalis inferior (ventral prämotorischer Cortex; bis einschließlich BA 44). Bilaterale Aktivierungen fanden sich zudem im (prä-) supplementär-motorischen Areal (SMA), als auch im Sulcus intraparietalis, dem superioren Parietallappen und anterior parietalen Regionen. Weiterhin zeigte der laterale PFC Aktivierungen in caudalen und rostralen Teilen beidseitig. Bilaterale Aktivierungen fanden sich ebenso im ventralen visuellen Cortex als auch in Teilen des Cerebellums. Subcorticale Aktivierungen fanden sich in bilateralen Regionen des Thalamus, dem präfrontalen und temporalen Cortices sowie der Basalganglien vorwiegend linkshemisphärisch (Behrens et al., 2003). Bei der Gegenüberstellung von Art und Schwierigkeitsgrad der Aufgaben zeigte sich, dass Effekte des Schwierigkeitsgrades eher mit einem bilateralen Netzwerk, bestehend aus Broca-Arealen 44 und 45, dem ventralen prämotorischen Cortex, dem lateralen PFC sowie dem (prä-) SMA bis hin zum mittleren Abschnitt des Gyrus cinguli und linken inferioren temporooccipitalen Cortex assoziiert sind. Hinsichtlich der Aufgabenart wurden Aktivierungen in einem eher linkshemisphärischen Netzwerk gezeigt. Dieses, mit der Aufgabenart im Zusammenhang stehende Netzwerk, beinhaltet den rostralen lateralen PFC linksseitig, superior parietale Areale/Sulcus intraparietalis, den Sulcus postcentralis sowie den dorsalen prämotorischen Cortex bis hin zum hinteren Anteil des Gyrus frontalis superior. Bilaterale Effekte zeigten sich in der anterioren Inselrinde (Rottschy et al., 2012).

Vergleicht man verbale und nonverbale Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis, so zeigt sich bei verbalen Aufgaben eine stärkere Beteiligung der linken Brodmann Areale 44/45. Im Gegensatz hierzu zeigen Studien unter Verwendung nonverbalen Stimulusmaterials eine stärkere Beteiligung des linken (prä-) SMA sowie bilateralen dorsolateralen motorischen Cortices. Eine Konjunktionsanalyse über verbale und nonverbale Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigte Aktivierungen eines frontoparietalen Netzwerks ähnlich des Haupteffektes (Rottschy et al., 2012).

Betrachtet man explizit fMRT-Studien unter Verwendung eines Sternberg Paradigmas, so zeigten etwa Bedwell et al. in einer kleinen Studie bei 14

gesunden Probanden Aktivierungen im DLPFC, VLPFC linksseitig (BA 47), bilateralen prämotorischen Cortex sowie hippocampalen Arealen während der Verarbeitung aller drei Subkomponenten (Enkodieren, Aufrechterhalten, Wiedergabe) (Bedwell et al., 2005). Aktivierungen im DLPFC zeigten sich während des Enkodierens und Aufrechterhaltens stärker linkshemisphärisch, wohingegen sich signifikante Aktivierungen im DLPFC rechtsseitig ausschließlich während der Wiedergabe zeigten. Bilaterale Aktivierungen im mittleren Anteil des Gyrus cinguli, superioren parietalen Cortex, Putamen, Basalganglien, Cerebellum sowie im extrastriären Cortex zeigten sich während des Enkodierens und Aufrechterhaltens. Aktivierungen im anterioren Bereich des Gyrus cinguli waren ausschließlich während der Wiedergabeperiode zu beobachten. Aktivierungen der Broca-Areale zeigten sich während des Aufrechterhaltens (BA 45 rechtsseitig, BA 44 linksseitig) und der Wiedergabe (BA 44 linksseitig). Für die subcorticalen Strukturen zeigten sich Aktivierungen im Globus pallidus während des Enkodierens, im Nucleus caudatus ausschließlich während des Aufrechterhaltens, im Thalamus während des Enkodierens und der Wiedergabe (Bedwell et al., 2005).

Des Weiteren zeigten Schlösser et al. bei 41 gesunden Probanden während des Enkodierens Aktivierungen in einem größeren frontoparietooccipitalen Netzwerk, einschließlich dorsolateral präfrontaler Areale (Schlösser et al., 2008). Bei dem Vergleich zwischen Manipulation und dem Aufrechterhalten während der Delayphase zeigte sich für die Manipulationskomponente Aktivierungen eines frontoparietocerebellären Netzwerkes, welches den bilateralen DLPFC (hier insbesondere den anterioren rechten Anteil des Gyrus frontalis medius, sowie den dorsalen anterioren Gyrus cinguli), superior und inferior parietalen Cortex, das Cerebellum und den Thalamus beinhaltet.

## **1.8 Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenie und bipolarer Störung**

Mehrere Studien auf Verhaltensebene haben Arbeitsgedächtnisdefizite bei Schizophrenie als auch bei bipolarer Störung nachgewiesen; einige dieser Befunde legen nahe, dass diese Defizite bei Patienten mit Schizophrenie stärker ausgeprägt sind (Stefanopoulou et al., 2009). Bei Patienten mit

Schizophrenie zeigten Studien für Arbeitsgedächtnisaufgaben mit einfachem Behalten der Information Effektstärken von über 0,6; bei Aufgaben mit zusätzlicher mentaler Manipulation jedoch von über 0,8. Dies legt nahe, dass insbesondere letzterer Aspekt bei diesen Patienten gestört ist (Reichenberg, 2010). Das Defizit erstreckt sich dabei über alle visuell-räumliche als auch phonologische Domänen und ist konsistent über mehrere Paradigmata nachweisbar (Forbes, Carrick, McIntosh, & Lawrie, 2009; J. Lee & Park, 2005). Kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit Schizophrenie lassen sich bereits im Prodromalstadium beobachten und sind über den Verlauf der Erkrankung hinweg stabil (Hill, Harris, Herbener, Pavuluri, & Sweeney, 2008; Keefe & Fenton, 2007).

Bei Patienten mit bipolarer Störung sind Arbeitsgedächtnisdefizite zwar auch nachweisbar, jedoch scheinen bestimmte klinische Variablen das Ausmaß zu modulieren, so etwa das Vorhandensein früherer psychotischer Symptome, welches mit stärkeren Defiziten assoziiert ist (Bora, Yucel, & Pantelis, 2010). Auch das Vorliegen einer affektiven Episode zum Zeitpunkt der Untersuchung beeinflusst die Testleistung erheblich (Kurtz & Gerraty, 2009), jedoch zeigten sich über Studien bei euthymen Patienten mit bipolarer affektiver Erkrankung auch für Arbeitsgedächtnisdefizite Effektstärken von über 0,8 (Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2008).

### **1.9 Bildgebung zu Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenie und bipolarer Störung**

Für Schizophrenie liegen zahlreiche bildgebende Studien, insbesondere mittels fMRT, zu Aktivierungsmustern während Arbeitsgedächtnisaufgaben vor, wohingegen es für bipolare Erkrankungen nur sehr wenige gibt.

In einer Meta-Analyse über 41 Studien, welche unterschiedliche Arbeitsgedächtnis-Paradigmata verwendeten, zeigten sich Unterschiede zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden zum einen in Form von Minderaktivierungen der Patienten mit Schizophrenie im DLPFC (bilateral), rechten VLPFC, rechten dorsalen anterioren cingulären Cortex, prä-SMA, linken ventralen prämotorischen Cortex, Putamen, sowie

mediodorsalen Anteils des Thalamus. Mehraktivierungen bei Patienten mit Schizophrenie fanden sich in einer begrenzten Region des VLPFC sowie einer Mittellinienregion, welche den anterioren Gyrus cinguli und das SMA umfasste (dorsal und posterior der Region des Gyrus cinguli, welche verminderte Aktivierungen zeigte), ferner der Inselrinde und der Amygdala (Minzenberg, Laird, Thelen, Carter, & Glahn, 2009).

Bei Patienten mit bipolarer Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zeigten sich in einer Studie von Lagopoulos et al. unter Verwendung des Sternberg Paradigmas weniger ausgeprägte Aktivierungen während der Enkodierungsphase im Gyrus frontalis inferior. Ebenso fanden sich geringere Aktivierungen im parahippocampalen Cortex rechtsseitig, Gyrus frontalis inferior und medius sowie im Sulcus intraparietalis als auch höhere Aktivierungen im Gyrus frontalis medialis während der Aufrechterhaltungsphase. Während der Wiedergabephase fanden sich geringere Aktivierungen im superioren frontalen Cortex, sowie anterioren Gyrus cinguli bei den Patienten mit bipolar I Erkrankung (Lagopoulos, Ivanovski, & Malhi, 2007).

Bisher liegen nur drei fMRT-Studien vor, welche direkt die Aktivierungsmuster für Arbeitsgedächtnisaufgaben beider Patientengruppen untereinander sowie gegen gesunde Kontrollprobanden vergleichen.

Hamilton et al. nutzten dabei ein Paradigma, bei welchem die Teilnehmer geläufige allgemeine Figuren während einer Verzögerungsphase nachzuverfolgen und zu erinnern hatten. Hierbei zeigten sich signifikant höhere Aktivierungen bei gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie in präfrontalen Arealen, darunter im linken Gyrus frontalis inferior und linken DLPFC, ferner auch im linken superioren temporalen Cortex. Gegenüber euthymen Patienten mit bipolar I Erkrankung zeigten gesunde Kontrollprobanden signifikant stärkere Aktivierungen in occipitalen Regionen, darunter den primären visuellen Cortex rechtsseitig. Zudem aktivierten gesunde Kontrollprobanden den DLPFC in größerem Umfang, jedoch befanden sich diese statistisch im nicht-signifikanten Bereich. Der Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen ergab eine erhöhte Aktivierung in

linkshemisphärischen motorischen Regionen, u.a. im Gyrus praecentralis sowie postcentralis, Gyrus frontalis medialis und vereinzelt parietalen Regionen bei Patienten mit Schizophrenie (L. S. Hamilton et al., 2009).

Unter Verwendung eines n-back Paradigmas zeigten sich in einer Studie von Brandt et al. Aktivierungsunterschiede zwischen Patienten mit Schizophrenie und Patienten mit bipolarer Erkrankung mit Mehraktivierungen der Patienten mit Schizophrenie im Gyrus frontalis medius, der Inselrinde, inferioren und superioren Parietallappen, Gyrus praecentralis, SMA, Gyrus frontalis superior und dem mittleren cingulären Cortex (Brandt et al., 2014).

In einer kleineren Studie unter Verwendung eines n-back Paradigmas über 10 Patienten mit Schizophrenie, 12 Patienten mit bipolarer Erkrankung und 19 gesunden Kontrollprobanden zeigten Milanovic et al. Alterationen im Aktivierungsmuster im medialen PFC bei den beiden Patientengruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Milanovic et al., 2011).

### **1.10 Grundlagen der Magnetresonanztomographie**

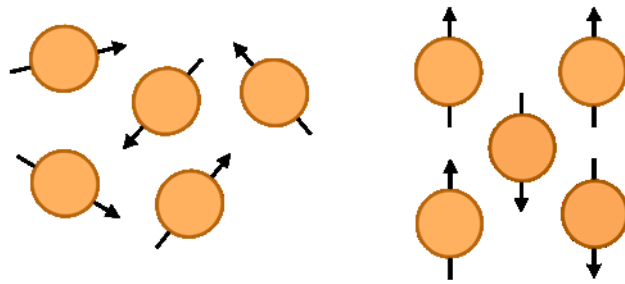
Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) lassen sich sowohl anatomische als auch funktionelle Aspekte des menschlichen Körpers abbilden. Das Verfahren arbeitet ohne ionisierende Strahlung oder der Verabreichung von Kontrastmitteln und wird daher auch als nicht-invasiv bezeichnet.

Das Prinzip der MRT beruht auf dem physikalischen Prinzip, dass Atomkerne mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl über einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Spin, verfügen. Das Atom der Wahl für die MRT ist das Wasserstoffatom. Es ist das häufigste Element im menschlichen Körper und für die Magnetresonanz der empfindlichste Bestandteil.

Die Rotation der Wasserstoffatome um ihre eigene Achse induziert ein kleines magnetisches Feld. Im normalen Zustand sind die Magnetfelder der Protonen zufällig ausgerichtet. Werden die Protonen jedoch einem Magnetfeld ausgesetzt, so richten sie sich mehrheitlich parallel und vereinzelt antiparallel zu diesem Magnetfeld aus (Längsmagnetisierung). Eine schematische Darstellung zur Ausrichtung der Protonen zeigt Abbildung 5.



Die kreisförmige Art der Bewegung entlang der Feldlinien des Magnetfeldes wird als Präzession bezeichnet. Die Frequenz der Präzessions-Bewegung wird von der Stärke des umgebenden Magnetfeldes sowie vom Kerntyp festgelegt.



**Abbildung 5:** Ausrichtung der Protonen ohne (links) und mit (rechts) überlagertem Magnetfeld

Je stärker das Magnetfeld ist, umso schneller ist die Kreisbewegung, deren Kreisfrequenz auch als Larmorfrequenz bezeichnet wird.

Durch die Anregung eines Hochfrequenzimpulses (HF-Puls) werden die Spins aus ihrem Gleichgewicht gebracht. Dabei muss die Schwingfrequenz des HF-Pulses mit der Larmorfrequenz der Spins übereinstimmen.

Mit Hilfe eines  $90^\circ$ -Pulses erfolgt eine Auslenkung der Spins um  $90^\circ$  und die Magnetisierung kippt somit in Querrichtung, der xy-Ebene (Transversalmagnetisierung). Diese rotierende Quermagnetisierung erzeugt das MR-Signal.

Nach dem erregenden HF-Puls löst sich die Synchronizität wieder auf und die Spins nehmen wieder ihren Ausgangszustand ein. Die Quermagnetisierung zerfällt, die Längsmagnetisierung baut sich wieder auf und dementsprechend fällt das MR-Signal ab.

Die Zeit, welche die longitudinale Magnetisierung braucht, um wieder ihren Ausgangswert zu erreichen, wird durch die longitudinale Relaxationszeit charakterisiert ( $T_1$ ). Zudem zerfällt die orthogonale Synchronizität der Spins. Diese Dephasierung wird als Transversalrelaxation ( $T_2$ ) bezeichnet. Aufgrund lokaler Inhomogenitäten des magnetischen Feldes ist die Transversalrelaxation in physiologischem Gewebe schneller und die daraus resultierende kürzere Zeitspanne wird als  $T_2^*$  bezeichnet. Dies ist entscheidend für die fMRT, da die Feldinhomogenitäten auch vom physiologischen Zustand sowie der lokalen Blutversorgung abhängen. Da der Blutfluss bzw. die Sauerstoffsättigung des Blutes wiederum von der neuronalen Aktivität abhängt, sind Messungen lokaler

Feldinhomogenitäten ( $T_2^*$ -Parameter) indirekt Messungen lokaler neuronaler Aktivität.

Um ein MR-Bild zu erhalten, muss eine Schicht mehrmals nacheinander angeregt und gemessen werden. Die Zeit, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht verstreicht, wird als Repetitionszeit (time of repetition, TR) bezeichnet und beeinflusst entscheidend den  $T_1$ -Kontrast. Sie bestimmt, wie lange die Spins Zeit haben, von ihrer letzten Anregung zurück in ihre Ausgangslage zurückzukehren (zu „relaxieren“). Verschiedene Gewebearten zeigen unterschiedliche Relaxationszeiten. Gewebe mit kurzer  $T_1$  erholen sich rascher und geben daher mehr Signal ab, weshalb sie auf  $T_1$ -gewichteten Bildern heller erscheinen. Entsprechend erscheint Gewebe mit langer  $T_1$  dunkler, weil sie weniger schnell relaxieren und somit weniger Signal abgeben.

Ein weiterer Parameter, der den Bildkontrast beeinflusst ist die Zeitspanne zwischen Anregung und Messung des MR-Signals, die Echozeit (time of echo, TE). Diese bestimmt den Einfluss von  $T_2$  auf den Bildkontrast.

Um einem Signal einen Ursprungsort zuzuordnen, werden Feldgradienten verwendet, die eine Veränderung der Feldstärke in allen drei Raumrichtungen ermöglichen.

Um selektiv eine Schicht und nicht die Protonen des gesamten Körpers anzuregen, wird einer der drei Gradienten verwendet. Hierbei wird dem äußeren Magnetfeld ein in einer Dimension variierendes Magnetfeld überlagert. Dieses ist am Kopfende des Tomographen höher als am Fussende – es besitzt also einen Gradienten. Dadurch ergibt sich eine Änderung der Larmorfrequenz in Abhängigkeit ihrer räumlichen Lage und jede Schicht besitzt nun ihre eigene Frequenz, wobei die Eigenfrequenzen entlang der Dimension ansteigen. Wird ein elektromagnetischer Puls geschaltet, so werden die Protonen selektiv erregt und bilden eine planare Scheibe des Messvolumens. Diese verläuft orthogonal zu der Richtung, in der das Magnetfeld ansteigt. Zusammen mit der Frequenz und der Bandbreite des applizierten elektromagnetischen Pulses bestimmt der Scheibenselektionsgradient die Position und die Dicke der erregten Scheibe von Protonen.

Um innerhalb einer Schicht jedes Volumenelement (Voxel) zu identifizieren, wird dem statischen Magnetfeld nach Anregung der Spins während der Signalaufnahme ein Magnetfeld entlang einer zweiten Dimension des Raumes überlagert. Dieses verläuft parallel zu der selektierten Schicht. Das zusätzliche Magnetfeld führt dazu, dass die Protonen entlang der Scheibe in unterschiedlichen Frequenzen präzedieren – die Larmorfrequenzen werden in diese Richtung ortsabhängig. Die verschiedenen Frequenzen innerhalb einer Schicht geben die unterschiedlichen Positionen der zweiten Dimension an.

Um eine Ortskodierung in der dritten Dimension zu erhalten, wird das Verfahren der Phasenkodierung verwendet. Hierbei wird durch die Schaltung eines weiteren Gradienten in einer dritten Dimension vor dem Aufbau des Echosignals eine Phasenverschiebung innerhalb des Signals erzeugt.

Um ein zweidimensionales Bild zu erhalten, werden mehrfach unterschiedliche Phasenkodierungsgradienten bei gleichbleibenden Frequenzkodierungsgradienten verwendet. Durch die Anwendung der Fourier-Transformation kann das Bild nun genau rekonstruiert werden.

Eine in der funktionellen Bildgebung häufig verwendete Methode ist das echo planar imaging (EPI). Diese ermöglicht die Akquisition einzelner Schichten in weniger als einer Zehntelsekunde. Hierbei werden schnell wechselnde Gradienten genutzt, um alle Frequenzkodierungspunkte sowie alle Phasenkodierungspunkte nach einer  $90^\circ$  HF-Anregung durchzuführen. Daher spricht man auch von einer single-shot-Sequenz. Die hohe Geschwindigkeit dieser Sequenz ermöglicht die Abbildung der Hirnaktivität mit hoher zeitlicher Auflösung.

### **1.11 Funktionelle Magnetresonanztomographie**

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein nicht-invasives Verfahren, mit welchem die neuronale Aktivität gemessen werden kann.

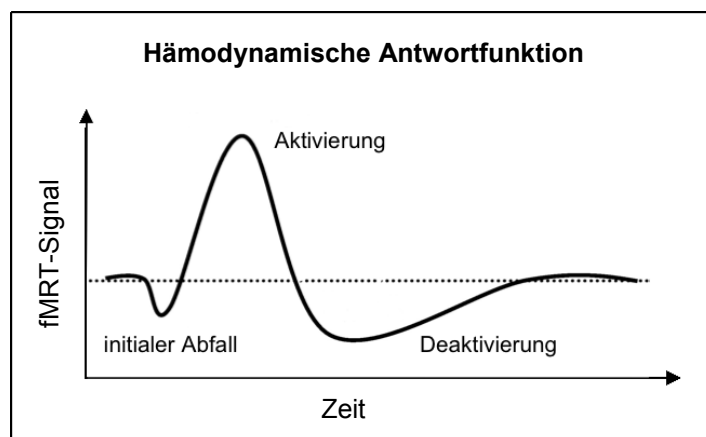
Die fMRT basiert auf dem BOLD-Effekt (blood oxygen level dependent), da der Oxygenierungsgrad des Blutes Grundlage des Effektes ist (Heeger & Ress, 2002). Dieser für den Metabolismus notwendige Sauerstoff wird im Blut über das Hämoglobinmolekül transportiert. Durch den Verbund mit Sauerstoff und

dem im Hämoglobinmolekül vorhandenen Eisenatom werden die magnetischen Eigenschaften bestimmt. Oxyhämoglobin ist diamagnetisch, besitzt also keinen magnetischen Moment, da die magnetische Eigenschaft des Eisenatoms durch die Bindung mit Sauerstoff vermindert wird. Desoxyhämoglobin dagegen ist paramagnetisch, da keine Bindung mit Sauerstoff besteht und die Eisenatome ihre vollen magnetischen Eigenschaften besitzen. Da der Oxygenierungsgrad die magnetische Suszeptibilität beeinflusst, können mit Pulssequenzen, welche sensitiv gegenüber der Transversalmagnetisierung ( $T_2^*$ ) sind, die Änderungen im Sauerstoffgehalt dargestellt werden.

Diese Signaländerungen im MR-Signal werden durch neuronale Aktivität ausgelöst und als hämodynamische Antwort (HDR, hemodynamic response) bezeichnet.

Das Modell der hämodynamischen Antwort postuliert drei Phasen der BOLD fMRT-Antwort auf einen vorübergehenden Anstieg der neuronalen Aktivität: ein initialer Abfall (initial dip) der Signalintensität unter das Ausgangsniveau (während der initialen Periode des Sauerstoffverbrauchs) ein bis zwei Sekunden nach Stimulusbeginn, gefolgt von einem Anstieg (Übersversorgung mit oxygeniertem Hämoglobin als Kompensation für den gesteigerten Verbrauch) mit einem Signalmaximum bei fünf bis sieben Sekunden nach Stimulusdarbietung und schließlich einem Abfall mit kurzzeitiger „Deaktivierung“ (post-stimulus undershoot) und zwölf Sekunden nach Stimulusdarbietung der Rückkehr zum

Ausgangsniveau mit einer Gleichverteilung von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (Heeger & Ress, 2002; Huettel & McCarthy, 2000). Einen schematischen Verlauf der hämodynamischen Antwort zeigt Abbildung 6.



**Abbildung 6:** Verlauf der hämodynamischen Antwortfunktion (modifiziert (Hu & Yacoub, 2012))

## 1.12 Hypothesen

Ausgehend von den Vorbefunden a) zum Arbeitsgedächtnisdefizit (Performance) bei Schizophrenie und bipolarer affektiver Störung, sowie b) den funktionellen Bildgebungsstudien bei Schizophrenie, welche präfrontale Aktivierungsdefizite zeigen, sollte in der vorliegenden Studie ein fMRT-Experiment mit drei Experimentalgruppen durchgeführt werden: Patienten mit Schizophrenie, Patienten mit bipolarer affektiver Störung (bipolar I Störung mit psychotischen Merkmalen) und gesunden Kontrollprobanden.

Zur Vergleichbarkeit der Patientengruppen wurden die Einschlusskriterien so gewählt, dass Einflussfaktoren wie eine akute psychotische oder affektive Episode zum Zeitpunkt der Untersuchung ausgeschlossen werden sollten. Somit wurden nur remittierte Patienten in die Studie eingeschlossen.

Es wurden dabei folgende Hypothesen getestet:

1. Die drei untersuchten Kohorten (Patienten mit Schizophrenie, Patienten mit bipolar I Störung und gesunde Kontrollprobanden) unterscheiden sich hinsichtlich präfrontaler, anterior cingulärer und temporaler corticaler sowie thalamischer Aktivierung bei einem Sternberg Paradigma, wobei im Haupteffekt die Patientengruppen verminderte Aktivierungen in hippocampalen und lateral präfrontalen Arealen zeigen, im Kontrast der unterschiedlichen Schwierigkeitsstufen aber präfrontal geringer aktivieren.
2. Patienten mit Schizophrenie zeigen ein präfrontales Aktivierungsdefizit sowohl im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden als auch Patienten mit bipolar I Störung (sowohl im Haupteffekt, als auch der Delayphase).
3. Patienten mit bipolar I Störung zeigen gegenüber gesunden Probanden Aktivierungsdefizite im anterioren cingulären Cortex und Hippocampus (für den Haupteffekt).
4. Die Patientengruppen zeigen präfrontale und anterior cinguläre, sowie hippocampale Aktivierungsunterschiede in unterschiedlichen Phasen des Experimentalparadigmas (Enkodierung vs. Delayphase).

## 2. Methode

### 2.1 Versuchspersonen

In der vorliegenden Untersuchung wurden drei Gruppen von Versuchspersonen eingeschlossen:

1. Patienten mit Schizophrenie (nach DSM-IV-TR)
2. Patienten mit bipolar I Störung und (früheren) psychotischen Symptomen (nach DSM-IV-TR)
3. Gesunde Kontrollprobanden

Die teilnehmenden Versuchspersonen wurden innerhalb der Forschungsprojekte EUTwinsS (European Twin Study Network on Schizophrenia), MaBip (Strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomographie bei bipolaren affektiven Störungen) sowie der „MISIP“-Studie (Multimodales MR Imaging zur Detektion neurobiologischer Grundlagen schizotyper und impulsiver Persönlichkeitsmerkmale) am Universitätsklinikum Jena rekrutiert.

Die Studien wurden seitens der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Jena zustimmend bewertet.

Alle Studienteilnehmer waren einwilligungsfähig und wurden vor Beginn der Untersuchung mündlich und schriftlich ausführlich über den Hintergrund und Ablauf der Studie informiert. Das Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung wurde schriftlich hinterlegt. Als Einschlusskriterium für das Alter wurde eine Altersspanne zwischen 18-65 Jahre definiert.

Spezifische Einschlusskriterien für die drei Kohorten waren:

1. Für die Gruppe der Patienten mit Schizophrenie:
  - a. Diagnose einer Schizophrenie nach DSM-IV-TR und ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten; (World Health, 1991)), gestellt durch einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie
  - b. (Teil-)Remission, keine akute psychotische Episode
2. Für die Gruppe der Patienten mit bipolar I Erkrankung
  - a. Diagnose einer bipolar I Störung nach DSM-IV-TR, gestellt durch einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, mit mindestens einer

- früheren manischen oder gemischten affektiven Episode und mindestens einer früheren Major Depressive Episode
- b. Frühere psychotische Symptome (z.B. Größenwahn oder Beobachtungswahn im Rahmen einer manischen Episode)
  - c. Euthyme Stimmungslage zum Zeitpunkt des Einschlusses und der Durchführung der Studie, definiert als: a) Fehlen einer aktuellen depressiven, hypomanen, manischen oder gemischten affektiven Episode bzw. einer solchen im Zeitraum der vorangegangenen drei Wochen, sowie b) Maximal-Scores von sieben (7) auf der Young Mania Rating Scale (YMRS; (Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978)) bzw. der Hamilton Depression Scale (HAMD; (M. Hamilton, 1960))
3. Für die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden
    - a. Psychische Gesundheit, d.h. Fehlen einer aktuellen psychischen Störung und keine frühere psychische Erkrankung (negative Eigenanamnese)
    - b. Keine psychischen Erkrankungen erstgradig Verwandter, insbesondere keine psychotische oder affektive Störung

Allgemeine Ausschlusskriterien für alle Teilnehmer waren:

1. Fehlende Einsichtsfähigkeit bzw. Einwilligungsfähigkeit
2. Gegenanzeigen (Kontraindikationen) für die Teilnahme an einer MRT-Untersuchung, insbesondere Herzschrittmacher, metallhaltige Prothesen, Zahnspangen oder anderweitige (ferro-) magnetische Implantate (alle Teilnehmer wurden hierfür vor der MRT-Untersuchung zusätzlich zur Aufklärung von einem zweiten Arzt des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena aufgeklärt und befragt)
3. Minderbegabung bzw. Intelligenzminderung (definiert als Intelligenzquotient (IQ) unter 70, gemäß den ICD-10 Kriterien für eine Intelligenzminderung, F70), geschätzt mittels des Mehrfachwahl-Wortschatz-Tests (MWT-B; (Lehrl, 1995))
4. Neurologische oder therapieresistente internistische Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose, Epilepsie, refraktäre Hypertonie oder Diabetes mellitus)

5. Traumatische Hirnverletzung (Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstlosigkeit)
6. Aktive Suchterkrankung (Alkohol oder illegale Drogen) oder Intoxikationen
7. Höhergradige (d.h. nicht mehr durch geeignete MR-taugliche Brillen korrigierbare) Visusminderung bzw. Fehlsichtigkeit

Spezifische Ausschlusskriterien im Rahmen der Durchführung der Studie waren außerdem:

1. Starke Bewegung während der MRT-Untersuchung (>3mm bzw. 3°)
2. Ausreißer hinsichtlich der Verhaltensperformance

Das Stichprobenkollektiv der vorliegenden Untersuchung umfasste initial 36 gesunde Kontrollprobanden, 36 an einer Schizophrenie erkrankte Patienten sowie 17 Patienten mit einer bipolar I Erkrankung (mit psychotischen Symptomen). Nach Berücksichtigung der spezifischen Ausschlusskriterien umfassten die letztlich analysierten Subgruppen insgesamt 36 gesunde Kontrollprobanden (18 männlich, 18 weiblich) mit einem Durchschnittsalter von 34,83 Jahren ( $\pm 10,82$  Jahre), 32 Patienten mit Schizophrenie (20 männlich, 12 weiblich) mit einem Durchschnittsalter von 34,20 Jahren ( $\pm 9,75$  Jahre) sowie 16 Patienten mit bipolar I Störung und früheren psychotischen Symptomen (8 männlich, 8 weiblich) mit einem mittleren Alter von 37,19 Jahren ( $\pm 11,30$  Jahre). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede von Alter ( $F_{(2,81)}=0,443$ ;  $p=0,644$ ), Geschlecht ( $\chi^2=1,249$ ;  $p=0,535$ ), Händigkeit ( $F_{(2,80)}=0,852$ ;  $p=0,430$ ) sowie des prämorbidem Intelligenzniveaus ( $F_{(2,81)}=0,347$ ;  $p=0,708$ ) zwischen den drei Experimentalgruppen. Die Händigkeit aller Teilnehmer wurde anhand des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) als dimensionale Größe ermittelt.

Zwischen der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie und Patienten mit bipolar I Erkrankung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsdauer ( $T_{(46)}=-0,010$ ;  $p=0,992$ ) und des Erkrankungsalters ( $T_{(46)}=1,179$ ;  $p=0,245$ ).

Die aktuelle Psychopathologie der Patienten wurde von einem Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie zum Zeitpunkt der Studienteilnahme erfasst.



Dabei wurde für die Gruppe der Patienten mit Schizophrenie die Skala für die Beurteilung negativer Symptome (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS; (Andreasen, 1983)) und die Skala für die Beurteilung positiver Symptome (Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS; (Andreasen, 1984)), ferner zur Einschätzung der allgemeinen Symptome die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; (Overall & Gorham, 1962)) eingesetzt. Die Patienten wiesen mittlere Werte von 43,72 ( $\pm 16,32$ ) auf der Negativskala, 18,47 ( $\pm 11,00$ ) auf der Positivskala sowie eine mittlere Punktzahl von 37,97 ( $\pm 7,91$ ) in der BPRS auf.

Bei der Gruppe der Patienten mit bipolar I Erkrankung wurde die affektive Psychopathologie mittels YMRS und HAMD eingeschätzt. Die mittleren Werte der YMRS betragen 2,87 Punkte ( $\pm 2,45$ ), die der HAMD 2,75 Punkte ( $\pm 2,32$ ).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 26 der 32 Patienten mit Schizophrenie medikamentös mit einem oder mehreren Antipsychotika behandelt. Dabei wurden zwei Patienten mit einer Kombination aus Amisulprid und einem Antidepressivum, ein Patient mit einer Kombination aus Amisulprid und Clozapin, vier Patienten mit einer Kombination aus Amisulprid und Quetiapin, ein Patient mit einer Kombination aus Amisulprid sowie Clozapin und einem Antidepressivum, drei Patienten mit Aripiprazol, ein Patient mit einer Kombination aus Aripiprazol und einem Antidepressivum, ein Patient mit einer Kombination aus Aripiprazol und Lithium, ein Patient mit einer Kombination aus Aripiprazol und Pipamperon, ein Patient mit einer Kombination aus Aripiprazol und Quetiapin, drei Patienten mit Clozapin, zwei Patienten mit einer Kombination aus Clozapin und Risperidon, ein Patient mit einer Kombination aus Olanzapin und einem Antidepressivum, zwei Patienten mit Quetiapin, ein Patient mit einer Kombination aus Quetiapin und Pipamperon, ein Patient mit einer Kombination aus Quetiapin sowie Risperidon und Antidepressivum und ein Patient mit Risperidon behandelt.

Zwei der Patienten mit einer bipolar I Störung waren zum Zeitpunkt der Untersuchung medikamentös auf ein Antikonvulsivum, ein Patient auf eine Kombination aus einem Antikonvulsivum und Olanzapin, vier Patienten auf Lithium, ein Patient auf eine Kombination aus Lithium und Aripiprazol, drei

Patienten auf eine Kombination aus Lithium und Quetiapin, ein Patient auf eine Kombination aus Lithium, Quetiapin sowie einem Antikonvulsivum, zwei Patienten auf Olanzapin, ein Patient auf Quetiapin und ein Patient auf eine Kombination aus Quetiapin und Aripiprazol eingestellt.

Die demographischen Variablen der Experimentalgruppen als auch die psychopathologischen Werte der Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Demographie und Psychopathologie der Experimentalgruppen**

	Kontroll- probanden	Patienten mit Schizophrenie	Patienten mit bipolar I Erkrankung
<b>n</b>	36	32	16
<b>Ø Alter</b> [Standardabweichung]	34,81 [±10,81]	34,18 [±9,74]	37,17 [±11,28]
<b>Geschlecht</b> weiblich männlich	18 18	12 20	8 8
<b>Schulabschluss</b> Kein Abschluss Hauptschule Mittlere Reife Abitur	   14 22	1 3 14 14	 2 6 8
<b>MWT-B</b> Gesamtpunktzahl Prozentrang IQ Z-Wert	29,53 68,70 109,61 106,53	28,66 64,18 108,56 105,84	30,25 73,38 112,19 108,19
<b>Ø Erkrankungsdauer</b> [Standardabweichung]		8,71 [±5,87]	8,69 [±7,36]
<b>Ø Erkrankungsalter</b> [Standardabweichung]		25,38 [±7,85]	28,19 [±7,68]
<b>BPRS</b> [Standardabweichung]		37,97 [±7,91]	
<b>SANS</b> [Standardabweichung]		43,72 [±16,32]	
<b>SAPS</b> [Standardabweichung]		18,47 [±11,00]	
<b>YMRS</b> [Standardabweichung]			2,87 [±2,45]
<b>HAMD</b> [Standardabweichung]			2,75 [±2,32]

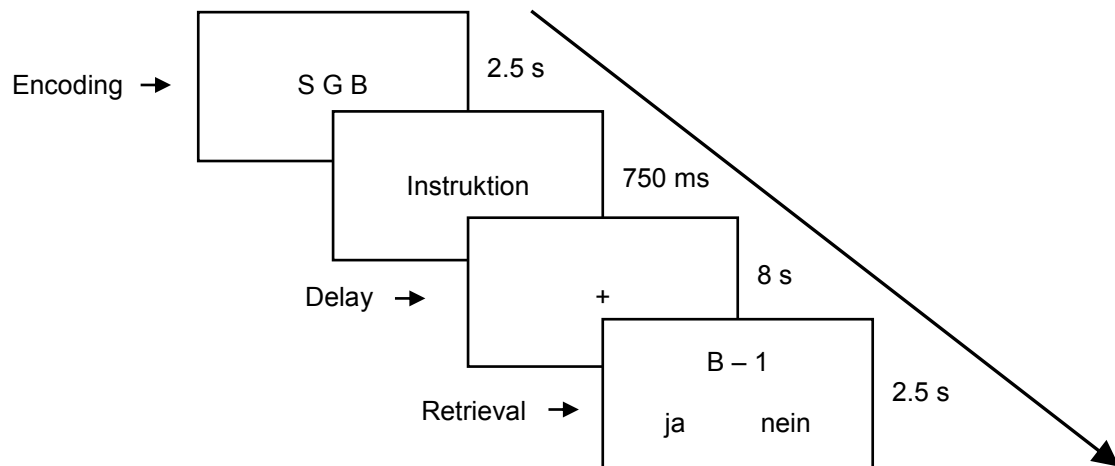
## 2.2 Paradigma

In der vorliegenden Untersuchung wurde eines der klassischen Arbeitsgedächtnis-Paradigmen verwendet. Diese umfassen die kurzfristige Speicherung und Manipulation von Gedächtnisinhalten. Als Aufgabe wurde hier eine modifizierte Form des Sternberg Paradigmas (Sternberg, 1966) eingesetzt. Das vorliegende Paradigma gliedert sich in drei Verarbeitungsphasen: Enkodierung (Encoding), Verzögerung (Delay: Aufrechterhaltung/ Manipulation) sowie die Abfrage des zu bearbeitenden Materials (Retrieval).

Hierbei wurden den Teilnehmern visuelle Stimuli in Form von Buchstabenreihen dargeboten. Jede Reihe umfasste drei Buchstaben. Die Probanden wurden aufgefordert, sich die gezeigte Buchstabenfolge in der dargebotenen Reihenfolge zu merken (Reihenfolge-Bedingung) oder ihrer alphabetischen Anordnung nach zu sortieren (Alphabetisieren-Bedingung).

Während die Reihenfolge-Bedingung eine reine Aufrechterhaltung des Stimulusmaterials impliziert, erfordert die Alphabetisieren-Bedingung eine Umstrukturierung des dargebotenen Stimulussets.

Die Buchstabenfolge wurde für 2,5 Sekunden (s) präsentiert (Encoding). Darauf folgend wurde die Instruktion (Reihenfolge oder Alphabetisieren) für 750 Millisekunden (ms) dargeboten. Dieser folgte eine Zeitspanne von 8 s, in welcher lediglich ein Fixationskreuz auf dem Bildschirm gezeigt wurde. In dieser Zeit (Delay) waren die Buchstaben, je nach Bedingung, entweder in der dargebotenen Reihenfolge im Gedächtnis zu behalten (Reihenfolge) oder alphabetisch zu sortieren (Alphabetisieren). Nach diesem Intervall wurde für 2,5 s eine Antwortalternative in Form eines in der Buchstabenfolge enthaltenen Items und einer Zahl von eins bis drei vorgegeben. Die gezeigte Zahl bildete, je nach Bedingung, die Stelle des gesuchten Buchstabens in der initial dargebotenen Folge (Reihenfolge) oder die alphabetische Position des Buchstaben relativ zu den anderen gezeigten Buchstaben (Alphabetisieren) ab. Die Teilnehmer hatten per Tastendruck zu entscheiden, ob die dargestellte Antwortalternative richtig oder falsch war (Retrieval). Eine schematische Darstellung des Ablaufs ist Abbildung 7 zu entnehmen.



**Abbildung 7:** Schematische Darstellung des Ablaufs und der einzelnen Verarbeitungsphasen (Encoding, Delay, Retrieval)

Um zu gewährleisten, dass die hämodynamische Reaktion zum Grundniveau zurückkehren kann, wurden zwei aufeinanderfolgenden Aufgaben mit einer Verzögerung (Interstimulusintervall; ISI) von 15 Sekunden dargeboten (Huettel & McCarthy, 2000).

Vor Beginn der Untersuchung wurden die Probanden ausführlich über den Ablauf der Aufgabe instruiert. Die genaue Instruktion ist Anhang A1 zu entnehmen. Die Aufgabe wurde vor der MRT-Messung mit allen Probanden in Papierform geübt, um sicherzugehen, dass keine Unklarheiten oder Verständnisschwierigkeiten seitens der Teilnehmer bestehen. Einen weiteren Übungsdurchgang erhielten die Probanden im MR-Tomographen.

### 2.3 Versuchsaufbau

Die Datenerhebung erfolgte an einem 3 Tesla Siemens Magnetom Tim Trio Tomographen (Siemens, Erlangen) am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) des Universitätsklinikums Jena.

Die Stimuli wurden über einem im Aufzeichnungsraum befindenden PC mittels der Software Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc., SF, California) generiert. Dieser PC war mit einem Videoprojektor im Untersuchungsraum verbunden, über welchem die Stimuli auf eine Mattscheibe projiziert wurden. Diese war am MR-Tomographen befestigt und über ein an der Kopfspule angebrachtes Spiegelsystem sichtbar.

Die Antwortreaktionen wurden mittels einer MR-kompatiblen Tastatur (LUMItouch™, Photon Control Inc., Canada) aufgezeichnet. Es wurden sowohl das Antwortverhalten (korrekte Antwort, inkorrekte Antwort, keine Antwort) als auch die Reaktionszeiten erfasst.

Um Bewegungsartefakte zu reduzieren, wurde der Kopf der Probanden mit 2 Klemmbacken fixiert. Zudem wurden die Teilnehmer gebeten, sich so wenig wie möglich zu bewegen und auf die durch zu große Bewegungen resultierenden Schwierigkeiten bei der Auswertung der Daten hingewiesen.

## **2.4 Datenakquisition**

Für die Erhebung der funktionellen MRT-Daten wurde eine Echo-Planar Imaging (EPI) Sequenz verwendet. Die Repetitionszeit (TR) betrug 2040 ms und die Echozeit (TE) 26 ms. Das gewählte Bildfeld (FOV; field of view) betrug 192 mm. Die anatomische Ausrichtung der Schichten erfolgte axial parallel zur Ebene durch die Mitte der anterioren und posterioren Kommissuren (AC-PC Ebene). Jedes Bildvolumen umfasste 40 Schichten mit einer Schichtdicke von 3 mm und einem Abstand von 10% zwischen den Schichten (Distanzfaktor). Die Voxelgröße betrug 2,7x2,7x3,0 mm. Es wurden insgesamt 340 Volumina pro Teilnehmer aufgezeichnet.

Zusätzlich wurden anatomische Bilder mit einer T<sub>1</sub>-gewichteten 3D-Gradienten Echo Sequenz erfasst. Die TR betrug 2300 ms und die TE 3,03 ms. Die Voxelgröße betrug 1,0x1,0x1,0 mm. Es wurden 192 Schichten aufgezeichnet.

## **2.5 Datenauswertung**

### **2.5.1 Verhaltensdaten**

Die Auswertung der Verhaltensdaten erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics 20.0.

Die Verhaltensdaten wurden für die einzelnen Bedingungen Reihenfolge und Alphabetisieren getrennt erfasst. Es wurden für die jeweilige Bedingung die

mittlere Anzahl der korrekten Antworten sowie die mittleren Reaktionszeiten der drei Experimentalgruppen berechnet.

Um die testtheoretischen Voraussetzungen für die Verwendung von parametrischen Verfahren zu prüfen, wurde in einem ersten Schritt der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung herangezogen.

Beide erfassten Variablen (Antwortverhalten, Reaktionszeiten) erfüllten nicht in allen drei Experimentalgruppen die Voraussetzung zur Verwendung parametrischer Verfahren. Daher wurden für die Analyse der Daten nonparametrische Verfahren verwendet. Zur Berechnung möglicher Mittelwertsunterschiede der beiden erfassten Parameter innerhalb der jeweiligen Experimentalgruppen zwischen den beiden Bedingungen wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Die Fehlerkorrektur erfolgte mittels des Bonferroni-Holm Verfahrens. Um den Effekt der einzelnen Gruppen zu untersuchen, wurde der Kruskal-Wallis-Test zur Prüfung von Mittelwertsunterschieden bei mehr als zwei Gruppen durchgeführt. Für den direkten Vergleich zweier Gruppen untereinander wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Hier wurde eine Fehlerkorrektur nach dem Bonferroni-Holm-Shaffer Verfahren durchgeführt.

Um die Wahrscheinlichkeit zu minimieren, dass sich unter den Teilnehmern Personen befinden, welche die Aufgabe nicht bearbeiten konnten oder nicht aktiv mitgearbeitet haben, wurden jene Personen ausgeschlossen, die weniger als 50% der Aufgaben beantwortet hatten.

### **2.5.2 fMRT-Daten**

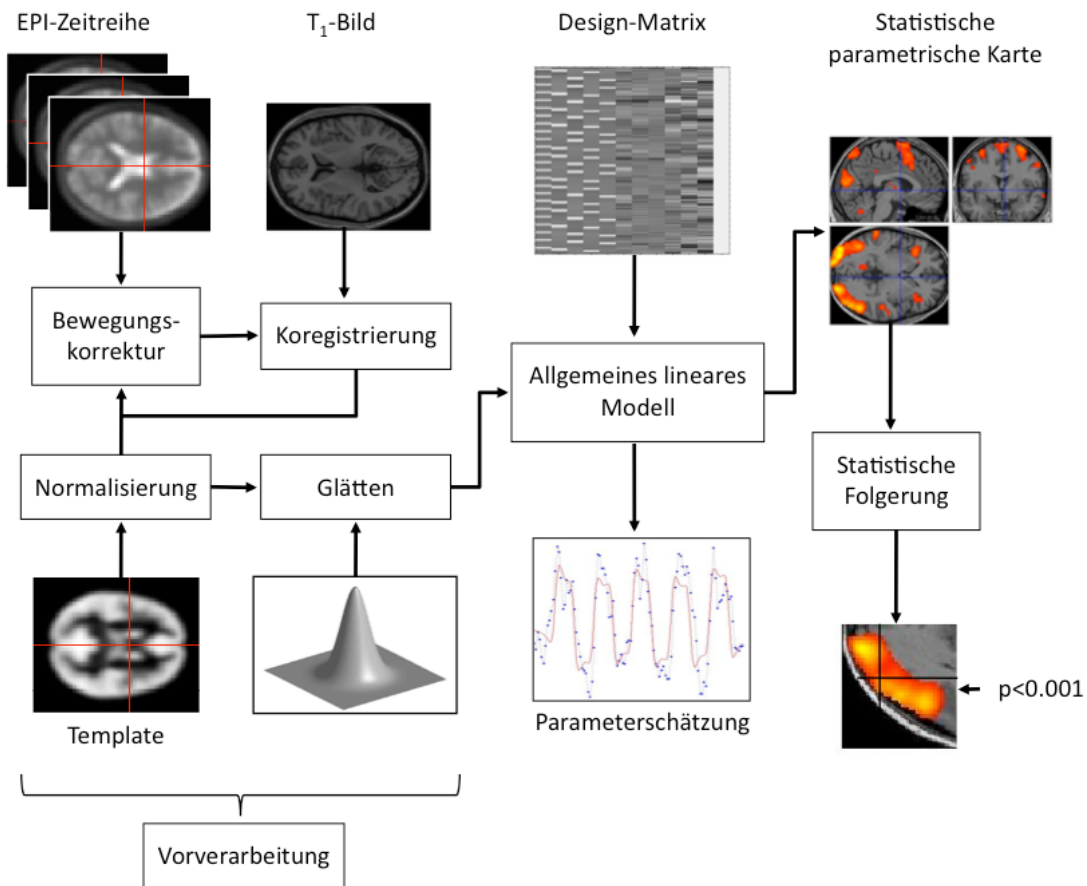
Die Auswertung der MR-Daten erfolgte mit der Software SPM8 (Statistical parametric mapping, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

Die Datenverarbeitung umfasste folgende Prozesse:

- Vorverarbeitung
  - Bewegungskorrektur (realignment)
  - Zeit-Schnitt-Korrektur (slice time correction)
  - Koregistrierung (coregistration)
  - Segmentierung (segmentation)

- Normalisierung (normalization)
- Glätten (smoothing)
- Statistische Analyse

Eine Übersicht der einzelnen Verarbeitungsschritte ist in Abbildung 8 dargestellt.



**Abbildung 8:** Verarbeitungsschritte bei der Auswertung der fMRT-Daten mit SPM8

### 2.5.2.1 Datenvorverarbeitung

Um T<sub>1</sub>-Sättigungseffekte zu berücksichtigen, wurden die ersten drei Bilder jeder EPI-Serie nicht in die Datenverarbeitung eingeschlossen.

Zunächst wurde eine Bewegungskorrektur durchgeführt, da es trotz Fixierung des Kopfes der Probanden zu minimalen Kopfbewegungen kommen kann und diese somit möglicherweise zu Veränderungen in der Signalintensität führen (Friston, Williams, Howard, Frackowiak, & Turner, 1996). Es wird davon ausgegangen, dass Kopfbewegungen durch sechs Parameter (rigid-body)

bestimmt werden können (Friston, Frith, Frackowiak, & Turner, 1995). Diese setzen sich aus drei Translationsparametern (Verschiebung in x-, y- und z-Richtung) und drei Rotationsparametern (Drehung entlang der x-, y- und z-Achse) zusammen. Es wird nun eine Referenzschicht aus der Zeitreihe gewählt und berechnet, wie alle anderen Schichten zu drehen und verschieben sind, damit diese weitestgehend mit den Intensitätswerten dieser Schicht übereinstimmen. Der Toleranzwert der Translationsparameter betrug in der vorliegenden Untersuchung 3 mm in jede Richtung, für die Rotationsparameter 3°.

Darauffolgend wurde eine zeitliche Korrektur der Bilder vorgenommen. Die Aufzeichnung der einzelnen Schichten bei der Akquisition eines Bildvolumens erfolgt zu versetzten Zeitpunkten. Es ist jedoch notwendig, dass alle Schichten als zum gleichen Zeitpunkt gehörig aufgefasst werden. Hierzu wird eine Referenzschicht gewählt und alle anderen Schichten zeitlich so verschoben, als wären sie zum gleichen Zeitpunkt aufgezeichnet worden wie die gewählte Referenzschicht. Dieses Vorgehen ist bei der Verwendung ereignisbezogener Designs (ER, event-related) von Bedeutung, da hier jedes einzelne Trial aufgezeichnet wird, wohingegen bei geblockten Designs Trials zu einem Block zusammengefasst werden und hier die zeitliche Verschiebung nicht von primärer Bedeutung ist.

Diesem Schritt folgte die Koregistrierung von funktionellen und strukturellen Bildern, d.h. die Ausrichtung von Bildern unterschiedlicher Modalitäten zueinander, in diesem Falle von der strukturellen Aufnahme und der (funktionellen) EPI-Sequenz. Hierbei werden die funktionellen Aufnahmen, welche eine geringere anatomische Auflösung gegenüber der T<sub>1</sub>-gewichteten Aufnahme aufweisen, in den Koordinatenraum der strukturellen Aufnahme transformiert.

Da sich jedes Gehirn in anatomischen Gegebenheiten (Größe, Struktur) voneinander unterscheidet, ist es für gruppenstatistische Vergleiche notwendig, diese individuellen Gehirne auf einen standardisierten Raum (hier: SPM-EPI-Template) anzupassen und somit die anatomischen Unterschiede zwischen den Probanden auszugleichen. Diese Referenz basiert auf einem aus 152



Gehirnen gemittelten Referenzgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI; (Cocosco, Kollokian, Kwan, Pike, & Evans, 1997)).

Um eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (signal-to-noise ratio; SNR) zu erzielen und Variabilitäten interindividueller anatomischer Unterschiede zu kompensieren, wurden die Daten in einem letzten Schritt geglättet. Hierbei erfolgt eine additive, gewichtete Verknüpfung eines Bildpunktes mit benachbarten Bildpunkten. Die Wichtung der benachbarten Voxel wird durch die Breite des verwendeten Filters (Gauss-Filter) bestimmt (FWHM; full width at half maximum). In der vorliegenden Studie wurde ein 8 mm Gauss-Filter verwendet.

Die Parameter der einzelnen Verarbeitungsschritte sind dem Anhang A2 zu entnehmen.

#### **2.5.2.2 Statistische Analyse**

Zunächst erfolgte die Modellspezifizierung, um den Verlauf des BOLD-Signals in einem Voxel zu testen. Hierfür wurden die Parameter der einzelnen experimentellen Bedingungen definiert, die Anzahl und das zeitliche Auftreten. Die berechneten Bewegungsparameter wurden als multiple Regressoren einbezogen. Anhand dieser Angaben kann für jede Bedingung ein Zeitverlauf kreiert werden. Diese Modellangaben werden in der Designmatrix abgebildet.

Die anschließende statistische Analyse der bildgebenden Daten erfolgte auf der Grundlage des allgemeinen linearen Modells (ALM). Das Prinzip dieses Modells besteht darin, die beobachteten Daten für jeden Voxel in verschiedene Varianzanteile zu zerlegen, um sie miteinander zu vergleichen. Die einzelnen Varianzanteile setzen sich aus der durch das Modell erklärten Varianz ( $X\beta$ ) und der Fehlervarianz ( $\varepsilon$ ) zusammen. Daraus ergibt sich die Formel

$$Y=X\beta+\varepsilon.$$

Da der BOLD-Effekt jedoch sehr klein ist und sich etwa in der Größenordnung wie das Rauschen befindet, ermöglicht erst die Aussage des statistischen Vergleichs der Effektgröße mit dem Rauschen, ob sich die Größe  $\beta$  in der Tat als Auswirkung der jeweiligen Experimentalbedingung ergibt, oder ob es sich um ein Zufallsprodukt handelt.

Um sich auf die zu interessierenden Prädiktoren zu beschränken, werden Kontraste gebildet, die für jeden Voxel einen t-verteiltern Wert ergeben. Dabei werden die Vektoren je nach anzustellendem Vergleich gewichtet (1, -1). Nicht interessierende Vektoren werden mit Null gewichtet.

In der vorliegenden Untersuchung wurden gruppenstatistische Vergleiche für folgende Kontraste durchgeführt:

- Haupteffekt
- Enkodieren
- Alphabetisieren > Reihenfolge
- Delayphase
- Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge

Die ermittelten Effektstärken der einzelnen Probanden wurden anschließend zusammengenommen betrachtet und mittels gruppenstatistischer Verfahren auf statistisch signifikante Effekte untersucht.

Um die Aktivierungen der jeweiligen Experimentalgruppen (Patienten mit bipolar I Erkrankung, Patienten mit Schizophrenie, gesunde Kontrollprobanden) der oben genannten Kontraste für sich genommen darzustellen, wurde ein t-Test für eine Stichprobe (one-sample t-Test) durchgeführt. Es erfolgte eine Korrektur des Signifikanzniveaus von  $p=0,05$  mit der Methode der False Discovery Rate (FDR; Rate fälschlich entdeckter Voxel; (Benjamini & Hochberg, 1995)). Diese Art der Fehlerkorrektur für multiple Vergleiche stellt eine gute Alternative zur konservativen Bonferroni-Korrektur dar (Walter & Barth, 2005).

Um Unterschiede in den Hirnaktivierungen zwischen den einzelnen Experimentalgruppen zu testen, wurde in einem ersten Schritt eine Varianzanalyse im full-factorial-Design mit einem Faktor (Gruppe) für jede der aufgeführten Bedingung durchgeführt. Um die Richtung der Aktivierungsunterschiede zu testen, wurden post hoc Zwei-Stichproben t-Tests (two-sample t-Test) durchgeführt, um die beschriebenen Hypothesen, insbesondere im DLPFC und VLPFC zu prüfen ( $p<0,001$ ; unkorrigiert). Vergleiche erfolgten hier zum einen zwischen den gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit Schizophrenie, gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit bipolar I Erkrankung sowie den beiden Patientengruppen untereinander.

### 3. Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Verhaltensdaten für die Gruppen der Patienten mit bipolar I Erkrankung (BP I), der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie (SZ) sowie der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden (HC) beschrieben und verglichen. Anschließend erfolgt die Darstellung der Ergebnisse der bildgebenden Daten.

#### 3.1 Verhaltensdaten

##### 3.1.1 Antwortverhalten

Die mittlere Anzahl der korrekten Antworten in den einzelnen Bedingungen (Reihenfolge, Alphabetisieren) für die drei Experimentalgruppen (Patienten mit bipolar I Erkrankung, Patienten mit Schizophrenie, gesunde Kontrollprobanden) sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Mittlere Anzahl korrekter Antworten**

	Gruppe	MW (%)	SD
<b>Reihenfolge</b>	BP I	9,56 (79,69)	1,83
	SZ	10,16 (84,64)	1,59
	HC	10,64 (88,67)	1,13
<b>Alphabetisieren</b>	BP I	7,56 (63,02)	2,56
	SZ	7,62 (63,55)	2,45
	HC	9,64 (80,32)	1,76

**MW:** Mittelwert; **SD:** Standard Deviation (Standardabweichung); **BP I:** Patienten mit bipolar I Erkrankung; **SZ:** Patienten mit Schizophrenie; **HC:** gesunde Kontrollprobanden

Da die Anzahl der korrekten Antworten in den jeweiligen Experimentalgruppen nicht alle die Voraussetzung für parametrische Verfahren erfüllt haben, wurde das Antwortverhalten mittels nicht-parametrischer Verfahren berechnet (Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung sind dem Anhang A3 zu entnehmen).

Es zeigten sich signifikante Unterschiede im Antwortverhalten zwischen den beiden Bedingungen in allen drei Experimentalgruppen. Hierbei waren für die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden ( $Z=-3,690$ ;  $p<0,001$ ) als auch für

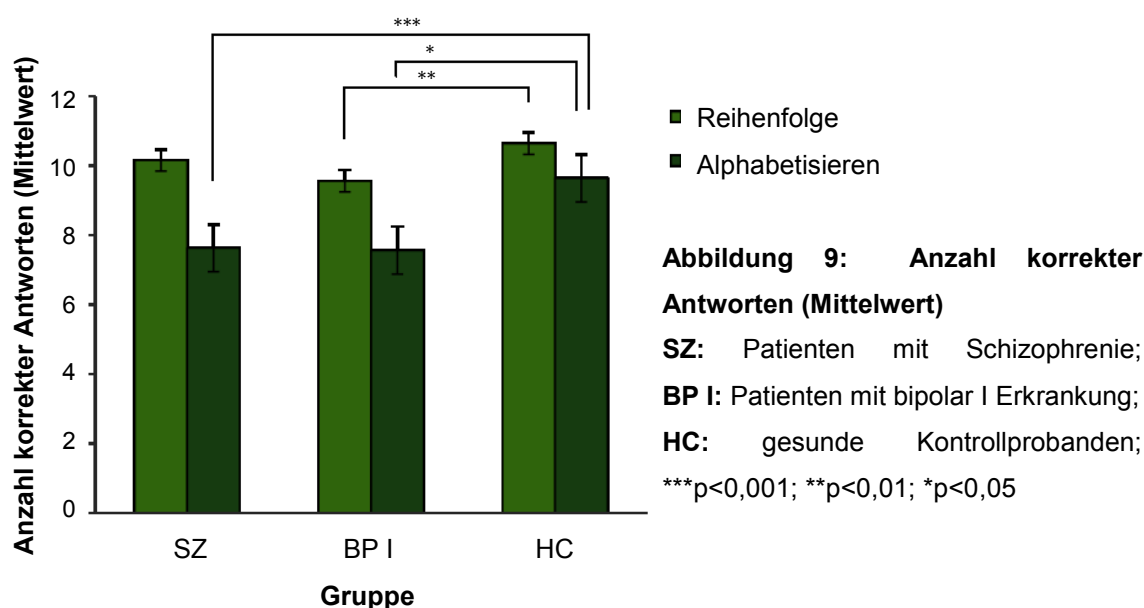
Patienten mit Schizophrenie ( $Z=-4,444$ ;  $p<0,001$ ) und Patienten mit bipolar I Erkrankung ( $Z=-3,165$ ;  $p=0,002$ ) signifikant weniger korrekte Antworten in der Alphabetisieren-Bedingung im Vergleich zu der Reihenfolge-Bedingung zu verzeichnen.

Der Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung von Gruppenunterschieden bei mehr als zwei Gruppen ergab signifikante Unterschiede hinsichtlich korrekter Antworten in der Bedingung Alphabetisieren ( $\chi^2_{(2)}=17,414$ ;  $p<0,001$ ). Für die Bedingung Reihenfolge fanden sich Gruppenunterschiede im Trendlevelbereich ( $\chi^2_{(2)}=5,257$ ;  $p=0,072$ ).

Direkte Gruppenvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Test ergaben signifikante Unterschiede korrekter Antworten in der Alphabetisieren-Bedingung zwischen Patienten mit bipolar I Erkrankung und gesunden Kontrollprobanden ( $Z=-3,006$ ;  $p=0,003$ ) mit signifikant weniger korrekten Antworten von 7,56 (63,02%;  $SD=2,56$ ) bei Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu 9,64 (80,32%;  $SD=1,76$ ) mittlerer korrekter Antworten bei gesunden Kontrollprobanden. Zudem zeigten sich in dieser Bedingung signifikante Unterschiede hinsichtlich korrekter Antworten zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden ( $Z=-3,831$ ;  $p<0,001$ ) mit signifikant weniger korrekten Antworten von 7,62 (63,55%;  $SD=2,45$ ) bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu einer mittleren Zahl korrekter Antworten von 9,64 (80,32%;  $SD=1,76$ ) bei gesunden Kontrollprobanden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Anzahl korrekter Antworten in der Alphabetisieren-Bedingung zwischen Patienten mit bipolar I Erkrankung und Patienten mit Schizophrenie.

In der Reihenfolge-Bedingung ergab sich ein signifikanter Unterschied korrekter Antworten zwischen Patienten mit bipolar I Erkrankung und gesunden Kontrollprobanden mit signifikant weniger korrekten Antworten von 9,56 (79,69%;  $SD=1,83$ ) bei Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu einer mittleren Anzahl korrekter Antworten von 10,64 (88,67%;  $SD=1,13$ ) bei gesunden Kontrollprobanden ( $Z=-3,831$ ;  $p<0,001$ ). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Reihenfolge-Bedingung hinsichtlich der Anzahl korrekter Antworten zwischen Patienten mit Schizophrenie und

gesunden Kontrollprobanden sowie zwischen Patienten mit bipolar I Erkrankung und Patienten mit Schizophrenie.



### 3.1.2 Reaktionszeiten

Die mittleren Reaktionszeiten der einzelnen Bedingungen (Reihenfolge, Alphabetisieren) für die jeweiligen Experimentalgruppen (Patienten mit bipolar I Erkrankung, Patienten mit Schizophrenie, gesunde Kontrollprobanden) sind in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Mittlere Reaktionszeiten**

	Gruppe	MW	SD
<b>Reihenfolge</b>	BP I	1615,46 ms	224,21
	SZ	1611,75 ms	276,12
	HC	1456,18 ms	238,31
<b>Alphabetisieren</b>	BP I	1755,77 ms	287,20
	SZ	1726,98 ms	237,89
	HC	1584,21 ms	241,78

**MW:** Mittelwert; **SD:** Standard Deviation (Standardabweichung); **ms:** Millisekunden; **BP I:** Patienten mit bipolar I Erkrankung; **SZ:** Patienten mit Schizophrenie; **HC:** gesunde Kontrollprobanden

Bei der statistischen Berechnung der Reaktionszeiten wurde, ebenso wie bei der Anzahl korrekter Antworten, auf nicht-parametrische Verfahren zurückgegriffen, da auch hier nicht alle Daten der Experimentalgruppen die

Voraussetzung für parametrisches Testen erfüllt haben (Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung sind dem Anhang A3 zu entnehmen).

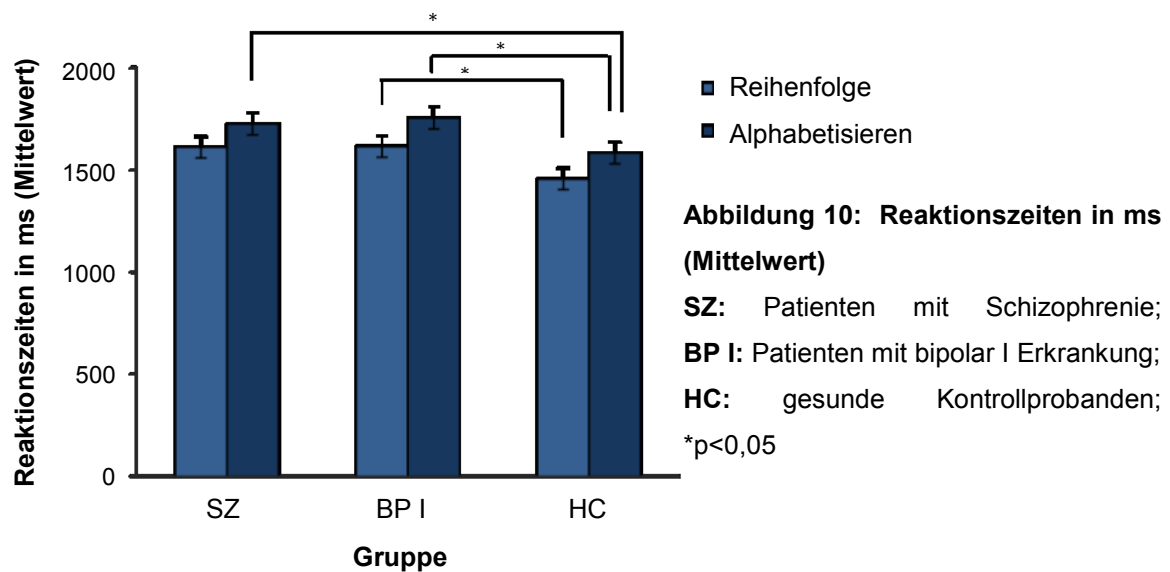
Hinsichtlich der Reaktionszeiten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen in den drei Experimentalgruppen. Hierbei fanden sich bei den gesunden Kontrollprobanden ( $Z=-4,336$ ;  $p<0,001$ ) als auch bei Patienten mit Schizophrenie ( $Z=-3,179$ ;  $p=0,001$ ) sowie bei Patienten mit bipolar I Erkrankung ( $Z=-2,896$ ;  $p=0,004$ ) signifikant kürzere Reaktionszeiten in der Reihenfolge-Bedingung im Vergleich zu der Alphabetisieren-Bedingung.

Der Kruskal-Wallis-Test zur Untersuchung von Gruppenunterschieden bei mehr als zwei Gruppen ergab signifikante Unterschiede hinsichtlich der Reaktionszeiten in der Bedingung Alphabetisieren ( $\chi^2_{(2)}=6,407$ ;  $p=0,041$ ). Für die Bedingung Reihenfolge zeigten sich Gruppenunterschiede im Trendlevelbereich ( $\chi^2_{(2)}=5,846$ ;  $p=0,054$ ).

Im direkten Gruppenvergleich zeigten sich signifikante Unterschiede der Reaktionszeiten in der Bedingung Alphabetisieren zwischen Patienten mit bipolar I Erkrankung und gesunden Kontrollprobanden ( $Z=-2,082$ ;  $p=0,037$ ) mit längeren Antwortlatenzen bei Patienten mit bipolar I Erkrankung (1755,77 ms;  $SD=287,20$ ) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (1584,21 ms;  $SD=241,78$ ). Signifikante Unterschiede der Reaktionszeiten ergaben sich in dieser Bedingung auch zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden ( $Z=-2,076$ ;  $p=0,038$ ) mit längeren Reaktionszeiten bei Patienten mit Schizophrenie (1726,98 ms;  $SD=237,89$ ) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (1584,21 ms;  $SD=241,78$ ). Es lagen keine signifikanten Unterschiede der Reaktionszeiten zwischen Patienten mit bipolar I Erkrankung und Patienten mit Schizophrenie in der Bedingung Alphabetisieren vor.

In der Bedingung Reihenfolge zeigten sich im direkten Gruppenvergleich signifikante Unterschiede in der Reaktionszeit zwischen Patienten mit bipolar I Erkrankung und gesunden Kontrollprobanden ( $Z=-2,181$ ;  $p=0,029$ ) mit längeren Reaktionszeiten der Patienten mit bipolar I Erkrankung (1615,46 ms;  $SD=224,21$ ) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (1456,18 ms;

SD=238,31). Zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden zeigten sich Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten im Trendlevelbereich ( $Z=-1,892$ ;  $p=0,058$ ) mit längeren Antwortlatenzen der Patienten mit Schizophrenie (1611,75 ms; SD=276,12) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (1456,18 ms; SD=238,31). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Reaktionszeit zwischen Patienten mit bipolar I Erkrankung und Patienten mit Schizophrenie in der Bedingung Reihenfolge.



## 3.2 Bildgebende Daten

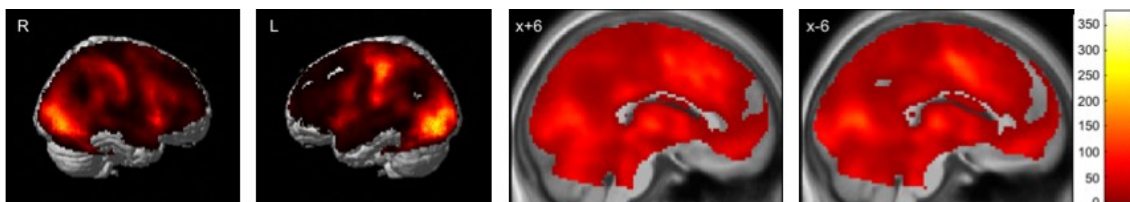
Bei den im Folgenden dargestellten Ergebnissen der bildgebenden Daten werden ausschließlich Cluster ab einer Größe von 10 Voxel berichtet.

### 3.2.1 Varianzanalyse Faktoren „Verarbeitungsphase“ und „Gruppe“

Da in der vorliegenden Studie die phasenspezifischen Verarbeitungsprozesse zwischen den einzelnen Experimentalgruppen untersucht wurden, wurde zunächst eine Varianzanalyse im full factorial Design mit den Faktoren „Verarbeitungsphase“ und „Gruppe“ durchgeführt, um zum einen den Effekt der einzelnen Verarbeitungsphasen (Enkodieren, Delayphase, Abruf) und zum anderen einen generellen Gruppeneffekt zu testen. <sup>1</sup>

#### 3.2.1.1 Verarbeitungsphase

Die Ergebnisse der Varianzanalyse im full factorial Design zeigten für den Faktor „Verarbeitungsphase“ signifikante Effekte ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) in weiten Arealen des Cortex, sowie den Basalganglien (siehe Abbildung 11). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 1 aufgeführt).



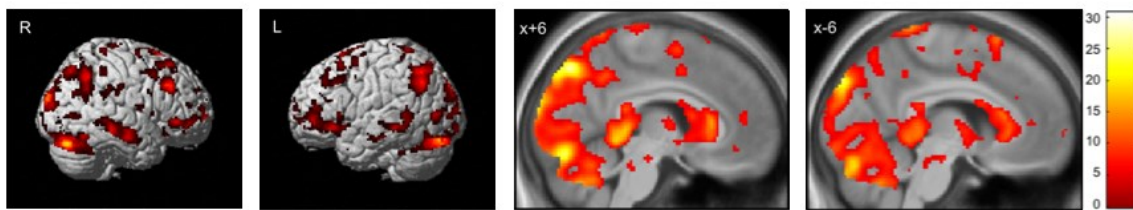
**Abbildung 11:** Signifikante Effekte der Varianzanalyse im full factorial Design ( $p > 0,05$ ; FDR Korrektur) mit dem Faktor „Verarbeitungsphase“ als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view) sowie als axiales Schnittbild (x-Ebene)

<sup>1</sup> Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei gleicher Gruppengröße der einzelnen Experimentalgruppen zu zeigen, wurde die durchgeführte Varianzanalyse bei einer Gruppengröße von  $n=16$  in jeder der drei Experimentalgruppen wiederholt. Diese zeigte weitestgehend ähnliche Aktivierungsmuster. Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 3 (Faktor „Verarbeitungsphase“) und Tabelle 4 (Faktor „Gruppe“) aufgeführt.



### 3.2.1.2 Gruppe

Die Ergebnisse der Varianzanalyse im full factorial Design zeigten für den Faktor „Gruppe“ signifikante Effekte ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) in frontalen Arealen, insbesondere dem DLPFC und VLPFC, sowie dem supplementär-motorischen Cortex (SMA). Des Weiteren fanden sich signifikante Effekte in Arealen des temporalen, parietalen und occipitalen Cortex sowie des Cerebellums. Ebenso zeigten sich Effekte in limbischen Strukturen (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli) sowie den Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) und dem Thalamus (siehe Abbildung 12). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 2 aufgeführt).



**Abbildung 12:** Signifikante Effekte der Varianzanalyse im full factorial Design ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) mit dem Faktor „Gruppe“ als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view) sowie als axiales Schnittbild (x-Ebene)

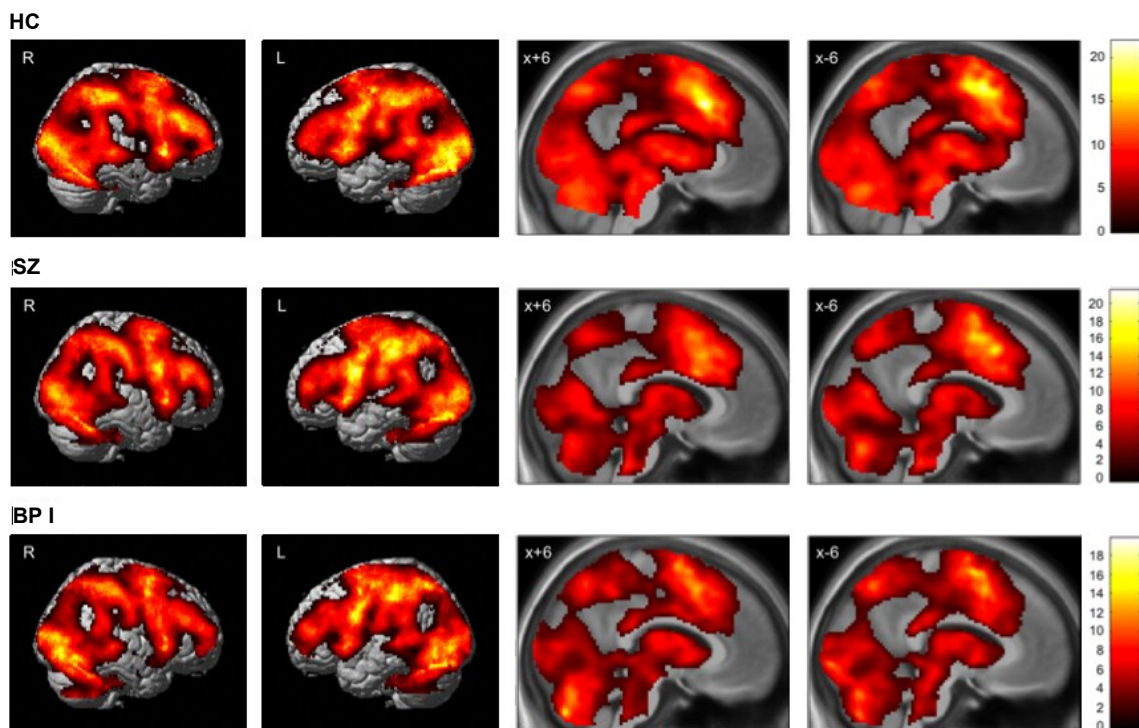
### 3.2.2 Haupteffekt

#### 3.2.2.1 One sample t-Tests

Für den Haupteffekt fanden sich bei gesunden Kontrollprobanden signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen weiter Areale des frontalen Cortex, insbesondere des DLPFC, dem supplementär-motorischen Cortex ferner auch in Arealen des temporalen, parietalen und occipitalen Cortex, sowie des Cerebellums. Des Weiteren fanden sich Aktivierungen in limbischen Strukturen (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli, Amygdala) sowie in Strukturen der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) und dem Thalamus (siehe Abbildung 13). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 5 aufgeführt.

Patienten mit Schizophrenie zeigten für den Haupteffekt signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen des frontalen Cortex, insbesondere des DLPFC sowie des VLPFC. Auch in der Aktivierung weiterer corticaler und subcorticaler sowie cerebellärer Areale zeigten sich Ähnlichkeiten zu den beschriebenen Mustern der gesunden Kontrollprobanden (siehe Abbildung 13). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 6 aufgeführt.

Für den Haupteffekt fanden sich bei Patienten mit bipolar I Erkrankung ebenso signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen in Arealen des präfrontalen Cortex und weiterer corticaler und subcorticaler Areale, ebenfalls ähnlich der beiden obigen Gruppen (siehe Abbildung 13). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 7 aufgeführt.

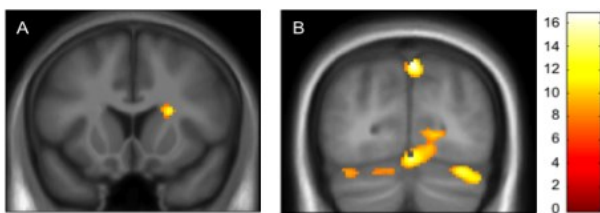


**Abbildung 13:** Signifikante ( $p > 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen für den Haupteffekt der gesunden Kontrollprobanden (HC), Patienten mit Schizophrenie (SZ) sowie Patienten mit bipolar I Erkrankung (BP I) als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view) sowie als axiales Schnittbild (x-Ebene)

### 3.2.2.2 Varianzanalyse Faktor „Gruppe“

Eine Varianzanalyse im full factorial Design mit dem Faktor „Gruppe“ zeigte für den Haupteffekt signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Effekte im Cuneus bilateral, Precuneus bilateral, dem Nucleus caudatus rechtsseitig sowie im Cerebellums beidseitig (siehe Abbildung 14).

Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 8 aufgeführt.



**Abbildung 14:** Signifikante Effekte der Varianzanalyse im full factorial Design ( $p > 0,05$ ; FDR Korrektur) mit dem Faktor „Gruppe“ für den Haupteffekt als axiale Schnittbilder (A: Nucleus caudatus,  $y=14$ ; B: Precuneus,  $y=-76$ )

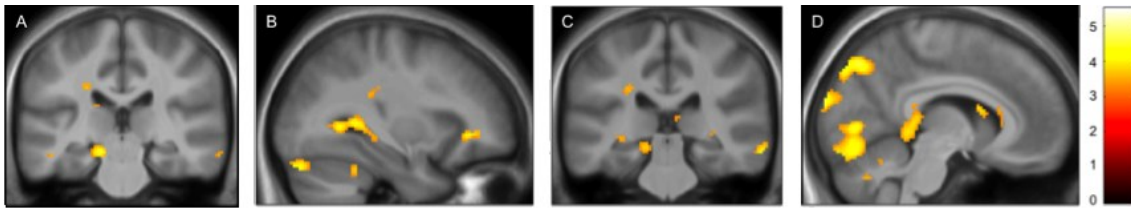
### 3.2.2.3 Direkte Gruppenvergleiche

#### 3.2.2.3.1 Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit Schizophrenie

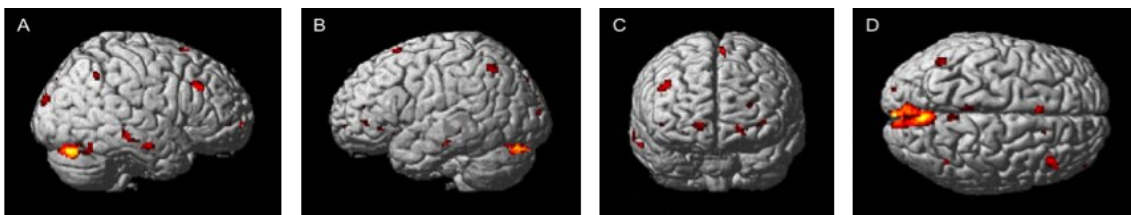
Im direkten Gruppenvergleich zeigten sich für den Haupteffekt signifikante Effekte ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) für eine höhere Aktivierung gesunder Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie in Bereichen des DLPFC sowie VLPFC, des supplementär-motorischen Cortex und des temporalen Cortex.

Weiterhin fanden sich Mehraktivierungen gesunder Kontrollprobanden in limbischen Strukturen (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli), im Nucleus caudatus, Thalamus sowie in cerebellären und occipitalen Regionen (siehe Abbildung 15 und 16). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 9 aufgeführt.

Es zeigten sich keine signifikanten Mehraktivierungen der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im Haupteffekt.



**Abbildung 15:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie für den Haupteffekt als axiale Schnittbilder A: Hippocampus/Gyrus parahippocampalis,  $y = -26$ ; B: Hippocampus,  $x = -30$ ; C: Hippocampus,  $y = -30$ ; D: Cuneus/Precuneus,  $x = 8$ )

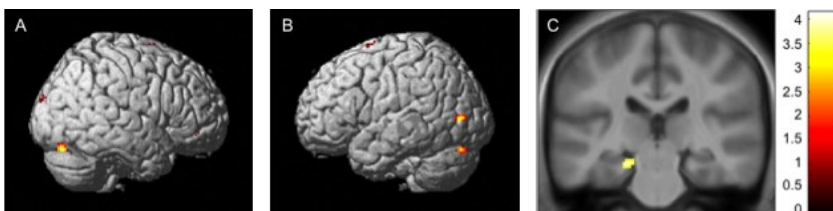


**Abbildung 16:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie für den Haupteffekt als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view)

### 3.2.2.3.2 Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit bipolar I Erkrankung

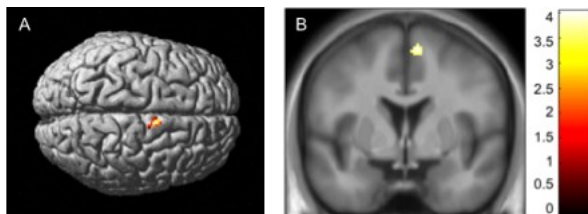
Im direkten Gruppenvergleich zeigten sich für den Haupteffekt signifikante ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) Mehraktivierungen gesunder Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung im Gyrus parahippocampalis linksseitig, im SMA linksseitig sowie in cerebellären und occipitalen Arealen (siehe Abbildung 17).

Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 10 aufgeführt.



**Abbildung 17:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung für den Haupteffekt als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view; A, B) sowie als axiales Schnittbild (C: Gyrus parahippocampalis,  $y = -26$ )

Patienten mit bipolar I Erkrankung wiesen für den Haupteffekt im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) Mehraktivierungen im SMA rechtsseitig auf (siehe Abbildung 18). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 11 aufgeführt.

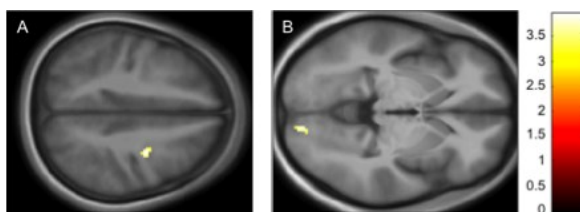


**Abbildung 18:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden für den Haupteffekt als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view; A) sowie als axiales Schnittbild (B: SMA,  $y=0$ )

### 3.2.2.3.3 Patienten mit Schizophrenie versus Patienten mit bipolar I Erkrankung

Im direkten Gruppenvergleich zeigten sich für den Haupteffekt keine signifikanten Mehraktivierungen der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung.

Signifikant höhere Aktivierungen ergaben sich für die Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) im Gyrus lingualis und Sulcus calcarinus rechtsseitig sowie im Gyrus praecentralis rechtsseitig (siehe Abbildung 19). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 12 aufgeführt.



**Abbildung 19:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie für den Haupteffekt als axiale Schnittbilder (A: Gyrus praecentralis,  $z=44$ ; B: Gyrus lingualis/Sulcus calcarinus,  $z=-4$ )

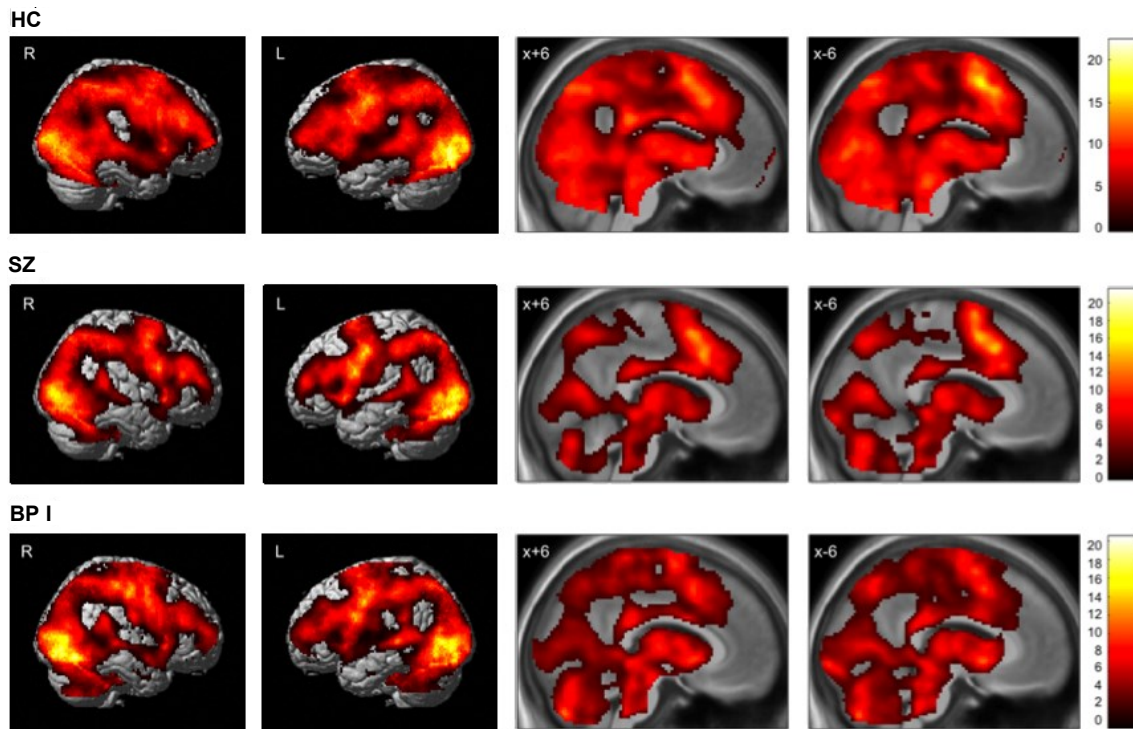
### **3.2.3 Enkodieren**

#### **3.2.3.1 One sample t-Tests**

Für die Phase des Enkodierens fanden sich bei gesunden Kontrollprobanden signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen weiter Areale des frontalen Cortex, insbesondere des DLPFC, VLPFC, supplementär-motorischen Cortex, weiterhin auch in Arealen des temporalen, parietalen und occipitalen Cortex sowie des Cerebellums. Des Weiteren zeigten sich Aktivierungen in limbischen Strukturen (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli, Amygdala) sowie in Strukturen der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) und dem Thalamus (siehe Abbildung 20). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 13 aufgeführt.

Patienten mit Schizophrenie wiesen für die Phase des Enkodierens signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen in Arealen des frontalen Cortex, insbesondere des DLPFC, VLPFC, supplementär-motorischen Cortex, ferner auch in Arealen des temporalen, parietalen und occipitalen Cortex sowie des Cerebellums auf. Ebenso wie die gesunden Kontrollprobanden zeigten sich hier Aktivierungen in limbischen Strukturen (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli, Amygdala) sowie in Strukturen der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) und dem Thalamus (siehe Abbildung 20). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 14 aufgeführt.

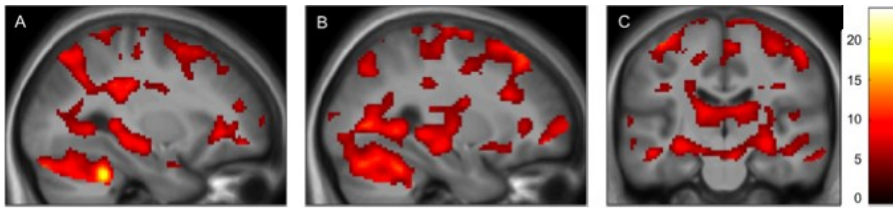
Für die Phase des Enkodierens zeigten Patienten mit bipolar I Erkrankung, ebenso wie die beiden weiteren Experimentalgruppen, signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen in frontalen Arealen, insbesondere des DLPFC, VLPFC, dem supplementär-motorischen Cortex, zudem auch in Arealen des temporalen, parietalen und occipitalen Cortex sowie des Cerebellums. Des Weiteren zeigten sich Aktivierungen in limbischen Strukturen (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli, Amygdala) sowie Strukturen der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) und dem Thalamus (siehe Abbildung 20). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 15 aufgeführt.



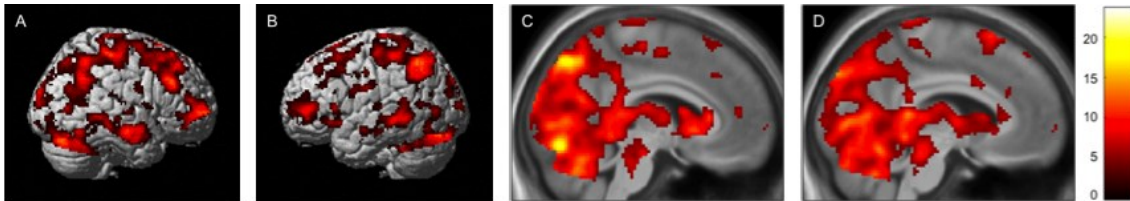
**Abbildung 20:** Signifikante ( $p > 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen während des Enkodierens der gesunden Kontrollprobanden (HC), Patienten mit Schizophrenie (SZ) sowie Patienten mit bipolar I Erkrankung (BP I) als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view) sowie als axiales Schnittbild (x-Ebene)

### 3.2.3.2 Varianzanalyse Faktor „Gruppe“

Eine Varianzanalyse im full factorial Design mit dem Faktor „Gruppe“ zeigte für die Phase des Enkodierens signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Effekte in Arealen des frontalen Cortex, insbesondere des DLPFC, VLPFC, supplementär-motorischen Cortex sowie in Arealen des temporalen, parietalen, occipitalen Cortex sowie im Cerebellum. Ebenso zeigten sich Aktivierungen in limbischen Strukturen (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli, Amygdala) sowie Strukturen der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) und dem Thalamus (siehe Abbildung 21 und 22). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 16 aufgeführt.



**Abbildung 21:** Signifikante Effekte der Varianzanalyse im full factorial Design ( $p > 0,05$ ; FDR Korrektur) mit dem Faktor „Gruppe“ für die Phase des Enkodierens als axiale Schnittbilder (Hippocampus, A:  $x = -28$ ; B:  $x = 28$ ; C:  $y = -20$ )

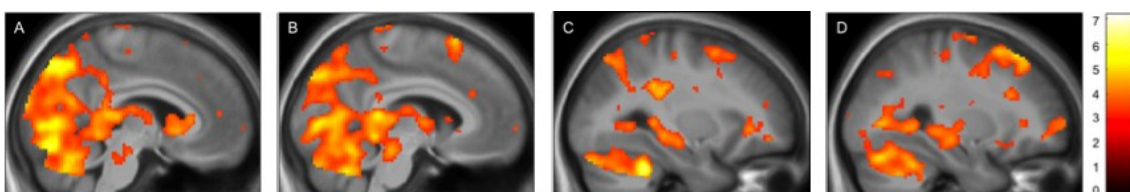


**Abbildung 22:** Signifikante Effekte der Varianzanalyse im full factorial Design ( $p > 0,05$ ; FDR Korrektur) mit dem Faktor „Gruppe“ für die Phase des Enkodierens als Projektion auf die Cortexoberfläche (A, B) sowie als axiale Schnittbilder (C:  $x = 6$ ; D:  $x = -6$ )

### 3.2.3.3 Direkte Gruppenvergleiche

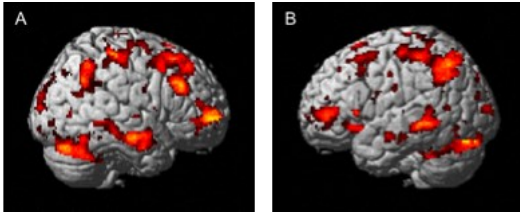
#### 3.2.3.3.1 Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit Schizophrenie

Im direkten Gruppenvergleich ergaben sich signifikante Mehraktivierungen ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) in der Phase des Enkodierens bei gesunden Kontrollprobanden gegenüber Patienten mit Schizophrenie im DLPFC bilateral sowie VLPFC bilateral, Gyrus cinguli bilateral, limbischen Regionen, der Basalganglien sowie temporalen und occipitalen Regionen (siehe Abbildung 23 und 24). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 17 aufgeführt.



**Abbildung 23:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie während des Enkodierens als axiale Schnittbilder (A:  $x = 6$ ; B:  $x = -6$ ; C: Hippocampus,  $x = -28$ ; D: Hippocampus,  $x = 28$ )





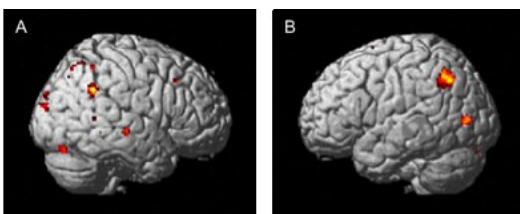
**Abbildung 24:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie während des Enkodierens als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view)

Es fanden sich keine signifikanten Mehraktivierungen der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden in dieser Bedingung.

### 3.2.3.3.2 Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit bipolar I Erkrankung

Es lagen signifikant höhere Aktivierungen ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung während des Enkodierens in occipitalen, inferior parietalen und cerebellären Arealen vor (siehe Abbildung 25). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 18 aufgeführt.

Unterschiede im Gyrus parahippocampalis linksseitig zeigten sich nur in einem kleinen Cluster ( $k=5$ ).



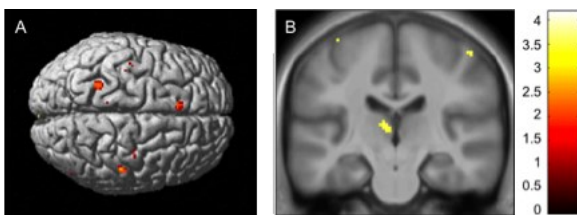
**Abbildung 25:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung während des Enkodierens als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view)

Es fanden sich keine signifikant höheren Aktivierungen der Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden in dieser Bedingung.

### 3.2.3.3.3 Patienten mit Schizophrenie versus Patienten mit bipolar I Erkrankung

Für Patienten mit Schizophrenie zeigten sich in der Phase des Enkodierens keine signifikanten Mehraktivierungen im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung.

Es fanden sich signifikant ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) höhere Aktivierungen während des Enkodierens bei Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie im DLPFC linksseitig, Thalamus linksseitig, mittleren Anteil des Gyrus cinguli sowie im Gyrus postcentralis (siehe Abbildung 26). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 19 aufgeführt.



**Abbildung 26:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie während des Enkodierens als Projektion auf die Cortexoberfläche (A: render view) sowie als axiales Schnittbild (B: Thalamus,  $y = -22$ )

## 3.2.4 Alphabetisieren > Reihenfolge

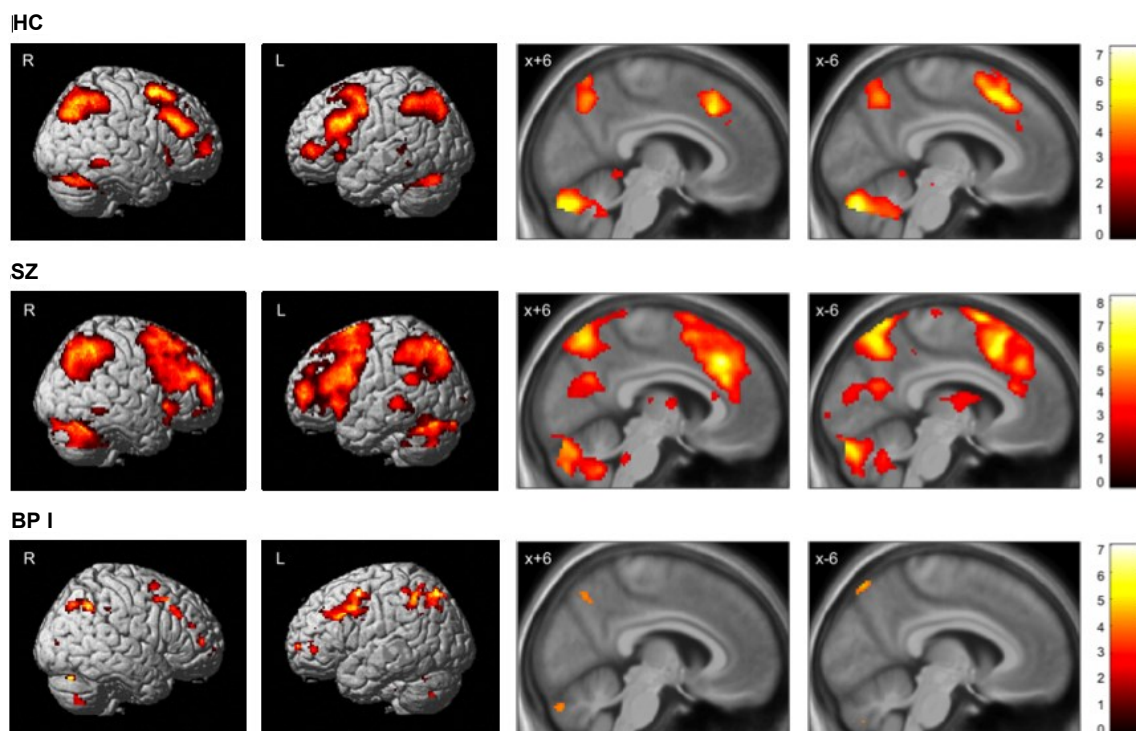
### 3.2.4.1 One sample t-Tests

Für den Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge zeigten sich bei gesunden Kontrollprobanden signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen in Arealen des frontalen Cortex, insbesondere des DLPFC, VLPFC, supplementär-motorischen Cortex sowie in Arealen des temporalen, parietalen und occipitalen Cortex, und des Cerebellums. Des Weiteren fanden sich Aktivierungen in der rechten Inselrinde, im Gyrus cinguli sowie im rechten Nucleus caudatus, dem Thalamus und dem Hippocampus (siehe Abbildung

27). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 20 aufgeführt.

Patienten mit Schizophrenie zeigten für den Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen in Arealen des frontalen Cortex, insbesondere des DLPFC, VLPFC und dem supplementär-motorischen Cortex. Weiterhin zeigten sich Aktivierungen in Arealen des parietalen und occipitalen Cortex, im Cerebellum, im Gyrus cinguli sowie in Strukturen der Basalganglien (Nucleus caudatus, Globus pallidus, Putamen) und dem Thalamus (siehe Abbildung 27). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 21 aufgeführt.

Für für den Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge zeigten Patienten mit bipolar I Erkrankung signifikante Aktivierungen ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) in Arealen des frontalen Cortex, insbesondere des DLPFC, VLPFC, ferner auch in Arealen des parietalen und occipitalen Cortex sowie im Cerebellum (siehe Abbildung 27). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 22 aufgeführt.

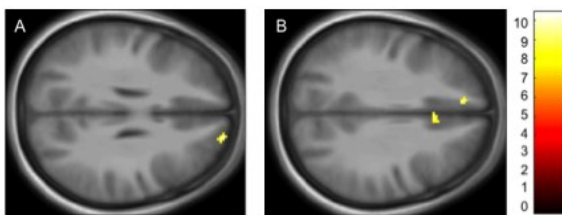


**Abbildung 27:** Signifikante (HC und SZ:  $p > 0,05$ ; FDR Korrektur, BP I:  $p > 0,001$ ; unkorrigiert) Aktivierungen für den Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge der gesunden Kontrollprobanden (HC), Patienten mit Schizophrenie (SZ) sowie Patienten mit bipolar I Erkrankung (BP I) als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view) sowie als axiales Schnittbild (x-Ebene)

### 3.2.4.2 Varianzanalyse Faktor „Gruppe“

Eine Varianzanalyse im full factorial Design mit dem Faktor „Gruppe“ zeigte für den Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge signifikante ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) Effekte im DLPFC rechtsseitig und Gyrus praecentralis linksseitig. Des Weiteren fanden sich Aktivierungsunterschiede im anterioren Gyrus cinguli vorwiegend rechtsseitig (siehe Abbildung 28).

Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 23 aufgeführt.



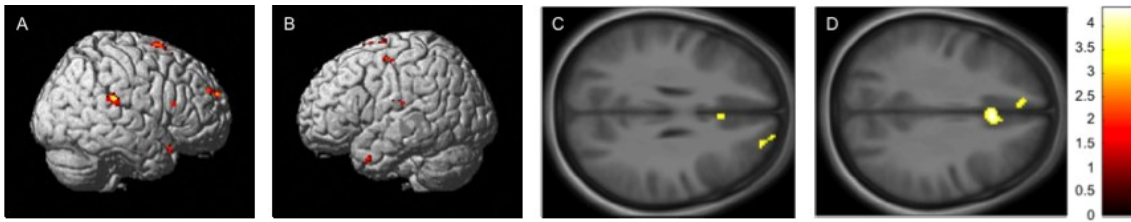
**Abbildung 28:** Signifikante Effekte der Varianzanalyse im full factorial Design ( $p > 0,05$ ; FDR Korrektur) mit dem Faktor „Gruppe“ für den Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge als axiale Schnittbilder (A: Gyrus frontalis superior,  $z=28$ ; B: anteriorer cingulärer Cortex  $z=32$ )

### 3.2.4.3 Direkte Gruppenvergleiche

#### 3.2.4.3.1 Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit Schizophrenie

Im direkten Gruppenvergleich des Kontrastes Alphabetisieren > Reihenfolge zeigten sich keine signifikant höheren Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie.

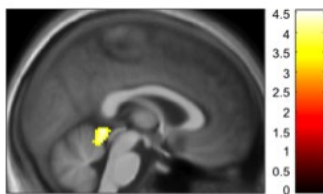
Signifikant ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) höhere Aktivierungen in dieser Bedingung zeigten Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im Gyrus cinguli bilateral, DLPFC, im Gyrus temporalis superior rechtsseitig, temporalen Cortex linksseitig und SMA rechtsseitig (siehe Abbildung 29). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 24 aufgeführt.



**Abbildung 29:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden für den Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view; A, B) sowie als axiale Schnittbilder (C: Gyrus frontalis superior,  $z=28$ ; D: cingulärer Cortex,  $z=32$ )

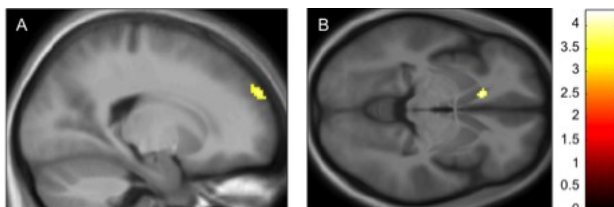
### 3.2.4.3.2 Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit bipolar I Erkrankung

Im direkten Gruppenvergleich zeigten gesunde Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung im Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge signifikant ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) höhere Aktivierungen im Cerebellum bilateral (siehe Abbildung 30). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 25 aufgeführt.



**Abbildung 30:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung für den Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge als axiales Schnittbild (Vermis/Cerebellum,  $x=2$ )

Patienten mit bipolar I Erkrankung wiesen in diesem Kontrast signifikant ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) höhere Aktivierungen im DLPFC rechtsseitig, Gyrus praecentralis linksseitig sowie im Nucleus caudatus linksseitig im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden auf (siehe Abbildung 31).

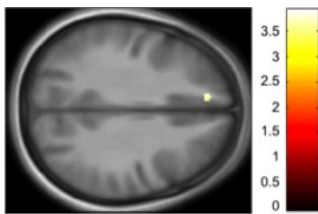


**Abbildung 31:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden für den Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge als axiale Schnittbilder (A: Gyrus frontalis superior,  $x=20$ ; B: Nucleus caudatus,  $z=-6$ )

Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 26 aufgeführt.

### 3.2.4.3.3 Patienten mit Schizophrenie versus Patienten mit bipolar I Erkrankung

Im Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge zeigten Patienten mit Schizophrenie signifikant ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) höhere Aktivierungen im DLPFC linksseitig im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung (siehe Abbildung 32). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 27 aufgeführt.



**Abbildung 32:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung für den Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge als axiales Schnittbild (Gyrus frontalis superior,  $z=32$ )

Es fanden sich für diesen Kontrast keine signifikanten Mehraktivierungen der Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie.

### 3.2.5 Delayphase

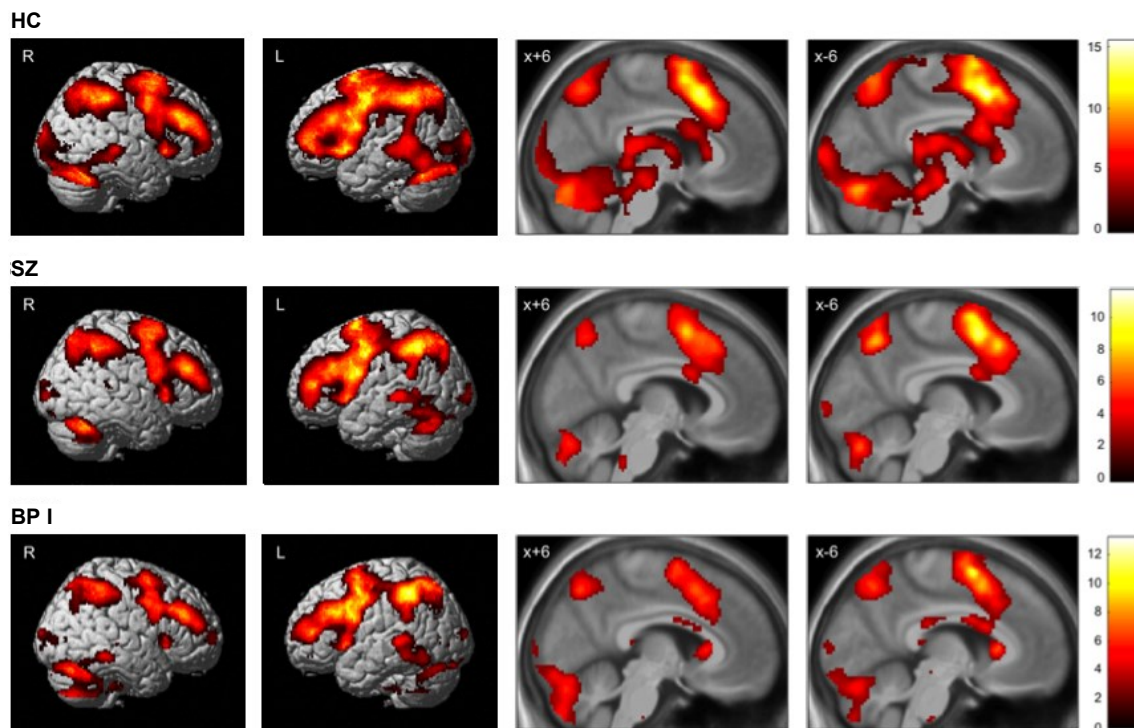
#### 3.2.5.1 One sample t-Tests

Gesunde Kontrollprobanden zeigten während der Delayphase signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen in bilateralen Teilen des DLPFC sowie VLPFC, SMA, in Bereichen des temporalen Cortex, parietalen Cortex sowie occipitalen und cerebellären Regionen. Des Weiteren fanden sich Aktivierungen in limbischen Strukturen (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli) sowie Strukturen der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) und dem Thalamus (siehe Abbildung 33). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 28 aufgeführt.

Während der Delayphase fanden sich bei Patienten mit Schizophrenie signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen in bilateralen Teilen des DLPFC und VLPFC sowie dem SMA, in limbischen Strukturen (Hippocampus, Gyrus cinguli), in Strukturen der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen,

Globus pallidus) sowie im Thalamus. Ebenso zeigten sich signifikante Aktivierungen in parietalen, temporalen sowie in occipitalen Bereichen (siehe Abbildung 33). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 29 aufgeführt.

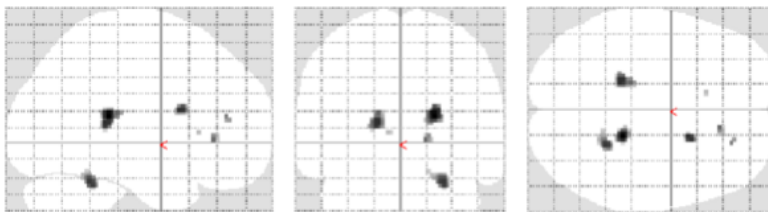
Patienten mit bipolar I Erkrankung wiesen während der Delayphase signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen in bilateralen Teilen des DLPFC sowie VLPFC, des SMA, in limbischen Strukturen (Hippocampus, Gyrus cinguli) und Strukturen der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) auf. Ferner zeigten sich Aktivierungen in occipitalen, temporalen, parietalen und cerebellären Strukturen sowie im Thalamus (siehe Abbildung 33). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 30 aufgeführt.



**Abbildung 33:** Signifikante ( $p > 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen während der Delayphase der gesunden Kontrollprobanden (HC), Patienten mit Schizophrenie (SZ) sowie Patienten mit bipolar I Erkrankung (BP I) als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view) sowie als axiales Schnittbild (x-Ebene)

### 3.2.5.2 Varianzanalyse Faktor „Gruppe“

Eine Varianzanalyse im full factorial Design mit dem Faktor „Gruppe“ zeigte für den Kontrast der Delayphase signifikante ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) Effekte im Hippocampus beidseitig, im Nucleus caudatus rechtsseitig sowie im rechten superioren Cerebellum (siehe Abbildung 34). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 31 aufgeführt.

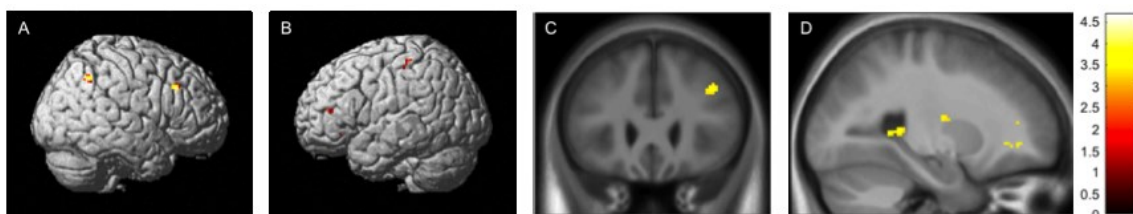


**Abbildung 34:** Signifikante Effekte der Varianzanalyse im full factorial Design mit dem Faktor „Gruppe“ für die Delayphase ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) als statistische Karte (Hippocampus beidseitig, Cerebellum rechtsseitig)

### 3.2.5.3 Direkte Gruppenvergleiche

#### 3.2.5.3.1 Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit Schizophrenie

Während der Delayphase zeigten gesunde Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie signifikant ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) höhere Aktivierungen im Gyrus frontalis medius beidseitig, dem Hippocampus beidseitig, Nucleus caudatus rechtsseitig, dem Thalamus linksseitig und in bilateralen Teilen des Cerebellums (siehe Abbildung 35).



**Abbildung 35:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie während der Delayphase als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view; A, B) sowie als axiale Schnittbilder (C: DLPFC,  $y=26$ ; D: Hippocampus,  $x=-24$ )

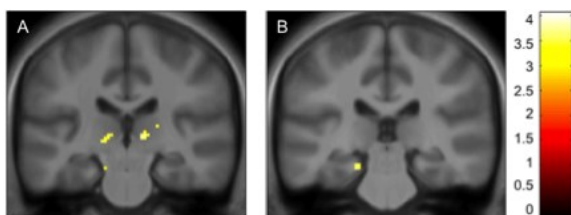


Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 32 aufgeführt.

Es fanden sich keine signifikanten Mehraktivierungen der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

### **3.2.5.3.2 Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit bipolar I Erkrankung**

Gesunde Kontrollprobanden zeigten während der Delayphase signifikante ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) Mehraktivierungen im Thalamus beidseitig, dem Hippocampus linksseitig sowie dem Gyrus parahippocampalis, dem Gyrus temporalis medius/superioren Temporalpol linksseitig, dem Cerebellum rechtsseitig sowie dem Gyrus fusiformis rechtsseitig (siehe Abbildung 36). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 33 aufgeführt.

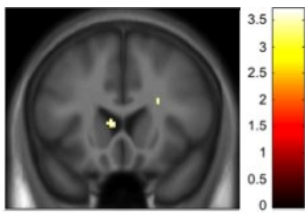


**Abbildung 36:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung während der Delayphase als axiale Schnittbilder (A: Thalamus,  $y = -24$ ; B: Gyrus parahippocampalis,  $y = -28$ )

Es zeigten sich keine signifikanten Mehraktivierungen der Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden in der Delayphase.

### **3.2.5.3.3 Patienten mit Schizophrenie versus Patienten mit bipolar I Erkrankung**

Während der Delayphase zeigten Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie signifikant ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen im Nucleus caudatus rechtsseitig (siehe Abbildung 37). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 34 aufgeführt.



**Abbildung 37:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie während der Delayphase als axiales Schnittbild (Nucleus caudatus,  $y=18$ )

Es fanden sich keine signifikanten Mehraktivierungen in der Delayphase bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung.

### 3.2.6 Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge

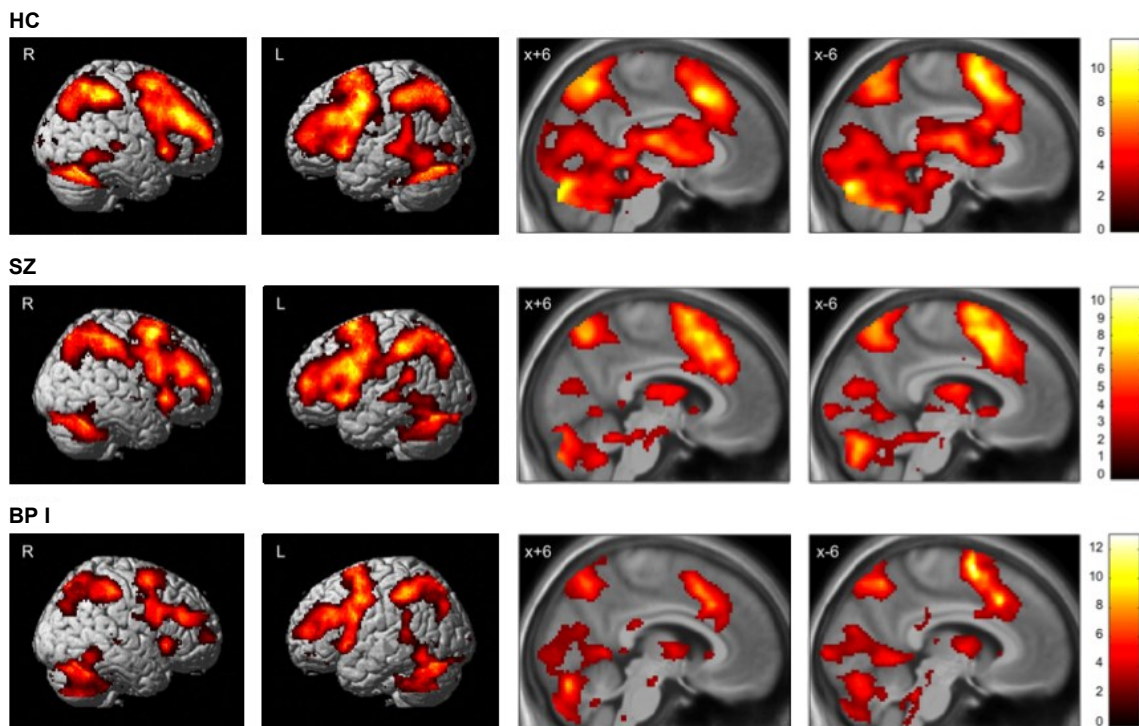
#### 3.2.6.1 One sample t-Tests

Gesunde Kontrollprobanden zeigten für den Kontrast der Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen im DLPFC sowie VLPFC, im supplementär-motorischen Cortex ferner auch in Arealen des temporalen, parietalen und occipitalen Cortex sowie im Cerebellum. Des Weiteren fanden sich Aktivierungen in limbischen Strukturen (Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli) sowie in Strukturen der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) und dem Thalamus (siehe Abbildung 38). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 35 aufgeführt.

Für den Kontrast der Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge zeigten Patienten mit Schizophrenie signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen in Arealen des frontalen Cortex, insbesondere des DLPFC, VLPFC, supplementär-motorischen Cortex sowie in Arealen des temporalen, parietalen und occipitalen Cortex sowie im Cerebellum. Des Weiteren fanden sich Aktivierungen im Gyrus cinguli sowie Strukturen der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) und dem Thalamus, sowie im Hippocampus und Gyrus parahippocampalis (siehe Abbildung 38). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 36 aufgeführt.

Bei Patienten mit bipolar I Erkrankung fanden sich für den Kontrast der Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge signifikante ( $p < 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungsmuster ähnlich denen beider anderer Experimentalgruppen im frontalen Cortex, insbesondere dem DLPFC, VLPFC,

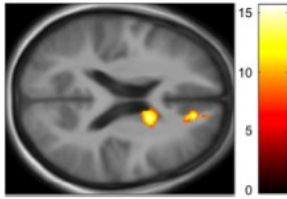
im supplementär-motorischen Cortex, wie auch in Arealen des temporalen, parietalen und occipitalen Cortex sowie dem Cerebellum. Darüber hinaus zeigten sich Aktivierungen in limbischen Strukturen (Hippocampus, Gyrus cinguli) sowie in Strukturen der Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) und dem Thalamus (siehe Abbildung 38). Eine Tabelle der Aktivierungen mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 37 aufgeführt.



**Abbildung 38:** Signifikante ( $p > 0,05$ ; FDR Korrektur) Aktivierungen für den Kontrast Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge der gesunden Kontrollprobanden (HC), Patienten mit Schizophrenie (SZ) sowie Patienten mit bipolar I Erkrankung (BP I) als Projektion auf die Cortexoberfläche (render view) sowie als axiale Schnittbilder

### 3.2.6.2 Varianzanalyse Faktor „Gruppe“

Eine Varianzanalyse im full factorial Design mit dem Faktor „Gruppe“ zeigte für den Kontrast Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge signifikante ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) Effekte im anterioren Gyrus cinguli rechtsseitig wie auch im Nucleus caudatus rechtsseitig (siehe Abbildung 39). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 38 aufgeführt.

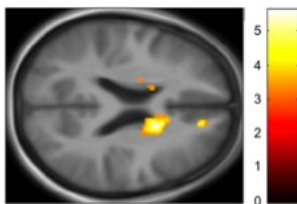


**Abbildung 39:** Varianzanalyse im full factorial Design mit dem Faktor „Gruppe“ für den Kontrast Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge als axiales Schnittbild (Nucleus caudatus/ anteriorer Gyrus cinguli, z=20)

### 3.2.6.3 Direkte Gruppenvergleiche

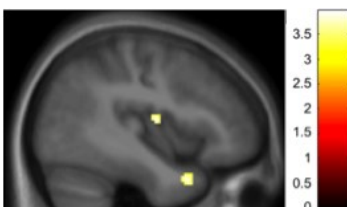
#### 3.2.6.3.1 Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit Schizophrenie

Gesunde Kontrollprobanden zeigten für den direkten Gruppenvergleich des Kontrastes Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie signifikant ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) erhöhte Aktivierungen im Gyrus frontalis medius rechts, im Nucleus caudatus beidseitig, im anterioren Gyrus cinguli rechtsseitig sowie im Precuneus linksseitig (siehe Abbildung 40). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 39 aufgeführt.



**Abbildung 40:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie für den Kontrast Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge als axiales Schnittbild (Nucleus caudatus/anteriorer Gyrus cinguli, z=22)

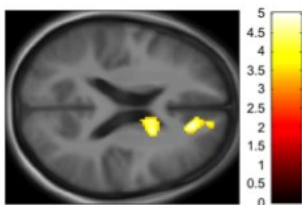
Signifikante ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) Mehraktivierungen der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden fanden sich im superioren und Temporalpol linksseitig sowie der Inselrinde linksseitig (siehe Abbildung 41). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 40 aufgeführt.



**Abbildung 41:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden für den Kontrast Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge als axiales Schnittbild (superiorer Temporalpol/Inselrinde, x=-40)

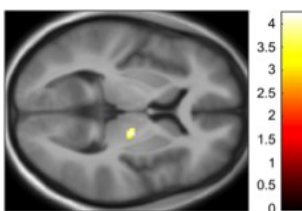
### 3.2.6.3.2 Gesunde Kontrollprobanden versus Patienten mit bipolar I Erkrankung

Für den direkten Gruppenvergleich des Kontrastes Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge zeigten sich signifikante ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) Mehraktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im medialen Anteil des rechten Gyrus frontalis superior, im Nucleus caudatus rechtsseitig sowie im Gyrus cinguli gegenüber Patienten mit bipolar I Erkrankung (siehe Abbildung 42). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 41 aufgeführt.



**Abbildung 42:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung für den Kontrast Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge als axiales Schnittbild (Nucleus caudatus/anteriores Cingulum,  $z=20$ )

Patienten mit bipolar I Erkrankung zeigten für diesen Kontrast signifikante ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) Mehraktivierungen gegenüber gesunden Kontrollprobanden im Thalamus rechtsseitig (siehe Abbildung 43). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 42 aufgeführt.

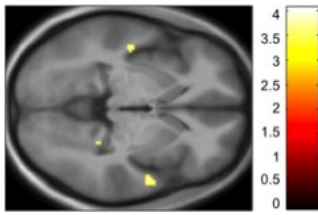


**Abbildung 43:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden für den Kontrast Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge als axiales Schnittbild (Thalamus,  $z=4$ )

### 3.2.6.3.3 Patienten mit Schizophrenie versus Patienten mit bipolar I Erkrankung

Für den Kontrast der Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge zeigten sich signifikant ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) erhöhte Aktivierungen der Patienten mit Schizophrenie im rechten und Gyrus temporalis superior linksseitig im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung (siehe Abbildung

44). Eine Tabelle der Aktivierungsunterschiede mit Koordinaten ist im Anhang A4, Tabelle 43 aufgeführt.



**Abbildung 44:** Signifikant ( $p > 0,001$ ; unkorrigiert) stärkere Aktivierungen der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung für den Kontrast Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge als axiales Schnittbild (Gyrus temporalis superior,  $z = -4$ )

Es fanden sich keine signifikanten Mehraktivierungen bei Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie.

## 4. Diskussion

### 4.1 Verhaltensdaten

Betrachtet man die Antwortgenauigkeit und die Reaktionszeiten einzeln für jede Gruppe, so zeigten sich in allen drei Experimentalgruppen signifikant weniger korrekte Antworten als auch längere Antwortlatenzen in der Alphabetisieren-Bedingung im Vergleich zu der Reihenfolge-Bedingung. Diese Ergebnisse wurden bereits wiederholt in vorangegangenen Studien berichtet, bei denen eine höhere Aufgabenschwierigkeit mit längeren Reaktionszeiten als auch geringerer Antwortgenauigkeit einhergeht (Altamura et al., 2007; Bunge, Ochsner, Desmond, Glover, & Gabrieli, 2001; McKenna, Sutherland, Legenkaya, & Eyster, 2014).

Bei den direkten Gruppenvergleichen zeigten sich, wie vermutet und in der Literatur bereits beschrieben, Defizite bei beiden Patientengruppen.

Patienten mit Schizophrenie zeigten in der Alphabetisieren-Bedingung, in welcher das Stimulusmaterial neben dem Aufrechterhalten auch umzustrukturieren war, sowohl signifikant langsamere Reaktionszeiten als auch signifikant weniger korrekte Antworten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit jenen vorangegangener Studien unter Verwendung des gleichen Paradigmas. Betrachtet man die Verhaltensdaten bei fMRT-Studien zu diesem Paradigma, so zeigten diese übereinstimmend ein signifikant niedrigeres Maß korrekter Antworten und signifikant längere Antwortlatenzen bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Cannon et al., 2005; Henseler, Falkai, & Gruber, 2010; Johnson et al., 2006; Potkin et al., 2009; Schlösser et al., 2008).

Vorangegangene fMRT-Studien deuten zum Teil auf ein generelles kognitives Defizit von Patienten mit Schizophrenie hin, unabhängig vom Schwierigkeitsgrad (Potkin et al., 2009; Schlösser et al., 2008). Von diesen Befunden ausgehend, wären zudem Beeinträchtigungen in der Bedingung zu erwarten, in welcher die Stimuli lediglich aufrechtzuerhalten waren (Reihenfolge-Bedingung). Hier zeigten sich jedoch nur marginal signifikante

Unterschiede hinsichtlich der Reaktionszeiten. Kim et al. berichteten in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen eine signifikant stärkere Abnahme der Leistung bei Patienten mit Schizophrenie bei Aufgaben mit Manipulationskomponente (J. Kim, Glahn, Nuechterlein, & Cannon, 2004). In einer Studie von Cairo et. al fanden sich ähnliche Ergebnisse. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Antwortgenauigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden bei niedrigem Schwierigkeitsgrad (Cairo, Woodward, & Ngan, 2006).

Bisher haben theoretische Modelle zum Einfluss der Psychopathologie der Schizophrenie auf Dysfunktionen in Bereichen des Arbeitsgedächtnisses insbesondere einen Zusammenhang zur Negativsymptomatik hergestellt (Hawkins et al., 1997; Hughes et al., 2003). Während psychotische Symptome bei einem Großteil der Patienten eher über den Verlauf der Erkrankung hinweg schwanken, ist die longitudinale Stabilität von negativen und kognitiven Symptomen deutlich größer. Auch in Fällen einer relativen Remission der psychotischen Symptome zeigen sich persistierende negative und kognitive Symptome (Harvey, Docherty, Serper, & Rasmussen, 1990). Folglich teilen sich die auftretenden kognitiven und negativen Symptome einen ähnlichen Verlauf. Mehrere Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Schwere der negativen und kognitiven Symptome hin. Diese Ergebnisse sind relativ konsistent über das Alter und den Verlauf der Erkrankung (Bilder et al., 2000; Good et al., 2004; Harvey, Koren, Reichenberg, & Bowie, 2006; Heydebrand et al., 2004; O'Leary et al., 2000).

Die vorliegenden Ergebnisse stützen somit die in der Literatur beschriebenen Defizite des Arbeitsgedächtnisses, welche über mehrere Studien und in Meta-Analysen belegt sind (J. Lee & Park, 2005). Zwar zeigt sich dieses Defizit bei unterschiedlich schwierigen Arbeitsgedächtnisaufgaben, welche meist über die Anzahl oder Komplexität der zu erinnernden Items definiert sind, jedoch legen mehrere Befunde wie auch die vorliegenden Ergebnisse nahe, dass die Defizite bei einer zusätzlichen mentalen Manipulation stärker ausgeprägt sind.



Patienten mit bipolar I Erkrankung zeigten in unserer Studie, ebenso wie Patienten mit Schizophrenie, signifikant weniger korrekte Antworten sowie signifikant längere Reaktionszeiten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden in der Alphabetisieren-Bedingung. Zudem wiesen Patienten mit bipolar I Erkrankung Beeinträchtigungen in der Bedingung des reinen Aufrechterhaltens des Stimulusmaterials (Reihenfolge) im Sinne von signifikant weniger mittlerer korrekter Antworten und längeren Antwortlatenzen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden auf.

Die zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Ergebnisse bezüglich der Verhaltensdaten bei fMRT-Studien zum Arbeitsgedächtnis bei euthymen Patienten mit bipolar I Erkrankung sind uneinheitlich. So zeigten Studien zum einen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Fehlerfreiheit und Reaktionszeiten zwischen Patienten mit bipolar I Erkrankung und gesunden Kontrollprobanden (Frangou, Kington, Raymont, & Shergill, 2008; L. S. Hamilton et al., 2009; Jogia, Dima, Kumari, & Frangou, 2012; Monks et al., 2004; Townsend, Bookheimer, Foland-Ross, Sugar, & Altshuler, 2010), währenddessen andere Studien eine generell geringere Fehlerfreiheit bei Patienten mit bipolar I Erkrankung fanden (Adler, Holland, Schmithorst, Tuchfarber, & Strakowski, 2004; Drapier et al., 2008). Zudem deuten vereinzelte Befunde darauf hin, dass Patienten mit bipolar I Erkrankung keine Beeinträchtigungen bei geringem Schwierigkeitsgrad, jedoch bei zunehmender Aufgabenschwierigkeit aufweisen (Drapier et al., 2008; Lagopoulos et al., 2007; Thermenos et al., 2009).

Bisherige Studien auf Verhaltensebene liefern ebenso inkonsistente Befunde. Während kognitive Defizite bei Schizophrenie als ein primäres Defizit angesehen werden, zeigten Studien zu euthymen Patienten mit bipolarer Erkrankung uneinheitliche Ergebnisse (Ancin, Cabranes, Santos, Sanchez-Morla, & Barabash, 2013; Bora, Yucel, & Pantelis, 2009; Cavanagh, Van Beck, Muir, & Blackwood, 2002; J. Lee et al., 2013; Mur, Portella, Martinez-Aran, Pifarre, & Vieta, 2007; Thompson et al., 2009). Einige Studien fanden, dass Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen zwischen Patienten mit bipolarer Erkrankung und Patienten mit Schizophrenie von ähnlichem Charakter sind

(Martinez-Aran et al., 2002; Pradhan, Chakrabarti, Nehra, & Mankotia, 2008; Verdoux & Liraud, 2000), während andere nahelegen, dass Patienten mit bipolarer Erkrankung hinsichtlich der Leistung auf einer Ebene zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden anzusiedeln sind (Altshuler et al., 2004; Krabbendam, Arts, van Os, & Aleman, 2005; Rossi et al., 2000; Trivedi et al., 2007). Ein möglicher Grund für die widersprüchlichen Resultate stellen die klinischen Phänotypen dar (z.B. Subtyp I vs. II der bipolaren Störung, Vorhandensein psychotischer Symptome im Krankheitsverlauf, Krankheitsdauer), die mit verschiedenen Defiziten in kognitiven Funktionen in Verbindung gebracht werden. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer bipolar I Erkrankung in diesem Bereich signifikant schlechtere Leistungen im Vergleich zu Patienten mit einer bipolar II Erkrankung aufweisen (Li et al., 2012; Simonsen et al., 2008; Torrent et al., 2006). Des Weiteren wird das Auftreten psychotischer Symptome als klinischer Marker für einen schwerwiegenderen Verlauf der Erkrankung bei bipolaren Störungen angesehen. Übereinstimmend mit dieser Annahme zeigten einige Autoren größere kognitive Beeinträchtigungen in dieser Subgruppe von Patienten (Levy & Weiss, 2010). Eine Meta-Analyse von Bora et al. belegte, dass Patienten mit psychotischen Symptomen bei Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis, verbalen Gedächtnis sowie einer Reihe von exekutiven Funktionen schlechter abschneiden als Patienten mit einer bipolaren Erkrankung ohne psychotische Symptomen im Krankheitsverlauf. Die erheblichen Defizite im Bereich des planerischen Denkens und des Arbeitsgedächtnisses legen eine mögliche Verbindung zwischen psychotischen Symptomen und der Dysfunktion des frontalen Cortex nahe (Bora et al., 2010). Zudem zeigte diese Subgruppe bipolarer Patienten ein neuropsychologisches Profil, das dem der Patienten mit Schizophrenie ähnlicher ist (Seidman et al., 2002). Das Vorliegen psychotischer Symptomatik scheint somit vermutlich eine Schlüsselrolle auf kognitive Leistungen zu spielen, unabhängig von affektiven Symptomen (Hill et al., 2008). Jedoch liegen zu dem Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein psychotischer Symptomatik im Verlauf der Erkrankung und dem kognitiven Funktionsniveau bei Patienten mit bipolaren Erkrankungen

ebenso inkonsistente Ergebnisse vor (Albus et al., 1996; Glahn et al., 2007; Martinez-Aran et al., 2004; Selva et al., 2007). Einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen psychotischer Symptome im Krankheitsverlauf und Beeinträchtigungen im verbalen Gedächtnis (Martinez-Aran et al., 2004) sowie exekutiven Kontrollfunktionen (Glahn et al., 2008), währenddessen andere Studien diesen Zusammenhang nicht zeigen konnten (Goldberg et al., 1993; Selva et al., 2007).

Eine weitere Erklärung könnte ein „toxischer“ Effekt manischer Episoden im Sinne einer akuten neurochemischen Veränderung darstellen. Die Anzahl manischer Episoden wurde mit Defiziten im Bereich des verbalen Gedächtnisses in Zusammenhang gebracht (Robinson & Nicol Ferrier, 2006). Da Patienten ohne psychotische Symptome im Verlauf der Erkrankung weniger manische Episoden aufweisen als Patienten mit psychotischen Episoden (Tohen et al., 2003), könnten auch hierdurch die stärker ausgeprägten Defizite erklärt werden. In der vorliegenden Untersuchung wurde der individuelle Krankheitsverlauf der beiden Störungsbilder jedoch nicht näher in Beziehung zu den Defiziten gesetzt, womit eine fundierte Aussage über einen direkten Zusammenhang zwischen den Symptomkomplexen im Verlauf der Erkrankung und den gezeigten Unterschieden der Leistungen auf der Verhaltensebene nicht zu treffen ist.

Beschränkt man die Betrachtung der Verhaltensdaten der Literatur auf die Studien, welche die Performance während eines fMRT-Experiments erhoben haben, so liegen derzeit nur drei funktionell bildgebende Studien zu Arbeitsgedächtnisleistungen vor, die einen direkten Gruppenvergleich zwischen Patienten mit Schizophrenie und Patienten mit bipolar I Erkrankung vornehmen (Brandt et al., 2014; L. S. Hamilton et al., 2009; Milanovic et al., 2011). Diese zeigen keine eindeutigen Befunde. Milanovic et al. fanden eine Veränderung der Antwortgenauigkeit bei zunehmendem Schwierigkeitsgrad unter Verwendung eines n-back Paradigmas: während sich bei der 0-back Bedingung (geringer Schwierigkeitsgrad) keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit Schizophrenie, Patienten mit bipolar I Erkrankung und gesunden Kontrollprobanden in der Fehlerfreiheit zeigten, wiesen Patienten mit

bipolar I Erkrankung im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden bei der 2-back Bedingung (erhöhter Schwierigkeitsgrad) signifikant geringere Fehlerfreiheit auf. Dies zeigte sich auch bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, jedoch im nicht signifikanten Bereich (Milanovic et al., 2011). Ebenso unter Verwendung eines n-back Paradigmas, bei welchem jedoch ausschließlich die 2-back Bedingung untersucht wurde, zeigten Brandt et al. signifikante Unterschiede in der Antwortgenauigkeit zwischen den beiden Patientengruppen und den gesunden Kontrollprobanden als auch der Patientengruppen untereinander mit geringerer Antwortgenauigkeit der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Patienten mit bipolarer Erkrankung (Brandt et al., 2014). Hinsichtlich der Reaktionsgeschwindigkeit ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen mit längeren Antwortlatenzen der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Patienten mit bipolarer Erkrankung sowie zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden. In der Studie von Hamilton et al. konnten keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen, sowohl der Patientengruppen untereinander als auch im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, in der Antwortgenauigkeit und der Reaktionszeit, nachgewiesen werden (L. S. Hamilton et al., 2009).

Fehlende Unterschiede zwischen gesunden Kontrollprobanden und Patienten auf der Verhaltensebene bei fMRT-Studien können partiell auf den Umstand zurückgeführt werden, dass bei einem Teil der Studien auf ähnliche Leistung zwischen den Experimentalgruppen geachtet wurde, um potentielle Einflüsse von leistungsbezogenen Differenzen auf die Hirnaktivierung zu minimieren.

Ein weiterer Aspekt ist der Einfluss von Medikationseffekten auf die kognitive Leistung. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich 26 der 32 Patienten mit Schizophrenie und sämtliche Patienten mit bipolar I Erkrankung in medikamentöser Behandlung. Dieser Umstand stellt möglicherweise einen limitierenden Faktor der vorliegenden Untersuchung dar. Die inkonsistenten Befunde zum Einfluss von verschiedenen Wirkstoffgruppen auf kognitive Leistung stellen eine Schwierigkeit dar, den Anteil der durch Medikation entstehenden Varianz aufzuklären. So etwa zeigen hinsichtlich der Effekte von

Lithium auf kognitive Leistungen die derzeit vorliegenden Daten widersprüchliche Ergebnisse. Während einige Studien keine Auswirkungen von Lithium auf Gedächtnisfunktionen (einschließlich Arbeitsgedächtnis bzw. exekutiver Funktionen) sowie weitere kognitive Prozesse nachwiesen, fanden sich in anderen Untersuchungen marginale Unterschiede (Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2011; Dias et al., 2012; Engelsmann, Katz, Ghadirian, & Schachter, 1988; Jauhar, McClure, Hillary, & Watson, 1993; Lopez-Jaramillo et al., 2010; Mur, Portella, Martinez-Aran, Pifarre, & Vieta, 2008; Smigan & Perris, 1983).

Die von Patienten am häufigsten beschriebene kognitive Nebenwirkung von Lithium ist eine mentale Verlangsamung (Dias et al., 2012). Neben der Medikation mit Lithium werden bipolare Erkrankungen auch mittels Antikonvulsiva als Stimmungsstabilisatoren behandelt. Hier zeigt sich ein suppressiver Effekt auf die neuronale Erregbarkeit, welcher mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert sein kann (Meador, 2003). Diese beinhalten psychomotorische Verlangsamung sowie Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefizite (Gillham et al., 1990). Einige Antikonvulsiva weisen ein sedierendes Profil auf, welches möglicherweise Beeinträchtigungen der Kognition einschließt und mit der Potenzierung von Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) in Verbindung stehen könnte (Ketter, Wang, Becker, Nowakowska, & Yang, 2003). Atypische Neuroleptika werden häufig als Alternative zur Monotherapie oder zusätzlich zu Lithium und Antikonvulsiva eingesetzt. Während atypische Neuroleptika bei Patienten mit Schizophrenie kognitive Leistungen verbessern, zeigen sie bei bipolaren Erkrankungen negative Effekte im Vergleich zu Lithium und Antikonvulsiva (Arts et al., 2011; Jamrozinski, Gruber, Kemmer, Falkai, & Scherk, 2009; Macqueen & Young, 2003; Torrent et al., 2011). Für Quetiapin und Olanzapin sind jedoch ebenso signifikante positive Effekte gezeigt worden (Alda & Yatham, 2009). Schwierigkeiten in der (statistischen) Kontrolle für Effekte von Neuroleptika auf die Testleistung stellen somit einerseits das unterschiedliche pharmakologische Wirkprofil der einzelnen Substanzen dar, z.B. neben der antidopaminergen Kernwirkung vor allem der Anteil serotonerger und cholinерger/muskarinерger Effekte. Andererseits

ist die häufige Incompliance, d.h. ein Abweichen von der verordneten Dosis, ein weiteres Problem, die Effekte in Studien zu bereinigen. Drittens findet sich auch das Problem der Behandlung mit zwei oder sogar mehreren Neuroleptika. Hier liegen, ebenso wie bei der Monotherapie, divergente Befunde vor. Zum einen werden keine Zusammenhänge zwischen kognitiven Leistungen und Kombinationstherapie postuliert, zum anderen zeigen Studien, dass ein negativer Zusammenhang zwischen der Kombinationstherapie und motorischer Geschwindigkeit sowie Dysfunktionen des verbalen Gedächtnisses vorliegt (Arts et al., 2011; Macfadden et al., 2009; Martinez-Aran et al., 2005).

## **4.2 fMRT-Daten**

### **4.2.1 Haupteffekt**

Für den Haupteffekt zeigen alle drei Experimentalgruppen Aktivierungen in Kernarealen neuronaler Netzwerke, die in der Literatur unter Verwendung des Sternberg Paradigmas beschrieben wurden. In einer Studie von Altamura et al. an gesunden Probanden fanden sich bei verbalem Stimulusmaterial signifikante Aktivierungen in bilateralen präfrontalen Cortices, dem Broca-Areal, dem VLPFC rechtsseitig, dem lateralen prämotorischen Cortex linksseitig, dem SMA und posterioren parietalen Cortex bilateral, ferner im inferior temporalen Cortex (BA 37), im anterioren Gyrus cinguli, der Inselrinde, dem Thalamus, den Basalganglien sowie dem Cerebellum (Altamura et al., 2007). Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei der Bearbeitung räumlichen Stimulusmaterials in einer Studie von Cannon et al. (Cannon et al., 2005), welche ebenfalls zwei Bedingungen (Aufrechterhalten vs. Manipulation während der Delayphase) nutzte. Dabei zeigten gesunde Kontrollprobanden wie auch Patienten mit Schizophrenie ein an der Aufrechterhaltung sowie Manipulation beteiligtes Netzwerk von neun Hirnregionen. Dieses umfasste posteriore Regionen (Gyrus occipitalis medius und inferiorer/superiorer Parietalcortex beidseitig), den rechten präfrontalen Cortex (DLPFC und VLPFC), sowie anteriore Inselrinde, sensomotorische Areale (beidseitig), sowie Anteile des Thalamus und der Basalganglien (Putamen und Nucleus caudatus).

Bei bipolarer Störung liegen derzeit nur vereinzelte Studien unter Verwendung des Sternberg Paradigmas vor. Monks et al. zeigten in einer Studie bei der Bearbeitung eines Sternberg Paradigmas bilaterale Aktivierungen in posterioren und medialen Teilen des Cerebellums, dem Gyrus angularis, Gyrus temporalis superior, inferioren Parietallappen sowie Teilen des anterioren und posterioren Gyrus cinguli bei euthymen Patienten mit bipolar I Erkrankung (Monks et al., 2004). Linksseitig lateralisierte Aktivierungen fanden sich im Gyrus frontalis inferior und medius, Gyrus postcentralis, Precuneus, Thalamus, Gyrus occipitalis medius bis hin zum Gyrus temporalis superior, Hippocampus sowie dem Gyrus parahippocampalis. Rechtsseitige Aktivierungen zeigten sich im Cuneus bis hin zum Gyrus lingualis, dem Gyrus temporalis medius bis hin zum Gyrus occipitalis medius sowie dem Gyrus postcentralis bis hin zum Gyrus supramarginalis (Monks et al., 2004).

Somit zeigen die nach Gruppen separat durchgeführten Analysen (mittels one-sample t-Test), dass jede der drei Experimentalgruppen für sich genommen signifikante Aktivierungen ( $p < 0,05$ ; FDR-korrigiert) in dem für das Sternberg Paradigma vorbeschriebene Netzwerk aufweisen.

Die direkten Gruppenvergleiche zeigen auf der Ebene des Haupteffektes stärkere Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich sowohl zu den Patienten mit Schizophrenie als auch den Patienten mit bipolar I Erkrankung (einzige Ausnahme bildet die stärkere Aktivierung der Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im SMA rechtsseitig). Von besonderem Interesse sind hierbei Unterschiede im medialen und lateralen präfrontalen Cortex sowie Strukturen des medialen Temporallappens (Hippocampus und Gyrus parahippocampalis), welche für Gedächtnisfunktionen relevant sind.

Bisher untersuchten nur zwei Studien analog zu der vorliegenden den Effekt einer Arbeitsgedächtnisaktivierung im Vergleich von Patienten mit Schizophrenie zu Patienten mit bipolarer Erkrankung (L. S. Hamilton et al., 2009; Milanovic et al., 2011). Zwei weitere fMRT-Studien bei diesen Patientengruppen nutzten methodisch deutlich unterschiedliche Ansätze, zum einen eine Hauptkomponentenanalyse (independent component analysis; ICA),

welche einzelne zusammenhängende (und untereinander zeitlich im Signalverlauf korrelierte) Netzwerke darstellt (Brandt et al., 2014). In einer anderen Studie wurde eine Konnektivitätsanalyse durchgeführt, welche auf die gestörte funktionelle Konnektivität zwischen posteriorem cingulären Cortex (PCC) und medialem präfrontalen Cortex (mPFC) fokussierte (Wu et al., (in press)). Die letztere Arbeit zeigte in einer unserem Ansatz vergleichbaren Teilanalyse stärkere Deaktivierungen im medialen Präfrontalcortex (mPFC) im Vergleich der beiden Patientengruppen zu gesunden Kontrollprobanden. Die zudem angewandte Konnektivitätsanalyse bzw. Hauptkomponentenanalyse unterscheiden sich aber grundsätzlich von dem in der vorliegenden Studie verwendeten Ansatz, sodass ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht möglich ist.

In den beiden erstgenannten Studien (L. S. Hamilton et al., 2009; Milanovic et al., 2011) jedoch zeigten sich Aktivierungsmuster, welche unseren Haupteffektanalysen ähneln. Unter Verwendung eines n-back Paradigmas mit „blocked design“ (feste Abfolge von Ruhe- und Stimulationsperioden mit mehreren Messwiederholungen während der jeweiligen Stimulusperiode) konnten Hamilton und Kollegen Aktivierungsdefizite im PFC bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zeigen – nicht jedoch bei Patienten mit bipolarer Erkrankung (L. S. Hamilton et al., 2009). Auch in der Haupteffektanalyse der vorliegenden Studie, welche mit dieser am ehesten vergleichbar ist, zeigten Patienten mit Schizophrenie Aktivierungsdefizite im DLPFC und VLPFC sowie dem SMA, während Patienten mit bipolar I Erkrankung nur in dem linken SMA eine Minderaktivierung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zeigten. Allerdings fanden sich keine Übereinstimmungen mit der Studie von Milanovic et al., welche unter Verwendung eines n-back Paradigmas eine Regionen-Analyse des mPFC und DLPFC durchführten. Im Vergleich einer (einfacheren) 0-back vs. (schwierigeren) 2-back Aufgabe zeigten sich Aktivierungsdefizite im mPFC bei Patienten mit bipolarer Erkrankung, während in der gewählten DLPFC Region Patienten mit Schizophrenie verminderte Aktivierungen zeigten (Milanovic et al., 2011). Eine wesentliche Limitierung dieser Studie ist die kleine Fallzahl (n=12



bipolare und n=10 an Schizophrenie erkrankte Patienten, n=19 gesunde Kontrollprobanden), ferner blieben klinische Parameter unberücksichtigt (Vorliegen einer affektiven Episode/Symptomatik bei Patienten mit bipolarer Störung bzw. einer psychotischen Episode bei an Schizophrenie erkrankten Patienten).

In Ergänzung dieser beiden Studien konnte somit unsere Untersuchung zum einen eine Analyse des gesamten Gehirns (ohne Beschränkung auf ausgewählte Regionen) liefern und dabei insbesondere im DLPFC, VLPFC und medialen temporalen Regionen Gruppenunterschiede im Haupteffekt nachweisen.

Für den lateralen (DLPFC und VLPFC) sowie medialen präfrontalen Cortex und ACC zeigten sich Minderaktivierungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nur für die Gruppe der Patienten mit Schizophrenie, nicht aber für Patienten mit bipolar I Erkrankung. Dies legt zunächst nahe, dass dieses funktionelle Defizit nur in der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie relevant zu sein scheint. Diese Interpretation ist jedoch durch zwei Umstände limitiert: zum einen zeigte sich kein signifikanter Unterschied für diese präfrontalen Areale im direkten Vergleich der beiden Patientengruppen, was unter anderem auf die mögliche geringe Effektstärke (und eine begrenzte statistische Stärke im differentiellen Kontrast der beiden Gruppen) zurückzuführen sein könnte; andererseits ist auch zu berücksichtigen, dass sich diese Analyse auf den Haupteffekt beschränkt, d.h. dass Unterschiede zwischen den Patientengruppen für bestimmte zeitliche Abschnitte (z.B. Enkodieren oder Delayphase) nachweisbar sein könnten.

Für mediale temporale Areale lagen im Haupteffekt zwar für beide Patientengruppen signifikante Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden vor, jedoch sind diese für die Patienten mit Schizophrenie beidseitig im linken und rechten Hippocampus und linken Gyrus parahippocampalis, bei Patienten mit bipolar I Erkrankung dagegen nur im linken Gyrus parahippocampalis zu finden. Im Gegensatz dazu zeigten sich in der Studie von Monks et al. keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit bipolar I Erkrankung und gesunden Kontrollprobanden (Monks et

al., 2004). Hierbei wurde jedoch nicht das Vorliegen von psychotischen Symptomen im Krankheitsverlauf berücksichtigt, was möglicherweise eine konfundierende Variable darstellen könnte.

Insgesamt stützen die vorliegenden Auswertungen des Haupteffektes die Hypothesen zur Beteiligung dorsolateraler und ventrolateraler präfrontaler sowie medial temporaler Areale bei Arbeitsgedächtnisprozessen.

Während in den zitierten früheren Studien, welche Patienten mit Schizophrenie und bipolarer Störung verglichen, jeweils „blocked designs“ zu Einsatz kamen, konnte in unserer Untersuchung diese methodische Limitierung durch die Verwendung eines ereigniskorrelierten Designs und somit die differenzierte Auswertung der Enkodierungsphase sowie Delayphase überwunden werden.

Eine wesentliche methodische Einschränkung der Analysen des Haupteffektes stellt die Summierung der einzelnen Effekte dar. Dabei beinhaltet der Haupteffekt die Aktivierungen beider Bedingungen (Aufrechterhalten und Manipulation) und aller zeitlichen Abschnitte der jeweiligen Bedingung (Enkodieren, Delayphase, Abruf). Somit kann dieser Kontrast zwar allgemeine Unterschiede zwischen den Aktivierungsmustern der drei Experimentalgruppen darstellen, jedoch bleibt unklar, ob etwa die präfrontalen und medialen Alterationen der Patientengruppen auf die unterschiedlichen Anforderungen der beiden Bedingungen oder auf unterschiedliche zeitliche Verarbeitungsphasen (Enkodieren vs. Delayphase) zurückzuführen sind.

Im Nachfolgenden sollen daher die Kontraste diskutiert werden, welche isoliert das Enkodieren bzw. die Delayphase abbilden, um hierbei zu prüfen, ob bei Patienten mit Schizophrenie und/oder Patienten mit bipolar I Erkrankung Aktivierungsunterschiede bereits in der früheren Verarbeitungsphase des Enkodierens auftreten (präfrontal und/oder medial temporal) oder auch in der Delayphase. Für die präfrontalen Aktivierungsunterschiede ist der Kontrast der beiden Bedingungen Aufrechterhalten vs. Manipulation von zusätzlichem Interesse, da Vorarbeiten hier vor allem die Beteiligung weiterer präfrontaler Regionen (insbesondere VLPFC; (Schlösser et al., 2008)) bei komplexeren exekutiven Aufgaben implizieren und hierdurch geprüft werden kann, ob das

differentielle präfrontale Aktivierungsdefizit (d.h. zwischen diesen beiden Varianten der Aufgabe) krankheitsspezifisch gestört ist.

#### **4.2.2 Enkodieren**

Das Aktivierungsmuster der drei Experimentalgruppen während des Enkodierens von verbalem Stimulusmaterial wurde bereits in früheren Studien berichtet. So zeigten in einer Studie von Schlösser et al. sowohl gesunde Kontrollprobanden als auch Patienten mit Schizophrenie Aktivierungen eines frontoparietooccipitalen Netzwerks mit zusätzlicher Aktivierung vorwiegend in dorsolateral präfrontalen Arealen bei gesunden Kontrollprobanden (Schlösser et al., 2008).

Neben den eindeutig belegten präfrontalen Regionen im Zusammenhang mit Arbeitsgedächtnisleistungen scheinen auch Strukturen der Basalganglien in kognitive Prozesse, wie dem Arbeitsgedächtnis (unabhängig von motorischen und sensorischen Operationen), involviert zu sein (Chang, Crottaz-Herbette, & Menon, 2007). So zeigten sich in vorangegangenen Studien Aktivierungen im Nucleus caudatus, dem Putamen und dem Globus pallidus während des Enkodierungsprozesses (Cairo, Liddle, Woodward, & Ngan, 2004; Chang et al., 2007).

Bisher liegen ausschließlich Studien vor, welche die relative Spezifität von Aktivierungsunterschieden während der Enkodierungsphase einer Arbeitsgedächtnisaufgabe für Schizophrenie und bipolare Störung separat untersucht haben, jedoch finden sich bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Studien die dies im direkten Vergleich der beiden Störungsbilder betrachtet haben.

Unsere Befunde für die Enkodierungsphase sind für die Gruppe der Patienten mit bipolar I Erkrankung konsistent mit den in einer Studie von Lagopoulos et al. gezeigten Aktivierungen. Dort fanden sich ebenso Aktivierungen im Gyrus temporalis medius linksseitig, im Gyrus frontalis medius linksseitig und in Teilen des Nucleus caudatus rechtsseitig bei Patienten mit bipolar I Erkrankung während der Enkodierungsphase (Lagopoulos et al., 2007). Derzeit liegen lediglich zwei Studien vor, welche die einzelnen Subprozesse bei Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden unter

Verwendung eines Sternberg Paradigmas untersuchten (Lagopoulos et al., 2007; McKenna et al., 2014). Dabei zeigten sich in der Studie von Lagopoulos et al. stärkere Aktivierungen der gesunden Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung während des Enkodierens im Gyrus frontalis inferior rechtsseitig (Lagopoulos et al., 2007). Dieses Ergebnis konnten wir in der vorliegenden Studie nicht replizieren. In der Studie von McKenna et al. fanden sich während der Enkodierungsphase Hypoaktivierungen in der Gruppe der Patienten mit bipolar I Erkrankung im medialen PFC bilateral, Gyrus frontalis medius rechtsseitig, Gyrus frontalis inferior, DLPFC, Putamen bilateral, Caudatum sowie im Thalamus unabhängig vom Umfang des zu enkodierenden Materials (McKenna et al., 2014). Im Gegensatz hierzu zeigten sich in der vorliegenden Studie bilaterale Hypoaktivierungen bei Patienten mit bipolar I Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nicht in präfrontalen Arealen sondern lediglich in Bereichen des Cerebellums, Gyrus angularis und inferioren Parietallappen, Precuneus sowie Gyrus temporalis. Ebenso zeigten sich Minderaktivierungen im anterioren Gyrus cinguli rechtsseitig.

Die gezeigten Hypoaktivierungen im DLPFC, VLPFC und ACC (jeweils bilateral) der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden sind konsistent mit den in einer Studie von Schlösser et al. dargelegten Resultaten bei Patienten mit Schizophrenie (Schlösser et al., 2008). Hier ergaben sich unter Verwendung des gleichen Paradigmas wie in der vorliegenden Untersuchung im direkten Gruppenvergleich Hypoaktivierungen der Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden vorwiegend im Gyrus frontalis superior rechtsseitig, Gyrus frontalis inferior rechtsseitig sowie dem anterioren Gyrus cinguli. Bisherige Befunde deuten auf die Beteiligung dieser Strukturen an einem für Enkodierungsprozesse verantwortlichem Netzwerk bei gesunden Personen hin (Woodward et al., 2006).

Andere Studien wie etwa die von Cairo et al. zeigten im Kontrast zu den vorliegenden Ergebnissen eine gesteigerte Aktivierung der Patienten mit Schizophrenie beim Enkodieren von Stimulusmaterial bei niedrigerem Schwierigkeitsgrad. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die unterschiedliche

Aufgabenschwierigkeit zwischen der vorliegenden Studie und jener von Cairo et al.. Während in der vorliegenden Studie die zu enkodierenden Stimuli für 2,5 Sekunden dargeboten wurden, waren es in der Studie von Cairo et al. 4 Sekunden (Cairo et al., 2006; Schlösser et al., 2008).

Bei Patienten mit Schizophrenie konnte eine jüngste Studie ebenfalls ein Aktivierungsdefizit während der Enkodierungsphase im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden im linken VLPFC und linken inferioren Parietallappen zeigen (Bittner et al., (in press)). Somit zeigten sich zwar leichte Diskrepanzen bezüglich der Lokalisation im PFC, jedoch eine Übereinstimmung in einer der in den Hypothesen erwähnten Kernregionen.

In einer kombinierten fMRT-DTI Studie (DTI; diffusion tensor imaging) konnten Schlösser et al. Veränderungen der weißen Substanz bei Patienten mit Schizophrenie in frontalen Regionen sowie verringerter Aktivierung in vornehmlich präfrontalen Regionen zeigen. Diese Ergebnisse implizieren strukturelle Defizite als potentielle Grundlage für die verringerte funktionelle Aktivierung in diesen Hirnarealen (Schlösser et al., 2007).

Bereits Schlösser et al. wiesen darauf hin, dass mehrere Vorarbeiten eine Beziehung des Gyrus frontalis inferior zu effizienter Enkodierung in verbalen wie auch nonverbalen Aufgaben nahelegen (siehe Übersicht in (Schlösser et al., 2008)). In ihrer Studie vermuteten die Autoren einen Zusammenhang zwischen verminderter inferior frontaler Aktivierung rechtsseitig und den signifikanten Einschränkungen in der Performance bei Patienten mit Schizophrenie, welche als eingeschränkte Effizienz während des Enkodierens interpretiert wurden (Schlösser et al., 2008). Diese Hypoaktivierungen zeigten sich interessanterweise auch, wenn lediglich die korrekt beantworteten Trials in die Berechnungen einbezogen wurden. Dies legt nahe, dass sich die Enkodierungsdefizite auch während der Trials manifestieren, die später richtig erinnert wurden und dass die Aktivierungsdefizite unabhängig von der Qualität der Leistung bestehen. Möglicherweise sind Enkodierungsdefizite als stabiles und psychopathologisch signifikantes Charakteristikum der Störung zu betrachten. Die in der vorliegenden Studie gezeigten Hypoaktivierungen der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden

spiegeln sich unter Umständen in der schlechteren Leistung auf Verhaltensebene wider und sind möglicherweise auf das Fehlen einer geeigneten Memorierungsstrategie oder einem Defizit im richtigen Enkodieren von verbalen Stimuli zurückzuführen und deuten auf eine Dysfunktion bereits auf frühen Verarbeitungsstufen hin. Eine weitere Erklärung für Defizite während des Enkodierungsprozesses könnte das Unvermögen schizophrener Erkrankter sein, aufmerksamkeitsbezogene Ressourcen zu aktivieren, wenn neuartige Informationen dargeboten werden und die Aktivität jener Hirnregionen zu unterdrücken, welche die Bildung einer Gedächtnisspur stören (Anticevic, Repovs, & Barch, 2013).

#### **4.2.3 Delayphase**

Die Delayphase beschreibt jenen zeitlichen Abschnitt der Arbeitsgedächtnisaufgabe, in welchem die zuvor präsentierten und von der Versuchsperson enkodierten Informationen im Arbeitsgedächtnis zu behalten oder zusätzlich umzustrukturieren sind. Zahlreiche Experimente am Menschen und an Primaten deuten darauf hin, dass diese Fähigkeit wesentlich auf der Funktion präfrontaler corticaler Areale beruht. In früheren Experimenten zu „delayed match-to-sample“ Aufgaben bei Affen konnte gezeigt werden, dass während der Delayphase bestimmte präfrontale Neurone eine fortwährende Aktivität zeigen, was als mögliches neuronales Korrelat der Erinnerungsleistung während dieses Aufgabenabschnittes gesehen wurde (Goldman-Rakic, 1996a). In erweiterten neuronalen Netzwerkmodellen wurde bei ähnlichen sensomotorischen Aufgaben bei Primatenaffen die Interaktion von präfrontalen und parietalen Aktivierungen als Korrelat für die Persistenz des Gedächtnisinhaltes gesehen (Barash, 2003). Neuere Modelle des Arbeitsgedächtnisses, die auf fMRT-Studien beim Menschen basieren, betonen jedoch ebenso die Interaktion sensorischer Cortices und lateraler präfrontaler Cortexareale (Sreenivasan, Curtis, & D'Esposito, 2014), sowie die Rolle des Hippocampus in der ‚periodischen Reaktivierung interner Gedächtnisrepräsentationen des Arbeitsgedächtnisses‘ (Poch & Campo, 2012). Da die Pathophysiologie der Schizophrenie, auch in Abgrenzung zur bipolaren

Störung, mit präfrontalen und hippocampalen Arealen in Verbindung gebracht wird, lag der aus der Hypothese abgeleitete Fokus der Tests zur Delayphase somit auf diesen beiden Gebieten.

Unsere Ergebnisse für die Delayphase zeigten für alle drei Experimentalgruppen Aktivierungen in mehreren präfrontalen Arealen, insbesondere im bilateralen DLPFC sowie VLPFC, ferner auch im Hippocampus bzw. den parahippocampalen Cortices. In Lokalisation bzw. Verteilung stimmen die von uns gezeigten Aktivierungen weitgehend mit jenen Aktivierungen früherer Studien überein, welche ähnliche Aufgaben benutzt haben (D'Esposito et al., 2000). Die vorliegenden Ergebnisse sind zudem weitgehend konsistent mit den Befunden früherer Untersuchungen, welche neben einer lateral präfrontalen (Gyrus frontalis medius und inferior, bilateral), medial temporalen und anterior cingulär corticalen Aktivierung während der Delayphase auch eine Zunahme der Delay-bezogenen Aktivität mit ansteigender Dauer der Delayphase im medialen Temporallappen zeigen (Picchioni et al., 2007).

Die Gruppenunterschiede zwischen den beiden Patientengruppen und den gesunden Kontrollprobanden wiesen dabei stärkere Differenzen (bei Betrachtung der Größe/Ausdehnung der Cluster) zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden auf, als im Vergleich zwischen Patienten mit bipolar I Erkrankung und gesunden Kontrollprobanden. Ein Aktivierungsdefizit in präfrontalen Arealen konnte für beide Patientengruppen bestätigt werden. Darüber hinaus waren zudem Minderaktivierungen im Hippocampus bzw. Gyrus parahippocampalis der beiden Patientengruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zu verzeichnen.

Die Analyse der Delayphase zeigt somit zwei wichtige Aspekte, die sich auf die Rolle des präfrontalen Cortex bzw. des medialen Temporallappen beziehen (insbesondere des Hippocampus und Gyrus parahippocampalis):

Erstens stützt das in der vorliegenden Studie gezeigte präfrontale Aktivierungsdefizit die Hypothese, dass das Funktionsdefizit der Patienten in dieser Phase mit präfrontalen Alterationen einhergeht. Dies ist zwar im Einklang mit zahlreichen neurophysiologischen Hypothesen, insbesondere denen, die

auf den Befunden von Goldman-Rakic und Mitarbeitern bei Primaten aufbauen und in der persistierenden Aktivität bestimmter lateral-präfrontaler Neurone das Korrelat der eigentlichen Arbeitsgedächtnisaktivität sehen (Goldman-Rakic, 1996a), andererseits zeigen jedoch unsere oben diskutierten Befunde, dass bereits in der Enkodierungsphase präfrontale Aktivierungsdefizite zumindest bei Patienten mit Schizophrenie vorliegen, was auch konsistent mit der umfangreichen neuropsychologischen Literatur ist, die das Arbeitsgedächtnisdefizit als unabhängig von der Dauer der Delayphase beschreibt (J. Lee & Park, 2005) sowie mit neueren fMRT-Studien zur Enkodierungsphase bei Schizophrenie sind (Bittner et al., (in press)). Die Aktivierungsdefizite im Thalamus sind somit auch in Zusammenhang mit der Aktivierung präfrontaler Regionen zu sehen, welche in thalamocorticalen Systemen organisiert sind, bei Schizophrenie jedoch teils inkonsistente Aktivierungsdefizite zeigten (Andrews, Wang, Csernansky, Gado, & Barch, 2006; MacDonald, Thermenos, Barch, & Seidman, 2009).

Eine mögliche Interpretation der von uns gezeigten Befunde zur Delayphase (unter Berücksichtigung der Enkodierungsbefunde) wäre somit, dass bei Patienten mit Schizophrenie ein etwas stärker ausgeprägtes präfrontales Defizit als bei Patienten mit bipolar I Erkrankung besteht. Bei der vorliegenden Stichprobe lässt sich dies letztlich jedoch nicht sichern, da der direkte Kontrast zwischen den Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede aufzeigen konnte. Methodenkritisch ist an dieser Stelle anzumerken, dass die vorherige Aktivierung (in der Enkodierungsphase) eines Cortexareals in der Delayphase wegen eines möglichen Deckeneffektes zu einer nur relativ geringen weiteren Signalsteigerung führt und dadurch möglicherweise die Sensitivität für den Kontrast der Delayphase beeinflusst wird, womit subtilere Unterschiede zwischen den Gruppen maskiert werden.

Der zweite wichtige Aspekt ist die Minderaktivierung hippocampaler bzw. parahippocampaler Cortices. Dies ist von besonderem Interesse, da mediale temporale Aktivierungen auch mit der Dauer der Delayphase in Verbindung gebracht wurden, was eine aktive Rolle dieser Strukturen in der Aufrechterhaltung des Stimulusmaterials nahelegt (Picchioni et al., 2007). Für



die Delayphase zeigen die Befunde der vorliegenden Untersuchung ein medial temporales Aktivierungsdefizit beider Patientengruppen, wobei beide Patientengruppen Aktivierungsdefizite im Hippocampus zeigten. Diese fanden sich bei Patienten mit Schizophrenie beidseitig, bei bipolarer Störung lediglich linksseitig. Darüber hinaus zeigten sich Aktivierungsdefizite bei Patienten mit bipolar I Erkrankung im Gyrus parahippocampalis linksseitig.

Neben den erwähnten Studien bei Schizophrenie liegen nur aus zwei Studien Befunde zur Aktivitätsunterschieden während der Delayphase bei bipolarer affektiver Störung vor. McKenna et al. zeigten im Vergleich von 23 Patienten mit bipolar I Erkrankung und 23 gesunden Kontrollprobanden eine - im Vergleich zur vorliegenden Studie - Umkehr des Aktivierungsmusters während einer 8-16 Sekunden langen Delayphase (mit unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad im Sinne des zu behaltenden Stimulusmaterials) und höheren Aktivierungen der Patienten im Precuneus (beidseits) und rechten mittleren occipitalen/temporalen sowie postcentralen Cortices, nicht jedoch im präfrontalen Cortex oder Hippocampus (McKenna et al., 2014). Im Unterschied zur vorliegenden Studie war diese Untersuchung jedoch auf eine Modulation der Schwierigkeit durch unterschiedlich lange Buchstabenketten bzw. Pseudowörter gerichtet; auch war die Delayphase mit 8-16 Sekunden teils deutlich länger als in unserer Studie, während die Enkodierungsphase mit 3 Sekunden vergleichbar war. Die Studienkohorten waren klinisch psychopathologisch ähnlich, insbesondere in Hinblick auf die Euthymie-Kriterien, jedoch war die Erkrankungsdauer mit durchschnittlich 26,53 Jahren im Vergleich zu 8,69 Jahren in unserer Studie deutlich höher. In einer kleineren Studie analysierten Lagopoulos et al. die Aktivität während der Delayphase eines Sternberg Paradigmas bei 10 Patientinnen mit bipolar I Erkrankung (mit den unserer Kohorte vergleichbaren klinischen Charakteristika, ebenso hinsichtlich der Erkrankungsdauer) und 10 gesunden weiblichen Kontrollprobanden, wobei hier die Delayphase mit 4 Sekunden der unserer noch vergleichbar war (Lagopoulos et al., 2007). Hierbei zeigten sich stärkere Aktivierungen bei gesunden Kontrollprobanden im rechten Gyrus parahippocampalis und rechten Sulcus intraparietalis sowie im rechten Gyrus

frontalis inferior und medialis, wobei die Patienten zudem eine lokal höhere Aktivierung im Gyrus frontalis medius rechtsseitig zeigten.

Die Befunde zu hippocampalen Aktivierungsdefiziten, insbesondere bei Patienten mit bipolar I Erkrankung, können in der vorliegenden Studie mit der Delayphase in Verbindung gebracht werden. Dies ist nicht nur von Interesse in Hinblick auf die zentrale Rolle dieser Struktur(en) für die Pathophysiologie beider Störungen. Es zeigt auch, dass der Hippocampus offenbar auch für die Aufrechterhaltung von kurzzeitig zu memorierendem Material bedeutsam ist, eine Dysfunktion somit zu einem abgrenzbaren kognitiven Defizit beitragen kann. Unklar bleibt jedoch, ob die (para)hippocampalen Aktivitätsdefizite state oder trait Charakter haben, d.h. eher die genetische Prädisposition widerspiegeln oder auf Mechanismen beruhen, die sich nach dem Beginn der (jeweiligen) Störung entwickeln.

#### **4.2.4 Alphabetisieren > Reihenfolge**

Der Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge vergleicht die Trials, bei denen die Probanden die Stimuli nur im Gedächtnis aufrecht erhalten, mit jenen Trials, in welchen das Stimulusmaterial durch alphabetisch neu sortiert wird. Dieser subtraktive Ansatz stellt somit einen zusätzlichen Aspekt der Auswertung dar, welcher die zusätzlichen kognitiven Ressourcen der exekutiven Komponente der mentalen Manipulation isoliert. Somit soll in diesem Kontrast analysiert werden, welche präfrontalen Strukturen mit dieser Komponente assoziiert sind und ob diese bei den hier untersuchten Patientengruppen verändert sind.

Vorarbeiten bei gesunden Probanden legen dabei nahe, dass insbesondere höhere Aktivierungen bei Alphabetisieren im (rechten) DLPFC dieser Funktion zugeordnet werden können, wobei aber auch weitere Strukturen außerhalb des PFC ein ähnliches Aktivierungsverhalten nachwiesen (Schlösser et al., 2008).

Unsere Befunde zeigen für den Kontrast Alphabetisieren > Reihenfolge die Aktivierung eines ausgedehnten Netzwerkes in frontalen, parietalen, temporalen und cerebellären Regionen im Vergleich der Manipulationskomponente und des reinen Aufrechterhaltens von verbalem Stimulusmaterial, was insgesamt weitestgehend konsistent mit den in der

Literatur gezeigten Aktivierungen ist. So zeigten Chang et al. unter Verwendung des Sternberg Paradigmas in einem Vergleich zwischen hohem und niedrigem Schwierigkeitsgrad ebenso Aktivierungen im DLPFC, VLPFC, prä-supplementär-motorischen Cortex, Gyrus fusiformis/Gyrus temporalis inferior, anterioren cingulären Cortex, posterior parietalen Cortex und der Basalganglien (Chang et al., 2007). Ähnliche Befunde fanden sich unter Verwendung des Sternberg Paradigmas mit verbalem Stimulusmaterial bei Altamura et al. mit Aktivierungen im DLPFC bilateral, VLPFC rechtsseitig, SMA linksseitig, prämotorischen Arealen sowie bilateralen posterior parietalen Arealen (Altamura et al., 2007).

Die in diesem Kontrast nachgewiesenen Mehraktivierungen im DLPFC bei gesunden Kontrollprobanden stützt die Ansicht, dass der DLPFC stärker in Manipulationsprozesse involviert ist, wohingegen der VLPFC bedeutsam für das Aufrechterhalten von Informationen im Arbeitsgedächtnis ist. Empirische Unterstützung dieser dorsalen/ventralen Organisation des menschlichen präfrontalen Cortex liefern unter anderem fMRT-Studien sowie Untersuchungen mittels Positronenemissionstomographie unter Verwendung räumlicher Arbeitsgedächtnisaufgaben (Chang et al., 2007; D'Esposito et al., 2000; A. M. Owen et al., 1999; M. Petrides, 2000; Ranganath, 2006). Diese hierarchische Organisation des präfrontalen Cortex konnten D'Esposito et al. ebenso unter Verwendung eines verbalen Sternberg Paradigmas zeigen (D'Esposito et al., 2000).

Bei Patienten mit Schizophrenie fanden wir in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich der Manipulationsbedingung zur reinen Aufrechterhaltung des Stimulusmaterials signifikant stärkere Aktivierungen im rechten DLPFC im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, ferner auch im Gyrus frontalis superior linksseitig (jedoch vorwiegend im medialen Anteil). Patienten mit bipolar I Erkrankung zeigten im rechten DLPFC ebenso höhere Aktivierungen als gesunden Kontrollprobanden, jedoch im linken Gyrus frontalis superior (medial) geringere Aktivierung als Patienten mit Schizophrenie. Somit weisen unsere Befunde auf ein unterschiedliches Antwortverhalten für den rechten DLPFC und den linken medialen Anteil des Gyrus frontalis superior hin.

Die Befunde stützen die Hypothese einer höheren Aktivierung bei Patienten mit Schizophrenie, wie sie aus den Vorbefunden abgeleitet wurde (Schlösser et al., 2008). Anders als bei den Aktivierungsdefiziten in den Kontrasten für den Haupteffekt bzw. der Enkodierungsphase zeigten dort die Patienten eine stärkere Aktivierung, was einerseits in Widerspruch zum klassischen Befund einer „Hypofrontalität“ bei Schizophrenie steht (Manoach, 2003), jedoch in Übereinstimmung mit zahlreichen neueren Befunden zu Arbeitsgedächtnis und corticalen Aktivierungen steht. Dabei zeigen sich in Bezug auf den Schwierigkeitsgrad von Arbeitsgedächtnisaufgaben divergierende Befunde. Während ein Teil der derzeit vorliegenden Studien Hypoaktivierungen im DLPFC von Patienten mit Schizophrenie bei Aufgaben mit höherem Schwierigkeitsgrad bzw. steigender Komplexität postuliert, zeigten sich in anderen Studien hingegen Hyperaktivierungen bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Hyperaktivierungen des DLPFC in Abhängigkeit von der Aufgabenschwierigkeit konnten in einer Studie von Manoach et al. gezeigt werden (Manoach et al., 1997). Hyperaktivierungen des DLPFC bei Patienten mit Schizophrenie im Kontext schlechterer Leistungen (geringere Antwortgenauigkeit, längere Reaktionszeiten) können möglicherweise mit einer funktionellen Ineffizienz erklärt werden. Danach müssen Patienten mit Schizophrenie größere corticale Ressourcen verwenden, um die gleiche Aufgabe zu bearbeiten (Manoach et al., 1999). Zudem scheinen auch jene Patienten mit Schizophrenie, die auf einem relativ hohem Level agieren, größere präfrontale Ressourcen bei geringerer Genauigkeit und höheren Schwierigkeitsgraden zu verwenden als gesunde Kontrollprobanden, was ebenso die Hypothese einer ineffizienten Aktivierung des DLPFC unterstützt (Callicott et al., 2000).

Ein Erklärungsmodell für Hypoaktivierungen bei höherer Aufgabenschwierigkeit stellt eine Linksverschiebung der „invertierten U-Funktion“ dar. Dieses besagt, dass Hirnaktivierungen parallel zu der Schwierigkeit von Aufgaben zunehmen, bis die individuelle Kapazität zur Handhabung des Materials überschritten wird. Danach nimmt die Aktivierung des DLPFC ab (Callicott et al., 1999; Goldberg et al., 1998). Aufgrund pathologischer Beeinträchtigungen ergeben sich bei

Patienten mit Schizophrenie Hyperaktivierungen bei leichten Aufgabenbedingungen und Hypoaktivierungen bei sehr schwierigen Aufgabenbedingungen (Callicott et al., 2003). Eine nach links verschobene Funktion der Aktivierung stellt ein ineffizientes Arbeitsgedächtnissystem dahingehend dar, als dass Patienten mit Schizophrenie größere Anstrengungen aufbringen müssen, um ihre Leistung bei steigender Schwierigkeit aufrechterhalten zu können, resultierend in einer Überschreitung der Kapazität bereits bei einer geringeren Aufgabenschwierigkeit. Diese Ineffizienz gegenüber steigender Aufgabenschwierigkeit beschränkt sich nicht nur auf den DLPFC, sondern wurde auch in rechten parietalen und linken cingulären Regionen gezeigt (Cairo et al., 2006; Callicott et al., 2000).

Das hier verwendete Sternberg Paradigma zielt in seinen zwei Varianten aber nicht auf eine parametrische Steigerung der Schwierigkeit der Aufgabe (z.B. durch Erhöhung der Anzahl des Stimulusmaterials, also z.B. vier oder fünf Buchstaben vs. drei Buchstaben). Vielmehr soll durch das Alphabetisieren eine zusätzliche exekutive Komponente erfasst werden. Trotzdem erscheint das von Manoach dargestellte Modell auch für die Interpretation unserer Befunde anwendbar, wenn in beiden Fällen von einer höheren Komplexität der Aufgabe ausgegangen werden kann. Auch hier ist eher von nicht-linearen Zusammenhängen zwischen Komplexität (z.B. zusätzlicher Manipulation des Gedächtnisinhaltes) und präfrontalem Antwortverhalten auszugehen, womit bei Gruppenvergleichen bei bestimmten Komplexitätsstufen nicht mehr von einer durchgehend geringere Aktivierung bei Patienten auszugehen ist.

Unsere Befunde erlauben auch einen direkten Vergleich der präfrontalen Aktivierung Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Patienten mit bipolar I Erkrankung. Dabei scheint die Mehraktivierung im rechten DLPFC (im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden) ähnlich der schizophren erkrankter Patienten zu sein, zumal sich im direkten Vergleich der Patientengruppen hier keine Unterschiede ergaben. Bisher liegen keine vergleichbaren Befunde eines gestuften Sternberg Paradigmas bei bipolar erkrankten Patienten vor, jedoch wurden andere Arbeitsgedächtnisaufgaben wie das n-back Paradigma in mehreren Studien bei bipolar affektiv erkrankten Patienten untersucht. Eine

neuere Übersichtsarbeit kommt dabei zum Schluss, dass trotz gewisser Heterogenitäten der Ergebnisse bei einem Großteil der Studien eine gestörte Konnektivität präfrontaler Netzwerke und auch abweichende Aktivierungen in dorsolateralen und ventrolateralen präfrontalen Cortices gezeigt werden konnte. (Cremaschi et al., 2013).

Bei näherer Betrachtung zeigen sich jedoch höchst unterschiedliche Befunde hinsichtlich der Aktivierung im DLPFC und VLPFC, die zumindest teilweise auf die Nutzung unterschiedlicher Paradigmata zurückgeht. Beschränkt man die Betrachtung auf euthyme bipolar I Patienten, so zeigen einzelne Studien eine Minderaktivierung im Haupteffekt (z.B. in einer 2-back Aufgabe (Townsend et al., 2010)), jedoch sind am ehesten ältere Studien mit dem Vergleich von 0-back zu 2-back Aufgaben hinsichtlich des Hinzutretens exekutiver Komponenten vergleichbar, jedoch von unserer Sternberg Aufgabe dahingehend deutlich abweichend, dass bei den einfachen Varianten der n-back Aufgaben (z.B. 0-back) eine sehr geringe Arbeitsgedächtnisleistung gefordert wird und argumentiert werden kann, dass dies eher eine Aufmerksamkeits- oder Vigilanzleistung darstellt.

Für die präfrontalen Befunde kann also zusammengefasst werden, dass einerseits unsere Hypothese bestätigt werden konnte, und darüber hinaus dargestellt wurde, dass dieser Befund im Vergleich zu anderen Patienten mit einer psychotischen Störung (hier Patienten mit bipolar I Erkrankung) relativ spezifisch für an Schizophrenie erkrankte Patienten ist.

Über die Interpretation der präfrontalen Befunde hinaus ist jedoch auch zu diskutieren, dass sich in anderen corticalen Regionen vergleichbare Aktivierungsmuster finden.

Die hier gezeigten Hyperaktivierungen des Gyrus temporalis superior rechtsseitig und des Gyrus temporalis medius sowie inferior linksseitig der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden sind konsistent mit den Resultaten einer Studie von Kim et al. (M. A. Kim et al., 2010). Sie zeigten eine zusätzliche Aktivierung des Gyrus temporalis medius bei steigender Genauigkeit sowie einen Zusammenhang mit der Reaktionsgeschwindigkeit. Darüber hinaus wurden analoge Befunde zum

Gyrus temporalis medius bei der Aufrechterhaltung während phonologischer Arbeitsgedächtnisprozesse bei gesunden Personen berichtet (Strand, Forssberg, Klingberg, & Norrelgen, 2008). Strukturelle Veränderungen des Gyrus temporalis medius wurden bei chronischer Schizophrenie als auch bei deren Erstmanifestation gezeigt (M. A. Kim et al., 2010; Kuroki et al., 2006; Onitsuka et al., 2004). Personen mit Läsionen dieser Struktur zeigten in einer Studie Störungen im Sprachverständnis (Dronkers, Wilkins, Van Valin, Redfern, & Jaeger, 2004), was eine vermittelnde Rolle im verbalen Arbeitsgedächtnis vermuten lässt. Andere Studien wiederum zeigten im Gegensatz hierzu Hypoaktivierungen bei Patienten mit Schizophrenie (Koch et al., 2009). Hyperaktivierungen des Gyrus temporalis medius in der vorliegenden Studie könnten somit auf einen Kompensationsmechanismus hindeuten, unter größerer Anforderung einen ähnlich Grad der Genauigkeit zu erreichen (M. A. Kim et al., 2010). Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass diese Hirnregion nicht in unseren Hypothesen zu diesem Kontrast inbegriffen war, somit diese Resultate explorativen Charakter haben, und weiterer Replikation bedürfen.

Methodenkritisch ist anzumerken, dass der untersuchte Kontrast alle zeitlichen Phasen der Aufgabe beinhaltet. Aus unseren oben bereits dargestellten Befunden zu den unterschiedlichen zeitlichen Phasen (Enkodierung vs. Delay) ist aber ersichtlich, dass sich bei den Patienten die Aktivierungen zu bestimmten Zeitpunkten unterscheiden. Um dies bei der Untersuchung der exekutiven Komponente zu berücksichtigen, testeten wir die Delayphasen der beiden Schwierigkeitsstufen gegeneinander. Da die Unterschiede in der Instruktion erst nach der Enkodierungsphase eintreten, können wir davon ausgehen, dass sich Unterschiede zwischen den Bedingungen Alphabetisieren und Reihenfolge in der Delayphase zeigen.

#### **4.2.5 Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge**

Alle drei Experimentalgruppen zeigen im Vergleich zwischen reinem Aufrechterhalten und Manipulation selektiv für die Delayphase im DLPFC sowie VLPFC, im SMA, Arealen des temporalen, parietalen und occipitalen Cortex, Cerebellum, Thalamus sowie der Basalganglien und limbischen Strukturen

Aktivierungen. Diese sind weitestgehend in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Schlösser et al., die bei gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit Schizophrenie Aktivierungen eines frontoparietocerebellären Netzwerks gezeigt haben (Schlösser et al., 2008). Somit kann bei allen Gruppen davon ausgegangen werden, dass ein Delay-spezifischer Unterschied zwischen der reinen Aufrechterhaltung (Reihenfolge) und der Manipulation des Stimulusmaterials (Alphabetisieren) vorliegt. Dieser stellt sich jedoch zwischen den Gruppen in Größe und Verteilung der Cluster unterschiedlich dar. In einer fMRT-Studie unter Verwendung eines ähnlichen Sternberg Paradigmas mit zwei Varianten (Aufrechterhalten bzw. Manipulation) bei Verwendung eines Stimulussatzes von sechs Buchstaben und Abfrage eines einzelnen Buchstaben zeigten sich höhere Aktivierungen bei Manipulation u.a. in superioren Anteilen des DLPFC und im Striatum, im umgekehrten Kontrast in den mittleren und inferioren Anteilen des DLPFC bzw. VLPFC (Marvel & Desmond, 2010). Diese Studie unterscheidet sich dahingehend von der vorliegenden, dass das Stimulusmaterial mit sechs Buchstaben umfangreicher und die Manipulationskomponente nicht das alphabetische Sortieren sondern das alphabetische Weiterzählen (um zwei Buchstaben im Alphabet) umfasste. Zudem war die Delayphase im Vergleich mit 4-6 Sekunden kürzer als die in der vorliegenden Studie von 8 Sekunden.

Weder für die DLPFC- noch VLPFC-Regionen zeigten sich signifikante Unterschiede in den direkten Gruppenvergleichen. Lediglich in einem rechts medialen präfrontalen Cluster zeigten gesunde Kontrollprobanden jeweils im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie bzw. Patienten mit bipolar I Erkrankung stärkere Aktivierungen als die jeweilige Patientengruppe (welche sich untereinander nicht signifikant unterschieden). Somit konnten wir den Befund von Schlösser et al. bei Patienten mit Schizophrenie, die im VLPFC linksseitig eine größere Aktivierung als gesunde Kontrollprobanden zeigten, nicht replizieren (Schlösser et al., 2008).

In der Literatur liegen jedoch keine weiteren Daten für einen vergleichbaren Kontrast in einem ähnlichen Paradigma vor. Unser Negativbefund könnte möglicherweise durch eine mangelnde statistische Stärke bei begrenzter



Stichprobenzahl für diesen selektiven Kontrast bedingt sein. Wie bereits in der Diskussion des (allgemeinen) Delay-Kontrastes erwähnt, können zudem auch Deckeneffekte durch eine vorangehende Aktivierung in der Enkodierungsphase mögliche kleinere Unterschiede maskieren.

Zusammenfassend ergibt sich also aus diesen beiden Kontrasten ein allenfalls schwacher Hinweis darauf, dass Patienten mit Schizophrenie und teilweise auch Patienten mit bipolar I Erkrankung eine Mehraktivierung im DLPFC bei zusätzlicher exekutiver Aufgabenkomponente zeigen. Die methodischen Limitierungen erlauben jedoch keine weitergehende Interpretation des Befundes.

### 4.3 Einschränkungen und Ausblick

Methodenkritische Aspekte zu den einzelnen Bedingungen wurden bereits in der Diskussion erläutert. In diesem Abschnitt sollen zusätzlich einige allgemeine Limitierungen bezüglich des Studiendesigns und der verwendeten Methoden erörtert werden.

Die Stichprobengröße ist ein möglicher limitierender Faktor vieler fMRT-Studien, da bei begrenzten Kohorten die statistische Stärke nicht ausreichen könnte, um geringere Aktivierungsunterschiede in verschiedenen Kontrasten signifikant darzustellen. Da Aktivierungsstärken (sowohl die prozentuale Signaländerung als auch das räumliche Ausmaß einer Aktivierung) über unterschiedliche Paradigmata hinweg divergieren, ist die Berechnung einer minimalen Stichprobe a priori eingeschränkt. Für einfache Paradigmata wurde ermittelt, dass eine minimale Stichprobe von  $n=12$  geeignet ist, bei einem Schwellenwert von  $p=0,05$  eine 80%ige Stärke für die Detektion typischer Aktivierungen auf Einzelvoxel-Ebene zu erreichen (Desmond & Glover, 2002). Die in der vorliegenden Studie genutzten Stichproben zwischen  $n=16$  (bei Patienten mit bipolar I Erkrankung) bzw.  $n=32$  (bei Patienten mit Schizophrenie) und  $n=36$  (bei gesunden Kontrollprobanden) erscheinen somit geeignet, Aktivierungsmuster innerhalb der Gruppen mit guter Sensitivität darzustellen. Jedoch war die Gruppe der Patienten mit bipolar I Erkrankung mit  $n=16$  deutlich kleiner als die beiden anderen Experimentalgruppen, was einen möglichen Bias bedingen kann. Praktische Gründe für die geringe Rekrutierung dieser Kohorte waren die engen Einschlusskriterien, bei welchen auf eine euthyme Stimmungslage geachtet wurde, sodass zahlreiche potentielle Studienteilnehmer ausgeschlossen wurden bzw. nach Vollremission nicht mehr erreichbar waren. Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass die Hauptanalysen zu den Effekten der Diagnosegruppen aufgrund des potentiellen Einflusses der unterschiedlichen Stichprobengröße der einzelnen Experimentalgruppen auch mit einer angepassten Stichprobengröße von je  $n=16$  in allen drei Gruppen durchgeführt wurden, wobei die hohe Übereinstimmung der Aktivierungen zu den Ergebnissen der Analyse von 16 vs. 32 vs. 36 Probanden gegen einen Bias durch die kleinere Stichprobengröße der Patienten mit bipolar I

Erkrankung spricht. Für die Eingrenzung auf euthyme Patienten mit bipolar I Erkrankung spricht ferner, dass eine akute affektive Krankheitsepisode (z.B. eine manische oder depressive Episode) die Aktivierungsmuster deutlich verändert (Lim et al., 2013), sodass bei weniger strengen Einschlusskriterien ein zusätzlicher Einfluss durch konfundierende Variablen zu befürchten wäre.

In einem Ausblick auf zukünftige Studien wären Designs zu erwägen, wie sie kürzlich in strukturellen MRT-Studien benutzt wurden, wobei neben Patienten mit Schizophrenie bzw. bipolarer affektiver Störung auch Patienten mit schizoaffectiver Störung untersucht wurden (E. I. Ivleva et al., 2012). Ein solches Design steht dem Kontinuumsgedanken psychotischer Störungen nahe, es entspricht aber nicht der Zielstellung bzw. den Hypothesen dieser Arbeit, welche auf die Störungsspezifität der Aktivierungsmuster abzielt und mit der Gruppe der Patienten mit bipolar I Erkrankung eine psychiatrische Kontrollgruppe nutzt, welche im Vergleich zu Patienten mit Schizophrenie zwar ebenfalls episodisch psychotische Symptome zeigt, jedoch sonst einen anderen Krankheitsverlauf.

Anders als in einige früheren Studien, in welchen die Schwierigkeit der Arbeitsgedächtnisaufgabe moduliert wurde (z.B. 3 vs. 5 vs. 7 Wörter (Lagopoulos et al., 2007) beinhaltet das in der vorliegenden Studie verwendete Paradigma lediglich eine Schwierigkeitsstufe, wodurch keine Aussagen über mögliche Alterationen der Hirnaktivierung bei höherem Schwierigkeitsniveau bei den beiden Patientengruppen getroffen werden kann. Zwar ist mit den Varianten Alphabetisieren und Reihenfolge eine Modulation der Komplexität gegeben, jedoch richtet sich diese nicht auf eine parametrische Modulation der Schwierigkeit, vielmehr auf den qualitativen Effekt einer zusätzlichen mentalen Manipulation des Gedächtnisinhaltes (Schlösser et al., 2008). Die Wahl eines Paradigmas mit relativ niedrigem Schwierigkeitsniveau hat jedoch den Vorteil, dass dieses auch bei Patienten mit etwas stärkeren kognitiven Beeinträchtigungen einsetzbar ist. Zudem würde mit einer zusätzlichen Modulation der Schwierigkeit eine Zunahme der Anzahl der Items einhergehen und sich somit die Messdauer verlängern, was vor allem bei den Patientengruppen möglicherweise zu Ermüdung führen kann und es somit zu

einer zusätzlichen Beeinträchtigung des ohnehin bestehenden kognitive Defizits kommt. Wenngleich das in dieser Studie genutzte Paradigma keine Modulation der Schwierigkeit im Sinne einer Zunahme der zu verarbeitenden Items beinhaltet, so erlaubt es die Differenzierung der kognitiven Prozesse des reinen (einfacheren) Aufrechterhaltens von Stimulusmaterial von der zusätzlichen (komplexeren) Umstrukturierung der zu behaltenden Information.

Bei der Interpretation der Verhaltensdaten ist zu diskutieren, inwiefern die Umgebung des MR-Scanners mit der Leistung interferiert. Die in der Literatur berichteten Ergebnisse beziehen sich vorwiegend auf neuropsychologische Untersuchungen ohne parallele bildgebende Verfahren. Das laute Umgebungsgeräusch bei bildgebenden Verfahren könnte dabei einen Effekt haben, welcher die Vergleichbarkeit mit neuropsychologischen Studien erschwert. Dieses könnte sich auf die Patientengruppen, durch eine generell erhöhte Vulnerabilität, stärker auswirken als auf die gesunden Kontrollprobanden. Da sich Stress beeinträchtigend auf präfrontale Funktionen auswirkt und Patienten mit bipolar I Erkrankung sowie Schizophrenie per se Defizite in präfrontalen Regionen aufweisen, besteht die Möglichkeit, dass diese durch die zusätzliche Belastung verstärkt werden. Tatsächlich haben Studien bei Primaten gezeigt, dass laute Umgebungsgeräusche präfrontale Funktionen beeinträchtigen (Arnsten & Goldman-Rakic, 1998).

Die Wahl eines ereigniskorrelierten Designs gegenüber einem Blockdesign bietet den Vorteil, die einzelnen Verarbeitungsphasen selektiv zu betrachten. Auf Grund des zeitlichen Verlaufs der HDR ist es jedoch denkbar, dass es zu einer Überlappung der HDR aufeinanderfolgender Phasen kommt. So ist es möglich, dass die in der Phase des Enkodierens vorhandenen Aktivierungen jene Aktivierungen der darauffolgenden Delayphase überlappen und sich somit jene Aktivierungen, die bereits während des Enkodierens vorhanden waren, mit den Aktivierungen in der Delayphase aufsummieren und es somit zu einem Deckeneffekt kommt, wie bereits in der Diskussion der betreffenden Kontraste ausführlicher ausgeführt.

Die Verzögerung in der hämodynamischen Antwortfunktion (HDR) unterscheidet sich sowohl inter-individuell als auch intra-individuell über

unterschiedliche Hirnregionen und ist sensitiv gegenüber dem Gefäßdurchmesser, wobei bei größeren Gefäßen die Verzögerung länger ist (A. T. Lee, Glover, & Meyer, 1995; Rosen, Buckner, & Dale, 1998). Es wird angenommen, dass diese Heterogenität, sowohl zwischen als auch innerhalb funktioneller Netzwerke, unabhängig von der zugrunde liegenden neuronalen Funktion ist und zu Variationen von  $\pm 2$  Sekunden innerhalb und über Hirnregionen führen kann (Bellgowan, Saad, & Bandettini, 2003).

Schließlich ist auch die pharmakologische Behandlung der Patientengruppen ein möglicher Einflussfaktor. Solche Effekte sind einerseits auf der Ebene der Rezeptorbindung, zum anderen auf der Ebene klinisch resultierender Beeinträchtigungen zu diskutieren. Die Hauptwirkung bei Antipsychotika wird durch eine postsynaptische Dopamin-D2-Rezeptor-Blockade vermittelt. Die dopaminerge Neurotransmission ist zum auch bei Arbeitsgedächtnisfunktionen von großer Wichtigkeit (Tanaka, 2006). Antipsychotika führen ferner teilweise zu einer Sedierung, welche mit einer Beeinträchtigung von Konzentration und anderen kognitiven Effekten einhergehen kann. Dieser Effekt ist meist jedoch nicht dopaminerg vermittelt, sondern häufig cholinerg oder durch die Wirkung an anderen Rezeptorsystemen (Arnsten & Jin, 2014; Störmer, Passow, Biesenack, & Li, 2012).

Somit könnte angenommen werden, dass eine Untersuchung in unmediziertem Zustand vorteilhafter sein könnte, um obige unerwünschte Effekte auszuschließen. Hiergegen sprachen u.a. auch ethische Aspekte, da ein Absetzen der (antipsychotischen) Medikation über einen ausreichend langen Zeitraum hätte erfolgen müssen (z.B. vier bis fünf Halbwertszeiten der jeweiligen Medikamente) und dies die Remission der Patienten hätte beeinträchtigen können. Gleiches gilt für die Rezidivprophylaxe bei der bipolaren Störung. Insgesamt sind Untersuchungen an unmedizierten Patienten mit psychotischen bzw. affektiven Störungen deutlich seltener und resultieren selbst bei höherem Aufwand in geringeren Fallzahlen für die zu untersuchenden Kohorten.

Eine Schwierigkeit in der Beurteilung der Medikation, insbesondere der Antipsychotika, im Zusammenhang mit den fMRT-Ergebnissen, ist die

Heterogenität dieser Medikamentengruppe bezüglich der Rezeptorprofile. Wirken einige Medikamente, z.B. Amisulprid, nur auf wenige Rezeptoren (hier vorwiegend auf Dopamin-D2- und Dopamin-D3-Rezeptoren, geringer auf 5HT-7-Rezeptoren (Natesan, Reckless, Barlow, Nobrega, & Kapur, 2008; Perrault, Depoortere, Morel, Sanger, & Scatton, 1997; Scatton et al., 1997)) und sind wenig sedierend, so wirken anderen Substanzen wie Olanzapin und insbesondere Clozapin auf zahlreiche anderen nicht-dopaminerge Systeme, die auch zu klinisch sichtbaren kognitiven Beeinträchtigungen (z.B. bei höherer Dosierung in der Akutphase) führen können (Seppälä et al., 2014). Die unterschiedlichen Rezeptorprofile machen auch die Verwendung unidimensionaler Äquivalenz-Marker schwierig. Waren bei klinischen Studien häufig Chlorpromazin-Äquivalente (CPZ) als Marker der neuroleptischen Potenz im Einsatz, so bezog sich dies häufig auf Antipsychotika der ersten Generation, während Antipsychotika der zweiten Generation häufig breitere Rezeptorprofile zeigen. Dies spricht gegen die Verwendung des CPZ-Äquivalents als Korrekturfaktor oder Kovariate.

Es finden sich nur wenige Studien, welche in einem longitudinalen Design den Effekt eines Antipsychotikums auf die Aktivierung bei einer kognitiven Aufgabe untersucht haben. So zeigt sich ein Einfluss von Aripiprazol, Quetiapin und Risperidon auf das BOLD-Signal in frontalen Hirnregionen, wobei sich für Risperidon unterschiedliche Befunde für weitere Hirnregionen ergaben. Für Quetiapin zeigten sich hierbei Änderungen im BOLD-Signal in extrastriären visuellen Arealen, wohingegen unter der Behandlung mit Risperidon Änderungen im SMA zu finden waren. Somit zeigt sich, dass vermutlich kein gemeinsamer zugrundeliegenden Mechanismus von Neuroleptika vorliegt, der das BOLD-Signal in einer systematischen Weise in allen Hirnregionen in die gleiche Richtung beeinflusst (Roder, Dieleman, van der Veen, & Linden, 2013; Roder, Hoogendam, & van der Veen, 2010).

## 5. Zusammenfassung

Arbeitsgedächtnisdefizite sind ein möglicher Endophänotyp der Schizophrenie und gehen mit Aktivierungsdefiziten in präfrontalen Arealen einher. Aus bisherigen Untersuchungen ist jedoch unklar, ob diese regional umschriebenen Aktivierungsdefizite spezifisch für die Schizophrenie sind oder auch bei anderen psychotischen Störungen, die mit Arbeitsgedächtnisdefiziten einhergehen, ähnlich auftreten. So zeigen bisherige Untersuchungen Arbeitsgedächtnisdefizite auch bei bipolar affektiven Störungen, wenngleich das Defizit bei Patienten mit Schizophrenie stärker ausgeprägt zu sein scheint. Zusätzlich zeigen Vorbefunde, dass bei Schizophrenie sowohl bei Aufgaben, die ein reines Aufrechterhalten der Informationen als auch bei Aufgaben, die eine Umstrukturierung bzw. Manipulation der Informationen verlangen, verminderte dorsolateral präfrontale Aktivierungen nachweisbar sind, wohingegen bei Patienten mit bipolar affektiver Erkrankung ein selektives Defizit dahingehend vorliegt, als dass sich dieses bei zunehmendem Schwierigkeitsgrad der Aufgaben manifestiert.

In der vorliegenden Studie wurde die Hypothese geprüft, dass sich Patienten mit Schizophrenie, Patienten mit bipolarer affektiver Störung (und früheren psychotischen Symptomen), sowie gesunde Kontrollprobanden hinsichtlich cerebraler Aktivierungen während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe in Regionen eines Netzwerkes unterscheiden, welches den dorsolateralen präfrontalen, ventrolateralen präfrontalen und anterior cingulären Cortex, sowie den Hippocampus und Thalamus umfasst. Dabei sollten auch die Hypothesen einer örtlichen Dissoziation (stärkere Aktivierungsdefizite bei Schizophrenie in präfrontalen corticalen Regionen) und zeitlichen Dissoziation (stärkere Aktivierungsdefizite Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu den anderen Experimentalgruppen bereits während der Enkodierungsphase) geprüft werden. Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) wurde die Hirnaktivierung während eines Sternberg Paradigmas bei 32 Patienten mit Schizophrenie (in Remission), 16 Patienten mit bipolar I Erkrankung (euthym, mit früheren psychotischen Symptomen) und 36 gesunden Kontrollprobanden (ohne psychiatrische Erkrankungen und ohne erstgradig Verwandte mit

psychotischen oder affektiven Störungen) untersucht. Das verwendete Sternberg Paradigma, bei welchem drei Buchstaben visuell dargeboten wurden und eine Delayphase von 8 Sekunden folgte, beinhaltete dabei sowohl Trials mit einer reinen Erinnerungskomponente (Reihenfolge) als auch Trials mit einer mentalen Manipulation (Alphabetisieren). Die Auswertung erfolgte mittels Statistical Parametric Mapping (SPM) Software, einschließlich einer Bewegungskorrektur, Normalisierung und Glättung. Als Kontraste wurden neben dem Haupteffekt (Aktivierung unabhängig von Trial-Art) auch die Reihenfolge-Trials mit den Alphabetisieren-Trials kontrastiert, ferner wurden zwei zeitliche Abschnitte der Aufgabe (Enkodieren und Delayphase) in einer separaten Analyse getrennt mit der hämodynamischen Antwortfunktionen modelliert.

Für die statistische Analyse wurden mittels eines allgemeinen linearen Modells zunächst der Effekt des Faktors Gruppe für die Kontraste Haupteffekt, Enkodieren, Delayphase, Alphabetisieren versus Reihenfolge, sowie spezifisch die Delayphase für Alphabetisieren versus Reihenfolge berechnet.

Daraufhin erfolgten Gruppenvergleiche zwischen jeweils zwei der untersuchten Kohorten für die jeweiligen Kontraste.

Beide Patientengruppen zeigten in der Analyse der Verhaltensdaten Leistungseinbußen, insbesondere in der Anzahl richtiger Antworten bei den Alphabetisieren-Trials.

In der fMRT-Analyse zeigten sowohl der Hauptfaktor Gruppe als auch der Hauptfaktor Verarbeitungsphase starke Effekte in weiten Gebieten des frontalen, temporalen, parietalen und occipitalen Cortex, sowie Thalamus und Cerebellum ( $p < 0,05$ ; FDR-adjustiert für multiple Vergleiche).

Die paarweisen Gruppenvergleiche ( $p < 0,001$ ; unkorrigiert) bestätigten die Hypothese einer dorsolateral und ventrolateral präfrontalen Minderaktivierung bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu beiden anderen Kohorten, ferner auch im linken Hippocampus (bei beiden Patientengruppen), während die Patienten mit bipolarer affektiver Störung zusätzlich anterior cinguläre Aktivierungsdefizite (im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden) zeigten. Während der Delayphase der Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigten beide



Patientengruppen hippocampale bzw. parahippocampale sowie thalamische Aktivierungsdefizite (jeweils im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden), wobei diese bei Patienten mit Schizophrenie stärker bzw. räumlich ausgedehnter waren. Die Analyse differentieller Aktivierungen (Manipulation versus Aufrechterhalten) während der Delayphase zeigte einen signifikanten Gruppeneffekt im Nucleus caudatus, wobei beide Patientengruppen hier geringere Aktivierungen als gesunde Kontrollprobanden zeigten.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Schizophrenie stärkere dorsolateral präfrontale Aktivierungsdefizite zeigen (sowohl im Vergleich zu bipolar affektiven Patienten als auch Kontrollprobanden), wobei phasenspezifisch während der Delayphase zudem medial temporale Auffälligkeiten bei beiden Patientengruppen auftreten. Das präfrontale Aktivierungsdefizit scheint für Schizophrenie relativ spezifisch zu sein bzw. ist bei Patienten mit bipolar I Erkrankung in euthymer Stimmungslage nicht sicher nachweisbar. Die Analyse der Verarbeitungsphase zeigt zudem, dass kognitive Defizite bei Patienten mit Schizophrenie vor allem mit (präfrontalen) Minderaktivierungen in der Enkodierungsphase, und weniger der Delayphase, einhergeht. Während der Delayphase scheinen sich eher hippocampale Aktivierungsdefizite abzuzeichnen. Kritisch zu diskutieren sind die engen Einschlusskriterien der Studie, welche einerseits den Effekt affektiver Episoden minimieren, jedoch auch die Anzahl einzuschließender Teilnehmer limitieren, sowie mögliche Medikamenteneffekte, insbesondere antipsychotischer Pharmaka.

Die vorliegende Studie zeigt somit die neuronalen Mechanismen von Arbeitsgedächtnisdefiziten bei Schizophrenie auch im direkten Vergleich zu einer psychiatrischen Kontrollgruppe auf, wobei ähnlichen hippocampalen Aktivierungsdefiziten divergierende dorsolateral/ventrolateral präfrontale Aktivierungsdefizite gegenüberstehen.

## Literatur

- Abrams, R., & Taylor, M. A. (1981). Importance of schizophrenic symptoms in the diagnosis of mania. *Am J Psychiatry*, *138*(5), 658-661.
- Adler, C. M., Holland, S. K., Schmithorst, V., Tuchfarber, M. J., & Strakowski, S. M. (2004). Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord*, *6*(6), 540-549.
- Albus, M., Hubmann, W., Wahlheim, C., Sobizack, N., Franz, U., & Mohr, F. (1996). Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*, *94*(2), 87-93.
- Alda, M., & Yatham, L. N. (2009). Is monotherapy as good as polypharmacy in long-term treatment of bipolar disorder? *Can J Psychiatry*, *54*(11), 719-725.
- Altamura, M., Elvevag, B., Blasi, G., Bertolino, A., Callicott, J. H., Weinberger, D. R., et al. (2007). Dissociating the effects of Sternberg working memory demands in prefrontal cortex. *Psychiatry Res*, *154*(2), 103-114.
- Altshuler, L. L., Ventura, J., van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C., & Mintz, J. (2004). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry*, *56*(8), 560-569.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2013). *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*: bookpointUS.
- an der Heiden, W., & Häfner, H. (2000). The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *250*(6), 292-303.
- Ancin, I., Cabranes, J. A., Santos, J. L., Sanchez-Morla, E., & Barabash, A. (2013). Executive deficits: A continuum schizophrenia-bipolar disorder or specific to schizophrenia? *J Psychiatr Res*.
- Andreasen, N. C. (1983). Scale for the assessment of negative symptoms. *University of Iowa, Iowa City*.
- Andreasen, N. C. (1984). Scale for the assessment of positive symptoms. *Iowa City: University of Iowa*.
- Andrews, J., Wang, L., Csernansky, J. G., Gado, M. H., & Barch, D. M. (2006). Abnormalities of thalamic activation and cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *163*(3), 463-469.
- Angst, J. (1998). The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*, *50*(2-3), 143-151.
- Anticevic, A., Repovs, G., & Barch, D. M. (2013). Working memory encoding and maintenance deficits in schizophrenia: neural evidence for activation and deactivation abnormalities. *Schizophr Bull*, *39*(1), 168-178.
- Arnsten, A. F., & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry*, *55*(4), 362-368.

- Arnsten, A. F., & Jin, L. E. (2014). Molecular influences on working memory circuits in dorsolateral prefrontal cortex. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 122, 211-231.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*, 38(6), 771-785.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2011). A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 123(3), 190-205.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: a proposed system and its control processes. In K. W. Spence & J. T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation. Advances in research and theory* (pp. 89-195). New York: Academic Press.
- Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., Schumacher, E. H., Koeppel, R. A., & Katz, S. (1996). Dissociation of Storage and Rehearsal in Verbal Working Memory: Evidence from Positron Emission Tomography. *Psychological Science*, 7(1), 25-31.
- Baddeley, A. (1996). Exploring the central executive. *Q J Exp Psychol*, 49A, 5-28.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4(11), 417-423.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation*. New York: Academic Press.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Hennen, J. (2003). Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord*, 5(3), 169-179.
- Barash, S. (2003). Paradoxical activities: insight into the relationship of parietal and prefrontal cortices. *Trends Neurosci*, 26(11), 582-589.
- Baron, M., Gruen, R., Asnis, L., & Kane, J. (1982). Schizoaffective illness, schizophrenia and affective disorders: morbidity risk and genetic transmission. *Acta Psychiatr Scand*, 65(4), 253-262.
- Bauer, M., & Pfennig, A. (2005). Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia*, 46 Suppl 4, 8-13.
- Bedwell, J. S., Horner, M. D., Yamanaka, K., Li, X., Myrick, H., Nahas, Z., et al. (2005). Functional neuroanatomy of subcomponent cognitive processes involved in verbal working memory. *Int J Neurosci*, 115(7), 1017-1032.
- Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Woolrich, M. W., Smith, S. M., Wheeler-Kingshott, C. A., Boulby, P. A., et al. (2003). Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci*, 6(7), 750-757.
- Bellgowan, P. S., Saad, Z. S., & Bandettini, P. A. (2003). Understanding neural system dynamics through task modulation and measurement of functional MRI amplitude, latency, and width. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(3), 1415-1419.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 289-300.

- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., et al. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*, 157(4), 549-559.
- Bittner, R. A., Linden, D. E., Roebroek, A., Hartling, F., Rotarska-Jagiela, A., Maurer, K., et al. ((in press)). The When and Where of Working Memory Dysfunction in Early-Onset Schizophrenia--A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Cereb Cortex*.
- Bleuler, E. (1911). Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. *Handbuch der Psychiatrie*.
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*, 113(1-2), 1-20.
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2010). Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord*, 127(1-3), 1-9.
- Bramon, E., & Sham, P. C. (2001). The common genetic liability between schizophrenia and bipolar disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep*, 3(4), 332-337.
- Brandt, C. L., Eichele, T., Melle, I., Sundet, K., Server, A., Agartz, I., et al. (2014). Working memory networks and activation patterns in schizophrenia and bipolar disorder: comparison with healthy controls. *Br J Psychiatry*, 204, 290-298.
- Braus, D. F. (2005). *Schizophrenie: Bildgebung - Neurobiologie - Pharmakotherapie*. Stuttgart: Schattauer.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5(1), 49-62.
- Brown, A. S., van Os, J., Driessens, C., Hoek, H. W., & Susser, E. S. (2000). Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *Am J Psychiatry*, 157(2), 190-195.
- Bunge, S. A., Ochsner, K. N., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (2001). Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain*, 124(Pt 10), 2074-2086.
- Cairo, T. A., Liddle, P. F., Woodward, T. S., & Ngan, E. T. (2004). The influence of working memory load on phase specific patterns of cortical activity. *Brain Res Cogn Brain Res*, 21(3), 377-387.
- Cairo, T. A., Woodward, T. S., & Ngan, E. T. (2006). Decreased encoding efficiency in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 59(8), 740-746.
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J., Duyn, J., Coppola, R., et al. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*, 10(11), 1078-1092.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Bertolino, A., Finn, K., Coppola, R., Frank, J. A., et al. (1999). Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex*, 9(1), 20-26.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry*, 160(12), 2209-2215.

- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., Van Erp, T. G., Karlsgodt, K., Cohen, M. S., et al. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 62(10), 1071-1080.
- Cavanagh, J. T., Van Beck, M., Muir, W., & Blackwood, D. H. (2002). Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry*, 180, 320-326.
- Chang, C., Crottaz-Herbette, S., & Menon, V. (2007). Temporal dynamics of basal ganglia response and connectivity during verbal working memory. *Neuroimage*, 34(3), 1253-1269.
- Chein, J. M., Fissell, K., Jacobs, S., & Fiez, J. A. (2002). Functional heterogeneity within Broca's area during verbal working memory. *Physiol Behav*, 77(4-5), 635-639.
- Chumakov, I., Blumenfeld, M., Guerassimenko, O., Cavarec, L., Palicio, M., Abderrahim, H., et al. (2002). Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(21), 13675-13680.
- Cocosco, C. A., Kollokian, V., Kwan, R. K. S., Pike, G. B., & Evans, A. C. (1997). *Brainweb: Online interface to a 3D MRI simulated brain database*. Paper presented at the Neuroimage.
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., et al. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386(6625), 604-608.
- Collette, F., & Van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev*, 26(2), 105-125.
- Craddock, N., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2006). Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull*, 32(1), 9-16.
- Craddock, N., & Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. *Lancet*, 381(9878), 1654-1662.
- Cremaschi, L., Penzo, B., Palazzo, M., Dobrea, C., Cristoffanini, M., Dell'Osso, B., et al. (2013). Assessing working memory via N-back task in euthymic bipolar I disorder patients: a review of functional magnetic resonance imaging studies. *Neuropsychobiology*, 68(2), 63-70.
- D'Esposito, M., Aguirre, G. K., Zarahn, E., Ballard, D., Shin, R. K., & Lease, J. (1998). Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res*, 7(1), 1-13.
- D'Esposito, M., Postle, B. R., Ballard, D., & Lease, J. (1999). Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn*, 41(1), 66-86.
- D'Esposito, M., Postle, B. R., & Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res*, 133(1), 3-11.
- Desmond, J. E., & Glover, G. H. (2002). Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *J Neurosci Methods*, 118(2), 115-128.

- Dias, V. V., Balanza-Martinez, V., Soeiro-de-Souza, M. G., Moreno, R. A., Figueira, M. L., Machado-Vieira, R., et al. (2012). Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr Scand*, *126*(5), 315-331.
- Done, D. J., Johnstone, E. C., Frith, C. D., Golding, J., Shepherd, P. M., & Crow, T. J. (1991). Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample. *BMJ*, *302*(6792), 1576-1580.
- Drapier, D., Surguladze, S., Marshall, N., Schulze, K., Fern, A., Hall, M. H., et al. (2008). Genetic liability for bipolar disorder is characterized by excess frontal activation in response to a working memory task. *Biol Psychiatry*, *64*(6), 513-520.
- Dronkers, N. F., Wilkins, D. P., Van Valin, R. D., Jr., Redfern, B. B., & Jaeger, J. J. (2004). Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition*, *92*(1-2), 145-177.
- Engelsmann, F., Katz, J., Ghadirian, A. M., & Schachter, D. (1988). Lithium and memory: a long-term follow-up study. *J Clin Psychopharmacol*, *8*(3), 207-212.
- Fein, S., & McGrath, M. G. (1990). Problems in diagnosing bipolar disorder in catatonic patients. *J Clin Psychiatry*, *51*(5), 203-205.
- Fletcher, P. C., & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, *124*(Pt 5), 849-881.
- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*, *39*(6), 889-905.
- Frangou, S., Kington, J., Raymont, V., & Shergill, S. S. (2008). Examining ventral and dorsal prefrontal function in bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Eur Psychiatry*, *23*(4), 300-308.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., & Turner, R. (1995). Characterizing dynamic brain responses with fMRI: a multivariate approach. *Neuroimage*, *2*(2), 166-172.
- Friston, K. J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R. S., & Turner, R. (1996). Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*, *35*(3), 346-355.
- Geddes, J. R., & Lawrie, S. M. (1995). Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*, *167*(6), 786-793.
- Gershon, E. S., DeLisi, L. E., Hamovit, J., Nurnberger, J. I., Jr., Maxwell, M. E., Schreiber, J., et al. (1988). A controlled family study of chronic psychoses. Schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *45*(4), 328-336.
- Gillham, R. A., Williams, N., Wiedmann, K. D., Butler, E., Larkin, J. G., & Brodie, M. J. (1990). Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res*, *7*(3), 219-225.
- Girard, S. L., Dion, P. A., & Rouleau, G. A. (2012). Schizophrenia genetics: putting all the pieces together. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *12*(3), 261-266.
- Glahn, D. C., Bearden, C. E., Barguil, M., Barrett, J., Reichenberg, A., Bowden, C. L., et al. (2007). The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, *62*(8), 910-916.

- Glahn, D. C., Laird, A. R., Ellison-Wright, I., Thelen, S. M., Robinson, J. L., Lancaster, J. L., et al. (2008). Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry*, *64*(9), 774-781.
- Goldberg, T. E., Berman, K. F., Fleming, K., Ostrem, J., Van Horn, J. D., Esposito, G., et al. (1998). Uncoupling cognitive workload and prefrontal cortical physiology: a PET rCBF study. *Neuroimage*, *7*(4 Pt 1), 296-303.
- Goldberg, T. E., Gold, J. M., Greenberg, R., Griffin, S., Schulz, S. C., Pickar, D., et al. (1993). Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry*, *150*(9), 1355-1362.
- Goldman-Rakic, P. S. (1996a). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(24), 13473-13480.
- Goldman-Rakic, P. S. (1996b). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *351*(1346), 1445-1453.
- Good, K. P., Rabinowitz, J., Whitehorn, D., Harvey, P. D., DeSmedt, G., & Kopala, L. C. (2004). The relationship of neuropsychological test performance with the PANSS in antipsychotic naive, first-episode psychosis patients. *Schizophr Res*, *68*(1), 11-19.
- Hamilton, L. S., Altshuler, L. L., Townsend, J., Bookheimer, S. Y., Phillips, O. R., Fischer, J., et al. (2009). Alterations in functional activation in euthymic bipolar disorder and schizophrenia during a working memory task. *Hum Brain Mapp*, *30*(12), 3958-3969.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *23*, 56-62.
- Hare, E. H., Price, J. S., & Slater, E. (1973). Mental disorder and season of birth. *Nature*, *241*(5390), 480.
- Harvey, P. D., Docherty, N. M., Serper, M. R., & Rasmussen, M. (1990). Cognitive deficits and thought disorder: II. An 8-month followup study. *Schizophr Bull*, *16*(1), 147-156.
- Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., & Bowie, C. R. (2006). Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull*, *32*(2), 250-258.
- Hattori, E., Liu, C., Badner, J. A., Bonner, T. I., Christian, S. L., Maheshwari, M., et al. (2003). Polymorphisms at the G72/G30 gene locus, on 13q33, are associated with bipolar disorder in two independent pedigree series. *Am J Hum Genet*, *72*(5), 1131-1140.
- Hawkins, K. A., Hoffman, R. E., Quinlan, D. M., Rakfeldt, J., Docherty, N. M., & Sledge, W. H. (1997). Cognition, negative symptoms, and diagnosis: a comparison of schizophrenic, bipolar, and control samples. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *9*(1), 81-89.
- Heeger, D. J., & Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci*, *3*(2), 142-151.

- Henseler, I., Falkai, P., & Gruber, O. (2010). Disturbed functional connectivity within brain networks subserving domain-specific subcomponents of working memory in schizophrenia: relation to performance and clinical symptoms. *J Psychiatr Res*, *44*(6), 364-372.
- Henson, R. N., Burgess, N., & Frith, C. D. (2000). Recoding, storage, rehearsal and grouping in verbal short-term memory: an fMRI study. *Neuropsychologia*, *38*(4), 426-440.
- Heydebrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A. L., DeLisi, L. E., & Csernansky, J. G. (2004). Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*, *68*(1), 1-9.
- Hill, S. K., Harris, M. S., Herbener, E. S., Pavuluri, M., & Sweeney, J. A. (2008). Neurocognitive allied phenotypes for schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull*, *34*(4), 743-759.
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., & Sharma, T. (2000). Prolonged reaction time to a verbal working memory task predicts increased power of posterior parietal cortical activation. *Neuroimage*, *12*(5), 495-503.
- Hu, X., & Yacoub, E. (2012). The story of the initial dip in fMRI. *Neuroimage*, *62*(2), 1103-1108.
- Huettel, S. A., & McCarthy, G. (2000). Evidence for a refractory period in the hemodynamic response to visual stimuli as measured by MRI. *Neuroimage*, *11*(5 Pt 1), 547-553.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., et al. (2003). Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, *59*(2-3), 137-146.
- Hultman, C. M., Sparen, P., Takei, N., Murray, R. M., & Cnattingius, S. (1999). Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ*, *318*(7181), 421-426.
- Ivleva, E., Thaker, G., & Tamminga, C. A. (2008). Comparing genes and phenomenology in the major psychoses: schizophrenia and bipolar 1 disorder. *Schizophr Bull*, *34*(4), 734-742.
- Ivleva, E. I., Bidesi, A. S., Thomas, B. P., Meda, S. A., Francis, A., Moates, A. F., et al. (2012). Brain gray matter phenotypes across the psychosis dimension. *Psychiatry Res*, *204*(1), 13-24.
- Ivleva, E. I., Morris, D. W., Moates, A. F., Suppes, T., Thaker, G. K., & Tamminga, C. A. (2010). Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia--bipolar disorder boundary. *Neurosci Biobehav Rev*, *34*(6), 897-921.
- Jamrozinski, K., Gruber, O., Kemmer, C., Falkai, P., & Scherk, H. (2009). Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand*, *119*(5), 365-374.
- Jansma, J. M., Ramsey, N. F., Coppola, R., & Kahn, R. S. (2000). Specific versus nonspecific brain activity in a parametric N-back task. *Neuroimage*, *12*(6), 688-697.
- Jaspers, K. (1973). *Allgemeine Psychopathologie*: Springer DE.
- Jauhar, P., McClure, I., Hillary, C., & Watson, A. (1993). Psychomotor performance of patients on maintenance lithium therapy. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *8*(2), 141-144.



- Jogia, J., Dima, D., Kumari, V., & Frangou, S. (2012). Frontopolar cortical inefficiency may underpin reward and working memory dysfunction in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*, *13*(8), 605-615.
- Johnson, M. R., Morris, N. A., Astur, R. S., Calhoun, V. D., Mathalon, D. H., Kiehl, K. A., et al. (2006). A functional magnetic resonance imaging study of working memory abnormalities in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *60*(1), 11-21.
- Jonas, B. S., Brody, D., Roper, M., & Narrow, W. E. (2003). Prevalence of mood disorders in a national sample of young American adults. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *38*(11), 618-624.
- Judd, L. L., & Akiskal, H. S. (2003). The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord*, *73*(1-2), 123-131.
- Keefe, R. S., & Fenton, W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull*, *33*(4), 912-920.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., et al. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, *51*(1), 8-19.
- Ketter, T. A., Wang, P. W., Becker, O. V., Nowakowska, C., & Yang, Y. (2004). Psychotic bipolar disorders: dimensionally similar to or categorically different from schizophrenia? *J Psychiatr Res*, *38*(1), 47-61.
- Ketter, T. A., Wang, P. W., Becker, O. V., Nowakowska, C., & Yang, Y. S. (2003). The diverse roles of anticonvulsants in bipolar disorders. *Ann Clin Psychiatry*, *15*(2), 95-108.
- Kim, J., Glahn, D. C., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2004). Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophr Res*, *68*(2-3), 173-187.
- Kim, M. A., Tura, E., Potkin, S. G., Fallon, J. H., Manoach, D. S., Calhoun, V. D., et al. (2010). Working memory circuitry in schizophrenia shows widespread cortical inefficiency and compensation. *Schizophr Res*, *117*(1), 42-51.
- Kinney, D. K., Yurgelun-Todd, D. A., Tohen, M., & Tramer, S. (1998). Pre- and perinatal complications and risk for bipolar disorder: a retrospective study. *J Affect Disord*, *50*(2-3), 117-124.
- Koch, K., Wagner, G., Schultz, C., Schachtzabel, C., Nenadic, I., Axer, M., et al. (2009). Altered error-related activity in patients with schizophrenia. *Neuropsychologia*, *47*(13), 2843-2849.
- Krabbendam, L., Arts, B., van Os, J., & Aleman, A. (2005). Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res*, *80*(2-3), 137-149.
- Kraepelin, E. (1896). *Lehrbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Barth.
- Krause, J. B., Taylor, J. G., Schmidt, D., Hautzel, H., Mottaghy, F. M., & Muller-Gartner, H. W. (2000). Imaging and neural modelling in episodic and working memory processes. *Neural Netw*, *13*(8-9), 847-859.

- Kupfer, D. J., Frank, E., Grochocinski, V. J., Cluss, P. A., Houck, P. R., & Stapf, D. A. (2002). Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry, 63*(2), 120-125.
- Kuroki, N., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Onitsuka, T., Ersner-Hershfield, H., et al. (2006). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia: an MRI study. *Am J Psychiatry, 163*(12), 2103-2110.
- Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology, 23*(5), 551-562.
- Lagopoulos, J., Ivanovski, B., & Malhi, G. S. (2007). An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci, 32*(3), 174-184.
- Lee, A. T., Glover, G. H., & Meyer, C. H. (1995). Discrimination of large venous vessels in time-course spiral blood-oxygen-level-dependent magnetic-resonance functional neuroimaging. *Magn Reson Med, 33*(6), 745-754.
- Lee, J., Altshuler, L., Glahn, D. C., Miklowitz, D. J., Ochsner, K., & Green, M. F. (2013). Social and nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia: relative levels of impairment. *Am J Psychiatry, 170*(3), 334-341.
- Lee, J., & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol, 114*(4), 599-611.
- Lehrl, S. (1995). Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B)(Straube, Erlangen).
- Levy, B., & Weiss, R. D. (2010). Neurocognitive impairment and psychosis in bipolar I disorder during early remission from an acute episode of mood disturbance. *J Clin Psychiatry, 71*(2), 201-206.
- Lewis, G., David, A., Andreasson, S., & Allebeck, P. (1992). Schizophrenia and city life. *Lancet, 340*(8812), 137-140.
- Lewis, S. W., & Murray, R. M. (1987). Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res, 21*(4), 413-421.
- Li, C. T., Hsieh, J. C., Wang, S. J., Yang, B. H., Bai, Y. M., Lin, W. C., et al. (2012). Differential relations between fronto-limbic metabolism and executive function in patients with remitted bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord, 14*(8), 831-842.
- Lim, C. S., Baldessarini, R. J., Vieta, E., Yucel, M., Bora, E., & Sim, K. (2013). Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev, 37*(3), 418-435.
- Lopez-Jaramillo, C., Lopera-Vasquez, J., Ospina-Duque, J., Garcia, J., Gallo, A., Cortez, V., et al. (2010). Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry, 71*(8), 1055-1060.
- MacDonald, A. W., 3rd, Thermenos, H. W., Barch, D. M., & Seidman, L. J. (2009). Imaging genetic liability to schizophrenia: systematic review of fMRI studies of patients' nonpsychotic relatives. *Schizophr Bull, 35*(6), 1142-1162.

- Macfadden, W., Alphas, L., Haskins, J. T., Turner, N., Turkoz, I., Bossie, C., et al. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord*, *11*(8), 827-839.
- Machon, R. A., Mednick, S. A., & Huttunen, M. O. (1997). Adult major affective disorder after prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*, *54*(4), 322-328.
- Macqueen, G., & Young, T. (2003). Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord*, *5 Suppl 2*, 53-61.
- Mai, J. K., & Paxinos, G. (2012). *The human nervous system*: Academic Press.
- Maier, W., Lichtermann, D., Franke, P., Heun, R., Falkai, P., & Rietschel, M. (2002). The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophr Res*, *57*(2-3), 259-266.
- Maier, W., Lichtermann, D., Minges, J., Hallmayer, J., Heun, R., Benkert, O., et al. (1993). Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study. *Arch Gen Psychiatry*, *50*(11), 871-883.
- Maier, W., Lichtermann, D., Rietschel, M., Held, T., Falkai, P., Wagner, M., et al. (1999). [Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings]. *Nervenarzt*, *70*(11), 955-969.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res*, *60*(2-3), 285-298.
- Manoach, D. S., Press, D. Z., Thangaraj, V., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., et al. (1999). Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry*, *45*(9), 1128-1137.
- Manoach, D. S., Schlaug, G., Siewert, B., Darby, D. G., Bly, B. M., Benfield, A., et al. (1997). Prefrontal cortex fMRI signal changes are correlated with working memory load. *Neuroreport*, *8*(2), 545-549.
- Marcelis, M., Navarro-Mateu, F., Murray, R., Selten, J. P., & Van Os, J. (1998). Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in The Netherlands. *Psychol Med*, *28*(4), 871-879.
- Martinez-Aran, A., Penades, R., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., et al. (2002). Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom*, *71*(1), 39-46.
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Reinares, M., Goikolea, J. M., et al. (2005). Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom*, *74*(5), 295-302.
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., et al. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, *161*(2), 262-270.
- Marvel, C. L., & Desmond, J. E. (2010). The contributions of cerebro-cerebellar circuitry to executive verbal working memory. *Cortex*, *46*(7), 880-895.

- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, 30, 67-76.
- McKenna, B. S., Sutherland, A. N., Legenkaya, A. P., & Eyler, L. T. (2014). Abnormalities of brain response during encoding into verbal working memory among euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 16(3), 289-299.
- Meador, K. J. (2003). Newer anticonvulsants: dosing strategies and cognition in treating patients with mood disorders and epilepsy. *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 8, 30-34.
- Milanovic, S. M., Thermenos, H. W., Goldstein, J. M., Brown, A., Gabrieli, S. W., Makris, N., et al. (2011). Medial prefrontal cortical activation during working memory differentiates schizophrenia and bipolar psychotic patients: a pilot fMRI study. *Schizophr Res*, 129(2-3), 208-210.
- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 66(8), 811-822.
- Monks, P. J., Thompson, J. M., Bullmore, E. T., Suckling, J., Brammer, M. J., Williams, S. C., et al. (2004). A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar Disord*, 6(6), 550-564.
- Morris, N., & Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: the role of central executive. *Br J Psychol*, 81, 111-121.
- Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Melbye, M., Mors, O., & Ewald, H. (2003). Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry*, 60(12), 1209-1215.
- Müller-Oerlinghausen, B., Berghofer, A., & Bauer, M. (2002). Bipolar disorder. *Lancet*, 359(9302), 241-247.
- Mur, M., Portella, M. J., Martinez-Aran, A., Pifarre, J., & Vieta, E. (2007). Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry*, 68(7), 1078-1086.
- Mur, M., Portella, M. J., Martinez-Aran, A., Pifarre, J., & Vieta, E. (2008). Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand*, 118(5), 373-381.
- Murray, R. M., Sham, P., Van Os, J., Zanelli, J., Cannon, M., & McDonald, C. (2004). A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 71(2-3), 405-416.
- Natesan, S., Reckless, G. E., Barlow, K. B., Nobrega, J. N., & Kapur, S. (2008). Amisulpride the 'atypical' atypical antipsychotic--comparison to haloperidol, risperidone and clozapine. *Schizophr Res*, 105(1-3), 224-235.
- Neves-Pereira, M., Mundo, E., Muglia, P., King, N., Macciardi, F., & Kennedy, J. L. (2002). The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet*, 71(3), 651-655.

- O'Leary, D. S., Flaum, M., Kesler, M. L., Flashman, L. A., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12(1), 4-15.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Onitsuka, T., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Kasai, K., Toner, S. K., et al. (2004). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *Am J Psychiatry*, 161(9), 1603-1611.
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological reports*, 10(3), 799-812.
- Owen, A. M., Herrod, N. J., Menon, D. K., Clark, J. C., Downey, S. P., Carpenter, T. A., et al. (1999). Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*, 11(2), 567-574.
- Owen, M. J. (2012). Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull*, 38(5), 904-907.
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362(6418), 342-345.
- Perrault, G., Depoortere, R., Morel, E., Sanger, D. J., & Scatton, B. (1997). Psychopharmacological profile of amisulpride: an antipsychotic drug with presynaptic D2/D3 dopamine receptor antagonist activity and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther*, 280(1), 73-82.
- Petrides, M. (1989). Frontal lobes and memory. *Handbook of neuropsychology*, 3, 75-90.
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and working memory: evidence from investigations of the effects of cortical excisions in nonhuman primates. *Handbook of neuropsychology*, 9, 59-82.
- Petrides, M. (1996). Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346), 1455-1461; discussion 1461-1452.
- Petrides, M. (2000). Dissociable roles of mid-dorsolateral prefrontal and anterior inferotemporal cortex in visual working memory. *J Neurosci*, 20(19), 7496-7503.
- Picchioni, M., Matthiasson, P., Broome, M., Giampietro, V., Brammer, M., Mathes, B., et al. (2007). Medial temporal lobe activity at recognition increases with the duration of mnemonic delay during an object working memory task. *Hum Brain Mapp*, 28(11), 1235-1250.
- Poch, C., & Campo, P. (2012). Neocortical-hippocampal dynamics of working memory in healthy and diseased brain states based on functional connectivity. *Front Hum Neurosci*, 6, 36.
- Pope, H. G., Jr., & Lipinski, J. F., Jr. (1978). Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: a reassessment of the specificity of 'schizophrenic' symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry*, 35(7), 811-828.

- Potkin, S. G., Turner, J. A., Brown, G. G., McCarthy, G., Greve, D. N., Glover, G. H., et al. (2009). Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: the FBIRN study. *Schizophr Bull*, *35*(1), 19-31.
- Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder*. American Psychiatric Association. (1994). (1994/12/01 ed. Vol. 151).
- Pradhan, B. K., Chakrabarti, S., Nehra, R., & Mankotia, A. (2008). Cognitive functions in bipolar affective disorder and schizophrenia: comparison. *Psychiatry Clin Neurosci*, *62*(5), 515-525.
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., et al. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, *460*(7256), 748-752.
- Ranganath, C. (2006). Working memory for visual objects: complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Neuroscience*, *139*(1), 277-289.
- Reichenberg, A. (2010). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, *12*(3), 383-392.
- Robinson, L. J., & Nicol Ferrier, I. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar disorders*, *8*(2), 103-116.
- Roder, C. H., Dieleman, S., van der Veen, F. M., & Linden, D. (2013). Systematic review of the influence of antipsychotics on the blood oxygenation level-dependent signal of functional magnetic resonance imaging. *Curr Med Chem*, *20*(3), 448-461.
- Roder, C. H., Hoogendam, J. M., & van der Veen, F. M. (2010). FMRI, antipsychotics and schizophrenia. Influence of different antipsychotics on BOLD-signal. *Curr Pharm Des*, *16*(18), 2012-2025.
- Rosen, B. R., Buckner, R. L., & Dale, A. M. (1998). Event-related functional MRI: past, present, and future. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(3), 773-780.
- Rossi, A., Arduini, L., Daneluzzo, E., Bustini, M., Prosperini, P., & Stratta, P. (2000). Cognitive function in euthymic bipolar patients, stabilized schizophrenic patients, and healthy controls. *J Psychiatr Res*, *34*(4-5), 333-339.
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., et al. (2012). Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage*, *60*(1), 830-846.
- Rujescu, D. (2007). Genetik der Schizophrenie. *BIOSPEKTRUM-HEIDELBERG-*, *13*(7), 727.
- Rypma, B., Berger, J. S., & D'Esposito, M. (2002). The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci*, *14*(5), 721-731.
- Rypma, B., & D'Esposito, M. (1999). The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *96*(11), 6558-6563.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Houben, I. (2003). *Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM-IV-TR (Deutsche Bearbeitung)*. Göttingen: Hogrefe.

- Scatton, B., Clautre, Y., Cudennec, A., Oblin, A., Perrault, G., Sanger, D. J., et al. (1997). Amisulpride: from animal pharmacology to therapeutic action. *Int Clin Psychopharmacol*, 12 Suppl 2, S29-36.
- Schlösser, R. G., Koch, K., Wagner, G., Nenadic, I., Roebel, M., Schachtzabel, C., et al. (2008). Inefficient executive cognitive control in schizophrenia is preceded by altered functional activation during information encoding: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 46(1), 336-347.
- Schlösser, R. G., Nenadic, I., Wagner, G., Gullmar, D., von Consbruch, K., Kohler, S., et al. (2007). White matter abnormalities and brain activation in schizophrenia: a combined DTI and fMRI study. *Schizophr Res*, 89(1-3), 1-11.
- Schneider, K. (1950). *Klinische Psychopathologie*. (3. vermehrte Auflage der Beiträge zur Psychiatrie ed.): Stuttgart, Germany: Thieme.
- Schurhoff, F., Bellivier, F., Jouvent, R., Mouren-Simeoni, M. C., Bouvard, M., Allilaire, J. F., et al. (2000). Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord*, 58(3), 215-221.
- Seidman, L. J., Kremen, W. S., Koren, D., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., & Tsuang, M. T. (2002). A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr Res*, 53(1-2), 31-44.
- Selva, G., Salazar, J., Balanza-Martinez, V., Martinez-Aran, A., Rubio, C., Daban, C., et al. (2007). Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res*, 41(3-4), 265-272.
- Seppälä, N., Leinonen, E., Viikki, M., Solismaa, A., Nuolivirta, T., & Kampman, O. (2014). Factors associated with subjective side-effects during clozapine treatment. *Nord J Psychiatry*, (in press).
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Hansen, C. F., et al. (2008). Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord*, 10(2), 245-255.
- Smigan, L., & Perris, C. (1983). Memory functions and prophylactic treatment with lithium. *Psychol Med*, 13(3), 529-536.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1997). Working memory: a view from neuroimaging. *Cogn Psychol*, 33(1), 5-42.
- Smoller, J. W., & Finn, C. T. (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 123C(1), 48-58.
- Sreenivasan, K. K., Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2014). Revisiting the role of persistent neural activity during working memory. *Trends Cogn Sci*, 18(2), 82-89.
- Stefanopoulou, E., Manoharan, A., Landau, S., Geddes, J. R., Goodwin, G., & Frangou, S. (2009). Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry*, 21(4), 336-356.
- Sternberg, S. (1966). High-speed scanning in human memory. *Science*, 153(736), 652-654.

- Störmer, V. S., Passow, S., Biesenack, J., & Li, S. C. (2012). Dopaminergic and cholinergic modulations of visual-spatial attention and working memory: insights from molecular genetic research and implications for adult cognitive development. *Dev Psychol*, *48*(3), 875-889.
- Strand, F., Forssberg, H., Klingberg, T., & Norrelgen, F. (2008). Phonological working memory with auditory presentation of pseudo-words -- an event related fMRI Study. *Brain Res*, *1212*, 48-54.
- Tanaka, S. (2006). Dopaminergic control of working memory and its relevance to schizophrenia: a circuit dynamics perspective. *Neuroscience*, *139*(1), 153-171.
- Thermenos, H. W., Goldstein, J. M., Milanovic, S. M., Whitfield-Gabrieli, S., Makris, N., Lavolette, P., et al. (2009). An fMRI study of working memory in persons with bipolar disorder or at genetic risk for bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *153B*(1), 120-131.
- Thompson, J. M., Gray, J. M., Crawford, J. R., Hughes, J. H., Young, A. H., & Ferrier, I. N. (2009). Differential deficit in executive control in euthymic bipolar disorder. *J Abnorm Psychol*, *118*(1), 146-160.
- Tohen, M., Zarate, C. A., Hennen, J., Khalsa, H.-M. K., Strakowski, S. M., Gebre-Medhin, P., et al. (2003). The McLean-Harvard first-episode mania study: prediction of recovery and first recurrence. *American Journal of Psychiatry*, *160*(12), 2099-2107.
- Torrent, C., Martinez-Aran, A., Daban, C., Amann, B., Balanza-Martinez, V., del Mar Bonnin, C., et al. (2011). Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry*, *52*(6), 613-622.
- Torrent, C., Martinez-Aran, A., Daban, C., Sanchez-Moreno, J., Comes, M., Goikolea, J. M., et al. (2006). Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*, *189*, 254-259.
- Townsend, J., Bookheimer, S. Y., Foland-Ross, L. C., Sugar, C. A., & Altshuler, L. L. (2010). fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Res*, *182*(1), 22-29.
- Trivedi, J. K., Goel, D., Sharma, S., Singh, A. P., Sinha, P. K., & Tandon, R. (2007). Cognitive functions in stable schizophrenia & euthymic state of bipolar disorder. *Indian J Med Res*, *126*(5), 433-439.
- Veltman, D. J., Rombouts, S. A., & Dolan, R. J. (2003). Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *Neuroimage*, *18*(2), 247-256.
- Verdoux, H., & Liraud, F. (2000). Neuropsychological function in subjects with psychotic and affective disorders. Relationship to diagnostic category and duration of illness. *Eur Psychiatry*, *15*(4), 236-243.
- Walter, H., & Barth, M. (2005). *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: methodische Grundlagen und klinische Anwendungen; 11 Tabellen*: Schattauer Verlag.
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., et al. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, *276*(4), 293-299.



- Woodward, T. S., Cairo, T. A., Ruff, C. C., Takane, Y., Hunter, M. A., & Ngan, E. T. (2006). Functional connectivity reveals load dependent neural systems underlying encoding and maintenance in verbal working memory. *Neuroscience*, 139(1), 317-325.
- World Health, O. (1991). Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10. *Kapitel V (F)*, Bern: Huber.
- Wu, G., Wang, Y., Mwansisya, T. E., Pu, W., Zhang, H., Liu, C., et al. ((in press)). Effective connectivity of the posterior cingulate and medial prefrontal cortices relates to working memory impairment in schizophrenic and bipolar patients. *Schizophr Res*.
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 133, 429-435.
- Zobel, A., & Maier, W. (2004). Endophänotypen: Ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Der Nervenarzt*, 75(3), 205-214.

## Anhang

### A1 Instruktion Sternberg Paradigma

## Sternberg Paradigma

### Instruktion

**WICHTIG: Schizophrenie Patienten das Alphabet aufsagen lassen!**

*Während der Instruktion liegt die Skizze der Aufgabe dem Probanden zugewandt bereit. Jeder Schritt wird durch das darauf Zeigen mit dem Finger begleitet. (Gegebenenfalls können die nicht relevanten Felder durch ein weißes Blattpapier abgedeckt werden.)*



Bei der folgenden Aufgabe wird Ihnen auf dem Bildschirm eine Buchstabenfolge aus 3 Buchstaben dargeboten. Ihre erste Aufgabe ist es, sich diese zu merken.

*(auf das entsprechende Bild zeigen)*

Nach der Darbietung der Buchstabenfolge erscheint entweder das Wort „Reihenfolge“ oder das Wort „Alphabetisieren“. Was diese Wörter bedeuten und was Ihre Aufgabe dabei ist, werde ich Ihnen nun erklären.

*(auf das entsprechende Bild zeigen)*

## Reihenfolge

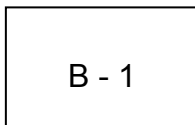
Nachdem das Wort „Reihenfolge“ dargeboten wurde, erscheint auf dem Bildschirm für 8 Sekunden ein kleines Kreuz. In dieser Zeit gilt es, die zuvor gezeigten Buchstaben in der dargebotenen Reihenfolge im Gedächtnis zu behalten, da Sie anschließend danach gefragt werden.

Nach dieser Behaltensphase wird eine weitere Tafel gezeigt.

Es soll dann entschieden werden, ob sich einer der dargebotenen Buchstaben an einer bestimmten Stelle in der ursprünglich gezeigten Buchstabenreihe befindet. Ob an 1. Stelle, 2. Stelle oder 3. Stelle.

Hierzu wird Ihnen eine Antwortmöglichkeit dargeboten.

*(auf das entsprechende Bild zeigen)*



In diesem Beispiel lautet diese: der Buchstabe „B“ steht an erster Stelle in der dargebotenen Buchstabenfolge.

Ihre Aufgabe ist es nun, per Tastendruck zu entscheiden, ob die angegebene Antwort korrekt ist.

Wenn Sie sich für „Ja“ entscheiden, drücken Sie mit dem Zeigefinger die linke Taste der Tastatur.

Wenn Sie sich für „Nein“ entscheiden, drücken Sie mit dem Mittelfinger die danebenliegende Taste der Tastatur.

Wichtig ist, dass Sie **so schnell und so korrekt wie möglich antworten**, da zum einen die Reaktionsgeschwindigkeit und zum anderen die richtigen Treffer gezählt werden.

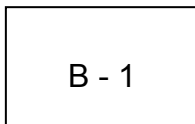
## Alphabetisieren

Auch hier erscheint nach der Darbietung des Wortes „Alphabetisieren“ für etwa 8 Sekunden ein kleines Kreuz. In dieser Zeit gilt es, die zuvor dargebotenen Buchstaben ihrer alphabetischen Reihenfolge nach zu ordnen.

Auch bei dieser Aufgabe werden Sie wieder nach den Buchstaben gefragt.

Nach der Darbietung des Kreuzes wird Ihnen auch hier eine Antwortmöglichkeit dargeboten.

Hier gilt es zu entscheiden, wo sich einer der dargebotenen Buchstaben in der alphabetischen Reihenfolge relativ zu den anderen Buchstaben befindet: ob an 1. Stelle, 2. Stelle oder 3. Stelle.



In diesem Beispiel lautet diese: der Buchstabe „B“ steht von den dargebotenen Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge an erster Stelle.

*(auf das entsprechende Bild zeigen)*

Ihre Aufgabe ist es, per Tastendruck zu entscheiden, ob die angegebene Antwort korrekt ist.

Wenn Sie sich für „Ja“ entscheiden, drücken Sie mit dem Zeigefinger die linke Taste der Tastatur.

Wenn Sie sich für „Nein“ entscheiden, drücken Sie mit dem Mittelfinger die danebenliegende Taste der Tastatur.

Wichtig ist, dass Sie **so schnell und so korrekt wie möglich antworten**, da zum einen die Reaktionsgeschwindigkeit und zum anderen die richtigen Treffer gezählt werden.

**Haben Sie noch Fragen zu den einzelnen Aufgaben?**

*Auftretende Fragen beantworten.*

Nun werden wir gemeinsam die Aufgabe üben.

*Aufgabe mit dem Probanden in der vorliegenden Papierform üben. Wenn es ersichtlich ist, dass der Proband Schwierigkeiten mit der Aufgabe hat, wird diese erneut erklärt (gegebenenfalls nur einzelne Schritte oder mit zur Hilfenahme der Skizze).*

Wenn Sie sich im MRT-Gerät befinden, erhalten Sie einen weiteren Übungsdurchgang. Dabei können Sie sich mit der Aufgabe vertraut machen.

Wenn Sie keine weiteren Fragen haben, starten wir jetzt die Untersuchung.

## A2 Parameter zur Verarbeitung der fMRT-Daten

### 1. Estimate & Reslice

- Estimation Options:  
Quality: 0,9  
Separation: 4  
Smoothing (FWHM): 5  
Num Passes: Register to mean  
Interpolation: 2nd Degree B-Spline  
Wrapping: No wrap  
Weighting: 0 files
- Reslice Options:  
Resliced Images: All images+Mean image  
Interpolation: 4th Degree B-Spline  
Wrapping: no wrap  
Masking: mask images

### 2. Slice Timing

Number of slices: 40  
TR: 2,04  
TA: 1,989  
Slice order: 1:1:40  
Reference slice: 20

### 3. Coregister

Coregister: Estimate  
Objective Function: Normalised Mutual Information  
Separation: 4 2  
Tolerance: 1x12 double  
Histogramm Smoothing: 7 7

### 4. Segment

- Output Files:  
Grey Matter: Native Space  
White Matter: Native Space  
Cerebro-Spinal Fluid: none  
Bias Corrected: Save Bias Corrected  
Clean up any partitions: Don't do cleanup
- Custom:  
Tissue probability maps: 3 Files  
Gaussians per class: 2 2 2 4  
Affine Regularisation: ICBM space template – European brains

Warping Regularisation: 1  
Warp Frequency Cutoff: 25  
Bias Regularisation: very light regularisation (0,0001)  
Bias FWHM: 60 mm cutoff  
Sampling Distance: 3

**5. Normalise: Write**

Writing options:  
Preserve: Preserve concentrations  
Bounding Box: 2x3 double  
Voxel size: 2 2 2  
Interpolation: 4th Degree B-Spline  
Wrapping: no wrap

**6. Smoothing**

FWHM: 8 8 8  
Data Type: Same  
Implicit Masking: no

## A3 Tests auf Normalverteilung

### Reaktionszeiten - Alphabetisieren

**Tests auf Normalverteilung<sup>a</sup>**

	Group	Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
alphabetize_RT_ms	BP	,151	16	,200*	,954	16	,550

\*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Group = bipolar

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

**Tests auf Normalverteilung<sup>a</sup>**

	Group	Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
alphabetize_RT_ms	SZ	,089	32	,200*	,980	32	,795

\*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Group = schizophrenia

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

**Tests auf Normalverteilung<sup>a</sup>**

	Group	Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
alphabetize_RT_ms	HC	,147	36	,048	,874	36	,001

a. Group = HC

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

### Reaktionszeiten - Reihenfolge

**Tests auf Normalverteilung<sup>a</sup>**

	Group	Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
forward_RT_ms	BP	,115	16	,200*	,979	16	,957

\*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Group = bipolar

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors



**Tests auf Normalverteilung<sup>a</sup>**

	Group	Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
forward_RT_ms	SZ	,117	32	,200*	,950	32	,143

\*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Group = schizophrenia

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

**Tests auf Normalverteilung<sup>a</sup>**

	Group	Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
forward_RT_ms	HC	,167	36	,013	,933	36	,032

a. Group = HC

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

**Korrekte Antworten – Alphabetisieren**

**Tests auf Normalverteilung<sup>a</sup>**

	Group	Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
alphabetize_correct	BP	,163	16	,200*	,924	16	,199

\*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Group = bipolar

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

**Tests auf Normalverteilung<sup>a</sup>**

	Group	Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
alphabetize_correct	SZ	,127	32	,200*	,962	32	,307

\*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Group = schizophrenia

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

**Tests auf Normalverteilung<sup>a</sup>**

	Group	Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
alphabetize_correct	HC	,176	36	,006	,925	36	,018

a. Group = HC

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

## Korrekte Antworten – Reihenfolge

### Tests auf Normalverteilung<sup>a</sup>

	Group	Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
forward_correct	BP	,254	16	,007	,838	16	,009

a. Group = bipolar

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

### Tests auf Normalverteilung<sup>a</sup>

	Group	Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
forward_correct	SZ	,242	32	,000	,863	32	,001

a. Group = schizophrenia

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

### Tests auf Normalverteilung<sup>a</sup>

	Group	Kolmogorov-Smirnov <sup>b</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
forward_correct	HC	,265	36	,000	,873	36	,001

a. Group = HC

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

## A4 Tabelle mit Koordinaten der fMRT-Ergebnisse

**Tabelle 1: Faktor „Verarbeitungsphase“**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	F	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, r. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. olfactory cortex, r. olfactory cortex, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. superior frontal gyrus, medial orbital part, l. gyrus rectus, r. gyrus rectus, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, l. amygdala, r. amygdala, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. transverse temporal gyri, r. transverse temporal gyri, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, l. middle temporal pole, r. middle temporal pole, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, lobule i, ii of vermis, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)	156824	-38	-78	-10	376,69	>8

**Tabelle 2: Faktor „Gruppe“**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	F	Z
L/R	R. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, r. supplementary motor area, l. olfactory cortex, r. olfactory cortex, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. superior frontal gyrus, medial orbital part, r. superior frontal gyrus, medial orbital part, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, lobule i, ii of vermis, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)	30423	4	-76	48	30,76	7,00
R	Middle occipital, superior parietal lobule, inferior parietal lobule, angular gyrus, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus	759	42	-54	42	12,83	4,42
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part, supplementary motor area, superior frontal gyrus, medial part	295	16	22	52	8,74	3,52
L/R	L. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area	294	-4	18	66	15,27	4,87
R	Cuneus, superior occipital, superior parietal lobule, angular gyrus, precuneus	229	26	-74	46	12,28	4,31
L/R	L. supplementary motor area, r. supplementary motor area	196	8	0	60	10,18	3,86

R	Opercular part of inferior frontal gyrus, rolandic operculum, insula	173	48	-2	12	8,74	3,52
L	Middle occipital, inferior occipital	164	-46	-78	4	10,56	3,94
L	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	145	-24	18	52	7,18	3,11
L	Middle frontal gyrus, lateral part	127	-48	24	40	8,98	3,58
L	Supplementary motor area, middle cingulate	124	-12	8	34	8,43	3,44
L	Precentral gyrus, middle frontal gyrus, lateral part	66	-34	4	62	9,96	3,81
R	Middle temporal gyrus	60	50	-68	2	7,22	3,12
R	Supramarginal gyrus, superior temporal gyrus	58	68	-32	32	8,44	3,44
R	Postcentral gyrus, supramarginal gyrus	55	56	-22	32	6,63	2,95
R	Supplementary motor area, middle cingulate	53	8	2	44	9,80	3,77
R	Inferior parietal lobule, supramarginal gyrus	53	52	-38	48	8,66	3,50
R	Postcentral gyrus	53	26	-40	70	8,19	3,38
L	Middle occipital, inferior occipital	49	-24	-98	-8	7,85	3,29
L	Superior parietal lobule, inferior parietal lobule	44	-30	-52	52	7,59	3,22
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	39	28	-4	68	7,62	3,23
L/R	L. superior frontal gyrus, medial orbital part, r. superior frontal gyrus, medial orbital part, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus	29	2	40	-8	5,79	2,70
L/R	L. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule	28	-4	-34	60	5,65	2,65
L	Middle temporal gyrus	27	-62	-10	-18	8,41	3,44
L	Precentral gyrus, superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	27	-26	-2	46	7,26	3,13
L	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	25	-22	66	12	8,06	3,35
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, supplementary motor area	24	14	16	66	6,29	2,85
L	Supplementary motor area	22	-10	6	58	7,18	3,11

**Tabelle 3: Faktor „Phase“ bei gleicher Gruppengröße**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	F	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital	160467	-40	-78	-10	279,02	<8

	<p>part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, r. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. olfactory cortex, r. olfactory cortex, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. superior frontal gyrus, medial orbital part, r. superior frontal gyrus, medial orbital part, l. gyrus rectus, r. gyrus rectus, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, l. amygdala, r. amygdala, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. transverse temporal gyri, r. transverse temporal gyri, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, l. middle temporal pole, r. middle temporal pole, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viib of cerebellar hemisphere, r. lobule viib of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, l. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), r. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), lobule i, ii of vermis, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)</p>						
--	--	--	--	--	--	--	--

**Tabelle 4: Faktor „Gruppe“ bei gleicher Gruppengröße**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	F	Z
L/R	<p>R. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. olfactory cortex, r. olfactory cortex, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. superior frontal gyrus, medial orbital part, r. superior frontal gyrus, medial orbital part, r. gyrus rectus, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, r.</p>	25063	6	-72	46	23,47	5,90

	amygdala, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. inferior parietal lobule, l. precuneus, r. precuneus, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole, r. middle temporal gyrus, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viib of cerebellar hemisphere, r. lobule viib of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, l. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), lobule i, ii of vermis, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis						
L	Inferior parietal lobule, angular gyrus	732	-48	-64	40	14,66	4,64
R	Fusiform gyrus, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus, middle temporal pole, inferior temporal gyrus	555	58	-14	-20	17,08	5,03
L/R	L. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule	455	-18	-52	70	15,72	4,82
R	Middle occipital, inferior parietal lobule, angular gyrus, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus	378	42	-50	34	11,96	4,15
L	Superior temporal gyrus, middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus	355	-56	-46	4	11,29	4,02
L	Middle occipital	269	-42	-82	8	13,22	4,39
L/R	L. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area	240	-2	2	72	14,51	4,62
R	Cuneus, superior occipital, superior parietal lobule, angular gyrus, precuneus	230	24	-76	46	16,45	4,93
L	Middle frontal gyrus, lateral part	208	-42	36	34	13,30	4,40
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part, supplementary motor area	197	28	-4	66	13,64	4,46
L/R	R. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area	165	12	4	54	11,16	3,99
R	Middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus	119	36	4	46	9,50	3,64
R	Precentral gyrus, superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	119	50	-66	2	8,96	3,51
R	Postcentral gyrus	90	24	-40	70	9,37	3,61
R	Postcentral gyrus, supramarginal gyrus	77	34	-34	36	11,03	3,97
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	72	30	48	16	10,20	3,79

L	Middle occipital, superior parietal lobule, inferior parietal lobule	60	-28	-64	40	7,33	3,11
R	Middle occipital, superior parietal lobule, inferior parietal lobule	53	-44	-38	-6	8,52	3,41
L	Insula, superior temporal gyrus	50	-44	0	-8	8,55	3,42
L	Superior parietal lobule, inferior parietal lobule	49	-32	-54	54	8,73	3,46
L	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	39	-28	18	56	6,90	2,99
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	38	18	-22	30	6,70	2,93
R	Middle occipital	36	40	-82	10	6,77	2,95
R	Inferior parietal lobule, supramarginal gyrus	34	54	-38	50	7,46	3,14
L	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	33	-26	34	38	8,32	3,41
R	Supramarginal gyrus	30	68	-34	32	7,20	3,07
L	Middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus	29	-50	-22	-20	8,81	3,48
R	Middle temporal gyrus	27	66	-36	0	6,23	2,80
L/R	L. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus	23	0	44	8	6,19	2,79
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, superior frontal gyrus, medial part	22	18	58	10	7,22	3,08
L	Middle temporal pole	21	-12	8	34	7,72	3,21
L	Middle cingulate	21	-52	12	-28	7,28	3,09
R	Rolandic operculum	19	48	-2	12	7,45	3,14
L	Precuneus, paracentral lobule	19	-4	-34	60	6,02	2,73
R	Superior frontal gyrus, medial part	18	6	44	44	5,90	2,70
R	Precuneus	17	12	-58	26	5,97	2,72
R	Middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus	15	64	-30	-14	6,36	2,83
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	15	28	52	36	6,29	2,81
L	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	14	-34	60	12	8,30	3,35
L	Middle frontal gyrus, lateral part, area triangularis	14	26	-64	26	6,61	2,91
R	Middle frontal gyrus, lateral part, area triangularis	14	52	38	16	6,44	2,86
R	Cuneus, superior occipital, precuneus	14	-38	44	12	6,25	2,80
L	Middle temporal gyrus	13	-6	-14	74	6,00	2,73
L	Supplementary motor area, paracentral lobule	13	-62	-18	-16	5,78	2,66
L	Middle frontal gyrus, lateral part, area triangularis	12	-50	-32	48	6,31	2,82
L	Postcentral gyrus, inferior parietal lobule	12	-36	30	20	6,29	2,81



R	Postcentral gyrus, inferior parietal lobule	11	-34	4	64	7,86	3,24
L	Precentral gyrus, middle frontal gyrus, lateral part	11	40	-42	20	5,78	2,66
L	Superior parietal lobule	10	-28	-62	52	6,17	2,78

## Haupteffekt

**Tabelle 5: Gesunde Kontrollprobanden**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, r. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. olfactory cortex, r. olfactory cortex, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial orbital part, l. gyrus rectus, r. gyrus rectus, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, l. amygdala, r. amygdala, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. transverse temporal gyri, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, r. middle temporal pole, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, lobule i, ii of vermis, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)	143370	8	18	-42	21,89	>8

**Tabelle 6: Patienten mit Schizophrenie**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r.	124547	-30	-58	48	21,43	>8

	middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, r. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. olfactory cortex, r. olfactory cortex, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. gyrus rectus, r. gyrus rectus, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, l. amygdala, r. amygdala, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. transverse temporal gyri, r. transverse temporal gyri, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, l. middle temporal pole, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viib of cerebellar hemisphere, r. lobule viib of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, l. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), r. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), lobule i, ii of vermis, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)						
R	Hippocampus, parahippocampal gyrus, amygdala, fusiform gyrus	159	34	-6	-28	4,26	3,75
L	Hippocampus, parahippocampal gyrus, fusiform gyrus, inferior temporal gyrus	49	-32	-4	-32	4,14	3,67

**Tabelle 7: Patienten mit bipolar I Erkrankung**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of	128804	-28	-60	54	19,70	6,94

	<p>inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, r. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. olfactory cortex, r. olfactory cortex, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. gyrus rectus, r. gyrus rectus, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, l. amygdala, r. amygdala, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. transverse temporal gyri, r. transverse temporal gyri, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, l. middle temporal pole, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viib of cerebellar hemisphere, r. lobule viib of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, l. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), r. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), lobule i, ii of vermis, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)</p>						
--	---	--	--	--	--	--	--

**Tabelle 8: ANOVA Faktor „Gruppe“ Haupteffekt**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	F	Z
L/R	L. cuneus, r. cuneus, l. precuneus, r. precuneus	143	4	-76	48	16,76	4,79
L/R	R. lingual gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis	136	2	-78	-14	16,48	4,75
R	Crus i of cerebellar hemisphere, lobule vi of cerebellar hemisphere	79	34	-76	-24	13,68	4,33
R	Lobule viii of vermis, lobule ix of vermis	38	2	-62	-32	11,97	4,03
L/R	L. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, r. superior occipital	35	8	-96	20	12,57	4,14

R	Lingual gyrus, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis	35	4	-42	2	10,71	3,79
R	Caudate nucleus	20	22	12	18	13,30	4,26
L	Crus i of cerebellar hemisphere	18	-34	-82	-24	11,01	3,85
R	Lobule vi of cerebellar hemisphere	15	22	-62	-18	11,83	4,00

**Tabelle 9: HC > SZ**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, r. fusiform gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis	2543	2	-78	-14	5,43	4,92
L/R	L. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. calcarine sulcus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. thalamus, r. thalamus, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis	815	-32	-44	6	4,36	4,07
L/R	L. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. precuneus, r. precuneus	808	4	-76	48	5,49	4,97
L/R	L. olfactory cortex, r. olfactory cortex, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus	549	22	12	18	5,11	4,67
L	Middle frontal gyrus, lateral part, area triangularis, orbital part of inferior frontal gyrus, insula	253	-26	32	-2	4,68	4,33
R	Orbital part of inferior frontal gyrus, insula, caudate nucleus	170	14	32	0	4,41	4,12
L	Hippocampus, parahippocampal gyrus	76	-14	-26	-14	4,45	4,15
R	Middle frontal gyrus, lateral part, area triangularis	60	42	26	34	3,88	3,67
L	Caudate nucleus, thalamus	60	-20	-6	28	3,47	3,31
L	Thalamus	58	0	-6	6	3,74	3,54
R	Middle temporal gyrus	39	64	-30	-14	4,07	3,83
L	parietal lobule, angular gyrus	34	-46	-60	50	4,02	3,79
R	Middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus	34	60	-14	-22	4,00	3,77
R	Hippocampus	34	36	-38	0	3,94	3,72
L	Inferior Lobule iv, v of cerebellar hemisphere, lobule vi of cerebellar hemisphere	34	-28	-44	-28	3,72	3,53
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, superior frontal gyrus, orbital part, superior frontal gyrus, medial part, superior	29	14	62	-4	4,38	4,09

	frontal gyrus, medial orbital part						
L	Supplementary motor area	28	-4	18	66	3,99	3,76
L	Superior frontal gyrus, orbital part, middle frontal gyrus, orbital part, superior frontal gyrus, medial part	24	-18	58	-6	3,46	3,31
R	Calcarine sulcus, precuneus	23	28	-48	4	3,70	3,51
L/R	L. precuneus, r. precuneus	22	2	-52	68	3,87	3,66
R	Inferior parietal lobule	20	42	-54	42	3,67	3,49
L	Precuneus, paracentral lobule	13	-4	-38	74	3,62	3,44
L	Middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus	12	-50	-24	-18	3,71	3,52

**Tabelle 10: HC > BP I**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
R	Fusiform gyrus, crus i of cerebellar hemisphere, lobule vi of cerebellar hemisphere	49	34	-76	-22	4,14	3.82
L	Middle occipital	37	-44	-78	6	3,94	3.66
L	Crus i of cerebellar hemisphere	32	-36	-80	-24	3,76	3.51
L	Parahippocampal gyrus	23	-20	-26	-16	3,95	3.67
R	Cuneus	21	10	-88	26	3,51	3.31
L	Crus i of cerebellar hemisphere, lobule vi of cerebellar hemisphere, lobule vi of vermis	19	-4	-80	-18	3,47	3.27
R	Lobule vi of cerebellar hemisphere	12	24	-62	-20	3,61	3.38
L	Supplementary motor area	10	-2	4	72	3,64	3.41

**Tabelle 11: BP I > HC**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
R	Supplementary motor area	40	8	0	60	4,04	3.74

**Tabelle 12: BP I > SZ**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
R	Calcarine sulcus, lingual gyrus	20	12	-90	-4	3,78	3.51
R	Precentral gyrus	19	32	-6	44	3,95	3.64

## Enkodieren

**Tabelle 13: Gesunde Kontrollprobanden**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, r. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. olfactory cortex, r. olfactory cortex, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. superior frontal gyrus, medial orbital part, r. superior frontal gyrus, medial orbital part, l. gyrus rectus, r. gyrus rectus, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, l. amygdala, r. amygdala, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. transverse temporal gyri, r. transverse temporal gyri, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, l. middle temporal pole, r. middle temporal pole, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, lobule i, ii of vermis, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)	150798	-28	-84	-10	22,35	>8

**Tabelle 14: Patienten mit Schizophrenie**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, r. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. olfactory cortex, r. olfactory cortex, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. gyrus rectus, r. gyrus rectus, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, l. amygdala, r. amygdala, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. transverse temporal gyri, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, l. middle temporal pole, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viib of cerebellar hemisphere, r. lobule viib of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, l. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), r. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), lobule i, ii of vermis, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)	103332	-28	-84	-16	21,50	>8

**Tabelle 15: Patienten mit bipolar I Erkrankung**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus,	126044	44	-68	-14	20,44	7,01



	<p>orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, r. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. olfactory cortex, r. olfactory cortex, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. superior frontal gyrus, medial orbital part, r. superior frontal gyrus, medial orbital part, l. gyrus rectus, r. gyrus rectus, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, l. amygdala, r. amygdala, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. transverse temporal gyri, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, r. middle temporal pole, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viib of cerebellar hemisphere, r. lobule viib of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, l. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), r. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), lobule i, ii of vermis, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)</p>						
--	---	--	--	--	--	--	--

**Tabelle 16: ANOVA Faktor „Gruppe“ Enkodieren**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	F	Z
L/R	<p>L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. olfactory cortex, r. olfactory cortex, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l.</p>	52068	18	-76	2	23,62	5,64

	superior frontal gyrus, medial orbital part, r. superior frontal gyrus, medial orbital part, l. gyrus rectus, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, r. amygdala, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, r. transverse temporal gyri, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, r. middle temporal pole, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)						
L	Precentral gyrus, superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part, area triangularis	939	-24	16	52	8,16	3,24
L/R	L. supplementary motor area, r. supplementary motor area, r. middle cingulate	127	6	-8	54	6,82	2,91
L	Anterior cingulate gyrus, middle cingulate	83	-10	8	34	8,84	3,40
L	Superior temporal gyrus, middle temporal gyrus	74	-62	-8	-14	7,31	3,04
L	Superior occipital, middle occipital	73	-20	-98	8	7,72	3,14
R	Superior temporal gyrus	48	60	-10	2	6,18	2,73
L	Precentral gyrus, postcentral gyrus	40	-54	-10	40	5,97	2,67
R	Rolandic operculum, insula, transverse temporal gyri, heschl gyrus	37	46	-20	10	5,38	2,49
L	Superior temporal gyrus	32	-64	-22	8	5,47	2,52
R	Middle occipital	26	32	-86	16	5,92	2,65
L	Superior frontal gyrus, medial part	24	-2	44	52	6,08	2,70
R	Opercular part of inferior frontal gyrus, rolandic operculum	19	60	8	8	5,95	2,66
L/R	L. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. middle cingulate, r. middle cingulate	19	4	32	36	5,37	2,49

L/R	L. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus	14	2	4	26	5,32	2,47
L	Precentral gyrus, postcentral gyrus	14	-50	-2	36	5,06	2,39
R	Rolandic operculum, superior temporal gyrus	14	52	-28	18	4,83	2,31
L	Amygdala, superior temporal pole	12	-28	4	-24	5,81	2,62
L	Rolandic operculum, superior temporal gyrus	12	-40	-30	14	5,20	2,43
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, superior frontal gyrus, medial part, middle cingulate	11	12	38	32	5,89	2,64
L	Anterior cingulate gyrus	11	-8	32	26	5,25	2,45
L	Paracentral lobule	11	-4	-16	70	4,52	2,21
L	Inferior temporal gyrus	10	-42	-6	-26	7,97	3,20

**Tabelle 17: HC > SZ**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, r. olfactory cortex, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. superior frontal gyrus, medial orbital part, r. superior frontal gyrus, medial orbital part, l. gyrus rectus, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, r. amygdala, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, l. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, r. middle temporal pole, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)	31550	16	-78	2	7,16	6,14

R	Precentral gyrus, superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part, supplementary motor area, superior frontal gyrus, medial part	891	28	30	54	4,93	4,53
R	Middle occipital, inferior parietal lobule, supramarginal gyrus, angular gyrus, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus	688	40	-54	46	4,55	4,23
R	Precentral gyrus, superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part, postcentral gyrus, inferior parietal lobule	575	50	-24	56	4,57	4,24
L/R	L. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part	304	-4	18	66	5,04	4,62
L	Precentral gyrus, superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	235	-28	8	56	4,22	3,96
L/R	L. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule	186	0	-28	52	3,92	3,71
L	Precentral gyrus, middle frontal gyrus, lateral part	110	-36	6	36	3,78	3,58
L	Caudate nucleus	95	-24	-6	30	4,08	3,84
L	Middle temporal gyrus	69	-62	-8	-16	4,43	4,13
L	Superior occipital, middle occipital	67	-22	-96	8	4,33	4,04
L	Middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus	64	-48	-20	-14	4,04	3,81
R	Precentral gyrus	63	40	-4	26	4,27	4,00
L	Area triangularis	54	-48	20	6	4,09	3,84
R	Area triangularis, insula	52	30	34	4	4,15	3,90
R	Superior occipital	42	26	-74	42	3,70	3,51
L	Inferior occipital, fusiform gyrus	34	-36	-70	-8	3,52	3,35
R	Precentral gyrus, supplementary motor area, paracentral lobule	30	8	-22	76	3,51	3,35
R	Fusiform gyrus, inferior temporal gyrus	27	46	-44	-18	3,68	3,50
L	Precentral gyrus, postcentral gyrus	26	-46	-16	28	3,56	3,40
L/R	L. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus	18	4	48	10	3,66	3,48
R	Superior temporal gyrus	18	62	-10	2	3,59	3,42
L	Postcentral gyrus	18	-54	-10	40	3,52	3,36
L	Superior occipital, middle occipital	18	-24	-88	20	3,51	3,35
L	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	15	-24	34	44	3,45	3,29
L	Middle frontal gyrus, lateral part	15	-26	44	16	3,42	3,27
L	Anterior cingulate gyrus	12	-6	32	26	3,67	3,49
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, supplementary motor area	10	18	4	60	3,53	3,36

**Tabelle 18: HC > BP I**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L	Middle occipital, inferior parietal lobule, angular gyrus	253	-40	-62	42	4,19	3.86
L/R	L. calcarine sulcus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, lobule vi of vermis	147	-4	-80	-12	4,11	3.80
R	Inferior parietal lobule, angular gyrus	121	42	-50	34	4,43	4.05
R	Superior temporal gyrus, middle temporal gyrus	113	44	-32	-10	4,33	3.97
L/R	L. precuneus, r. precuneus	90	4	-74	48	3,83	3.57
R	Calcarine sulcus, cuneus, superior occipital	75	10	-90	28	3,77	3.52
L	Middle occipital	66	-44	-78	6	4,40	4.02
L	Fusiform gyrus, inferior temporal gyrus	62	-40	-42	-6	4,71	4.26
L	Supplementary motor area, middle cingulate	44	-16	-22	50	4,73	4.28
R	Fusiform gyrus, crus i of cerebellar hemisphere, lobule vi of cerebellar hemisphere	36	32	-78	-20	3,89	3.62
L	Lingual gyrus, lobule iv, v of cerebellar hemisphere	20	-12	-44	-8	3,85	3.59
R	Superior parietal lobule, angular gyrus	18	36	-62	56	3,52	3.31
R	Anterior cingulate gyrus	17	18	32	24	4,03	3.73
R	Inferior parietal lobule	10	50	-52	52	3,46	3.26

**Tabelle 19: BP I > SZ**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L	Thalamus	47	-6	-24	8	3,57	3.34
R	Caudate nucleus	35	4	8	12	4,16	3.81
L	Middle cingulate	22	-10	8	34	3,79	3.52
L	Postcentral gyrus, superior parietal lobule	21	-26	-46	70	4,04	3.72
R	Calcarine sulcus, lingual gyrus, precuneus	17	26	-52	4	3,90	3.61
L	Superior frontal gyrus, dorsolateral, supplementary motor area, superior frontal gyrus, medial part	17	-8	26	64	3,76	3.49
R	Postcentral gyrus	16	48	-26	58	3,94	3.64

## Alphabetisieren > Reihenfolge

**Tabelle 20: Gesunde Kontrollprobanden**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	R. cuneus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus	6675	38	-56	48	6,92	5,46
L/R	L. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. insula, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. postcentral gyrus	5682	-50	18	28	6,65	5,31
L/R	R. lingual gyrus, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)	3500	-2	-80	-28	7,04	5,52
R	Precentral gyrus, superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part, opercular part of inferior frontal gyrus, area triangularis	2585	32	12	62	7,24	5,62
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, superior frontal gyrus, orbital part, middle frontal gyrus, lateral part, middle frontal gyrus, orbital part	443	28	56	4	5,24	4,47
R	Posterior cingulate gyrus, hippocampus, calcarine sulcus, precuneus	389	14	-50	14	3,94	3,56
L	Posterior cingulate gyrus, hippocampus, calcarine sulcus, precuneus, caudate nucleus, thalamus	245	-14	-22	18	3,96	3,57
R	Opercular part of inferior frontal gyrus, area triangularis, orbital part of inferior frontal gyrus, insula	227	36	22	-8	4,05	3,65
L	Superior frontal gyrus, dorsolateral, superior frontal gyrus, medial part, anterior cingulate gyrus, middle cingulate	187	-14	20	34	4,71	4,12
R	Middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus	155	54	-44	-10	4,81	4,18
L	Superior temporal gyrus, middle temporal gyrus	59	-48	-38	4	3,88	3,52
L	Lobule iv, v of cerebellar hemisphere, lobule vi of cerebellar hemisphere	41	-26	-46	-34	3,10	2,90
L	Calcarine sulcus	40	-12	-74	10	2,95	2,77

R	Calcarine sulcus, lingual gyrus	25	26	-76	4	3,14	2,92
R	Lingual gyrus, lobule iv, v of cerebellar hemisphere	24	14	-54	-6	3,28	3,04
R	Caudate nucleus	20	18	-8	24	3,10	2,90
R	Caudate nucleus	16	14	4	22	3,10	2,89
L	Middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus	10	-56	-44	-10	3,01	2,82

**Tabelle 21: Patienten mit Schizophrenie**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial orbital part, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. postcentral gyrus, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole	21620	4	30	38	8,14	5,91
L/R	L. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus	12972	-2	-66	52	6,88	5,32
L/R	L. calcarine sulcus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viib of cerebellar hemisphere, r. lobule viib of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, l. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)	6397	34	-64	-28	6,90	5,33
L/R	L. caudate nucleus, r. caudate nucleus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus	532	14	-4	10	4,93	4,20
L	Superior temporal gyrus, middle temporal gyrus	433	-50	-34	0	4,26	3,75

R	Middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus	97	62	-42	-8	3,22	2,96
R	Thalamus	78	12	-22	12	3,59	3,26
L	Lobule vi of cerebellar hemisphere, lobule viib of cerebellar hemisphere, lobule viii of cerebellar hemisphere, lobule ix of cerebellar hemisphere, lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus)	76	-30	-42	-42	3,95	3,53
L	Thalamus	69	-22	-22	8	3,40	3,11
R	Middle frontal gyrus, orbital part, orbital part of inferior frontal gyrus	58	44	46	-12	3,81	3,42
L/R	L. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, r. middle cingulate	50	2	10	28	3,14	2,91
L	Superior frontal gyrus, orbital part, middle frontal gyrus, orbital part	39	-20	44	-14	3,42	3,13
L	Paracentral lobule	21	-6	-24	72	3,35	3,07
L	Lobule iv, v of cerebellar hemisphere	17	-14	-42	-30	2,93	2,73
L	Middle occipital	12	-24	-98	2	2,71	2,55
L	Calcarine sulcus, middle occipital	11	-8	-100	0	2,72	2,55

**Tabelle 22: Patienten mit bipolar I Erkrankung**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. superior occipital, l. middle occipital, l. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, l. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus	967	-26	-70	40	5,57	4,04
L	Precentral gyrus, superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part, opercular part of inferior frontal gyrus, area triangularis	925	-28	0	50	6,53	4,43
R	Superior occipital, middle occipital, superior parietal lobule, inferior parietal lobule, angular gyrus	443	44	-54	42	6,23	4,31
R	Middle frontal gyrus, lateral part	98	42	26	38	4,85	3,71
R	Middle frontal gyrus, lateral part	85	32	14	48	7,00	4,60
R	Crus i of cerebellar hemisphere, lobule vi of cerebellar hemisphere	77	32	-70	-26	5,97	4,21
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	61	32	10	60	4,90	3,73
R	Crus ii of cerebellar hemisphere, lobule viib of cerebellar hemisphere, lobule viii of cerebellar hemisphere	58	38	-64	-50	5,50	4,01
L	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	54	-34	62	2	4,82	3,69
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	46	34	52	8	5,14	3,84
L	Middle frontal gyrus, lateral part, middle frontal gyrus, orbital part, area triangularis, orbital part of inferior frontal	43	-42	44	-2	5,88	4,17



	gyrus						
L	Hippocampus	43	-26	-38	10	4,72	3,64
L	Superior frontal gyrus, dorsolateral, supplementary motor area	27	-12	0	56	5,99	4,22
L	Crus ii of cerebellar hemisphere, lobule viib of cerebellar hemisphere	26	-34	-66	-44	5,05	3,80
R	Middle frontal gyrus, lateral part	21	46	42	24	4,33	3,43
R	Crus ii of cerebellar hemisphere	17	4	-82	-30	4,25	3,39
L	Lobule viib of cerebellar hemisphere, lobule viii of vermis	15	-12	-74	-40	4,23	3,38
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	13	22	10	50	4,77	3,66
R	Supramarginal gyrus	12	44	-34	38	4,25	3,39

**Tabelle 23: ANOVA Faktor „Gruppe“ Alphabetisieren > Reihenfolge**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	F	Z
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	20	18	60	28	9,36	3,51
L	Precentral gyrus	19	-28	-14	54	10,40	3,73
L/R	L. middle cingulate, r. middle cingulate	11	4	22	32	8,75	3,38

**Tabelle 24: SZ > HC**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate	71	4	20	32	4,38	4.09
R	Supramarginal gyrus, superior temporal gyrus	36	68	-30	20	3,90	3.69
R	Supplementary motor area	34	8	6	70	3,99	3.76
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	31	18	60	26	3,79	3.59
R	Rolandic operculum, supramarginal gyrus, superior temporal gyrus	26	52	-32	22	3,93	3.71
L	Superior frontal gyrus, medial part	19	-8	42	32	3,68	3.50
L	Middle temporal gyrus, middle temporal pole, inferior temporal gyrus	16	-42	8	-32	3,89	3.68
L	Rolandic operculum	15	-46	-24	18	3,43	3.28
L	Precentral gyrus	12	-40	-8	58	3,92	3.70
R	Superior temporal pole	12	44	18	-24	3,65	3.47

L	Superior occipital	11	-20	-78	22	3,70	3.51
---	--------------------	----	-----	-----	----	------	------

**Tabelle 25: HC > BP I**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	R. lingual gyrus, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis	134	4	-42	-6	4,53	4.13

**Tabelle 26: BP I > HC**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L	Precentral gyrus	46	-28	-14	54	4,32	3.96
R	Calcarine sulcus, cuneus	46	14	-100	8	4,05	3.74
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, middle frontal gyrus, lateral part	29	20	58	28	3,85	3.59
L	Caudate nucleus	28	-12	22	-6	4,11	3.79
L	Precentral gyrus	13	-42	-6	28	3,79	3.53
L	Postcentral gyrus, supramarginal gyrus	10	-52	-22	32	3,75	3.50

**Tabelle 27: SZ > BP I**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L	Superior frontal gyrus, dorsolateral, superior frontal gyrus, medial part	13	-12	44	32	3,91	3.61
L	Rolandic operculum, supramarginal gyrus	11	-54	-24	22	3,67	3.42
L	Superior frontal gyrus, medial part	10	-2	30	58	3,61	3.37

## Delayphase

**Tabelle 28: Gesunde Kontrollprobanden**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, r. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, lobule i, ii of vermis, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)	83924	-6	14	48	15,45	<8

**Tabelle 29: Patienten mit Schizophrenie**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal	44830	-44	-54	50	11,65	7,17

	gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, r. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. hippocampus, r. hippocampus, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viib of cerebellar hemisphere, r. lobule viib of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis						
L	Calcarine sulcus, cuneus, superior occipital, middle occipital	165	-10	-98	4	3,70	3,34
R	Superior frontal gyrus, orbital part, middle frontal gyrus, orbital part	41	22	46	-14	3,75	3,38
R	Superior temporal gyrus	20	60	-38	14	2,62	2,48
R	Lingual gyrus, inferior occipital	19	32	-90	-16	2,93	2,73
L	Postcentral gyrus	19	-58	-18	26	2,76	2,59
L	Thalamus	12	-2	-12	18	2,68	2,52

**Tabelle 30: Patienten mit bipolar I Erkrankung**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior	47910	-34	-48	40	13,15	6,08

	parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viib of cerebellar hemisphere, r. lobule viib of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis						
R	Lobule ix of cerebellar hemisphere, lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus)	68	20	-32	-40	3,97	3,23
L	Lobule ix of cerebellar hemisphere, lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus)	61	-16	-36	-46	3,39	2,87
L	Superior frontal gyrus, orbital part	28	-20	46	-12	4,98	3,77

**Tabelle 31: ANOVA Faktor „Gruppe“ Delayphase**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	F	Z
L	Hippocampus	54	-16	-38	10	10,08	3,67
R	Hippocampus	53	20	-36	14	11,07	3,86
R	Lobule iv, v of cerebellar hemisphere, lobule vi of cerebellar hemisphere	48	26	-48	-26	9,85	3,62
R	Caudate nucleus	20	20	10	18	9,96	3,64

**Tabelle 32: HC > SZ**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L	Posterior cingulate gyrus, hippocampus, thalamus	191	-18	-38	10	4,45	4,15
R	Posterior cingulate gyrus, hippocampus	140	20	-36	14	4,68	4,34
R	Caudate nucleus	49	20	10	18	4,22	3,95
L	Crus i of cerebellar hemisphere, crus ii of cerebellar hemisphere, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis	40	2	-76	-16	3,57	3,40
R	Lobule iv, v of cerebellar hemisphere, lobule vi of cerebellar hemisphere	32	26	-46	-28	3,87	3,66
L	Insula	29	-22	40	-2	3,78	3,58
R	Middle frontal gyrus, lateral part	29	40	24	36	3,64	3,46
R	Inferior parietal lobule, angular gyrus	28	44	-54	42	3,73	3,54
R	Lobule i, ii of vermis	24	0	-34	-20	3,90	3,69

L	Middle frontal gyrus, lateral part	23	-28	38	12	3,75	3,55
L	Thalamus	21	0	-26	16	3,49	3,33
L	Putamen	20	-22	-6	14	3,66	3,48
R	Precuneus	13	4	-78	50	3,83	3,63
L	Caudate nucleus	10	2	-84	42	3,75	3,56
L	Cuneus	10	-8	12	18	3,42	3,27

**Tabelle 33: HC > BP I**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
R	Fusiform gyrus, lobule iv, v of cerebellar hemisphere, lobule vi of cerebellar hemisphere	50	26	-48	-22	3,58	3,36
L	Parahippocampal gyrus, fusiform gyrus, lobule iv, v of cerebellar hemisphere	45	-20	-38	-18	3,83	3,57
L	Hippocampus	19	-28	-16	-20	3,52	3,31
L	Superior temporal pole, middle temporal gyrus	18	-42	-2	-22	4,05	3,75
R	Thalamus	14	12	-24	4	3,60	3,38
L	Thalamus	12	-10	-24	4	3,44	3,24

**Tabelle 34: BP I > SZ**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L	Caudate nucleus	15	-8	20	6	3,55	3,32

## Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge

**Tabelle 35: Gesunde Kontrollprobanden**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, r. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, r. olfactory cortex, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. parahippocampal gyrus, r. parahippocampal gyrus, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. transverse temporal gyri, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, lobule i, ii of vermis, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)	89838	18	4	22	11,84	7,46
L	Postcentral gyrus	99	-62	-16	24	3,52	3,23

**Tabelle 36: Patienten mit Schizophrenie**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral,	63319	-2	16	52	10,61	6,84

	l. superior frontal gyrus, orbital part, r. superior frontal gyrus, orbital part, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, l. middle frontal gyrus, orbital part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, r. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, r. posterior cingulate gyrus, l. hippocampus, r. hippocampus, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. paracentral lobule, r. paracentral lobule, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, r. transverse temporal gyri, l. superior temporal gyrus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, r. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viib of cerebellar hemisphere, r. lobule viib of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere (flocculus), r. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), lobule i, ii of vermis, lobule iii of vermis, lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)						
L/R	L. middle cingulate, r. middle cingulate, l. posterior cingulate gyrus	62	4	-34	24	2,91	2,72
L	Middle occipital, inferior occipital	29	-30	-78	0	2,95	2,75
R	Parahippocampal gyrus, lingual gyrus, precuneus	23	22	-46	-2	3,03	2,81
R	Superior temporal gyrus	16	44	-28	0	2,69	2,53
R	Superior temporal gyrus	14	58	-10	-2	2,36	2,25
L	Superior frontal gyrus, orbital part, middle frontal gyrus, orbital part	11	-20	40	-18	2,43	2,31
R	Middle frontal gyrus, orbital part, orbital part of inferior frontal gyrus	10	40	46	-6	2,40	2,29



**Tabelle 37: Patienten mit bipolar I Erkrankung**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L/R	R. posterior cingulate gyrus, r. hippocampus, l. calcarine sulcus, r. calcarine sulcus, l. cuneus, r. cuneus, l. lingual gyrus, r. lingual gyrus, l. superior occipital, r. superior occipital, l. middle occipital, r. middle occipital, l. inferior occipital, r. inferior occipital, l. fusiform gyrus, r. fusiform gyrus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. superior parietal lobule, r. superior parietal lobule, l. inferior parietal lobule, r. inferior parietal lobule, l. supramarginal gyrus, r. supramarginal gyrus, l. angular gyrus, r. angular gyrus, l. precuneus, r. precuneus, l. superior temporal gyrus, r. superior temporal gyrus, l. middle temporal gyrus, r. middle temporal gyrus, l. inferior temporal gyrus, r. inferior temporal gyrus, l. crus i of cerebellar hemisphere, r. crus i of cerebellar hemisphere, l. crus ii of cerebellar hemisphere, r. crus ii of cerebellar hemisphere, l. lobule iii of cerebellar hemisphere, l. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, r. lobule iv, v of cerebellar hemisphere, l. lobule vi of cerebellar hemisphere, r. lobule vi of cerebellar hemisphere, l. lobule viib of cerebellar hemisphere, r. lobule viib of cerebellar hemisphere, l. lobule viii of cerebellar hemisphere, r. lobule viii of cerebellar hemisphere, l. lobule ix of cerebellar hemisphere, r. lobule ix of cerebellar hemisphere, l. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), r. lobule x of cerebellar hemisphere (flocculus), lobule iv, v of vermis, lobule vi of vermis, lobule vii of vermis, lobule viii of vermis, lobule ix of vermis, lobule x of vermis (nodulus)	25472	0	-62	50	11,17	5,71
L/R	L. precentral gyrus, r. precentral gyrus, l. superior frontal gyrus, dorsolateral, r. superior frontal gyrus, dorsolateral, l. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, lateral part, r. middle frontal gyrus, orbital part, l. opercular part of inferior frontal gyrus, r. opercular part of inferior frontal gyrus, l. area triangularis, r. area triangularis, l. orbital part of inferior frontal gyrus, r. orbital part of inferior frontal gyrus, l. rolandic operculum, r. rolandic operculum, l. supplementary motor area, r. supplementary motor area, l. superior frontal gyrus, medial part, r. superior frontal gyrus, medial part, l. insula, r. insula, l. anterior cingulate gyrus, r. anterior cingulate gyrus, l. middle cingulate, r. middle cingulate, l. hippocampus, l. postcentral gyrus, r. postcentral gyrus, l. caudate nucleus, r. caudate nucleus, l. putamen, r. putamen, l. globus pallidus, r. globus pallidus, l. thalamus, r. thalamus, l. superior temporal pole, r. superior temporal pole	21003	-6	2	64	12,93	6,04
L	Middle cingulate	146	0	-30	22	4,15	3,33
L	Superior frontal gyrus, orbital part, middle frontal gyrus, orbital part, orbital part of inferior frontal gyrus, gyrus rectus	101	-26	46	-12	3,96	3,23
R	Superior frontal gyrus, orbital part, middle frontal gyrus, orbital part, gyrus rectus	84	18	42	-16	4,79	3,68
L	Superior frontal gyrus, orbital part, gyrus rectus, caudate nucleus	34	-16	26	-8	4,47	3,51
L	Lobule viii of cerebellar hemisphere, lobule ix of cerebellar hemisphere	15	-16	-58	-46	3,76	3,11

**Tabelle 38: ANOVA Faktor „Gruppe“ Delayphase Alphabetisieren > Delayphase Reihenfolge**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	F	Z
R	Caudate nucleus	143	16	8	22	15,59	4,63
R	Anterior cingulate gyrus	57	14	44	20	14,80	4,50

**Tabelle 39: HC > SZ**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
R	Anterior cingulate gyrus, caudate nucleus	253	16	8	22	5,61	5.06
L/R	L. precuneus, r. precuneus	53	6	-70	42	3,72	3.53
L	Caudate nucleus	50	-24	-8	28	4,03	3.80
R	Superior frontal gyrus, medial part, anterior cingulate gyrus	46	14	44	20	4,77	4.41
R	Middle frontal gyrus, lateral part	32	30	20	48	3,75	3.55
R	Orbital part of inferior frontal gyrus	21	26	40	-6	3,93	3.71
R	Superior occipital, middle occipital	10	30	-82	40	3,64	3.46

**Tabelle 40: SZ > HC**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
L	Superior temporal pole, middle temporal pole	50	-38	14	-30	3,96	3.74
L	Rolandic operculum, insula	25	-40	-10	12	3,88	3.67

**Tabelle 41: HC > BP I**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
R	Caudate nucleus	137	20	8	20	4,67	4.24
R	Superior frontal gyrus, dorsolateral, superior frontal gyrus, medial part, anterior cingulate gyrus	126	16	38	20	5,02	4.50
L	Middle occipital	41	-18	-52	42	4,18	3.85
R	Middle cingulate	10	14	-42	32	3,61	3.39

**Tabelle 42: BP I > HC**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
R	Thalamus	27	18	-14	4	4,24	3.90

**Tabelle 43: SZ > BP I**

	Hirnregion	Anzahl Voxel	x	y	z	T	Z
R	Postcentral gyrus	25	28	-38	38	4,06	3.73
R	Superior temporal gyrus	19	56	0	-4	3,65	3.40
L	Superior temporal gyrus	17	-46	-12	-6	3,60	3.36

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die geltende Promotionsordnung bekannt ist.

Ich habe die vorliegende wissenschaftliche Arbeit (Dissertation) selbst angefertigt. Ich habe weder Textabschnitte eines Dritten noch eigener Prüfungsarbeiten ohne Kennzeichnung übernommen. Ich habe alle benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen gemäß der Regeln für wissenschaftliches Arbeiten angegeben.

Ich wurde bei der vorliegenden Arbeit von folgenden Personen unentgeltlich unterstützt:

1. Dr. med. Igor Nenadic  
(Auswahl und Auswertung des Materials sowie Herstellung des Manuskriptes)
2. Prof. Dr. med. Ralf G. M. Schlösser  
(Bereitstellung des Sternberg Paradigmas)
3. Dr. phil. Gerd Wagner  
(Bereitstellung des Sternberg Paradigmas sowie Batch-Files für die Auswertung der fMRT-Daten)
4. Dipl.-Psych. Maren Dietzek  
(Unterstützung bei der Rekrutierung und Messung der Patienten mit bipolar I Erkrankung)

Darüber hinaus wurde ich weder entgeltlich noch unentgeltlich von anderen Personen unterstützt.

Ich habe die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen und es haben Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen vom Antragsteller für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Ich habe die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht.

Ich habe keine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung der vorliegenden Arbeit bei einer anderen Hochschule bzw. anderen Fakultät als Dissertation eingereicht.

Eckolstädt, 01. Dezember 2014

---

Kerstin Langbein