

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Neurokognitive Defizite bei Schizophrenien**  
**- Einfluss konventioneller und atypischer Neuroleptika -**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefan J. Borgwardt

aus Hennigsdorf bei Berlin

Dekane: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Uebelhack  
2. Prof. Dr. rer. nat. R.-D. Stieglitz  
3. Prof. Dr. med. Dr. phil. H.M. Emrich

Datum der Promotion: 14. Mai 2004

**Für Juliane und Mathilda.**

**Abstract**

Die Ergebnisse von Studien, die den Einfluss neuroleptischer Medikation auf kognitive Funktionen schizophrener Patienten untersuchten, waren bisher widersprüchlich. Ziel dieser Arbeit war die Prüfung, ob Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen sowohl bei unbehandelten als auch mit konventionellen bzw. atypischen Neuroleptika behandelten schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden nachweisbar sind. Es wurden 44 stationäre schizophrene Patienten und 51 gesunde Kontrollprobanden mit einer modifizierten, neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Nach 8-11 Wochen erfolgte eine Wiederholungsmessung. Bei den schizophrenen Patienten konnte eine generalisierte kognitive Störung festgestellt werden. Der Vergleich des Behandlungseffektes der Atypika mit der Veränderung der Testleistung bei den gesunden Kontrollen bei Wiederholungsmessung ergab, dass der „Behandlungserfolg“ durch die Atypika kleiner als die Verbesserung der kognitiven Defizite bei den gesunden Kontrollen bei Wiederholungsmessung ist. Die günstigen Effekte der Atypika auf die kognitiven Fähigkeiten bei schizophrenen Patienten sind demnach zwar vorhanden, aber im Vergleich zu den „Lerneffekten“ bei gesunden Probanden eher klein. Weiterhin wurde eine Dosisabhängigkeit bestimmter kognitiver Funktionen (Perseveration, motorische Fähigkeiten) bei Patienten, die mit konventionellen Neuroleptika behandelt wurden, gefunden. Bei Atypika konnte dieser Zusammenhang nicht beobachtet werden. Atypische Neuroleptika könnten für schizophrene Patienten, die eine hohe Neuroleptikadosis benötigen, bezüglich kognitiver Funktionen besser verträglich sein.

Schlagworte: Schizophrenie, kognitive Funktionen, Neuroleptika, Dosisabhängigkeit

## **Abstract**

The findings of studies investigating the effects of neuroleptics on the cognitive function in patients with schizophrenia have been inconsistent. The aim of this study was to investigate the effects of conventional and atypical neuroleptics on cognitive function in schizophrenic patients compared to drug-free patients and healthy controls. 44 schizophrenic in-patients and 51 healthy subjects were assessed with a modified neuropsychological test battery. After 8-11 weeks a repeat assessment was done. Patients with schizophrenia had generalized cognitive deficits. Comparing the treatment effect of atypical neuroleptics in patients with schizophrenia with the improvement of the test performance in the repeat assessment in healthy controls, it was found that the “treatment success” is less pronounced than the improvement after repeat assessment in healthy controls. This shows that there are positive effects of atypical neuroleptics on cognitive function, but compared to the “learning effects” of healthy controls it is small. Furthermore, it could be shown that some effects of conventional neuroleptics on cognitive function and psychomotor performance were dose-dependent. This effect was not observed with atypical neuroleptics. The main conclusions were that atypical neuroleptics are more acceptable also in higher dosage. Patients with a history of suboptimal response to conventional treatments may show cognitive benefits from atypical antipsychotic drugs.

keywords: schizophrenia, cognitive functions, neuroleptics, dose-dependency

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Problemstellung .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Literaturübersicht .....</b>	<b>9</b>
2.1. Kognitive Prozesse und neuronale Netzwerke .....	9
2.2. Kognitive Störungen bei schizophrenen Patienten.....	12
2.2.1. Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis.....	14
2.2.2. Exekutive Funktionen und visuospatiale Fähigkeiten.....	15
2.2.3. Motorische Funktion und visuo-motorische Koordination.....	16
2.2.4. Perseveration.....	17
2.2.5. Neurokognition unter Neuroleptika-Einfluss bei schizophrenen Patienten.....	18
2.3. Neuropsychologische Testverfahren.....	20
<b>3. Material und Methoden.....</b>	<b>21</b>
3.1. Ein- und Ausschlusskriterien und Probandenauswahl.....	21
3.2. Testablauf und Testverfahren.....	22
3.3. Statistische Auswertung.....	28
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>29</b>
4.1. Beschreibung der Probandenkollektive.....	29
4.1.1. Medikationsstatus.....	29
4.1.2. Altersverteilung.....	30
4.1.3. Verbale und nonverbale Intelligenz.....	30
4.1.4. Psychopathologischer Status.....	31
4.1.5. Alters- und Intelligenzabhängigkeit der Psychopathologie .....	33
4.2. Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration.....	34
4.2.1. Zahlennachsprechen (Digit Span) .....	34
4.2.2. Corsi-Block-Span-Test .....	35
4.2.3. d2 – Aufmerksamkeits-Belastungstest.....	36
4.2.4. Berufseignungstest 8 (BET).....	37
4.2.5. S-Umkehrtest.....	38
4.2.6. Alters-, Intelligenz- und Psychopathologieabhängigkeit des Gedächtnisses.....	39
4.3. Exekutive Funktionen.....	41
4.3.1. Trail Making Test Teil A und B.....	41
4.3.2. Farbe-Wort-Interferenz Test (Stroop).....	41

4.3.3. Wisconsin Card Sorting Test (WCST).....	43
4.3.4. Alters-, Intelligenz- und Psychopathologieabhängigkeit exekutiver Funktionen .....	46
4.4. Perseveration.....	47
4.4.1. Zeigeversuch nach Mittenecker (CTE).....	47
4.4.2. Alters-, Intelligenz- und Psychopathologieabhängigkeit der Perseveration.....	49
4.5. Psychomotorisches Tempo.....	52
4.5.1. Tapping .....	52
4.5.2. Alters-, Intelligenz- und Psychopathologieabhängigkeit des psychomotorischen Tempos.....	53
4.5.3. Abhängigkeit von Variablen des psychomotorischen Tempos untereinander.....	54
4.6. Messwiederholungseffekte bei gesunden Probanden.....	54
4.7. Vergleich individueller Messwerte schizophrener Patienten mit dem Referenzbereich Gesunder .....	55
4.8. Dosisabhängigkeit der Neuroleptikawirkung auf neuropsychologische Testergebnisse.....	57
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>60</b>
5.1. Psychopathologie, Intelligenz und Alter.....	61
5.2. Aufmerksamkeit und Konzentration.....	63
5.3. Kurzzeitgedächtnis.....	65
5.4. Motorische und visuomotorische Fähigkeiten (Psychomotorisches Tempo).....	66
5.5. Perseveration.....	67
5.6. Exekutive Funktionen.....	70
5.7. Vergleich individueller Testergebnisse schizophrener Patienten mit dem Referenzbereich gesunder Probanden. .	73
5.8. Wirkung neuroleptischer Medikation auf kognitive Funktionen.....	74
5.9. Selektionsfaktoren und Begrenzungen der Studie.....	76
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>79</b>
<b>7. Literatur.....</b>	<b>82</b>
<b>8. Legende.....</b>	<b>98</b>

## **1. Problemstellung**

Kognitive Defizite bei schizophrenen Patienten sind seit vielen Jahren bekannt. Sie betreffen die Bereiche der Aufmerksamkeit und Konzentration, des Gedächtnisses und Arbeitsgedächtnisses, der Perseverationstendenz und der exekutiven Funktionen wie Problemlösen, Planen und Organisationsvermögen. Sie wurden hinreichend bei chronischen und ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie berichtet (Blanchard und Neale, 1994; Hoff et al., 1992; Saykin et al., 1991).

Daneben gibt es Belege, dass die Ergebnisse bei neuropsychologischen Tests auch von der neuroleptischen Medikation beeinflusst werden (Kahn, 1996; Meltzer et al., 1999; Purdon, 1999). Insbesondere den konventionellen Neuroleptika wird eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen bei schizophrenen Patienten zugeschrieben (Cassens et al., 1990; Blyler und Gold, 2000), während mit Atypika medizierte Patienten keine oder nur geringe Defizite der kognitiven Leistungen aufweisen sollen (Purdon, 1999). Es gibt jedoch auch Untersuchungen, die gezeigt haben, dass unmedizierte schizophrene Patienten keine oder nur geringe Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit haben (Buchsbaum et al., 1992). Somit bleiben die bisherigen Befunde eher widersprüchlich, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die Schizophrenien eine heterogene Gruppe von Erkrankungen darstellt und nicht alle Bereiche komplexer kognitiver Funktionen gleichzeitig gestört sein müssen.

Ausgehend von diesen Befunden soll eine vergleichende Untersuchung an schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen mit Hilfe umfangreicher neuropsychologischer Testverfahren durchgeführt werden. Es soll geprüft werden, ob eine nachweisbare Beeinträchtigung kognitiver Funktionen sowohl bei unbehandelten als auch kurzzeitig mit konventionellen bzw. atypischen Neuroleptika behandelten Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden auftritt und ob die gefundenen Störungen Beziehung zu bestimmten psychopathologischen Symptomen aufweisen.

Trotz einer Vielzahl vergleichender Studien bezüglich möglicher Zusammenhänge zwischen kognitiven Störungen und der Art neuroleptischer Medikation, wurde die Frage der Dosisabhängigkeit bisher nicht gezielt untersucht. Ausgehend von der Hypothese, dass besonders bei den konventionellen Neuroleptika eine dosisabhängige Beeinträchtigung kognitiver Funktionen zu erwarten ist, soll in der vorliegenden Arbeit weiterhin die Frage untersucht werden, welche kognitiven Funktionen besonders stark betroffen sind und ob auch bei den atypischen Neuroleptika dosisabhängige Effekte nachzuweisen sind.

## 2. Literaturübersicht

### 2.1. Kognitive Prozesse und neuronale Netzwerke

Bei psychischen Störungen liegen fundamentale Dysfunktionen auf unterschiedlichen Ebenen der neuronalen Informationsverarbeitungsprozesse mit konsekutiv verändertem Verhalten vor. Kognitive Defizite können dabei als Veränderung der Interaktion neuronaler Netzwerke bzw. unterschiedlicher Subsysteme verstanden werden (Spitzer, 1997). Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen und Patienten mit Hirnläsionen zeigen, dass der präfrontale Kortex für die Steuerung von komplexen kognitiven Funktionen (Kontrolle, Planen, Entscheiden) verantwortlich ist. Für Gedächtnisleistungen (Arbeitsgedächtnis, deklaratives und nicht-deklaratives Gedächtnis) sind daneben auch der Hippocampus und der Thalamus von großer Bedeutung (Heckers et al., 2000; Sturm et al., 1999).

Das Ziel neuropsychologischer Untersuchungen ist, unterschiedliche kognitive Funktionen zu beschreiben und funktionelle und morphologische Ursachen zu verstehen. Bei der Untersuchung kognitiver Funktionen werden die im folgenden beschriebenen Konstrukte unterschieden:

Zur **Aufmerksamkeitsfunktion** gehört die Fokussierung der Umgebungsinformation, der Aufrechterhaltung und die Änderung des Fokus (Hartwich, 1980). PET-Untersuchungen zeigen rechtshemisphärisch ein Netzwerk, bestehend aus Regionen des präfrontalen Kortex, des vorderen Cingulums und des Locus coeruleus. Eine gestörte Kontrolle der noradrenergen Systeme des Hirnstamms durch den rechten präfrontalen Kortex resultieren in einer schweren Verlangsamung bei einfachen Reaktionsaufgaben ohne Selektivitätsaspekt. Der Selektivitätsaspekt umfasst die fokussierte Aufmerksamkeit, die visuo-spatiale Aufmerksamkeit mit wechselndem Focus und die geteilte Aufmerksamkeit. In PET-Untersuchungen korreliert das Mass der Aufmerksamkeitsselektivität mit einer linkshemisphärischen Aktivierung (Sturm et al., 1999).

Posner und Petersen (1990) unterscheiden ein posteriores Aufmerksamkeitssystem, das in der Parietalregion lokalisiert ist und räumliche Prozesse beinhaltet, ein anteriores Aufmerksamkeitssystem, das im Cingulum und rechten Frontalhirn lokalisiert ist und für Handlungsplanen und Kontrollfunktionen verantwortlich ist und ein drittes System, das im rechten Präfrontalhirn lokalisiert und für die Vigilanzsteuerung verantwortlich ist. Demgegenüber betont Mesulam (1990), dass die Aufmerksamkeitsfunktion keinem neuroanatomischen Gebiet direkt zugeordnet werden kann, sondern aus netzwerkartigen Verbindungen zwischen kortikalen (präfrontaler Kortex), subkortikalen (Basalganglien, Thalamus), limbischen Strukturen und Hirnstammregionen resultiert.

Das **Gedächtnis** lässt sich mittels empirisch überprüfter Modelle in funktionell verbundene Subsysteme einteilen. Die zeitliche Dimension erfasst die Unterteilung in ein Kurz- und ein Langzeitgedächtnis, die inhaltsbezogene Dimension innerhalb des Langzeitgedächtnisses ein explizites und ein implizites System. Das Arbeitsgedächtnis ist als Prozess des Kurzzeitspeichers mit der Speicherung und Manipulation komplexer Information befasst. Es werden spatiale Inhalte, Informationen zur Objekterkennung, Sequenzdaten, Informationen über die Herkunft und emotionale Konnotationen gespeichert.

Grundlage des Konstruktes Arbeitsgedächtnis ist das theoretische Modell von Baddeley (1986). Zwei Hauptkomponenten bilden das Arbeitsgedächtnis, das „slave system“ und die zentrale Exekutive. Die zentrale Exekutive als übergeordnetes System dient zur Koordination kognitiver Prozesse und Veränderung von Informationen des „slave systems“. Sie ist notwendig zur Selektion, Inhibition, Initiation und Termination von Verarbeitungsroutinen, zur Entscheidungsfindung, Planung und Strategiebildung. Weiterhin wird das Vergessen von Informationen bzw. der Transfer in den Langzeitspeicher gesteuert. Kontrolliert und gesteuert werden die verschiedenen Speicher im Arbeitsgedächtnismodell durch höherrangige Kontrollprozesse.

Es besteht eine intrinsische Beziehung zwischen exekutiven Funktionen (Problemlösen, kognitive Allokation etc.) und dem Arbeitsgedächtnis. Diese wechselseitig abhängigen, wissenschaftlichen Konstrukte sind zu unterscheiden, da sich Störungen nur in den exekutiven Funktionen oder nur im Arbeitsgedächtnis manifestieren können.

Regionale Störungen des Frontalhirns verursachen differentielle Defizite im Arbeitsgedächtnis. Dorsolaterale Läsionen führen zu Schwierigkeiten bei Aufgaben mit verzögerter Antwort, orbitofrontale Läsionen zu Schwierigkeiten bei Objektalteration (Oscar-Bermann und Bonner, 1985), Läsionen in beiden Gebieten verschlechtern die Ergebnisse bei verzögerten alternierenden Aufgaben. Gold et al. (1997) geht von einem Netzwerk von Arbeitsgedächtnis-Komponenten mit zentraler Funktion des Frontalhirns aus.

Unter **exekutiven Funktionen** werden höhere kognitive Prozesse (z.B. Problemlösen, Nutzung abstrakter Konzepte) verstanden. Eine exakte Definition der kognitiven Funktionen, die exekutiv sind, und die Beziehung zum Konzept des Arbeitsgedächtnisses werden kontrovers diskutiert. Baddeley's (1986) Konzept der zentralen Exekutive haben Smith und Jonides (1999) als Grundlage der fünf Metaprozesse exekutiver Funktionen vorgeschlagen. Die Komponenten der exekutiven Funktionen nach Smith und Jonides (1999) sind Aufmerksamkeit und Inhibition (Fokussierung der Aufmerksamkeit auf handlungsrelevante Informationen und Prozesse sowie Hemmung irrelevanter

Informationen und Prozesse), Ablauforganisation (Erstellen eines Ablaufprotokolls für eine komplexe Handlung, die rasche Wechsel zwischen den beteiligten Komponenten erfordert), Planen (Planung der Abfolge von Handlungsschritten zur Zielerreichung), Überwachung (Fortlaufende Prüfung und Aktualisierung der Inhalte im Arbeitsgedächtnis zur Bestimmung des jeweils nächsten Schrittes in einer Handlungsfolge) und Kodierung (von Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis nach der Zeit und dem Ort ihres Auftretens).

**Perseveration** wird als Ausdruck präfrontaler Störungen angesehen (Bilder und Goldberg, 1987; Stuss und Benson, 1984). Stuss und Benson (1983) zeigen dorsolaterofrontale Läsionen beim Auftreten perseverativer Antworten. Nach Sandson und Albert (1984) wird „stuck-in-set“-Perseveration häufig bei fronto-subkortikalen und mesolimbischen Läsionen gefunden. Goldberg (1986) beschreibt „präfrontale Schädigungsmuster“, die nicht als fokale Läsionen mit definierten neuroanatomischen Loci, sondern als Interkonnektionen entfernter Hirnareale verstanden werden müssen. Die präfronto-retikulären Schleifen scheinen besonders für selektive Aufmerksamkeit und „arousal“ wichtig zu sein (Goldberg et al., 1989). Weinberger et al. (1986, 1994) beschreiben die Projektionen des dorsolateralen, präfrontalen Kortex in den Locus coeruleus, in die Raphekerne und via glutaminerg -dopaminerg Neurone zur Area tegmentalis ventralis. Meist wird der Begriff der Perseveration jedoch zur Bezeichnung von Sprachstereotypien (Weitbrecht, 1968) verwendet, im Gegensatz zu einem mehr übergeordneten Kategorialbegriff, der Perseveration im engeren Sinne (Sprachstereotypien), motorische Perseveration, sensorische Perseveration und Rigidität oder Umstellungsschwäche unter diesem Begriff einschliesst. Demgegenüber kennzeichnet der Begriff der Umstellfähigkeit die individuelle Möglichkeit, sich an wechselnde Bedingungen, Aufgaben, Anforderungen und Situationen anzupassen (Wolfram, Neumann und Wiczorek; 1989).

Liepmann (1905) unterscheidet klonische, tonische und intentionale Perseverationsformen. Luria (1965) grenzt eine efferent-motorische Form („abnorme Nachfaszilitation von motorischen Impulsen“ bei intaktem Handlungsprogramm) von einer kortikalen Form (Unfähigkeit des Umschaltens zwischen Handlungsprogrammen) ab. Sandson und Albert (1984), die in der inadäquaten Fortsetzung von Gedanken, Wahrnehmungen und Handlungen ohne adäquate Stimuli Charakteristika der Perseveration sehen, unterscheiden in einer übergeordneten Taxonomie eine „fortlaufende Perseveration“, eine „stuck in set“-Perseveration und eine „wiederkehrende Perseveration“.

**Motorische Funktionen** sind der Präzentralregion, subkortikalen motorischen Regionen, dem Kleinhirn und motorischen Regionen im Rückenmark zugeordnet. Motorische Geschwindigkeit ist von visuellen und exekutiven Funktionen abhängig (visuomotorische Fähigkeiten). Eine Hyperaktivität dopaminergener Neurone im dorsalen und ventralen Striatum könnte stereotypem Verhalten bei Tieren (Robbins et al., 1983) und Menschen (Pedro et al., 1994; Robbins, 1990) und Störungen der spontanen motorischen Aktivität bei Schizophrenie (McKenna, 1991) zu Grunde liegen.

### *2.2. Kognitive Störungen bei schizophrenen Patienten*

Störungen kognitiver Funktionen als Symptom der chronischen Schizophrenie werden in vielen älteren und neueren Arbeiten beschrieben (Goldberg et al., 1993; Kenny und Meltzer, 1991; Randolph et al., 1993; Saykin et al., 1991; Übersicht: Kuperberg und Heckers, 2000). Vor allem sind exekutive Funktionen, das verbale und non-verbale Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Sprache betroffen (Goldberg et al., 1988; Elvevag et al., 2002), wobei bei Ersterkrankten diese Störungen auch zu finden sind (Bilder et al., 2000; Mohamed et al., 1999). Sie sind jedoch nicht spezifisch für die Schizophrenie, wie Meta-Analysen mit einer grossen Zahl Patienten gezeigt haben (Heinrichs und Zakzanis, 1998). Ähnliche kognitive Funktionsstörungen zeigen Patienten mit anderen psychiatrischen Störungen, die sich in neuropsychologischen Testergebnissen nicht von schizophrenen Patienten unterscheiden (Rund und Landro, 1995; Hoff et al., 1990; Morice 1990). Andererseits beschreiben Goldberg et al. (1993) eine signifikant schlechtere Leistungsfähigkeit in neuropsychologischen Tests bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Patienten mit uni- und bipolaren affektiven Störungen zeigen. Einige Studien implizieren, dass die Symptompräsentation (z.B. ein psychotisches Zustandsbild), unabhängig von der Diagnose, ein wichtiger Prädiktor der neuropsychologischen Testergebnisse ist (Albus et al. 1996).

Die Frage eines kognitiven Abstiegs bei chronisch schizophrenen Patienten wird in mehreren älteren und neueren Studien (Klonoff et al., 1970; Martin et al., 1977; Randolph et al., 1993) untersucht. Die Aussagen bleiben aber widersprüchlich. Hoff et al. (2000) stellt an ersterkrankten schizophrenen Patienten keine kognitiven Beeinträchtigungen in den ersten Krankheitsjahren fest. Die Art der kognitiven Störungen bei älteren Schizophrenen unterscheidet sich von Patienten mit Demenz vom Alzheimertyp (DAT). Im Unterschied zur Demenz findet sich bei schizophrenen Patienten kein rapides Vergessen von Gedächtnisinhalten (Davidson et al., 1996; Heaton et al., 1994), aber ein Enkodier- und Abrufdefizit, wie auch weniger schwere Benennungs – und Praxisprobleme (Davidson et al., 1996).

Entgegen der Vermutung, dass eine lange Hospitalisationsdauer mit damit einhergehender geringer intellektueller Stimulation kognitive Defizite fördert, konnten Goldstein et al. (1991) bei 245 schizophrenen hospitalisierten Patienten keinen signifikanten Einfluss feststellen. Ho et al. (2003) untersuchten den Zusammenhang der DUP (unbehandelte Krankheitsdauer) und der Stärke kognitiver Defizite wie auch morphologischer Hirnveränderungen bei Ersterkrankten mit Schizophrenie und schizoaffektiver Störung. Wie auch bei anderen Studien (Hoff et al., 2000; Fannon et al., 2000; Barnes et al., 2000; Norman et al., 2001) besteht kein Zusammenhang zwischen unbehandelter Krankheitsdauer und der Ausprägung kognitiver Störungen resp. Hirnveränderungen.

Zu den neurobiologischen Veränderungen, die in Zusammenhang mit den kognitiven Störungen bei schizophrenen Patienten stehen können, sind Anomalien des Nucleus lenticularis (Jernigan et al., 1991), des Cingulums, des limbischen Systems, der präfrontalen Kortex (Weinberger et al., 1994) und des medialen Thalamus (Andreasen et al., 1998) zu nennen. Friedman et al. (1999) zeigen eine Assoziation zwischen neurokognitiven und Norepinephrin-Defiziten im Frontal- und Temporalkortex.

Palmer et al. (1997) zeigen in einer Fallkontrollstudie mit sozial gut integrierten, ambulanten schizophrenen Patienten (n=171), dass kognitive Funktionen bei 73 % der schizophrenen Patienten als pathologisch eingestuft werden müssen, im Vergleich zu nur 5 % pathologischer Einstufungen in der Kontrollgruppe der Gesunden (n=63). In der Untersuchung wurde eine umfassende neuropsychologische Testbatterie zur Überprüfung der kognitiven Funktionen verwendet, wobei die Prävalenzraten kognitiver Störungen bei schizophren Erkrankten höher als die positiver Symptome (Prävalenz Positivsymptomatik 25-50% der schizophrenen Patienten) sind.

Als Ursache kognitiver Defizite wird in der klinischen Praxis häufig die Positivsymptomatik vermutet. Aus der erhöhten Irritierbarkeit (=Tendenz auf interne Stimuli zu antworten) und aufgrund inhaltlicher Denkstörungen soll ein Aufmerksamkeitsdefizit resultieren, das sich in den kognitiven Tests negativ abbildet. Dem stehen Studien (Addington et al., 1991; Tamlyn et al., 1992; Davidson et al., 1995) entgegen, in denen kognitive Defizite unabhängig von der Schwere der Positivsymptomatik gefunden wurden. Nuechterlein et al. (1986) untersuchten Patienten in nicht-psychotischem und psychotischem Zustand. Die Autoren stellten fest, dass die kognitiven Beeinträchtigungen in Form von Störungen des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit als stabil, unabhängig vom Vorhandensein einer Positivsymptomatik betrachtet werden können.

Weiterhin findet man kognitive Defizite bereits im Prodromalstadium der Schizophrenie. Störungen der Aufmerksamkeit, des Kurzzeit-Gedächtnisses und intellektueller Funktionen vor Auftreten positiver schizophrener Symptomatik implizieren, dass die positiven Symptome nicht Ursache der beobachteten neurokognitiven Defizite sein können (Cornblatt et al., 1999).

Dagegen scheinen kognitive Funktionen stärker mit Negativsymptomatik als mit Positivsymptomatik zu korrelieren (Addington et al., 1991, 2000). In prospektiven Längsschnittuntersuchungen (Harvey et al., 1996) zeigen sich Korrelationen zwischen kognitiven und negativen Symptomen, jedoch keine Hinweise auf Kausalität. Selbst bei Reduktion der Negativsymptomatik unter Clozapin-Therapie besserten sich die kognitiven Störungen in einer Untersuchung von Goldberg et al. (1993) nur unzureichend.

Auch motivationale Defizite, die mit Lethargie und mangelnder Sensitivität für interpersonales Feedback einhergehen, werden als Ursache kognitiver Defizite diskutiert. Harvey et al. (1996) beschreiben jedoch nur geringe Korrelationen von (A)-Motivation mit schlechteren Ergebnissen bei kognitiven Tests. Wexler et al. (1992) zeigen, dass modifizierte Testinstruktionen bei Patienten mit Schizophrenie bessere Ergebnisse in kognitiven Tests erbringen.

Als Gegenentwurf zu einem globalen intellektuellen Defizit bezeichnen Chapman und Chapman (1973) die gestörten kognitiven Funktionen im Sinne eines differentiellen Defizits. Im folgenden sollen verschiedene Teilbereiche der kognitiven Störungen betrachtet werden:

### 2.2.1. Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis

Schizophrene Patienten zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich schlechtere Leistungen in Aufmerksamkeitstests (Asarnow und McCrimmon, 1982; Cornblatt et al., 1989). Hemsley und Richardson (1980) beschreiben Schwierigkeiten beim Enkodieren aufgenommener Informationen. Die Aufmerksamkeitsdefizite scheinen zeitstabil zu sein (Asarnow und McCrimmon, 1982).

Gedächtnisstörungen bei Schizophrenie, besonders des prozeduralen und impliziten Gedächtnisses sind weitgehend erforscht (Calev et al., 1987, 1999; Goldberg et al., 1989; Clare et al., 1993; Schwartz et al., 1992). Defizite des semantischen Gedächtnisses sind geringer ausgeprägt als die des episodischen. Die Leistungen bei prozeduralen Aufgaben und Tests des impliziten Gedächtnisses unterscheiden sich nicht zwischen Schizophrenen und gesunden Kontrollen. Allen et al. (1993) gehen von einem defizitärem semantischem und episodischem Gedächtnis, aber ungestörten

prozeduralen Lernfunktionen bei Schizophrenen aus. Die Gedächtnisstörungen sollen stärker bei chronisch schizophrenen Patienten als bei akut schizophren Erkrankten sein (Calev 1984, Gruzelier et al. 1988).

In einer der letzten Metaanalysen, in der Studien zu Gedächtnisleistungen (Langzeit- und Kurzzeitgedächtnis) bei Schizophrenen (467 Patienten, in 6 Studien ohne Medikation und 2629 Patienten, in 50 Studien mit Neuroleptika) und gesunden Kontrollen zusammengefaßt wurden, konnte gezeigt werden, dass die schizophrenen Patienten signifikante Gedächtnisstörungen aufweisen, und dass diese nicht vom Alter, Medikation, Dauer der Erkrankung, Schwere der Psychopathologie oder positiven Symptomen abhängig waren (Aleman et al., 1999).

Kahn et al. (1994) zeigen mittels Korrelationen zwischen Neuron-Minderaktivitäten und Störungen in kognitiven Tests eine intrinsische Beziehung zwischen Dopamin und dem Frontalhirn bei kognitiven Defiziten schizophrener Patienten und unterstreichen damit die Vorstellung von einer „regionalen Gehirndysfunktion“ bei Schizophrenie. Goldman-Rakic (1994) weist in Tierläsionsstudien mit kortikalen Katecholaminen (Dopamin, Norepinephrin) mehrere präfrontale Lokalisationen (besonders anteriores Frontalhirn) mit spezialisierten Neuronen nach. Die während spezifischer Gedächtnistests aktiven Neurone sind nur im Frontalhirn lokalisiert (Williams und Goldman-Rakic, 1995), was bei der Beurteilung räumlicher Arbeitsgedächtnisdefizite für die Schizophrenie als einer Erkrankung mit Frontalhirn-Defiziten zu beachten ist. Störungen des dopaminergen Systems mit regionalen Dopamin-Minderaktivitäten oder verminderter Proliferation kortikaler dopaminergischer Neurone (Okubo et al., 1997) spielen bei Pathophysiologie-Konzepten der Schizophrenie eine grosse Rolle. Bei einer Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses bei Primaten (Sawaguchi und Goldman-Rakic, 1991) führt eine lokale Dopamindepletion und Gabe von D1-Rezeptor-Antagonisten zu Störungen mnestischer Prozesse.

### 2.2.2. Exekutive Funktionen und visuospatiale Fähigkeiten

Stuss und Benson (1984) beschreiben bei Frontalhirnläsionen spezifische neurokognitive Beeinträchtigungen der Patienten (z. B. Unfähigkeit zu sequentiellem Handeln, Unfähigkeit eine Handlung auch unter Interferenz aufrecht zu erhalten, Apathie), die auf ein komplexes Netzwerk unterschiedlicher Hirnareale und Nervenbahnen bei Betonung des präfrontalen und frontalen Kortex schliessen lassen. Andererseits zeigen Studien von Anderson et al. (1991) und Paulsen et al. (1995), dass auch Läsionen anderer Hirnareale zu diesen Beeinträchtigungen beitragen könnten.

Zur Untersuchung exekutiver Funktionen wurden unterschiedliche Verfahren (WCST, Kategorien-Test, Verbal fluency test, Stroop-Farb-Wort-Interferenztest, Tower tests) entwickelt, die immer häufiger bei schizophrenen Patienten eingesetzt werden. Schizophrene Patienten zeigen im WCST,

auch nach Übung signifikant schlechtere Ergebnisse als gesunde Kontrollpersonen (Goldberg et al., 1987; Goldberg und Weinberger, 1994). Dabei werden die Anzahl der perseverativen Fehler und die Anzahl der erreichten Kategorien (Fähigkeit zur Konzepterstellung und –flexibilität, Fehlerlernen) als häufig beeinträchtigte Variablen berichtet (Morice, 1990; Capleton, 1996).

Auch die spontane Ideenproduktion, bei der der stimulusabhängige Ideenfluss und die Fehlerkontrolle für den verbalen und figuralen Bereich geprüft werden, sind bei schizophrenen Patienten gestört (Crawford et al., 1993). Die verbale Interferenzunterdrückung als Mass der Interferenzanfälligkeit und die selektive Aufmerksamkeit erfasst der Stroop-Farb-Wort-Interferenz-Test (Stroop, 1935). Unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen sind Schizophrene im Vergleich zu Gesunden bezüglich der Antwortgeschwindigkeit beeinträchtigt, was als Hinweis auf eine allgemeine Informationsverarbeitungsstörung interpretiert wurde (Hagh-Shenas et al., 2002).

Im Trail-Making Test (Reitan und Wolfson, 1995), der die psychomotorische Geschwindigkeit und die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung von Flexibilität unter Zeitdruck erfasst, sind die Resultate in beiden Subtests (Teil A und B) bei schizophrenen Patienten schlechter als bei gesunden Kontrollen (Braff et al., 1991).

Störungen der exekutiven Funktionen (Buchanan et al., 1994) sind ein zentrales Symptom des Defizit-Syndroms mit Negativsymptomatik, sozialen Defiziten und affektiven Störungen bei chronisch schizophrenen Patienten nach Remission der positiven Symptome (nach Carpenter et al., 1988).

Demgegenüber sind visuospatiale Funktionen mit der rechten Parietalregion, visuokonstruktive und –praktische Funktionen mit dem posterioren Frontal- und Parietalhirn assoziiert. Studien zeigen, dass schizophrene Patienten leichte und mässige Defizite in diesen Funktionen aufweisen (Hoff et al., 1992; Goldberg et al., 1993; Fleming et al., 1997). Die Ergebnisse einer normalen posterioren Kortexaktivierung bei Minderaktivierung des frontalen Kortex von Goldberg et al. (1990) unterstützen diese These.

### 2.2.3. Motorische Funktion und visuo-motorische Koordination

Schizophrene Patienten zeigen schlechtere Leistungen in Tests, die motorische und visuomotorische Funktionen erfassen (Calev et al., 1995). Die motorische Geschwindigkeit, gemessen im Finger-Tapping-Test (TAP), ist bei schizophrenen Patienten schlechter als bei nicht-psychotischen

psychiatrischen Patienten (Schwartz et al., 1990), bei Patienten mit Temporallappen-Epilepsie und Patienten mit anderen psychiatrischen Störungen mit psychotischen Symptomen (Calev et al., 1995). Beeinträchtigungen der motorischen Geschwindigkeit und des prozeduralen Lernens können auf ein Defizit des prozeduralen Gedächtnisses bei schizophrenen Patienten hinweisen (Schwartz et al., 1992).

#### 2.2.4. Perseveration

Bilder und Goldberg (1987) sehen Perseverationen in präfrontalen Störungen begründet, die sich „horizontal“, in kognitiven Bereichen (Sprache, Gedächtnis) und Verhalten (Motorik) und vertikal, innerhalb verschiedener neurokognitiver Hierarchien ausprägen können.

Crider (1997) weist auf die Assoziation von Perseverationen mit der Positiv-Symptomatik (z.B. formale Denkstörung) bei Schizophrenie hin, die in der Hyperaktivität des dopaminergen Systems begründet sein kann. Bewegungsstereotypien nach Amphetamingebrauch, experimenteller Gabe von Methylphenidat oder Apomorphin werden beobachtet (Robbins und Sahakian, 1983; Segal und Geyer, 1985; Crider et al., 1986). Bilder et al. (1992) berichten eine verstärkte verbale Perseveration nach Methylphenidat-Applikation bei Schizophrenen, die durch D2-Antagonisten (Haloperidol) gemindert werden kann. Die „totale Wortproduktion“ zeigt dagegen eine umgekehrt u-förmige Beziehung zum „katecholaminergen Tonus“ („arousal“). Lyon und Gerlach (1988) zeigen die Abhängigkeit des frontostriatalen Aktivierungssystems vom Dopamin als einem Modulator der Antwortselektion. Ein zu geringer „dopaminerges Tonus“ wäre dann mit Schwierigkeiten bei der Aufrechterhaltung eines (Denk- oder Handlungs-) Schemas verbunden. Goldberg et al. (1991) zeigen verbesserte Konzeptbildungs- und Erhaltungsfähigkeiten unter Dextroamphetamin - Gabe bei Schizophrenen (Medikation: Haloperidol).

Zusammenfassend sind die Aufmerksamkeit (Nuechterlein und Dawson, 1984; Cornblatt und Erlenmeyer-Kimling, 1985), das (verbale) Gedächtnis (Kolb und Whishaw, 1996; Saykin et al., 1991), die höheren kognitiven Leistungen, die exekutiven Funktionen (Weinberger, 1988; Kolb und Whishaw, 1996; Andreasen et al., 1992) bei schizophrenen Patienten beeinträchtigt, wobei Art und Ausmass eine grosse Variation aufweisen. Da die Schizophrenie ein Cluster verschiedener klinischer Symptome, verschiedener Ausprägungen und Verläufe darstellt, ist es nicht überraschend, dass bisher kein einheitliches neuropsychologisches Muster identifiziert werden konnte.

### 2.2.5. Neurokognition unter Neuroleptika-Einfluss bei schizophrenen Patienten

Beeinträchtigte kognitive Leistungen sind charakteristische Merkmale der Schizophrenie, werden aber auch als mögliche Auswirkung der antipsychotischen Medikation diskutiert (Gallhofer et al. 1996). Cassens et al. (1990) wie auch Blyler und Gold (2000) können unter konventioneller antipsychotischer Medikation (unabhängig von der Dosishöhe) keinen positiven Einfluss auf kognitive Funktionen feststellen.

Vor der klinischen Einführung von Neuroleptika in den 1950er Jahren, waren kognitive Defizite bei schizophrenen Patienten bereits weithin bekannt. Saykin et al. (1994) berichten, dass sich die neuropsychologischen Defizite bei neuroleptika-naiven Ersterkranken nicht von konventionell neuroleptisch behandelten (unterschiedliche Dosierungen) chronisch schizophrenen Patienten unterscheiden.

#### 2.2.5.1. Konventionelle antipsychotische Medikation

Konventionelle Neuroleptika vermitteln über eine Blockade der D2 (und D3)-Rezeptoren, die im nigrostriatalen, mesolimbischen und tuberoinfundibulären System verteilt sind, eine Inhibierung der terminalen Autorezeptoren, der postsynaptischen DA-Rezeptoren oder eine direkte Blockade des Dopamin-Neurons selbst. Die Einführung konventioneller Neuroleptika in den 50er Jahren führte zur starken Abnahme langzeithospitalisierter psychiatrischer Patienten (Wyatt, 1991). 90 % der erkrankten psychotischen Patienten profitieren im Sinne einer Reduktion der Positivsymptomatik von einer konventionellen Neuroleptikatherapie (Robinson et al., 1999), im Vergleich zu einer Spontanremissionsquote von nur 30 % (Huber et al. 1975). Die Nachteile bestehen in der Entwicklung einer extra-pyramidal-motorischen Störung (EPS) und damit assoziiert, einer notwendigen anticholinergen Medikation (die ihrerseits negative Auswirkungen auf Gedächtnis und Aufmerksamkeit hat), langfristig von tardiven Dyskinesien (TD), einer Entwicklung einer Nichtansprechbarkeit (Keefe et al., 1999) und einer nur geringen Wirksamkeit auf die Negativsymptomatik. Hegarty et al. (1994) zeigen ausserdem, dass sich das soziale Funktionsniveau (z.B. Anteil der eigenständig lebenden Patienten) durch die Einführung konventioneller Neuroleptika nicht steigern liess.

Nach Medalia et al. (1988) und Spohn und Strauss (1989) werden kognitive Funktionen durch konventionelle Antipsychotika nur wenig, ob positiv oder negativ, beeinflusst. Goldberg und Weinberger (1995) gehen davon aus, dass konventionelle Neuroleptika keinen Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisleistung haben. Verdoux et al. (1995) zeigen bei chronisch schizophrenen

Patienten, dass konventionelle Neuroleptika weder einen negativen noch positiven Einfluss auf kognitive Leistungen (Frontalhirnfunktionen, non-verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit) haben. Green (1998) konstatieren in einer Meta-Analyse eine grosse Variabilität und Inkonsistenz der Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen von Neuroleptika auf neuropsychologische Testleistungen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass wie neuere Studien zeigen, die konventionellen Neuroleptika generell keinen positiven Einfluss (Mortimer, 1997; Rossi et al. 1997; Palmer et al., 1997) auf die kognitiven Leistungen bei schizophrenen Patienten haben, sich aber Hinweise auf negative Einflüsse ergeben (Cassens et al., 1990; Blyler und Gold, 2000). Die Ergebnisse der Studien sind aber weiterhin widersprüchlich.

#### 2.2.5.2. Atypische antipsychotische Medikation

Die Wirkmechanismen der atypischen antipsychotischen Neuroleptika sind unterschiedlich, wobei allen Neuroleptika (auch Atypika) die Blockade der D<sub>2</sub>-artigen Rezeptoren gemeinsam ist. Weiterhin werden 5-HT<sub>2(A,B,C)</sub>, alpha<sub>1</sub>, alpha<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>-Rezeptoren, mACh-Rezeptoren (M<sub>1-5</sub>) blockiert. Die Bedeutung der 5-HT<sub>2a</sub> – Rezeptor-Blockade und die Relation von 5-HT<sub>2</sub> und D<sub>2</sub>-Antagonismus für einen günstigeren Effekt auf kognitive Funktionen ist umstritten.

Seeman (2002) weist darauf hin, dass eine schnelle Dissoziation des Pharmakons vom D<sub>2</sub>-Rezeptor und damit eine normale Dopamin-Transmission für die geringeren extrapyramidalen Störungen, die geringere Hyperprolaktinämie und die bessere kognitive Funktion unter atypischen Neuroleptika verantwortlich sei.

Es gibt eine grosse Zahl an Studien, die die Wirkungen atypischer Neuroleptika wie Clozapin, Risperidon, Olanzapin, Melperon, Quetiapin auf die kognitiven Funktionen untersuchten (Bilder et al., 1992; Sumoyoshi et al., 2002). Goldberg und Weinberger (1995) zeigen positive Wirkungen von atypischen Neuroleptika auf die Aufmerksamkeit, verbale Ideenproduktion und Reaktionszeit und diskret negative Einflüsse auf exekutive Funktionen. Diese Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen soll über eine D<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisierung vermittelt werden und eine Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses zur Folge haben. Patel et al. (1997) schliessen aufgrund ihrer Ergebnisse, dass Clozapin die Aufmerksamkeitsfunktion, die spontane verbale Ideenproduktion, die exekutiven Funktionen und das semantische Gedächtnis verbessert.

Keefe et al. (1999) zeigen in einer systematischen Meta-Analyse, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen atypischen und konventionellen Neuroleptika bezüglich kognitiver Funktionen bestehen.

### 2.3. Neuropsychologische Testverfahren

Neuropsychologische Untersuchungsverfahren haben das Ziel die verschiedenen Konstrukte kognitiver Funktionen (globale kognitive Funktion, exekutive Funktion, Gedächtnisfunktion, Sprache, visuospatiale und andere Perzeptionsfunktionen, motorische, visuokonstruktive und Praxisfunktionen) abzubilden.

Es sind extensive Testbatterien (Sbordone und Saul, 2000) bekannt

(englischsprachiger Raum):

- Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery (Reitan und Wolfson, 1993)
- Luria-Nebraska Neuropsychological Test Battery (Golden et al., 1978)
- The San Diego Neuropsychological Test Battery (Ruff, 1985)
- The MicroCog Assessment of Cognitive Functioning Computerized Battery (Powell et al., 1993)

Da die Testbatterien Probleme mit Reliabilität, Validität und Untertestvergleichbarkeit (Lezak, 1995; Wilk et al., 2002) haben und in Klinik und Forschung unterschiedliche Teilfunktionen gemessen werden, haben sich eine Vielzahl neuropsychologischer Tests etabliert (Calev et al., 1999).

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Ein- und Ausschlusskriterien und Probandenauswahl

In die Untersuchung wurden im Zeitraum von Mai 1998 bis August 2000 44 stationäre Patienten (21 männliche, 23 weibliche) der Psychiatrischen Universitätsklinik der Humboldt-Universität zu Berlin (Charité) mit einer schizophrenen Erkrankung und 51 psychisch gesunde Probanden (21 männliche, 30 weibliche) einbezogen.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien galten für Kontrollpersonen wie auch für Patienten: Personen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren, deutsche Muttersprachler, keine Hinweise auf Dyschromatopsie (Farbenfehlsichtigkeit), anamnestisch keine Hinweise auf prä-, peri-, postnatale, frühkindliche oder posttraumatische Schädigungen des Nervensystems, mentale Retardierung, stattgehabte oder aktuelle entzündliche, vaskuläre oder tumoröse Krankheiten des Nervensystems, Krankheiten mit anfallsartigen Symptomen, Suchterkrankungen bzw. Substanzmissbrauch, oder andere neurologische oder systemische Krankheiten mit zerebralen Beeinträchtigungen.

Alle Patienten erfüllten die Kriterien der Schizophrenie nach ICD-10 (Tab. 1). Die Diagnosestellung erfolgte zum einen durch die behandelnden Ärzte im stationären Bereich, zum anderen abschliessend auf der Grundlage der eigenen ausführlichen klinischen Anamnese und Befunderhebung. Ausdrücklich ausgeschlossen wurden Patienten mit akuten schizophreniformen Reaktionen (F23), schizotypen (F21) und schizoaffektiven Störungen (F25).

Tab. 1: Diagnostische Zusammensetzung der Patientengruppe nach ICD-10

	<b>F20.0</b>	<b>F20.1</b>	<b>F20.2</b>	<b>F20.3</b>	<b>F20.6</b>	<b>F20.9</b>	<b>n</b>
n	24	2	3	5	3	7	44
%	54,5	4,5	6,8	11,4	6,8	15,9	100

F20.0 paranoide Schizophrenie, F20.1 hebephrene Schizophrenie, F20.2 katatone Schizophrenie, F20.3 undifferenzierte Schizophrenie, F20.6 Schizophrenia simplex, F20.9 nicht näher bezeichnet Schizophrenie

Bei 10 Patienten wurde eine Ersterkrankung diagnostiziert und bei 34 Patienten handelte es sich um chronische Verläufe.

Die Rekrutierung der Gesunden erfolgte mittels Aushängen in zufällig ausgewählten Zahnarztpraxen in Berlin-Mitte. Es wurden „klinische Untersuchungen zu allgemeinen

menschlichen Eigenschaften und Fähigkeiten“ und eine Aufwandsentschädigung von 80,-DM (40,90 EUR) angekündigt. Dieses Rekrutierungsverfahren sicherte eine relativ homogene Alters – und Bildungsstruktur der Kontrollgruppe. Alle Kontrollprobanden nahmen zum Untersuchungszeitpunkt keine Medikamente ein.

Patienten und Probanden waren sämtlich nach eigenen Angaben Rechtshänder.

### *3.2. Testablauf und Testverfahren*

Alle Patienten und gesunden Kontrollpersonen wurden mit einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie untersucht.

Die Durchführung der Untersuchung fand bis auf zwei Ausnahmen in einer Testsession statt. Wegen vermuteter Leistungsschwankungen durch die Biorhythmik fanden alle Untersuchungen zwischen 8 -13 Uhr statt. Nach einem ausführlichen klinischen Interview und psychopathologischer Befunderhebung (30-45 min) dauerten die sich anschließenden unten aufgeführten Tests zwischen 100 – 120 min. Kurzzeitige Unterbrechungen der Untersuchungen waren möglich.

Im klinischen Interview wurden die Eigenanamnese (persönliche Daten, Zuweisungsmodus, Händigkeit, Muttersprache, Familienstatus, Kinder, Verwandte, erreichte Bildungsstufe, Bildungsjahre, Ausbildungs- und Berufsanamnese, Einkommenssituation), entwicklungsgeschichtliche Daten (Schwangerschaftserkrankungen der Mutter oder des Fetus, Geburtskomplikationen, „Meilensteine“, Verhaltensauffälligkeiten in Kindheit und Jugend) und die psychiatrische und neurologische Vorgeschichte (psychiatrische Diagnosen, psychiatrische Familienanamnese, psychiatrische Hospitalisationen, Psychotherapie, früherer/aktueller Alkohol- oder Drogenkonsum, ausführliche Medikamentenanamnese (früher/aktuell), EKT, Kopfverletzungen, Bewusstseinsverlust, Anfallsanamnese, cMRT/cCT, Anamnese von Meningitis, Enzephalitis oder anderer ernster körperlicher Erkrankungen) erhoben.

Die Patienten wurden entsprechend ihrer Medikation zum TZP 1 in drei Gruppen unterteilt (unmedizierte Patienten, konventionell medizierte Patienten, Patienten mit Atypika). Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Patienten entweder seit mindestens zwei Wochen medikationsfrei, oder nach einer Auswaschphase von zwei Wochen, seit mindestens drei Wochen monotherapeutisch mit einem Neuroleptikum behandelt. Patienten mit einer Zusatzmedikation (z.B. Anticholinergika, Benzodiazepine etc.) wurden nicht eingeschlossen.

Innerhalb von durchschnittlich 10,5 Wochen (Kontrollgruppe) und 8 Wochen (Patientengruppe) erfolgte eine Testwiederholung (TZP 2) mit der gleichen neuropsychologischen Testbatterie. Diese

Folgeuntersuchung, die auch bei den gesunden Kontrollpersonen durchgeführt wurde, wurde mit dem Ziel der Verlaufsbeobachtung nach Änderung der Medikation eingeführt. Bei 22 schizophrenen Patienten und allen 51 Kontrollpersonen konnte eine Testwiederholung durchgeführt werden.

Die folgenden neuropsychologischen Testinstrumente wurden benutzt:

### **Psychopathologie**

#### **Paranoid-Depressivitätsskala (PD-S), (von Zerssen, 1976)**

Mit der Paranoid-Depressivitätsskala (PD-S), einer mehrdimensionalen Selbstbeurteilungsskala, wurden jeweils 16 Variablen zur Depressivität (D-Wert) und zu paranoiden Erlebnisinhalten (P-Wert) erfragt. Zusätzlich wurde mittels acht Krankheitsverleugnungs-Variablen (Kv-Wert) die Dissimulationstendenz geprüft. Die Ergebnisse liessen sich als D-, P- und Kv-Summenscores zusammenfassen.

#### **Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay, Fiszbein und Opler, 1987)**

Die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), eine dreißig Variablen umfassende Fremdbeurteilungsskala, diente der standardisierten Erfassung von psychopathologischen Symptomen bei Patienten mit Schizophrenie. Die PANSS, die eine jeweils 7-stufige (von „nicht vorhanden“ bis „extreme Ausprägung“) Positivsymptomskala (P), Negativsymptomskala (N) und Allgemeinpsychopathologieskala (G) enthält, basiert auf der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall and Gorham, 1962). In dieser Studie wurde eine deutsche Version der standardisierten englischen Fassung verwendet. Das Messinstrument erfasste den aktuellen psychopathologischen Status der letzten 7 Tage. Dem Untersucher wurden definierte und operationalisierte Kriterien für die Fremdbeurteilung des Probanden geliefert. Regelmässige PANSS-Rater-Trainingssitzungen innerhalb der Arbeitsgruppe wurden durchgeführt.

Die Fremdbeurteilungsskala PANSS wurde jeweils am Ende der Untersuchungsreihe in Form eines semi-strukturierten Interviews, das etwa 30 min dauerte, durchgeführt; die klinische Anamnese und Beobachtungen während der Tests flossen in die Beurteilung ein.

### **Intelligenz**

#### **Mehrfachwahl-Wortschatztest Form B (MWT-B), (Lehrl, 1991)**

Zur Schätzung des verbalen, kristallinen Intelligenzniveaus wurde der Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT) Form B eingesetzt. Der MWT ist als Intelligenz-Kurztest von Lehrl aus dem Wortschatztest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests (HAWIE) auf Grundlage von Spearman's

Generalfaktormodell der Intelligenz entwickelt worden. Der MWT-B besteht aus 37 Zeilen mit jeweils vier sinnfreien Buchstabenkombinationen und einem realen Wort. Aufgabe des Probanden war es, die ihm „bekannt vorkommende Buchstabenfolge“ herauszufinden.

### **Leistungsprüfsystem – Untertest 3 (LPS 3), (Horn, 1983)**

Zur Darstellung der non-verbalen, fluiden Intelligenz und der abstrakten Denkfähigkeit wurde der Untertest 3 des Leistungsprüfsystems von Horn (1983) eingesetzt.

### **Aufmerksamkeit und Konzentration**

#### **Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts (HAWIE-R, Tewes, 1991)**

Der Digit Span Test (Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts) wurde dem HAWIE-R für Erwachsene (Tewes, 1991) entnommen. Der Proband wurde aufgefordert, sich zwei bis neun Ziffern lange Zahlenfolgen zu merken und nachzusprechen. Erfasst wurden Komponenten des Kurzzeitgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und Konzentration, im Rückwärtsteil zusätzlich Arbeitsgedächtnisfunktionen (Goldman-Rakic, 1994).

#### **Corsi Block Span Test (Milner, 1971)**

Der Corsi Block Span Test wurde von Corsi zur Prüfung des räumlichen Gedächtnisses bei lobektomierten Patienten entwickelt. Auf einer schwarzen Holzplatte befinden sich neun schwarze quadratische Würfel (Kantenlänge etwa 2 cm), deren nummerierte Flächen dem Untersucher zugewandt waren. Aufgabe des Probanden war, die vom Untersucher in einer von Schellig und Hättig (1993) vorgegeben Ordnung und Geschwindigkeit (1/Sek) angetippten Blöcke, zu erinnern und wiederzugeben.

#### **Farbe – Wort - Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop (Bäumler,1985)**

Der Stroop-Test, bestehend aus drei Subtests: (1) Farbwörterlesen (FWL), Farbstrichebenennen (FSB) und Interferenzversuch (INT) wurde zur Erfassung exekutiver Funktionen eingesetzt. Hauptsächliches Leistungskriterium war die Zeit, die der Proband für die Bearbeitung der Testtafeln benötigte. Beim Interferenzversuch wurden auch die Benennungsfehler und Verbesserungen registriert, nicht aber in den Testwerten (Variablen FWL, FSB, INT) berücksichtigt. In der Auswertung wurden zusätzlich die regressionsbereinigten Leistungsfaktoren Nomination (NOM; d.h. bereinigte Benennungsgeschwindigkeit) und Selektivität (SEL; d.h. regressionsbereinigter

„konzentrativer“ Widerstand vs. „Interferenzneigung“) dargestellt (Bäumler, 1985).

### **Trail Making Test (A und B) aus Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery (Reitan et al., 1955, 1974)**

Im Teil A des Trail Making Tests mussten 25 nummerierte Kreise schnellstmöglich in richtiger Reihenfolge aufsteigend verbunden werden; Teil B forderte das alternierende Verbinden von 25 Zahlen und Buchstaben. Falls ein Fehler beim Verbinden auftrat, wurde der Test unterbrochen und der Proband mußte die komplette Sequenz wiederholen, während die Zeitmessung weiterlief.

### **Test d2 – Aufmerksamkeits - Belastungs – Test (Brickenkamp, 1981)**

Der d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest wurde von Brickenkamp in den sechziger Jahren als Konzentrations- und Aufmerksamkeitstest zur Beurteilung von Fahrtauglichkeit entwickelt. Der Test umfasste 14 Zeilen mit je 47 Zeichen, welche entweder ein „d“ oder ein „p“ mit je einem bis vier Strichen darstellten. Aufgabe war es, alle Zeichen „d mit zwei Strichen“ auf dem Testbogen schnellstmöglich zu streichen.

### **Exekutive Funktionen und Perseveration**

#### **Wisconsin Card Sorting Test (WCST), (Revised and Expanded (Heaton et al., 1993)**

Die Probanden mussten Antwortkarten nach ihrer geometrischen Form (Sterne, Kreise, Vierecke, Dreiecke), Farbe (rot, gelb, grün, blau) und Anzahl (eins bis vier) zu vier Stimuluskarten (ein rotes Dreieck, zwei grüne Sterne, drei gelbe Vierecke, vier blaue Kreise) sortieren. Den Probanden wurde das Sortierprinzip nicht mitgeteilt; nach jeder Zuordnung erfolgte lediglich die Rückmeldung, ob “richtig” oder “falsch” sortiert wurde. Nach zehn “richtigen” Zuordnungen wechselte der Untersucher das Sortierprinzip, ohne dass der Proband vorgewarnt wurde. Der Test endete nach 128 Versuchen oder sechs vollständig richtigen Kategorien.

Die erfolgreiche Durchführung des WCST erforderte vom Probanden : (a) die Erstellung eines abstrakten Konzeptes, (b) die Aufrechterhaltung des Konzeptes über zehn konsekutive Versuche unter Ablenkung durch jeweils andere “falsche” Stimulusdimensionen, (c) das “Switching” des Konzeptes, jeweils nach Wechsel des Sortierprinzips.

Die verschiedenen erforderlichen kognitiven Fähigkeiten spiegeln sich in insgesamt vierzehn Testwerten wieder (Heaton et al., 1993).

**Zeigeversuch nach Mittenecker (1958)**

Der Zeigeversuch nach Mittenecker diente zur Messung perseverativen Verhaltens.

Die Versuchsanordnung bestand aus einer weißen rechteckigen Fläche mit darauf neun asymmetrisch verteilten etwa markstückgroßen kreisrunden Tasten (Abb. 1).

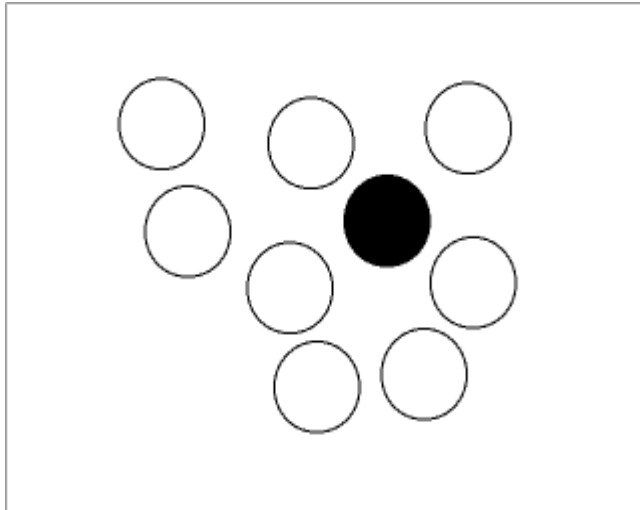


Abb. 1: Versuchsanordnung des Zeigeversuchs nach Mittenecker

Der Proband wurde aufgefordert die Tasten hintereinander mit nur einem Finger einer Hand „unregelmäßig und durcheinander“, „wie bei einem Glücksspiel“, zu drücken. Das Tempo sollte möglichst gleichmäßig (zwischen 80 und 120 Anschlägen pro Minute) über den gesamten Zeitraum von etwa 10 min aufrechterhalten werden. Bei Über- oder Unterschreitung wurde der Proband aufgefordert, langsamer oder schneller zu drücken. Der Versuch war nach 1024 Eingaben beendet.

Der Proband sollte Redundanz vermeiden bzw. eine möglichst hohe Ungeordnetheit erzeugen. Das Mass der Ungeordnetheit der erzeugten Folgen an Anschlägen wurde als „Entropie“ bezeichnet. Zur Berechnung der „Entropie“ wurde folgendende Formel benutzt (Guttmann und Kranner, 1960):

Entropie  $H = - \sum p_i \lg p_i = \lg A - 1/A \sum p_i \lg p_i$

Z= Zahl der Elemente (9 Elemente des Zeigerversuchs entsprechen 9 Symbolen)

K= Zahl der Möglichkeiten ( $Z^n$ )

- n=1 mit 9 Symbolen (Symbolentropie)
- n=2 mit 81 Dyaden (Dyadenentropie)
- n=3 mit 729 Triaden (Triadenentropie)

A= Anzahl der Ereignisse (1024)

$p_i$ = Häufigkeit des Auftretens eines Ereignisses i (Symbol, Dyade, Triade)

### **Motorische Fähigkeiten**

#### **Tapping-Versuch (Wiener Testsystem; Schuhfried, 1987)**

Der Tapping-Versuch, der der Motorischen Leistungsserie des Wiener Testsystems entnommen wurde, ließ sich zur Bestimmung des motorischen Tempos verwenden. Die Probanden wurden aufgefordert „so schnell wie irgend möglich“, 30 Sekunden lang mit einem Griffel auf eine Metallplatte zu schlagen. Der Untersucher demonstrierte die Übung. Der Test erfolgte hintereinander mit der dominanten, dann mit der nicht-dominanten Hand. Der Testwert wurde durch die Zahl der Anschläge markiert.

#### **Berufseignungstest (BET), („8. Strichezeichnen“), (Schmale und Schmidtke, 1984)**

Bei dem verwendeten Berufseignungstest (BET) handelte es sich um die deutsche Fassung der General-Aptitude-Test-Battery (GATB). Die Testaufgabe bestand darin, so schnell wie möglich Striche in Quadrate einzuzeichnen, und zwar in jedes, zwei senkrecht und einen waagrecht darunter (L\_I). Die Testzeit betrug 60 Sekunden, nach zweimaligem 10 s dauernden Übungsdurchgängen.

#### **S-Umkehrtest (S2), (Remschmidt, 1972)**

Beim S-Umkehrtest schrieb der Proband je 30 Sekunden fortlaufend den Buchstaben „S“, dann das spiegelbildliche Zeichen „2“ (Zwei bzw. Fragezeichen ohne Punkt) auf liniertes Papier. Diese Übung wurde zweimal wiederholt. Abschließend folgt die alternierende Wiedergabe von „S“ und „2“ (Zwei bzw. Fragezeichen ohne Punkt) über eine Minute. Die Probanden wurden ausdrücklich zu schnellstmöglichem Schreiben bei guter Lesbarkeit motiviert. Korrekturen beim Auftreten von fehlerhaften Zeichen sollten im Interesse der Schnelligkeit unterbleiben. Um den Einfluß des

motorischen Tempos auszuschalten, wurde neben dem S2-Rohwert auch der relative S2-Anteil (in Prozent, S2%) als Ratio des S2-Rohwertes und der Summe aus den Mittelwerten der je zwei "S"- und " " – Einzelversuche berechnet.

Alle Tests wurden nach den vorhandenen Handbüchern resp. Testanweisungen durchgeführt. Statt einer gebräuchlichen, standardisierten Testbatterie wurden die o.g. Instrumente zur Bearbeitung der beschriebenen Problemstellung verwendet. Diese Testbatterie wurde bis dahin bei Epilepsie-Patienten und Patienten mit Depressionen verwendet (Ruser, 1988).

### 3.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte rechnergestützt mit dem Statistik-Programm SPSS Version 10.0 für Windows NT. Bei der Auswertung kamen zur Anwendung:

- ➔ Deskriptive Statistiken ( $M \pm SD$ )
- ➔ Varianzanalyse (ANOVA) mit Post-hoc-Spannweitentests
- ➔ Häufigkeitsvergleich mit nichtparametrischem Chi-Quadrat-Test
- ➔ Mittelwertsvergleiche normalverteilter abhängiger Variablen durch parametrischen t-Test (Student) für unabhängige Stichproben
- ➔ Mittelwertsvergleiche nicht-normalverteilter abhängiger Variablen durch nichtparametrischen Test (Mann-Whitney-U-Test) für unabhängige Stichproben
- ➔ Nichtparametrische Korrelationen (Spearman) mit  $\alpha=,05$  (2-seitig)
- ➔ Mittelwertsvergleiche normalverteilter abhängiger Variablen durch parametrischen t-Test (Student) für gepaarte Stichproben)

Das Signifikanzniveau wurde für alle Untersuchungen auf  $\alpha =0,05$  (2-seitig) festgelegt. Die Markierung entspricht folgender Konvention:

- \*  $p<0,05$
- \*\*  $p<0,01$
- \*\*\*  $p<0,001$

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung der Probandenkollektive

In Tab. 2 sind die demographischen und klinischen Charakteristika der schizophrenen Patienten und der Kontrollgruppe dargestellt.

Tab. 2: Demographische und klinische Charakteristika der untersuchten Gruppen

	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Geschlecht [Männer/Frauen]</b>	<b>Kristalline Intelligenz [IQ-A-Wert]</b>	<b>Bildung [Jahre]</b>
Kontrollgruppe (n=51)	34,8 ± 9,5	21/30	119,6 ± 14,4 ***1)	12,0 ± 2,1
Schizophreniegruppe (n=44)	33,4 ± 10,0	21/23	107,0 ± 16,8	11,8 ± 1,8

\*\*\*1)  $p < 0,001$  vs. Patienten

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des mittleren Alters und der Geschlechtsverteilung zwischen der Kontrollgruppe und der Gesamtgruppe der Schizophrenie-Erkrankten, wie auch der Medikationsuntergruppen.

#### 4.1.1. Medikationsstatus

Die Patienten waren entweder unmediziert oder wurden mit einem konventionellen oder atypischen Neuroleptikum behandelt (Tab. 3). Die Patienten erhielten keine Zusatzmedikation (z.B. Anticholinergika, Benzodiazepine).

Die Dosierungen der konventionellen Neuroleptika und Atypika waren individuell sehr unterschiedlich (Haloperidol: 7,5-40 mg/die; Fluphenazin 21-50 mg/die; Flupentixol 5-40 mg/die; Clozapin 100-425 mg/die; Olanzapin 7,5-30 mg/die; Sertindol 8 mg/die; Risperidon 4-6 mg/die). Um eine Vergleichbarkeit hinsichtlich der Dosishöhe der unterschiedlichen Medikamente zu ermöglichen, wurden die Dosierungen in Chlorpromazin-Äquivalente nach Rey et al. (1989) umgerechnet (Tab. 3).

Tab. 3: Medikationsstatus der Schizophrenie-Patienten und mittlere Tagesdosis in CPZ-Äquivalenten (Rey et al., 1989)

<b>Medikationsstatus</b>		<b>TZP 1</b>	<b>TZP 2 <sup>1)</sup></b>
Kein Neuroleptikum (n)		18	2 <sup>1)</sup>
Konventionelles Neuroleptikum (n)		14 (610 mg ± 203)	6 (569 mg ± 180) <sup>1)</sup>
		(min. 250 – max. 1000 mg)	
	Fluphenazin	2	2
	Flupentixol	3	2
	Haloperidol	9	2
Atypikum (n)		12 (542 mg ± 211)	14 (480 mg ± 190) <sup>1)</sup>
		(min. 96 – max. 850 mg)	
	Clozapin	6	7
	Olanzapin	5	6
	Sertindol		1
	Risperidon	1	

1) Bei insgesamt 22 Patienten konnte eine Folgeuntersuchung durchgeführt werden. Die Patienten zur Folgeuntersuchung sind nicht unbedingt dieselben wie zum TZP 1 (Medikamentenwechsel).

Die mittlere neuroleptische Tagesdosis (in CPZ-eq) unterschied sich zwischen den konventionell und atypisch medizierten Patienten zu beiden TZP nicht signifikant.

#### 4.1.2. Altersverteilung

Da für einige Testergebnisse eine Altersabhängigkeit bekannt ist, wurde in den beiden Vergleichsgruppen die Altersverteilung analysiert. Es ergaben sich jedoch diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten – und Kontrollgruppe bzw. zwischen den Medikamentenuntergruppen.

#### 4.1.3. Verbale und nonverbale Intelligenz

Die verbale (prämorbid, kristalline) Intelligenz (IQ-A-Wert) lag bei der Kontrollgruppe signifikant höher als bei der gesamten Patientengruppe (Tab.2). Bezüglich der Ausbildungsjahre ergaben sich

jedoch keine signifikanten Unterschiede (Tab. 2). Bei der Untersuchung der fluiden Intelligenz mittels des Leistungsprüfsystems-Untertest 3 fielen deutlich signifikante Unterschiede zwischen Patientengruppe und gesunden Probanden auf (Tab. 4).

Tab. 4: Fluide Intelligenz - Mittelwertsvergleich Kontrollgruppe vs. Schizophrenie-Gruppe zum TZP 1 und TZP 2

<b>LPS-3 / IQ-Wert</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Patientengruppe</b>
1. Messung	114,4 ± 11,8 (n=46) <sup>4)</sup>	95,8 ± 16,4*** <sup>1)</sup> (n=34)
2. Messung	120,0 ± 13,0*** <sup>2)</sup> (n=45)	99,7 ± 15,4 (n=17) <sup>3)</sup>

LPS-3: Leistungsprüfsystem - Untertest 3 (Horn, 1983)

1)  $p < 0,001$  ( $T=5,63$   $df=57,2$ ) vs. Kontrolle

2)  $p < 0,001$  vs. 1. Messung

3)  $p < 0,01$  vs. 1. Messung; nur 17 Patienten wurden ein zweites Mal untersucht ( $IQ_{1.Messung} = 88,9 \pm 11,3$ )

4) n weicht von Tab. 2 ab, da nicht von *allen* Patienten/Gesunden Werte erhoben werden konnten (siehe Kap. 5.9.)

Die konventionell medizierten Patienten ( $n=12$ ) erreichten mit einem IQ von  $88,8 \pm 14,7$  einen deutlich niedrigeren Wert als die Gesamtgruppe der Patienten. In einem Mehrfachvergleich blieb der Unterschied zu den Patienten mit Atypika jedoch nur tendentiell unterschiedlich (ANOVA:  $df=2$ ,  $F=1,909$ ; Post hoc LSD:  $p=0,075$ ).

Zum 2. Testzeitpunkt ergab sich eine signifikante Verbesserung der fluiden Intelligenz sowohl bei gesunden Kontrollen als auch bei Patienten, die ein zweites Mal untersucht werden konnten (Tab.4).

#### 4.1.4. Psychopathologischer Status

##### 4.1.4.1. Fremdbeurteilung

Die Psychopathologie-Scores (Positivsymptomatik, Negativsymptomatik und Allgemeinpsychopathologie) der PANSS-Skala (Kay et al., 1987) zum 1. Testzeitpunkt (TZP) ergaben erwartungsgemäss in allen Symptomgruppen statistisch signifikant höhere Werte in der Schizophrenie-Gruppe.

Die Ausprägung der Psychopathologie bei den Patienten war jedoch je nach Medikationsgruppenzugehörigkeit unterschiedlich (Tab. 5).

Tab. 5: PANSS (Psychopathologie-Marker): Mittelwertsvergleich Kontrollgruppe vs-Schizophrenie-Gesamtgruppe vs. Medikationsuntergruppen (TZP 1)

PANSS	Patienten, gesamt	Unmediziert	Konventionelle Neuroleptika	Atypische Neuroleptika
	n=19	n=5	n=8	n=6
Positive Symptomatik	20,7 ± 6,0	23,4 ± 6,5	23,7 ± 4,1	14,8 ± 2,3** <sup>1)</sup>
Negative Symptomatik	23,5 ± 7,2	23,0 ± 8,1	24,3 ± 7,4	23,0 ± 10,3
Globale Psychopathologie	46,8 ± 9,2	48,8 ± 11,9	50,3 ± 3,4	40,5 ± 9,2* <sup>2)</sup>

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale (Kay, Fiszbein und Opler, 1987)

- 1)  $p < 0,01$  vs. unmedizierte Patienten und Patienten mit konventionellen Neuroleptika
- 2)  $p < 0,05$  vs. unmedizierte Patienten und Patienten mit konventionellen Neuroleptika

Die Positivsymptomatik und die Globalpsychopathologie waren bei Patienten mit atypischen Neuroleptika signifikant schwächer ausgeprägt als bei unmedizierten oder mit konventionellen Neuroleptika behandelten Patienten (Tab. 5). Bezüglich der Negativsymptomatik gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede (Tab. 5).

Zum TZP 2 verbesserte sich bei den Schizophrenen (n=12) die Positivsymptomatik (PANSS-P) auf  $14,9 \pm 3,6$  ( $p < 0,01$  vs. TZP 1), die Negativsymptomatik (PANSS-N) auf  $18,3 \pm 6,6$  ( $p < 0,01$  vs. TZP 1) und die Globalpsychopathologie (PANSS-G) auf  $36,3 \pm 6,7$  ( $p < 0,001$  vs. TZP 1).

#### 4.1.4.2. Eigenbeurteilung

Bei der Eigenbewertung der Symptomschwere mittels der Paranoid-Depressivitäts-Skala (PD-S) zum 1. Testzeitpunkt ist der Mittelwert der gesunden Kontrollen bezüglich der paranoiden (P-Wert) und depressiven (D-Wert) Symptome erwartungsgemäss signifikant niedriger als in der gesamten Patientengruppe (Tab. 6). Die Kontrollpersonen unterschieden sich hinsichtlich des Paranoiditäts-Wertes (P) aber nicht signifikant gegenüber den Patienten mit atypischen Neuroleptika (Tab. 6). In den schizophrenen Medikations-Untergruppen wurden signifikant niedrigere Paranoiditäts-Werte (P) bei Patienten mit atypischen Neuroleptika im Vergleich zu den unmedizierten und konventionell

medizierten Patienten gefunden (Tab. 6).

Tab. 6: Paranoid-Depressivitäts-Skala (PD-S): Mittelwertsvergleich Kontrollgruppe vs-Schizophrenie-Gesamtgruppe vs. Medikationsuntergruppen (TZP 1)

PD-S	Gesunde Kontrollen	Patienten, gesamt	Unmediziert	Konventionelle Neuroleptika	Atypische Neuroleptika
	n=44	n=37	n=15	n=13	n=9
P-Wert	2,6 ± 2,9	13,1 ± 10,5 <sup>***1)</sup>	14,9 ± 10,1 <sup>***1)</sup>	15,9 ± 12,3 <sup>***1)</sup>	5,9 ± 3,0 <sup>2)</sup>
D-Wert	5,1 ± 3,8	16,5 ± 10,9 <sup>***1)</sup>	18,7 ± 12,3 <sup>***1)</sup>	15,8 ± 12,1 <sup>***1)</sup>	14,0 ± 6,1 <sup>**3)</sup>

PD-S: Paranoid-Depressivitätsskala (von Zerssen, 1976) mit D-Wert (Depressivität) und P-Wert (Paranoidität)

1)  $p < 0,001$  vs. Gesunde Kontrollen

2)  $p = n.s.$  vs. Gesunde Kontrollen,  $p < 0,001$  vs. unmedizierte und konventionell medizierte Patienten

3)  $p < 0,01$  vs. Gesunde Kontrollen

Bezüglich der Dissimulationstendenz (PD-S-Kv) gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Schizophrenen und Gesunden.

#### 4.1.5. Alters- und Intelligenzabhängigkeit der Psychopathologie

Im folgenden (Tab. 7) werden zur Darstellung der Alters- und Intelligenzabhängigkeit Korrelationen zwischen den Referenzvariablen Alter, Intelligenz und psychopathologischem Status (MWT-IQ-A, LPS-3, PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G) betrachtet.

In der Gruppe der schizophrenen Patienten korrelierte das Alter signifikant positiv mit der Globalpsychopathologie (PANSS-G), jedoch nicht mit den Subskalen der positiven und negativen Symptomatik (Tab. 7). Ein schwach signifikanter Korrelationskoeffizient ergab sich auch zwischen Alter und paranoiden Erlebnisinhalten (Tab. 7). Das LPS-3 zeigte keine signifikanten Korrelationen zu Alter, Intelligenz oder Psychopathologie.

Tab. 7: Spearman Korrelationskoeffizienten von Referenzvariablen bei Schizophrenen

	<b>MWT-IQ-A</b>	<b>PANSS-P</b>	<b>PANSS-N</b>	<b>PANSS-G</b>	<b>P-DS-P</b>	<b>P-DS-D</b>
	n=35	n=19	n=19	n=19	n=37	n=37
Alter	0,389*	0,412	-0,220	0,652**	0,362*	0,308
MWT-B-IQ-A		-0,104	-0,617**	0,102	0,050	-0,127
LPS-3-IQ		-0,198	-0,503*	-0,331	-0,145	-0,016
PANSS-P			0,109	0,657**	0,754**	0,208
PANSS-N				0,397	0,094	0,193
PANSS-G					0,414	0,157
P-DS-P						0,514**

PANSS-P: Positive and Negative Syndrome Scale – Positivsymptomatik (Kay, Fiszbein und Opler, 1987); PANSS-N: Negativsymptomatik; PANSS-G: Globalpsychopathologie; PD-S: Paranoid-Depressivitätsskala (von Zerssen, 1976) mit D-Wert (Depressivität) und P-Wert (Paranoidität); MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatztest Form B (MWT-B), (Lehrl, 1991); LPS-3: Leistungsprüfsystem-Untertest 3 (Horn, 1983)

Im Unterschied zur Schizophreniegruppe liess sich in der gesunden Kontrollgruppe keine signifikante Alters- oder Intelligenzabhängigkeit von Psychopathologie-Variablen nachweisen.

#### 4.2. Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration

##### 4.2.1. Zahlennachsprechen (Digit Span)

Zum 1. Testzeitpunkt ergaben sich beim Zahlennachsprechen vorwärts keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden Kontrollen und Patienten als Gesamtgruppe (Tab. 8). Im Zahlennachsprechen rückwärts war ein signifikanter Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe nachweisbar (Tab. 8).

Tab. 8: Zahlennachsprechen: Mittelwertsvergleich Kontrollgruppe vs. Schizophrenie-Gruppe (TZP 1)

Zahlennach-sprechen	Kontrollgruppe	Schizophrenie-Gruppe
	n=32	n=31
Vorwärts	8,1 ± 2,2	7,3 ± 2,2 <sup>1)</sup>
Rückwärts	8,1 ± 2,8	6,6 ± 2,8 <sup>*2)</sup>

Die Werte entsprechen der Anzahl erreichter Zahlen.

1) p=n.s. (T = 1,41; df=62,9) vs. Kontrollgruppe

2) p<0,05 (T=2,20; df=62,9) vs. Kontrollgruppe

In einer einfaktoriellen ANOVA unterschieden sich die Patienten-Untergruppen (konventionell medizierte Patienten (n=11): 7,4 ± 2,5; atypisch medizierte Patienten (n=9): 7,4 ± 0,9; unmedizierte Patienten (n=13): 7,2 ± 2,7) hinsichtlich ihrer Mittelwerte nicht signifikant voneinander (Zahlennachsprechen vorwärts: df=3, p=0,58; Zahlennachsprechen rückwärts: df=3, p=0,16).

#### 4.2.2. Corsi-Block-Span-Test

Im Corsi Test zeigten die schizophrenen Patienten als Gesamtgruppe signifikant schlechtere Leistungen als die Kontrollen (Tab. 9).

Tab. 9: Corsi-Block-Span Test: Mittelwertsvergleich Kontrollgruppe vs. Schizophrenie-Gruppe (TZP 1)

Corsi	Kontrollgruppe	Schizophrenie-Gruppe
	n=32	n=31
Rohwertpunkte	7,9 ± 1,8	6,2 ± 1,8 <sup>***1)</sup>
Blockspanne	6,1 ± 0,8	5,2 ± 1,0 <sup>***1)</sup>

Corsi: Corsi Block Span Test (Milner, 1971)

Die Werte entsprechen der Anzahl erreichter Blöcke.

1) p<0,001 vs. Kontrollgruppe

In einer einfaktoriellen ANOVA unterschieden sich die Patienten-Untergruppen (konventionell medizierte Patienten (n=10): Corsi Rohwertpunkte 6,5 ± 1,8 und Corsi Blockspanne 5,1 ± 0,9;

atypisch medizierte Patienten (n=8): Corsi Rohwertpunkte  $6,4 \pm 0,9$  und Corsi Blockspanne  $5,4 \pm 0,5$ ; unmedizierte Patienten (n=13): Corsi Rohwertpunkte  $5,9 \pm 2,3$  und Corsi Blockspanne  $5,0 \pm 1,2$ ) hinsichtlich ihrer Corsi Rohwertpunkt- und Corsi-Blockspanne - Mittelwerte nicht signifikant voneinander (Corsi Rohwertpunkte:  $df=2$ ,  $F= 0,31$ ,  $p=0,74$ ; Corsi Blockspanne:  $df=2$ ,  $F= 0,37$ ,  $p=0,70$ ).

#### 4.2.3. d2 – Aufmerksamkeits-Belastungstest

Die Variablen des d2-Aufmerksamkeits-Belastungstests der Kontroll-, der Schizophrenie-Gesamtgruppe und der Medikationsuntergruppen sind in Tab. 10 dargestellt:

Tab. 10: d2-Variablen Gesamtsumme, Anzahl Fehler 1. Ordnung, Anzahl Fehler 2. Ordnung und Fehler-Prozent: Mittelwertsvergleich Kontrollgruppe vs. Patientengesamtgruppe vs. Medikationsuntergruppen (TZP 1)

Gruppe	N	Summe	Fehler 1. Ordnung	Fehler 2. Ordnung	Fehler- Prozent
Kontrollen	49	$454,8 \pm 95,2$	$15,4 \pm 17,3$	$0,7 \pm 1,2$	$3,5 \pm 3,3$
Schizophrenie- Gesamtgruppe	42	$320,8 \pm 97,1^{***1)}$	$22,8 \pm 20,8$	$2,4 \pm 3,5^{**2)}$	$8,6 \pm 7,5^{***1)}$
Konventionelle Medikation	14	$312,8 \pm 114,0^{***1)}$	$25,7 \pm 22,0$	$3,6 \pm 3,7^{***1)}$	$9,9 \pm 8,1^{***1)}$
Atypische Medikation	11	$325,6 \pm 78,1^{***1)}$	$12,7 \pm 9,1$	$0,8 \pm 1,0^{*4)}$	$4,2 \pm 3,1^{*5)}$
Unmedizierte Patienten	17	$324,3 \pm 98,4^{***1)}$	$26,8 \pm 23,7$	$2,3 \pm 4,0^{*3)}$	$10,4 \pm 12,8^{***1)}$

Die Werte der Kategorien Summe, Fehler 1. und 2. Ordnung entsprechen der Anzahl, die Kategorie Fehlerprozent (d2F-%) entspricht der Prozentzahl Fehler pro Gesamtzahl (Summe).

1)  $p < 0,001$  vs. Kontrollen

2)  $p < 0,01$  vs. Kontrollen

3)  $p < 0,05$  vs. Kontrollen

4)  $p < 0,05$  vs. Patienten mit konventionellen Neuroleptika

5)  $p < 0,05$  vs. unmedizierte schizophrene Patienten

Die Kontrollgruppe und die Schizophrenie-Gesamtgruppe unterschieden sich im d2-Summenscore ( $T=6,87$ ,  $p<0,001$ ), in der Anzahl der Fehler 2. Ordnung ( $T=-3,06$ ,  $p<0,01$ ) und in der Prozentzahl Fehler ( $T=-3,83$ ,  $p<0,001$ ) signifikant voneinander (Tab. 10). Dabei zeigten die Patienten mit Atypika in den d2-Variablen Fehler 1. und 2. Ordnung und Prozentzahl Fehler ähnliche Resultate wie die Gesunden (Tab. 10). Bezüglich der Fehler 1. Ordnung war der Unterschied nicht signifikant ( $T=-1,43$ ). In einem Mehrfachvergleich innerhalb der schizophrenen Patientengruppe ergaben sich hinsichtlich der d2-Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede, bis auf die mittlere Differenz der Fehler 2. Ordnung der atypisch medizierten Patienten vs. konventionell medizierter Patienten, die auf der Stufe  $p=0,05$  signifikant war (Tab. 10). Auch die Prozentzahl an Fehlern (d2F-%) war bei den atypisch medizierten Patienten signifikant niedriger als bei den unmedizierten schizophrenen Patienten ( $p<0,05$ ; Tab.10). Gegenüber den konventionell medizierten Patienten war der Unterschied knapp nicht signifikant ( $p=0,054$ ).

Wenn im Verlauf das Neuroleptikum auf ein Atypikum gewechselt wurde, verbesserte sich die Testleistung im d2-Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2-Summe) deutlicher ( $52,5 \pm 88,4$  vs.  $40,9 \pm 64,8$ ) als bei den schizophrenen Patienten, bei denen keine Umstellung vorgenommen wurde. Betrachtet man nur die unmedizierten Patienten, die im Verlauf auf ein Atypikum eingestellt wurden ( $n=7$ ), lässt sich eine signifikante Steigerung der Konzentrationsleistung von TZP 1 (unmediziert; d2-Summe  $310,7 \pm 80,6$ ) zum TZP 2 (atypisch mediziert; d2-Summe  $392,9 \pm 79,0$ ) feststellen ( $p<0,001$ ).

#### 4.2.4. Berufseignungstest 8 (BET)

Die Kontrollgruppe erzielte bessere Ergebnisse als die Gesamtgruppe der schizophrenen Patienten. Der Mittelwertsvergleich des BET zwischen beiden Gruppen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied (Tab. 11).

Tab.11: BET: Mittelwertsvergleich Kontrollgruppe vs. Schizophrenie-Gruppe (TZP 1)

<b>BET</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Schizophrenie-Gruppe</b>
	n=51	n=40
Summe	$77,0 \pm 10,5$	$62,7 \pm 12,9$ *** <sup>1)</sup>

BET: Berufseignungstest (Strichezeichnen), (Schmale und Schmidtke, 1984). Die Werte entsprechen der Anzahl erreichter Quadrate.

1)  $p<0,001$  ( $T=5,7$ ) vs. Kontrollen

Innerhalb der schizophrenen Patientengruppe liessen sich mittels Mehrfachvergleichsverfahren keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

#### 4.2.5. S-Umkehrtest

Gesunde schnitten in allen Variablen besser ab als die schizophrenen Patienten (Tab. 12).

Tab. 12: Variablen des S-Umkehrtests: Mittelwertsvergleich Kontrollgruppe vs. Schizophrenie-Gesamtgruppe (TZP1)

S-Umkehrtest	Kontrollgruppe	Schizophrenie-Gruppe
	n=51	n=41
S2-1	63,0 ± 10,9	49,1 ± 11,6*** <sup>1)</sup>
S2-2	56,9 ± 13,8	41,5 ± 11,6*** <sup>1)</sup>
S2-3	60,3 ± 11,2	48,4 ± 11,3*** <sup>1)</sup>
S2-4	57,4 ± 12,3	44,1 ± 11,2*** <sup>1)</sup>
S2-5	101,5 ± 23,8	73,9 ± 22,5*** <sup>1)</sup>
S2-%	85,7 ± 16,7	80,2 ± 17,2

S2-1 bis S2-4 beschreiben die Untertests 1-4, S2-5 beschreibt das Alternieren von „S“ und „2“ und S2-% beschreibt die Ratio des S2-Rohwertes und der Summe aus den Mittelwerten der je zwei „S“- und „2“ – Einzelversuche (s. Methodenteil S. 27ff). Die Werte der Untertests S2-1 bis S2-5 entsprechen der Anzahl geschriebener Zeichen („S“ bzw. „2“), der Wert S2-% in Prozent.

1)  $p < 0,001$  vs. Kontrollen

Die Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Schizophrenie-Gesamtgruppe waren in den tempoabhängigen Variablen S2-1 bis S2-5 sämtlich signifikant (Tab. 12). In der tempobereinigten Variable „S2-Prozent“ unterschied sich die Patientengesamtgruppe nicht signifikant von der Kontrollgruppe (Tab. 12).

Hinsichtlich der rein tempoabhängigen Variable S2-1 waren die atypisch medizierten Patienten signifikant schlechter als die konventionell oder unmedizierten Patienten, hinsichtlich der Variable S2-% blieben die Unterschiede nicht signifikant (Tab. 13). Die unmedizierten Patienten zeigten in

beiden S-Umkehrtestvariablen die besten Resultate (Tab. 13).

Tab. 13: S-Umkehrtestvariablen: Mittelwertsvergleich Kontrollgruppe vs. Schizophreniegesamtgruppe vs. Medikationsuntergruppen (TZP 1)

<b>Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>S2-1</b>	<b>S2-Prozent</b>
Kontrollen	51	63,1 ± 10,9	85,7 ± 16,7
Schizophrenie- Gesamtgruppe	41	49,2 ± 11,6	80,2 ± 17,2
Konventionelle Medikation	14	48,6 ± 12,1	75,5 ± 21,2
Atypische Medikation	10	42,6 ± 7,1 <sup>**1)</sup>	81,4 ± 15,6
Unmedizierte Patienten	17	53,6 ± 11,9	83,1 ± 14,9

S2-1: S-Umkehrtest - Untertest 1, (Renschmidt, 1972); S2-Prozent: Ratio des S2-Rohwertes und der Summe aus den Mittelwerten der je zwei "S"- und "2" – Einzelversuche. Die S2-1-Werte entsprechen der Anzahl geschriebener Zeichen („S“ bzw. „2“), die S2-Prozent-Werte sind in Prozent angegeben.

1)  $p < 0,01$  vs. unmedizierte Patienten und vs. konventionelle Medikation

#### 4.2.6. Alters-, Intelligenz- und Psychopathologieabhängigkeit des Gedächtnisses

Zwischen den Gedächtnisparametern (Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts, Corsi Span, Corsi Score) und den Referenzvariablen bestanden – getrennt nach Patienten – und Kontrollgruppe) folgende Korrelationen (Tab. 14):

Tab. 14: Spearman Korrelationskoeffizienten von Gedächtnisparametern und Referenzvariablen bei Schizophrenen und Kontrollpersonen

		<b>Alter</b>	<b>MWT- IQ-A</b>	<b>LPS-3-IQ</b>	<b>PANSS-P</b>	<b>PANSS-N</b>	<b>PANSS-G</b>
Patienten		n=44	n=35	n=35	n=19	n=19	n=19
Kontrollen		n=51	n=46	n=46	n=27	n=27	n=27
Zahlennachsprechen vorwärts	Pat.	-0,049	0,182	0,141	-0,555*	-0,277	-0,311
	Kon.	-0,132	0,179	0,306	-0,206	-0,548**	-0,299
Zahlennachsprechen rückwärts	Pat.	0,111	0,441*	0,400*	-0,319	-0,247	-0,389
	Kon.	-0,264	0,352*	0,428*	-0,227	-0,523**	-0,271
Corsi Score	Pat.	-0,165	0,384*	0,164	-0,391	-0,444	-0,577*
	Kon.	-0,423*	0,364*	0,512**	-0,214	-0,481*	-0,027
Corsi Spanne	Pat.	-0,203	0,387*	0,138	-0,480	-0,296	-0,585
	Kon.	-0,471**	0,325	0,410*	-0,321	-0,394*	-0,203

MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatztest Form B (MWT-B), (Lehrl, 1991); LPS-3: Leistungsprüfsystem - Untertest 3 (Horn, 1983); PANSS-P: Positive and Negative Syndrome Scale – Positivsymptomatik (Kay, Fiszbein und Opler, 1987); PANSS-N: Negativsymptomatik; PANSS-G: Negativsymptomatik; Corsi Score/Corsi Score: Corsi Block Span Test (Milner, 1971); Zahlennachsprechen vorwärts/rückwärts: HAWIE-R, Tewes, 1991

Die Patientenwerte der Globalpsychopathologie (PANSS-G) korrelierten signifikant negativ mit den Testergebnissen des Corsi-Block-Span-Tests (Tab. 14), d.h. das räumliche Gedächtnis war schlechter bei Patienten mit ausgeprägter Psychopathologie. Die Skalen für die positive (PANSS-P) und negative (PANSS-N) Symptomatik korrelierten zwar mit dem räumlichen Gedächtnis, die Korrelationskoeffizienten erreichten aber nicht das Signifikanzniveau. Bei den gesunden Kontrollen korrelierte jedoch die Skala für Negativsymptomatik (PANSS-N) in einer ähnlichen Stärke wie bei den Patienten. Aufgrund der höheren Fallzahl erreichte dieser Korrelationskoeffizient das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Die Testergebnisse für Kurzzeitgedächtnis der Schizophrenen wie auch der Gesunden zeigten keine signifikanten Korrelationen zu Depressivität oder paranoiden Erlebnisinhalten (P-DS). Nur in der Kontrollgruppe gab es signifikante negative Korrelationen zwischen dem Alter und dem Corsi-

Block-Span Test (Tab. 14). Bezüglich der Positivsymptomatik zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zum Kurzzeitgedächtnis bei den schizophrenen Patienten (Tab. 14).

### 4.3. Exekutive Funktionen

#### 4.3.1. Trail Making Test Teil A und B

In der Testzeit des Trail Making Test Teil A und Teil B erwiesen sich die Kontrollpersonen signifikant besser als die Gesamtgruppe der schizophrenen Patienten (Tab. 15), wobei der Unterschied im Teil A grösser ausfiel (Teil A:  $T=-4,86$ ,  $df=31,08$  vs. Teil B:  $T=-3,03$ ,  $df=27,35$ ).

Tab. 15: Trail Making Test: Mittelwertsvergleich Kontrollgruppe vs. Schizophreniegesamtgruppe (TZP1)

Trail-Making-Test (TMT)	Kontrollgruppe	Schizophrenie-Gruppe
	n=30	n=27
Teil A	26,7 ± 7,3	48,2 ± 22,0*** <sup>1)</sup>
Teil B	65,5 ± 21,0	111,1 ± 72,6** <sup>2)</sup>

TMT: Trail Making Test (Reitan et al., 1955; 1974)

Die Werte sind in Sekunden angegeben.

- 1)  $p < 0,001$  vs. Kontrollen
- 2)  $p < 0,01$  vs. Kontrollen

Bezüglich der Medikation liessen sich keine signifikanten Unterschiede in den Trail Making Test Leistungen (TMT-A:  $df=2$ ,  $F=0,281$ ,  $p=ns$ ; TMT-B:  $df=2$ ,  $F=0,050$ ,  $p=ns$ ) zwischen den konventionell medizierten Patienten, atypisch medizierten Patienten und den unmedizierten Patienten abbilden. Auffällig ist die deutlich höhere Variabilität der Messwerte in der Schizophrenie-Gruppe (TMT-A:  $CV= 45,6\%$  vs.  $27,3\%$  bei Gesunden; TMT-B:  $CV=65,3\%$  vs.  $32\%$  bei Gesunden).

#### 4.3.2. Farbe-Wort-Interferenz Test (Stroop)

Die Rohwerte der Stroop-Variablen Farbwörterlesen (FWL), Farbstrichebenennen (FSB) und Interferenz (INT) der Kontroll-, der Schizophrenie-Gesamtgruppe und der Medikationsuntergruppen sind in Tab. 16 dargestellt:

Tab. 16: Stroop-Rohwerte Farbwörterlesen (FWL), Farbstrichebenennen (FSB) und Interferenz (INT): Mittelwertsvergleich Kontrollgruppe vs. Schizophreniegesamtgruppe vs. Medikationsuntergruppen (TZP 1)

<b>Gruppe</b>	<b>n</b>	<b>FWL-Rohwert</b>	<b>FSB-Rohwert</b>	<b>INT-Rohwert</b>
Kontrollen	51	27,8 ± 4,8	41,9 ± 6,5	72,0 ± 16,8
Schizophrenie-Gesamtgruppe	41	32,1 ± 7,3** <sup>1)</sup>	56,2 ± 19,2**** <sup>2)</sup>	103,7 ± 40,9**** <sup>2)</sup>
Konventionelle Medikation	14	34,6 ± 9,1**** <sup>2)</sup>	57,1 ± 16,8**** <sup>2)</sup>	109,0 ± 43,3**** <sup>2)</sup>
Atypische Medikation	10	33,1 ± 6,0**** <sup>3)</sup>	50,9 ± 10,2	94,7 ± 20,1**** <sup>3)</sup>
Unmedizierte Patienten	17	29,4 ± 5,9	58,7 ± 24,8**** <sup>2)</sup>	104,8 ± 48,6**** <sup>2)</sup>

FWL: Farbe – Wort - Interferenztest nach J.R. Stroop (Bäumler, 1985), Farbwörterlesen; FSB: Farbstrichebenennen; INT: Interferenz

1)  $p < 0,01$  vs. Kontrollen

2)  $p < 0,001$  vs. Kontrollen

3)  $p < 0,05$  vs. Kontrollen

Die Kontrollgruppe und die Schizophrenen-Gesamtgruppe unterschieden sich in allen drei Testabschnitten des Stroop-Interferenztestes signifikant (Tab. 16). Innerhalb der Schizophrenen-Gruppe ergaben sich bei Aufteilung nach Medikationsgruppen keine signifikanten Unterschiede (Einfaktorielle ANOVA FWL:  $F=2,14$ ,  $p=ns$ ; FSB:  $F=0,52$ ,  $p=ns$ ; INT:  $F=0,35$ ,  $p=ns$ ; Tab. 16).

Die T-Werte der Stroop-Variablen Farbwörterlesen (FWL), Farbstrichebenennen (FSB) und Interferenz (INT) der Kontroll-, der Schizophrenie-Gesamtgruppe und der Medikationsuntergruppen sind in Tab. 17 dargestellt:

Tab. 17: Stroop-T-Werte Farbwörterlesen (FWL), Farbstrichebenennen (FSB) und Interferenz (INT): Mittelwertsvergleich Kontrollgruppe vs. Schizophrenie-Gesamtgruppe vs. Medikationsuntergruppen (TZP 1)

Gruppe	N	T-FWL	T-FSB	T-INT	T-NOM	T-SEL
Kontrollen	48	57,9 ± 8,2	59,1 ± 8,8	58,2 ± 8,5	51,6 ± 7,3	50,5 ± 6,9
Schizophrenie-Gesamtgruppe	40	51,4 ± 9,3*** <sup>1)</sup>	47,6 ± 10,3*** <sup>1)</sup>	47,4 ± 8,7*** <sup>1)</sup>	46,1 ± 10,3** <sup>2)</sup>	48,7 ± 11,9
Konventionell	13	48,2 ± 9,4*** <sup>1)</sup>	45,6 ± 8,5*** <sup>1)</sup>	45,5 ± 9,2*** <sup>1)</sup>	45,7 ± 4,8* <sup>3)</sup>	45,4 ± 8,5
Atypisch	10	49,3 ± 8,5*** <sup>1)</sup>	49,9 ± 8,5*** <sup>1)</sup>	48,5 ± 5,3*** <sup>1)</sup>	51,4 ± 9,7* <sup>4)</sup>	47,2 ± 12,3
Unmedizierte	17	55,1 ± 8,8	47,7 ± 12,5*** <sup>1)</sup>	48,0 ± 10,0*** <sup>1)</sup>	43,4 ± 12,8*** <sup>1)</sup>	52,0 ± 13,5

T-FWL: T-Wert Farbwörterlesen, T-FSB: T-Wert Farbstrichebenennen, T-INT: T-Wert Interferenz, T-NOM: T-Wert Nomination, T-SEL: T-Wert Selektivität

1) p<0,001 vs. Kontrollen

2) p<0,01 vs. Kontrollen

3) p<0,05 vs. Kontrollen

4) p<0,05 vs. unmedizierte schizophrene Patienten

Auch nach Bereinigung des Alterseinflusses auf die Testleistung (durch Verwendung altersnormierter T-Werte) unterschieden sich die Kontrollgruppe und die Schizophrenen-Gesamtgruppe auch bezüglich der T-Werte in allen drei Abschnitten und der abgeleiteten Grösse Nomination signifikant (Tab. 17). Bezüglich der Selektivität (T-Wert) war der Unterschied nicht signifikant (T-Test T-SEL: T=0,82, p=ns; Tab. 17). Auch innerhalb der Schizophrenen-Gruppe ergaben sich bei Aufteilung nach Medikationsgruppen keine signifikanten Unterschiede (Einfaktorielle ANOVA FWL: F=2,61, p=ns; FSB: F=0,48, p=ns, INT: F=0,40, p=ns; Tab. 17). Bezüglich der T-Werte der abgeleiteten Grösse Nomination (Bäumler, 1985) unterschieden sich die Untergruppe der atypisch und der unmedizierten schizophrenen Patienten (Tab. 17).

Wenn im Verlauf die unmedizierten schizophrenen Patienten auf ein Atypikum eingestellt wurden (n=7), liess sich eine signifikante Steigerung der Interferenzinhibition im Stroop-Test von TZP 1 (unmediziert; INT-Rohwert 113,3 ± 47,6) zum TZP 2 (atypisch mediziert; INT-Rohwert 85,1 ± 29,9) feststellen (p<0,05). Diese Verbesserung der Testleistungen von TZP 1 zu TZP 2 war bei den schizophrenen Patienten, bei denen keine Umstellung vorgenommen wurde, nicht signifikant.

#### 4.3.3. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Im WCST erreichten die schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant weniger Kategorien (CAT) bei einer signifikant höheren Gesamtzahl benötigter Karten

(Summe) und machten signifikant mehr Gesamtfehler (TE) (Tab. 18). In Bezug auf die Perseverationsindizes wie Anzahl der perseverativen Antworten (PR) und perseverativer Fehler (PE) zeigte die Patientengruppe signifikant schlechtere Leistungen als die Kontrollgruppe (Tab. 18). Die Variablen „Gesamtzahl konzeptionell richtiger Antworten“ (CLR) und die „Konzeptbildungsfähigkeit“ (CA) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe.

Tab. 18: WCST-Variablen: Mittelwertsvergleich Kontrollgruppe vs. Schizophrenie-Gesamtgruppe vs. Medikationsuntergruppen (TZP 1)

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Schizophrenie-Gruppe</b>
	n=49	n=34
Summe (SUM)		
Gesamtfehler (TE)	89,6 ± 20,8	106,6 ± 22,6 ** <sup>2)</sup>
Perseverative Fehler (PE)	17,9 ± 12,2	34,7 ± 22,4 *** <sup>3)</sup>
Perseverative Antworten (PRP)	9,3 ± 6,2	17,0 ± 12,3 ** <sup>2)</sup>
Konzeptbildungsfähigkeit (CA)	0,7 ± 1,3	2,1 ± 3,6 * <sup>1)</sup>
Gesamtzahl konzeptionell richtiger Antworten (CLR)	16,0 ± 8,3	21,7 ± 26,0
Kategorien (CAT)	65,1 ± 7,9	60,2 ± 14,4
	5,7 ± 0,8	4,9 ± 1,8 * <sup>1)</sup>

1)  $p < 0,05$  vs. Kontrollen

2)  $p < 0,01$  vs. Kontrollen

3)  $p < 0,001$  vs. Kontrollen

Bei Analyse der Leistungen im WCST der Medikationsuntergruppen ergaben sich Unterschiede, je nach dem, ob die schizophrenen Patienten unbehandelt oder zum Untersuchungszeitpunkt mit konventionellen oder atypischen Neuroleptika mediziert waren. Schizophrene Patienten, die mit Atypika mediziert waren, benötigten zwar im Durchschnitt auch mehr Karten als die gesunden Kontrollen, um den WCST zu beenden (WCST Summe), der Unterschied blieb aber – im Gegensatz zu den konventionell oder nicht medizierten Patienten - nicht signifikant (Abb. 2).

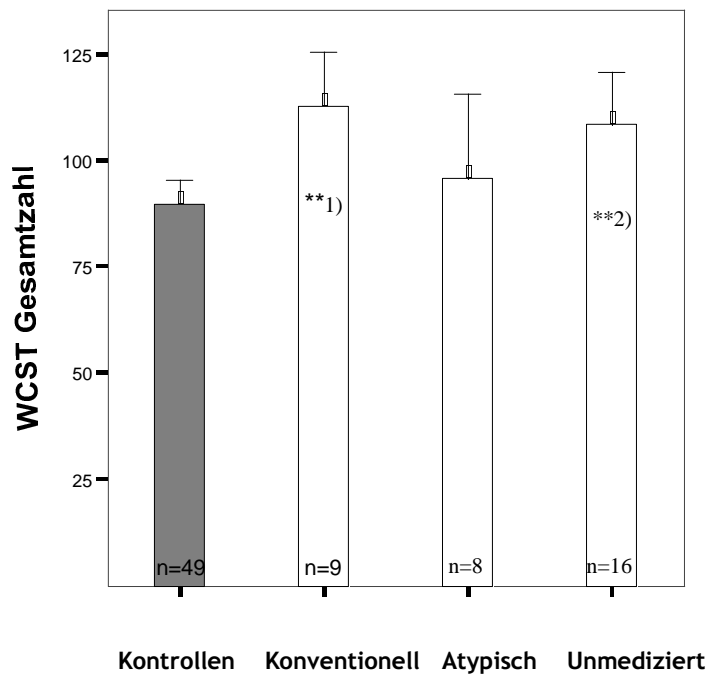


Abb. 2: WCST Gesamtzahl: Mittelwertsvergleich  
Schizophrenie-Medikationsuntergruppen vs. Kontrollgruppe  
(TZP 1)

- 1)  $p < 0,01$  Konventionell medizierte Patienten vs. Kontrollen
- 2)  $p < 0,01$  Unmedizierte Patienten vs. Kontrollen

Bezüglich der Anzahl der Gesamtfehler (TE) und perseverativer Fehler (PE) unterschieden sich die atypisch medizierten Patienten nicht signifikant von den gesunden Kontrollen, im Gegensatz zu den unmedizierten ( $p < 0,01$ ) oder konventionell medizierten Patienten ( $p < 0,001$ ), die sich signifikant unterschieden (Abb. 3).

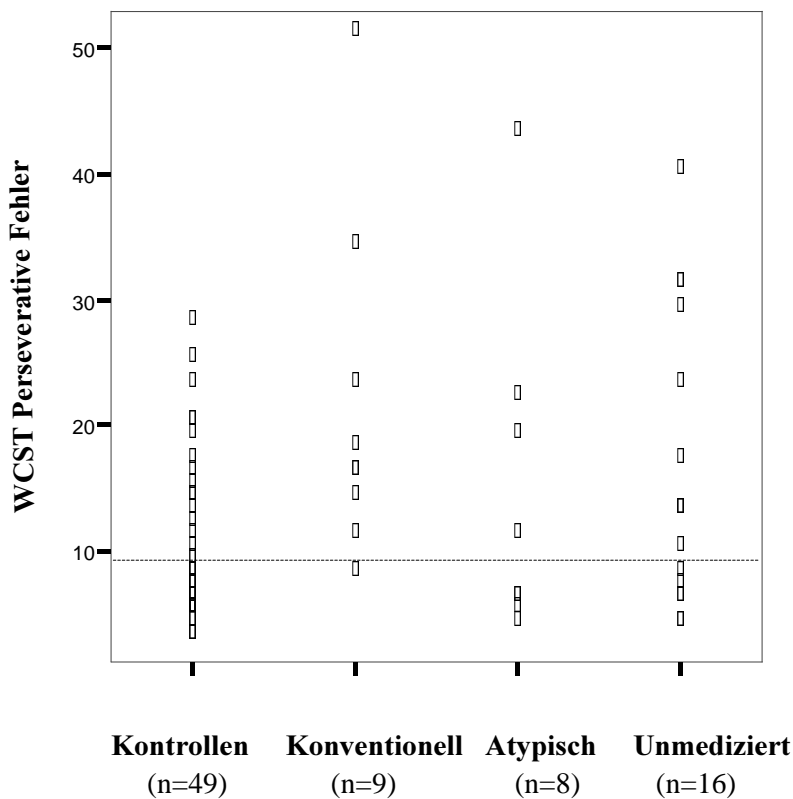


Abb. 3: WCST Perseverative Fehler: Darstellung individueller Werte der Medikations-Untergruppen und Kontrollgruppe (TZP 1)

Die Bezugslinie gibt den Mittelwert der Kontrollen an.

#### 4.3.4. Alters-, Intelligenz- und Psychopathologieabhängigkeit exekutiver Funktionen

Die Variablen des Stroop-Interferenz-Testes und die des WCST wurden auf Beziehungen zum Alter, zur Intelligenz und Psychopathologie überprüft. Die Leistungen der gesunden Kontrollpersonen in den WCST-Variablen Summe (SUM), Fehler (TE), perseverative Fehler (PE), Konzeptbildungsfähigkeit (CA) und Anzahl der beendeten Kategorien (CAT) korrelierten nicht mit dem Alter, Intelligenz oder Scores der Psychopathologie-Skala. Dagegen waren bei den schizophrenen Patienten die Referenzvariablen PANSS-G mit der WCST Summe ( $r_{\text{Spearman}} = 0,543^*$ ), den Fehlern (TE) ( $r_{\text{Spearman}} = 0,560^*$ ), den perseverativen Fehlern ( $r_{\text{Spearman}} = 0,721^{**}$ ) und der Konzeptbildungsfähigkeit (CA) ( $r_{\text{Spearman}} = 0,573^*$ ) und PANSS-N mit der WCST Summe ( $r_{\text{Spearman}} = 0,516^*$ ) und der Konzeptbildungsfähigkeit ( $r_{\text{Spearman}} = 0,719^{**}$ ) positiv korreliert. In wie weit diese signifikanten Beziehungen durch die Medikation beeinflusst sein könnten, wurde mit Hilfe der

partiellen Korrelationsanalyse überprüft. Darin zeigte sich, dass bei Berücksichtigung des Medikationseffektes nur die Beziehung zwischen der Negativsymptomatik und der Konzeptbildungsfähigkeit ( $r_{\text{Partielle Korrelation}}=0,710^{**}$ ) signifikant korreliert bleibt. In der graphischen Darstellung (Abb. 4) zeigte sich, dass diese signifikante Korrelation durch zwei Ausreisser zu erklären ist.

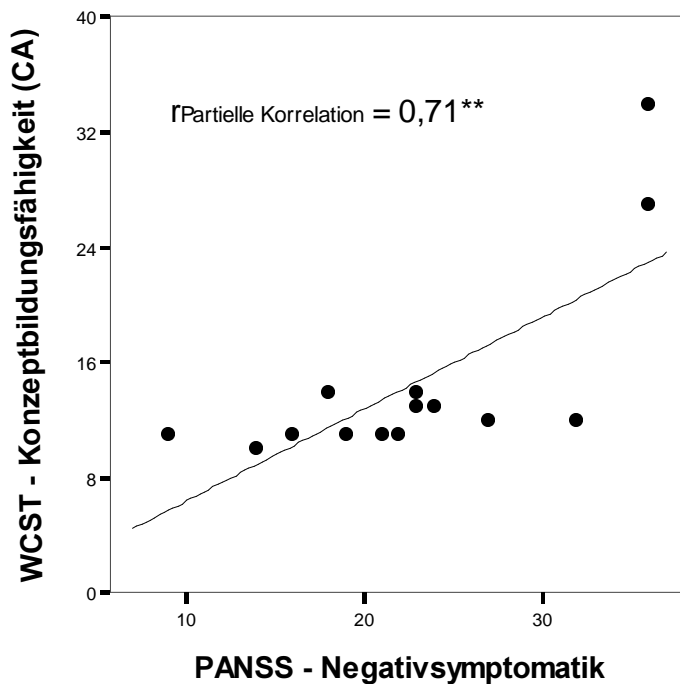


Abb. 4: Beziehung zwischen Negativsymptomatik (PANSS-N) und Konzeptbildungsfähigkeit (WCST-CA)

#### 4.4. Perseveration

##### 4.4.1. Zeigeversuch nach Mittenecker (CTE)

Zur Auswertung des Zeigeversuches nach Mittenecker wurde die kontextsensitive Triadenentropie (CTE; Guttman und Kranner, 1960) berechnet, die das Mass der „Ungeordnetheit“ der gedrückten Tasten darstellt.

Die Patientengruppe insgesamt wies eine signifikant niedrigere Kontexttriadenentropie auf als die Kontrollpersonen (Tab. 19). Bei der Wiederholung des Zeigeversuches nach Mittenecker (TZP 2) erzielten nur die Gesunden signifikant bessere Ergebnisse als zum TZP 1 (Tab. 19).

Die kontextsensitive Triadenentropie des Zeigerversuchs nach Mittenecker zu den TZP1 und 2 ist in Tab. 19 dargestellt.

Tab. 19: Kontextsensitive Triadenentropie bei gesunden Probanden und schizophrenen Patienten zum TZP 1 und TZP 2

<b>Zeigerversuch nach Mittenecker</b>	<b>Kontextsensitive Triadenentropie (TZP 1)</b>	<b>Kontextsensitive Triadenentropie (TZP 2)</b>
Kontrollgruppe	0,640 ± 0,11 * <sup>1)</sup> (n=31)	0,689 ± 0,07*** <sup>2)</sup> (n=30)
Schizophrenien Gesamtgruppe	0,571 ± 0,13 (n=32)	0,594 ± 0,09 (n=16)

Wegen der geringen Absolutwerte musste an dieser Stelle eine Darstellung mit 3 Dezimalstellen erfolgen.

1)  $p < 0,05$  ( $T=2,467$ ) vs. Schizophrenie-Gesamtgruppe

2)  $p < 0,001$  vs. TZP 1 (Kontrollgruppe)

Der signifikante Unterschied in der Perseverationstendenz zwischen den Patienten und Kontrollen zum TZP 1 ließ sich ausschließlich auf den Anteil konventionell medizierter Patienten zurückführen, denn die Kontexttriadenentropie bei den unmedizierten und den mit Atypika medizierten Patienten unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe ( $T=1,608$ ,  $df=42$ ,  $p=ns$ ;  $T=1,307$ ,  $df=39$ ,  $p=ns$ ). Die Darstellung des Perseverationsmasses der Triadenentropie - unterschieden nach Medikationsgruppen - zeigt Abb. 5.

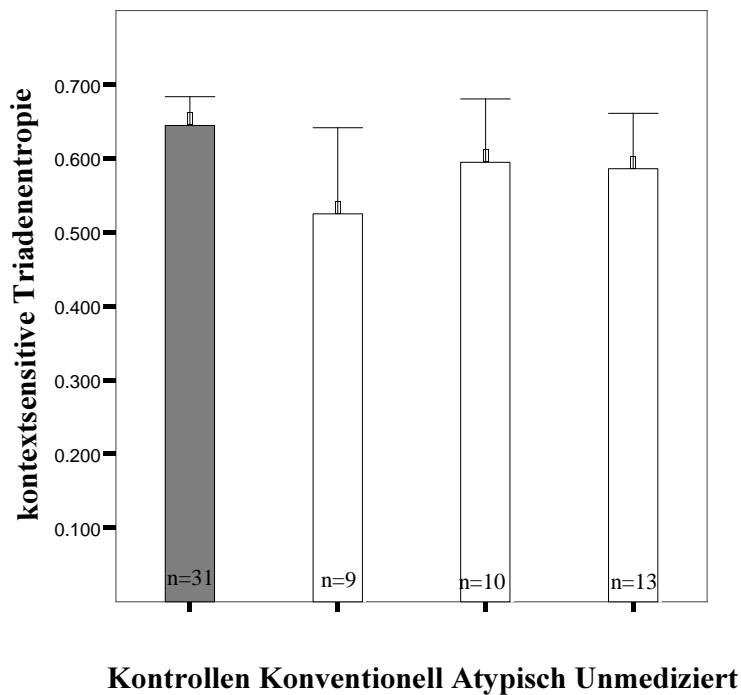


Abb. 5: Mittelwertsvergleich kontextsensitive Triadenentropie:  
Kontrollen vs. Medikationsuntergruppen (TZP 1)

Balken zeigen Mittelwerte, Fehlerbalken zeigen 95 % Konfidenzintervalle des Mittelwertes.

Wenn im Verlauf der Behandlung das Neuroleptikum auf ein Atypikum gewechselt wurde, nahm die Perseverationstendenz im Zeigeversuch deutlicher ab (CTE  $0,022 \pm 0,12$  vs. CTE  $0,010 \pm 0,06$ ) als bei Patienten ohne Medikamentenumstellung. Betrachtet man nur die unmedizierten Patienten, die im Verlauf auf ein Atypikum eingestellt wurden ( $n=7$ ), lässt sich keine signifikante Veränderung der Perseverationstendenz von TZP 1 (unmediziert; CTE  $0,57 \pm 0,09$ ) zum TZP 2 (atypisch mediziert; CTE  $0,62 \pm 0,06$ ) feststellen.

#### 4.4.2. Alters-, Intelligenz- und Psychopathologieabhängigkeit der Perseveration

Zwischen dem Perseverationsmass der kontextsensitiven Triadenentropie (Zeigeversuch nach Mittenecker) und den Referenzvariablen bestanden (getrennt nach Patienten -und Kontrollgruppe) folgende Korrelationen (Tab. 20):

Tab. 20: Spearman-Korrelationskoeffizienten ( $r_{\text{Spearman}}$ ) von der kontextsensitiven Triadenentropie (CTE) und Referenzvariablen bei Schizophrenen und Kontrollen

CTE	Alter	MWT-B-IQ-A	LPS-3-IQ	PANSS-P	PANSS-N	PANSS-G	P-DS-P	P-DS-D
Patienten- gruppe	-0,287 (n=44)	0,063 (n=35)	0,364 (n=34)	-0,339 (n=19)	-0,409 (n=19)	-0,610** (n=19)	-0,091 (n=37)	-0,191 (n=37)
Kontroll- gruppe	-0,391* (n=31)	0,243 (n=30)	0,117 (n=30)	-0,427* (n=26)	-0,503** (n=26)	-0,414 (n=26)	-0,178 (n=28)	-0,317 (n=28)

CTE: kontextsensitive Triadenentropie (Zeigeversuch nach Mittenecker, 1958); MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatztest Form B (MWT-B), (Lehrl, 1991); LPS-3: Leistungsprüfsystem - Untertest 3 (Horn, 1983); PANSS-P: Positive and Negative Syndrome Scale – Positivsymptomatik (Kay, Fiszbein und Opler, 1987), PANSS-N: Negativsymptomatik, PANSS-G: Negativsymptomatik; PD-S: Paranoid-Depressivitätsskala (von Zerssen, 1976) mit D-Wert (Depressivität) und P-Wert (Paranoidität)

Ein moderater negativer Korrelationskoeffizient zwischen der CTE und der PANSS-G wies auf mögliche Beziehungen der Perseverationsgrösse zum Ausprägungsgrad der Psychopathologie hin (Tab. 20).

In Tab. 21 sind Korrelationen zwischen der Perseverationsvariablen des Zeigeversuchs (kontextsensitive Triadenentropie), des WCST und des motorischen Tempos und ausgewählter Psychopathologie-Scores dargestellt. Wie zu erwarten, korrelierten die Ergebnisse der Perseverationstendenzen (im Zeigeversuch und WCST) signifikant. Die CTE korrelierte weiterhin negativ mit dem motorischen Tempo (TMT-A) und dem Subscore G7 der PANSS (motorische Verlangsamung) (Tab. 21 und Abb. 6).

Tab. 21: Spearman-Korrelationskoeffizienten ( $r_{\text{Spearman}}$ ) von der kontextsensitiven Triadenentropie (CTE) und Perseverationsvariablen des WCST, motorischen Tempo (TMT-A) und Psychopathologie bei schizophrenen Patienten (n=24)

	<b>WCST- Perseverative Fehler</b>	<b>WCST- Perseverative Antworten</b>	<b>TMT- Teil A</b>	<b>PANSS- P2 (Formale Denkstörungen)</b>	<b>PANSS- G 7 (Motorische Verlangsamung)</b>
CTE	-0,494*	-0,531**	-0,473*	-0,218	-0,578**

WCST: Wisconsin Card Sorting Test (Heaton et al., 1993)

TMT- Teil A: Trail Making Test, Teil A (Reitan et al., 1955; 1974)

PANSS-P2: Positive and Negative Syndrome Scale – Positivsymptomatik (Formale Denkstörungen) (Kay, Fiszbein und Opler, 1987), PANSS-G7: Negativsymptomatik (Motorische Verlangsamung)

CTE: kontextsensitive Triadenentropie (Zeigerversuch nach Mittenecker, 1958)

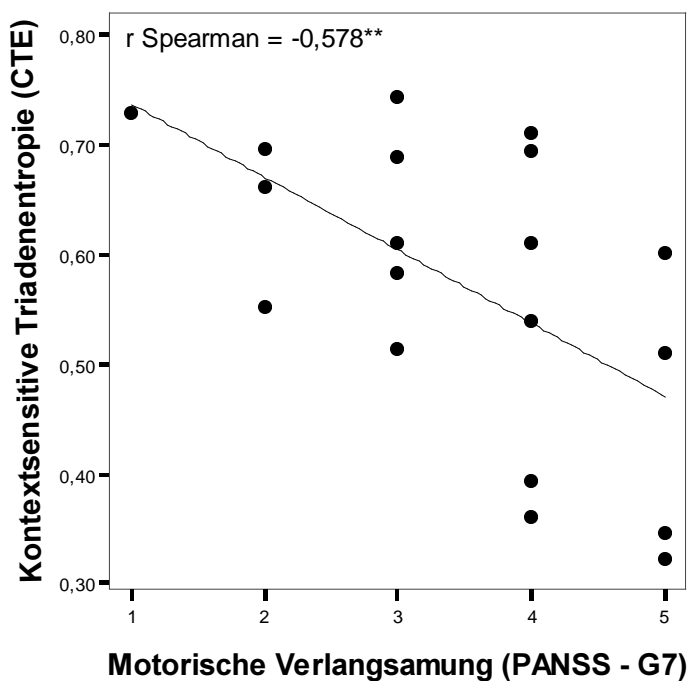


Abb. 6: Beziehung zwischen motorischer Verlangsamung (PANSS-G7) und Perseveration (CTE)

Die Perseverationstendenz ist um so stärker, je kleiner die kontextsensitive Triadenentropie ist (s. Methodenteil). PANSS-G7: Positive and Negative Syndrome Scale – Negativsymptomatik, Variable 7: Motorische Verlangsamung (Kay, Fiszbein und Opler, 1987); CTE: kontextsensitive Triadenentropie (Zeigerversuch nach Mittenecker)

Korrelationen zwischen CTE und anderen Variablen (BET, S1, Tapping, Corsi Block Spanne rückwärts) blieben nicht signifikant.

#### 4.5. Psychomotorisches Tempo

##### 4.5.1. Tapping

Die Schizophrenie-Gesamtgruppe (n=40) war im Tapping mit  $181,4 \pm 22,8$  Anschlägen in 30 Sekunden gegenüber der Kontrollgruppe (n=50) mit  $211,4 \pm 22,8$  Anschlägen signifikant verlangsamt ( $T=6,21$ ,  $p<0,001$ ) (Abb. 7).

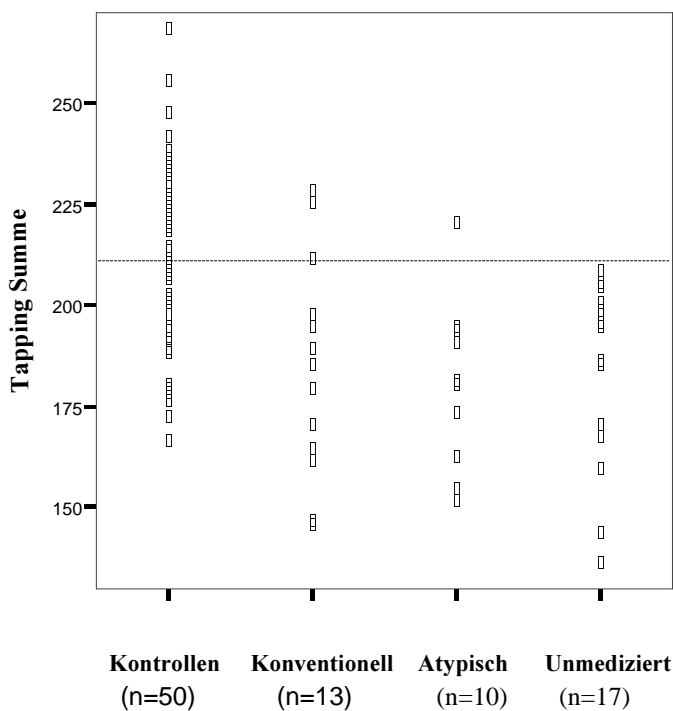


Abb. 7: Streudiagramm der Variable Tapping Summe:  
Kontrollgruppe vs. Schizophrenie-Gesamtgruppe (TZP 1)

Die Testwertunterschiede zwischen den konventionell medizierten (n=13,  $183,1 \pm 27,0$ ), den atypisch medizierten (n=10,  $178,8 \pm 21,0$ ) und den unmedizierten schizophrenen Patienten (n=17,  $181,5 \pm 21,7$ ) blieben nicht signifikant (ANOVA  $F=0,098$ ,  $p=ns$ ).

#### 4.5.2. Alters-, Intelligenz- und Psychopathologieabhängigkeit des psychomotorischen Tempos

Zwischen psychomotorischem Tempo (d2, BET, S2-Umkehrtest) und den Referenzvariablen bestanden (getrennt nach Patienten – und Kontrollgruppe) folgende Korrelationen (Tab. 22):

Tab. 22: Spearman-Korrelationskoeffizienten ( $r_{\text{Spearman}}$ ) von psychomotorischem Tempo und Referenzvariablen bei Schizophrenen und Kontrollpersonen

		Alter	MWT-B- IQ-A	LPS-3-IQ	PANSS		
					P	N	G
Patienten		n=44	n=35	n=35	n=19	n=19	n=19
Kontrollen		n=51	n=46	n=46	n=27	n=27	n=27
d2 Summe	Pat.	-0,088	0,380*	0,445**	-0,348	-0,563*	-0,570*
	Kon.	-0,351*	0,520**	0,578**	-0,293	-0,432*	-0,199
d2 Summe	Pat.	-0,088	0,380*	0,445**	-0,348	-0,563*	-0,570*
	Kon.	-0,351*	0,520**	0,578**	-0,293	-0,432*	-0,199
Tapping	Pat.	0,033	0,256	0,098	-0,066	-0,343	0,073
	Kon.	-0,243	0,408**	0,366*	-0,301	-0,246	-0,397*
BET	Pat.	0,214	0,387*	0,091	0,111	-0,440	-0,147
	Kon.	-0,398**	0,262	0,352*	-0,372	-0,393	-0,512**
TMT-A	Pat.	0,020	-0,017	-0,289	0,549*	0,302	0,282
	Kon.	0,539*	-0,165	-0,144	0,187	0,297	0,284
S2-5	Pat.	0,038	0,244	0,215	0,349	-0,364	-0,121*
	Kon.	-0,260	0,471**	0,385**	-0,088	-0,327	-0,356
S2-Prozent	Pat.	0,071	0,250	0,377*	0,202	-0,387	-0,163
	Kon.	-0,272	0,284	0,243	-0,058	-0,052	-0,281

MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatztest Form B (MWT-B), (Lehrl, 1991); LPS-3: Leistungsprüfsystem - Untertest 3 (Horn, 1983); PANSS-P: Positive and Negative Syndrome Scale – Positivsymptomatik (Kay, Fiszbein und Opler, 1987), PANSS-N: Negativsymptomatik, PANSS-G: Negativsymptomatik; d2- Summe: Test d2 – Aufmerksamkeits - Belastungs – Test, Gesamtzahl (Brickenkamp, 1981); d2-Fehlerprozent: Test d2 – Aufmerksamkeits - Belastungs – Test, Ratio aus Fehlern und Gesamtzahl; Tapping: Tapping–Versuch (Gesamtzahl; Wiener Testsystem, Schuhfried, 1987); BET: Berufseignungstest (Strichezeichnen), (Schmale und Schmidtke, 1984); TMT-A: Trail Making Test, Teil A (Reitan et al., 1955; 1974); S2-5: S-Umkehrtest - Untertests 5, (Remschmidt, 1972), S2-Prozent: Ratio des S2-Rohwertes und der Summe aus den Mittelwerten der je zwei “S”- und “2” – Einzelversuche.

Es ergaben sich Ähnlichkeiten zwischen der Kontrollgruppe und Patientengruppe bezüglich der signifikanten Korrelationskoeffizienten für Intelligenzabhängigkeit der d2-Summenscores und d2-Fehler-Prozent-Ergebnissen. Die d2-Summe war signifikant mit der Negativsymptomatik korreliert. Bezüglich des Zusammenhangs von Psychomotorik und Eigenbeurteilung der paranoiden (PDS-P) bzw. depressiven (PDS-D) Symptomatik ergaben sich bei den schizophrenen Patienten keine signifikanten Korrelationen (Tab.22).

#### 4.5.3. Abhängigkeit von Variablen des psychomotorischen Tempos untereinander

Die Testleistungen psychomotorischer Tests waren bei den schizophrenen Patienten untereinander signifikant korreliert (Tab. 23).

Tab. 23: Spearman-Korrelationskoeffizienten ( $r_{\text{Spearman}}$ ) zwischen Variablen des psychomotorischen Tempos bei Schizophrenen

	<b>TMT-A</b>	<b>BET</b>	<b>S2-1</b>	<b>Tapping Summe</b>
d2-Summe	-0,424* (n=26)	0,616*** (n=40)	0,376* (n=41)	0,427** (n=39)
TMT-A		-0,472* (n=24)	-0,447* (n=26)	-0,371 (n=25)
BET			0,740*** (n=39)	0,379* (n=38)

TMT-A: Trail Making Test, Teil A (Reitan et al., 1955; 1974); ); BET: Berufseignungstest (Strichezeichnen), (Schmale und Schmidtke, 1984); S2-1: S-Umkehrtest - Untertests 1, (Remschmidt, 1972); Tapping: Tapping-Versuch (Gesamtzahl; Wiener Testsystem, Schuhfried, 1987); d2- Summe: Test d2 – Aufmerksamkeits - Belastungs – Test, Gesamtzahl (Brickenkamp, 1981)

#### 4.6. Messwiederholungseffekte bei gesunden Probanden

Zur Analyse eines Messwiederholungseffektes und Darstellung von Lern- und Gewöhnungseffekten wurden die Veränderungen bei Wiederholung der Messungen erfasst (Tab. 24). Die Testwiederholung (TZP 2) erfolgte bei den gesunden Kontrollen nach durchschnittlich 10,5 Wochen.

Tab. 24: Veränderung der Testergebnisse bei Testwiederholung bei gesunden Kontrollen

TZP 1 zu TZP 2	TZP 1	TZP 2	T
<i>Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration</i>			
Zahlennachsprechen rückwärts (n=32)	8,1 ± 2,8	9,5 ± 2,6	-3,83**
Corsi Block Spanne (n=32)	6,1 ± 0,8	6,5 ± 1,2	-2,20*
D2-Summe (n=49)	454,8 ± 95,2	491,7 ± 97,6	-8,69***
BET (n=51)	77,0 ± 10,5	80,2 ± 10,8	-5,65***
<i>Exekutivfunktionen</i>			
Stroop Interferenz (INT-Rohwert) (n=51)	72,0 ± 16,8	67,1 ± 16,0	3,74***
WCST Perseverative Fehler (PE) (n=49)	9,3 ± 6,2	5,8 ± 3,0	3,88***
<i>Perseveration</i>			
Kontextsensitive Triadenentropie (CTE) (n=30)	0,64 ± 0,11	0,69 ± 0,07	-3,27**
<i>Psychomotorisches Tempo</i>			
Tapping (n=50)	211,4 ± 22,8	215,5 ± 22,7	-1,89

TZP (Testzeitpunkt): 1. Messung (TZP 1), 2. Messung (TZP 2, Wiederholungsmessung). Zahlennachsprechen rückwärts (Digit Span): Die Werte entsprechen der Anzahl erreichter Zahlen; Corsi Block Spanne (Corsi Block Span Test, Milner, 1971): Die Werte entsprechen der Anzahl erreichter Zahlen; D2-Summe: Werte entsprechen der Anzahl; BET (Berufseignungstest, Strichezeichnen; Schmale und Schmidtke, 1984): Die Werte entsprechen der Anzahl erreichter Quadrate; Stroop Interferenz (INT-Rohwert): Farbe – Wort - Interferenztest nach J.R. Stroop (Bäumler, 1985), WCST Perseverative Fehler (PE): Wisconsin Card Sorting Test, (Heaton et al., 1993), Anzahl perseverativer Fehler; CTE: kontextsensitive Triadenentropie (Zeigeversuch nach Mittenecker, 1958); INT: Interferenz; Tapping: Tapping-Versuch (Gesamtzahl; Wiener Testsystem, Schuhfried, 1987)

Dabei verbesserten sich die gesunden Kontrollen in allen Tests zu Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentration, exekutiven Funktionen und Perseveration bei Wiederholungsmessung signifikant (Tab. 24). Das psychomotorische Tempo der gesunden Kontrollen veränderte sich bei Wiederholungsmessung nicht signifikant (Tab. 24).

4.7. Vergleich individueller Messwerte schizophrener Patienten mit dem Referenzbereich Gesunder  
Obwohl in fast allen Testergebnissen die Gruppe schizophrener Patienten signifikant schlechtere Leistungen zeigte als die gesunde Kontrollgruppe (Mittelwertsvergleiche), ist davon auszugehen, dass nicht alle untersuchten Patienten im gleichen Maße Einbußen in ihren kognitiven Fähigkeiten

aufgewiesen haben.

Am Beispiel der Anzahl der perseverativen Fehler im WCST (Abb. 8), der kontextsensitiven Triadenentropie (CTE) und der d2-Fehlerprozent im d2-Aufmerksamkeitsbelastungstest soll gezeigt werden, dass mit Hilfe einer anderen Auswertetechnik, der Anteil der Patienten, die im „Normbereich“ der gesunden Kontrollen liegen, bestimmt werden kann.

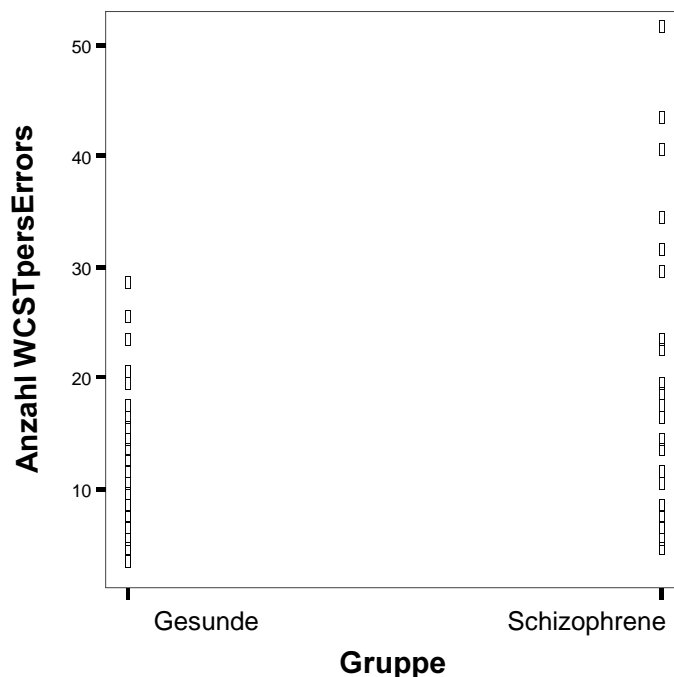


Abb. 8: Streudiagramm der Variablen Perseverativer Fehler bei Schizophrenen und Gesunden (TZP 1)

19 oder mehr perseverative Fehler machten 10,2 % der Gesunden vs. 31,3 % der Schizophrenen, aber auch 33,3 % der schizophrenen Patienten vs. 65,3 % der Gesunden produzierten 8 oder weniger perseverative Fehler (Abb. 8). Auch im Perseverationstest nach Mittenecker zeigte sich, dass schlechtere Resultate in der CTE als 0,5 nur 9,7 % der Gesunden vs. 28,1 % der Schizophrenen aufwiesen. Ein ähnliches Bild entsteht bei der Analyse des d2-Aufmerksamkeits-Belastungstests (d2-F%): Mehr als 6 % Fehler machten nur 9,8 % der Gesunden vs. 57,1 % der schizophrenen Patienten, wobei aber auch 33,3 % der schizophrenen Patienten vs. 60,8 % der Gesunden weniger als 4 % Fehler produzierten. Basierend auf diesen Beispielen kann geschätzt werden, daß lediglich ca. 30-60 % der untersuchten Patienten mäßige bis ausgeprägte kognitive Defizite zeigten.

#### 4.8. Dosisabhängigkeit der Neuroleptikawirkung auf neuropsychologische Testergebnisse

Zum Vergleich der Testergebnisse der unterschiedlichen Medikationsgruppen über die gesamte neuropsychologische Testbatterie wurde eine z-Wert Transformation durchgeführt (Abb. 9). Dabei entspricht der z-Wert 0 den Testergebnissen der gesunden Kontrollgruppe.

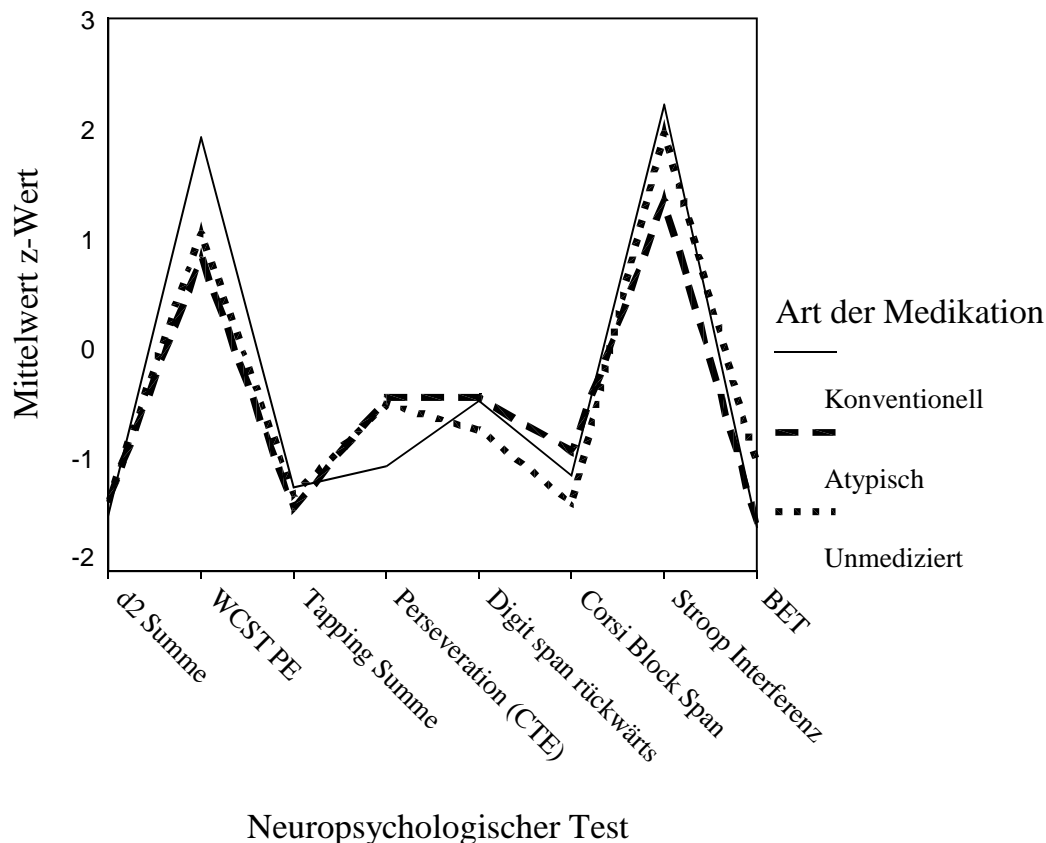


Abb. 9: Kognitives Profil der konventionell, atypisch und unmedizierten Patienten (TZP 1)

d2 Summe: Test d2 – Aufmerksamkeits - Belastungs – Test, Gesamtzahl (Brickenkamp, 1981); WCST: Wisconsin Card Sorting Test (Heaton et al., 1993); Tapping Summe: Tapping-Versuch (Gesamtzahl; Wiener Testsystem, Schuhfried, 1987); CTE: kontextsensitive Triadenentropie (Zeigerversuch nach Mittenecker, 1958); Digit span (Zahlennachsprechen) rückwärts: Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts (HAWIE-R, Tewes, 1991); Corsi Block Span: Corsi Block Span Test (Milner, 1971); Stroop Interferenz: Farbe – Wort - Interferenztest nach J.R. Stroop (Bäumler, 1985), Interferenz; BET: Berufseignungstest (Strichezeichnen), (Schmale und Schmidtke, 1984)

Der z-Wert 0 entspricht dem Ergebnis der gesunden Kontrollgruppe.

Im Profil über alle kognitiven Bereiche zeigt sich, dass die schizophrenen Patienten in fast allen kognitiven Bereichen Beeinträchtigungen gegenüber der gesunden Kontrollgruppe aufwiesen. Mit Atypika medizierte Patienten sind in ihrer Leistungsfähigkeit nicht generell besser als die mit konventionellen Neuroleptika medizierten oder unmedizierten Patienten (Abb. 9), die Unterschiede in den in Abb. 9 dargestellten z-Wert Kategorien blieben nicht signifikant.

In wie weit die deutlichen kognitiven Defizite bei einem Teil der Patienten mit der neuroleptischen Medikation in Zusammenhang steht, wurde im nächsten Schritt untersucht.

Die Testergebnisse des Zeigeversuchs, des BET und des S-Umkehrtests waren signifikant von der Dosishöhe des Medikaments, umgerechnet in CPZ-Äquivalente, abhängig (Tab. 25). Die durchschnittliche Neuroleptikagesdosis korrelierte signifikant negativ mit motorischen Fähigkeiten und der Perseverationstendenz. Diese signifikante Dosisabhängigkeit liess sich aber nur bei den konventionell medizierten Patienten feststellen (Tab. 25). Bei allen anderen durchgeführten Tests liessen sich keine Korrelationen zwischen Dosishöhe und Testergebnissen zeigen.

Tab. 25: Dosisabhängigkeit kognitiver Tests bei konventionell medizierten schizophrenen Patienten (TZZP 1) (Korrelationskoeffizient  $r_{\text{Spearman}}$ )

	<b>CTE</b>	<b>BET</b>	<b>S2-5</b>
	n=9	n=14	n=14
Mittlere CPZ-eq-Tagesdosis	-0,886***	-0,647*	-0,653*

CTE: kontextsensitive Triadenentropie (Zeigeversuch nach Mittenecker); BET: Berufseignungstest (Strichezeichnen), (Schmale und Schmidtke, 1984); S2-5: S-Umkehrtest - Untertests 5, (Remschmidt, 1972)

Die Höhen der durchschnittlichen mittleren Chlorpromazin-Äquivalenztagesdosis der konventionell (610 mg CPZ-eq) und der atypisch (555 mg CPZ-eq) medizierten Patienten unterschied sich dabei nur unwesentlich.

In Abb. 10 ist die Abhängigkeit der Perseverationstendenz (CTE) in Abhängigkeit von der Dosishöhe (in CPZ-eq) der neuroleptischen Medikation dargestellt. Zu beachten ist, dass eine hohe kontextsensitive Triadenentropie einer gering ausgeprägten Perseverationstendenz entsprach (s.

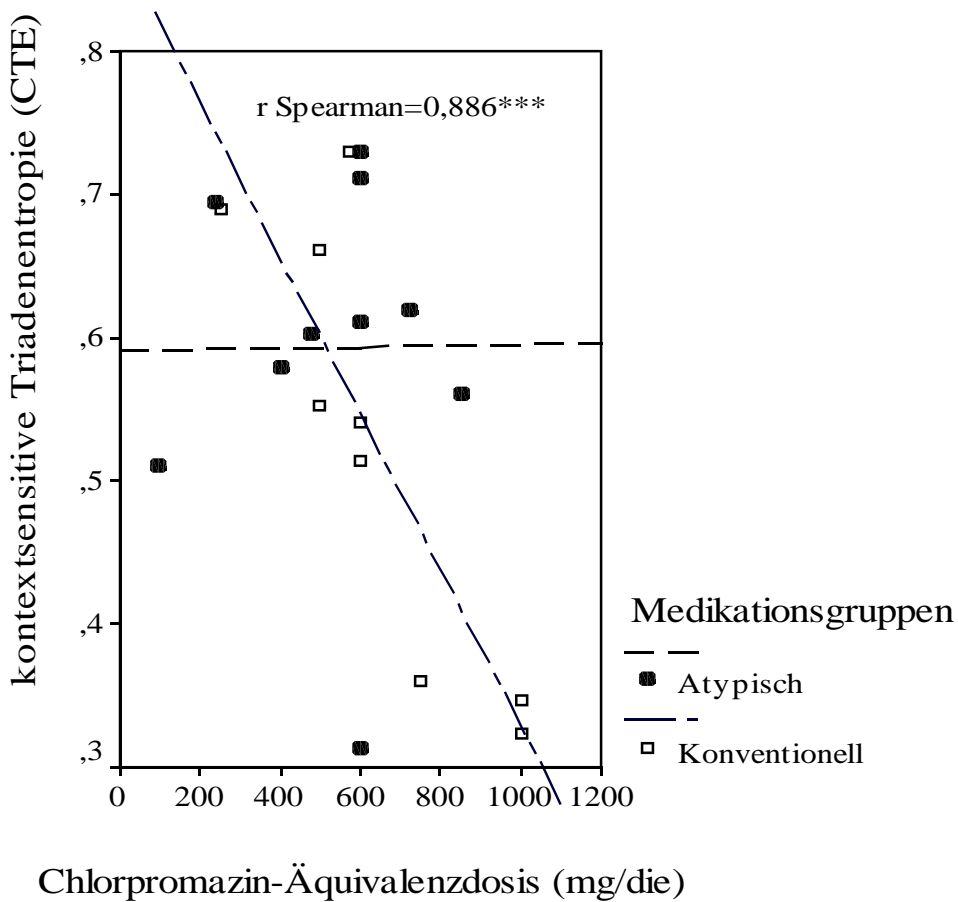


Abb. 10: Beziehung zwischen Perseverationstendenz und Dosishöhe der neuroleptischen Medikation.

CPZ-Äquivalenzdosis: Mittlere Tagesdosis in Chlorpromazin-Äquivalenten nach Rey et al. (1989);  
CTE: kontextsensitive Triadenentropie (Zeigeversuch nach Mittenecker).

Die Prüfung der Dosisabhängigkeit der Testergebnisse der atypisch medizierten Patienten ergab in allen durchgeführten Tests keine signifikanten Resultate.

## 5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, mit Hilfe einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie zu prüfen, ob eine nachweisbare Beeinträchtigung kognitiver Funktionen sowohl bei unbehandelten als auch bei kurzzeitig mit konventionellen bzw. atypischen Neuroleptika behandelten Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden auftritt und ob diese Beeinträchtigungen zu bestimmten psychopathologischen Symptomen in Beziehung stehen. Weiterhin sollte die Hypothese überprüft werden, dass die Beeinträchtigung kognitiver Funktionen besonders bei Patienten, die mit konventionellen Neuroleptika behandelt werden, auftritt, und dass diese dosisabhängig ist.

Um diese Fragen klären zu können, müssen einige methodische Voraussetzungen erfüllt werden. Das verwendete Studiendesign, dass nur monotherapeutisch (ein konventionelles oder atypisches Neuroleptikum) behandelte oder unmedizierte Patienten einschloss, bedingte allerdings eine relativ kleine Stichprobengrösse. Alle Patienten, die zusätzlich zum Neuroleptikum ein weiteres Medikament (z.B. Benzodiazepin, anticholinerge Zusatzmedikation) erhielten, wurden nicht aufgenommen. Obwohl Einflüsse auf kognitive Funktionen bei psychotropen Medikamenten bekannt sind, gibt es eine Vielzahl von Studien, die eine Komedikation entweder nicht beachtetten oder aber nachträglich versucht hatten diese herauszutrennen (Purdon, 1999; Krausz et al., 2002). Ein weiterer Nachteil vieler Studien zur Wirkung von Neuroleptika auf kognitive Prozesse ist der Zustand, dass Messwiederholungseffekte nicht kontrolliert werden. Ebenfalls aus methodischen Gründen wurden, im Gegensatz zu vielen anderen Studien, nur Patienten mit einer Schizophrenie (ICD-10 F20) eingeschlossen und darauf verzichtet, Patienten mit anderen Erkrankungen (z.B. schizoaffektive Störung, schizophreniforme Störung) einzuschliessen. Die Stichprobengrösse in der vorliegenden Arbeit ist mit insgesamt 44 schizophrenen Patienten vergleichbar mit Untersuchungen anderer Autoren an schizophrenen Patienten (Moritz et al., 2002).

Die untersuchten 44 schizophrenen Patienten als Gesamtgruppe erzielten schlechtere Ergebnisse als die 51 gesunden Kontrollpersonen, besonders bei der Testung der Konzentration und des verbalen Gedächtnisses, des psychomotorischen Tempos, der Perseverationsneigung und der exekutiven Funktionen (Tab. 8-13, Tab. 15-19). Wie in früheren Studien (Bilder et al., 2000; Heinrichs et al., 1998; Stone et al., 1998) beschrieben, bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ein umfassendes, generalisiertes Defizit neuropsychologischer Funktionen bei schizophrenen Patienten.

Die bisherigen Studien zur Wirkung von Neuroleptika auf kognitive Funktionen haben Messwiederholungseffekte nicht kontrolliert (de Visser et al., 2001). In der vorliegenden Untersuchung wurde dagegen an der Kontrollgruppe gesunder Probanden der Messwiederholungseffekt analysiert. Lern – bzw. Gewöhnungseffekte können bei Testwiederholungen eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit vortäuschen, weshalb es wichtig ist diese zu kontrollieren.

Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse differenziert betrachtet und mit den Literaturdaten verglichen werden.

### *5.1. Psychopathologie, Intelligenz und Alter*

Um Einflüsse der psychopathologischen Symptomatik auf die kognitiven Funktionen zu kontrollieren, wurde für die Fremdbeurteilung die PANSS verwendet. Der psychopathologische Status (erhoben mit der Positive and Negative Syndrome Scale), unterschied sich bei Aufteilung der Patienten in Subgruppen entsprechend ihrer Medikation (Tab. 5). Die Scores im Bereich der Positivsymptomatik und Globalpsychopathologie zeigten bei den mit Atypika behandelten Patienten eine signifikant geringere Ausprägung der Symptomatik an als bei den konventionell oder unmedizierten Patienten (Tab. 5). Die Scores für die Negativsymptomatik waren bei medizierten Patienten nicht niedriger als bei unmedizierten Patienten (Tab. 5), was indiziert, dass negative Symptome als mögliche Nebenwirkungen neuroleptischer Therapie unabhängig von der Gabe konventioneller oder atypischer Neuroleptika sein könnten. Signifikante Korrelationen zwischen Fremd- und Selbstbeurteilung in der Schizophrenie-Gesamtgruppe ergaben sich zwischen Positivsymptomatik (P-Summe der PANSS) und der Paranoid-Skala der PD-S (Tab. 7).

Der psychopathologische Status wurde erhoben, um eine mögliche Abhängigkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit von der Schwere der Symptomatik genauer zu analysieren. So wäre nach Literaturdaten zu erwarten, dass die weniger ausgeprägte Positivsymptomatik, der mit Atypika behandelten Patienten zu besseren Testleistungen führen müsste (Geddes et al., 2000). Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen eher auf ein komplexeres Bild hin. Auf diese Ergebnisse wird im weiteren Verlauf der Diskussion eingegangen.

Um Einflüsse des (prämorbid) Intelligenzniveaus auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests auszuschliessen bzw. zu kontrollieren, wurde der Mehrfachwortschatztest MWT-B (Lehrl, 1991) zur Erfassung benutzt, obwohl Leistungsminderungen durch „schwere seelisch-geistige

Störungen“ im Testmanual beschrieben werden. Trotzdem gehen Lehl et al. (1991, 1995) von einer hohen Krankheits- und Altersstabilität des prämorbidem allgemeinen Intelligenzniveaus aus. Der Test wurde wegen seiner weiten Verbreitung und damit verbundener Vergleichbarkeit verwendet. Es wurde der MWT-IQ-A verwendet, da dieser die Eichstichprobe des MWT-IQ-B beinhaltet. Der MWT-IQ-A täuscht im höheren Messbereich aber eine nicht vorhandene Trennschärfe vor (Montag et al., 2000).

Die Verwendung des Verbal-IQ als Indikator des prämorbidem Intelligenzniveaus bleibt problematisch, da Verminderungen des Verbal-IQ bei Schizophrenen auch durch die aktuelle Krankheitsepisode bedingt sein können. Ausserdem kann eine chronische Schizophrenie resp. eine langjährige Prodromalphase die Akkumulation „kristalliner Intelligenz“ beeinträchtigen. Um dieser Problematik zu begegnen, wurde zusätzlich zum MWT-IQ auch die Zahl der Bildungsjahre erfasst, die bei frühem Beginn der Erkrankung auch nur bedingt verwertbar wäre. In dieser Studie fanden sich aber hinsichtlich der Bildungsjahre keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 2). Sarfati et al. (1999, 2000) wiesen auf ein Verbalisierungsdefizit bei Schizophrenie hin, welches zum einen, Defizite bei IQ-Tests, die auf verbalem Material basieren, zum anderen Theory-of-mind-Defizite erklären könnte.

Es wurden signifikante Unterschiede der „kristallinen“ Intelligenz zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe gefunden (Tab. 2). Der IQ der Kontrollpersonen lag deutlich über dem Erwarteten, was den signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit erklären könnte. Die deutlich höhere Intelligenz der Kontrollpersonen sollte durch eine sorgfältige, weitgehend alters,- und bildungsunabhängige Rekrutierung (in Zahnarztpraxen) vermieden werden.

Geringere Werte des Handlungs-IQ bei schizophrenen Patienten sind bereits früher beschrieben worden (Bilder et al., 1992). Wie auch im Bereich der „kristallinen Intelligenz“, zeigten die hier untersuchten schizophrenen Patienten Beeinträchtigungen der abstrakten (fluiden) Intelligenz, die mit dem Leistungsprüfsystem Untertest 3 (LPS-3) ermittelt wurde (Tab. 4). Die konventionell medizierten Patienten hatten einen deutlich niedrigeren LPS-IQ im Vergleich zur Patientengesamtgruppe. Die abstrakte Intelligenz korrelierte nicht mit der fluiden Intelligenz, zeigte aber einen mittleren negativen Korrelationskoeffizienten zur Negativsymptomatik (Tab. 7). Dieses Ergebnis spricht dafür, dass die Ausprägung negativer Symptome sich auf die abstrakte Intelligenz negativ auswirkt. Es ist zu erwähnen, dass bei den 17 Patienten, die ein zweites Mal getestet werden konnten, der IQ zum TZP 2 um 4,1 % zunahm, während bei gesunden Probanden der IQ um 4,8 % besser war (Tab. 4). Während bei Gesunden diese Verbesserung auf Lerneffekte zurückgeführt

werden könnte, ist bei den Patienten eine Besserung der Negativsymptomatik nach 8-11 Wochen Behandlung (Reduktion der PANSS-N Scores um 22 %) als ursächlich zu vermuten. Diese Vermutung wird noch dadurch gestützt, dass im Vergleich zum MWT-IQ eine grössere Differenz zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe beim LPS-IQ beobachtet wurde (Tab. 4), d.h. bei einem prämorbid normalen bis leicht erniedrigten Intelligenzniveau in der Exazerbation der schizophrenen Erkrankung die fluide Intelligenz stärker beeinträchtigt wird. Nelson et al. (1990) und Frith et al. (1992) zeigen, dass ein Defizit intellektueller Funktionen nicht lebenslang besteht, sondern schlechtere Ergebnisse in IQ-Tests erst nach Ausbruch der Erkrankung auftreten. Das Maximum des IQ-Abstiegs soll innerhalb der ersten 5 Jahre nach Ausbruch der Erkrankung auftreten (Frith et al., 1992).

Allerdings ist bei der Beurteilung der Ergebnisse des LPS-3 dessen Zeitlimitierung zu beachten. Die Beeinflussung durch das Tempo scheint aber nur relativ gering zu sein, da Korrelationen mit anderen tempoabhängigen Variablen (wie BET, Tapping, TMT-A) nicht signifikant, oder durchgängig wesentlich geringer sind, als bei den Gesunden (Tab. 22). Einen nur geringen Einfluss der Zeitabhängigkeit des LPS-3 bestätigen auch Sackeim et al. (1992) bei Untersuchungen zur fluiden Intelligenz bei Patienten mit „major depression“.

Alterseinflüsse auf die unterschiedlichen Testergebnisse der Patienten und Kontrollgruppe wurden kontrolliert, weder die Patientengesamtgruppe noch die Medikationsuntergruppen unterschieden sich im Alter von der Kontrollgruppe (Tab. 2, Kap. 4.1.2.).

### *5.2. Aufmerksamkeit und Konzentration*

Als Test der Konzentrationsfähigkeit wurde der d2-Aufmerksamkeitstest verwandt, obwohl auch Komponenten der selektiven und Daueraufmerksamkeit, Distraktibilität und Umstellfähigkeit erfasst werden. In der vorliegenden Untersuchung unterschieden sich die schizophrenen Patienten und die gesunden Kontrollen bezüglich der d2-Parameter Summe, Fehler 2. Ordnung und in der Prozentzahl Fehler signifikant voneinander (Tab. 10), was eine umfassende Störung der Konzentrationsfähigkeit bestätigt.

Signifikant positive Korrelationen zwischen Konzentrationsfähigkeit und abstrakter und verbaler Intelligenz bei Schizophrenen und Gesunden bestätigen ähnliche Anforderungen an Konzentration und Daueraufmerksamkeit des d2-Aufmerksamkeitstests und des LPS-3 (Tab. 22). Die signifikante Korrelation zwischen d2-Summe, d2-Fehlerprozent und abstrakter Intelligenz (LPS-3-IQ) bei Schizophrenen und Gesunden (Tab. 22) widerspricht dem Brickenkampfschen Postulat der

Intelligenzunabhängigkeit des d2-Aufmerksamkeitstests (1981). Mit der Schwere der Erkrankung (PANSS-Globalpsychopathologie) nahm die Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen (d2-Summe) im d2-Test ab und der Anteil der Fehler pro Gesamtzahl (d2-Fehlerprozent) zu (Tab. 22).

Bei der Frage, ob die Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit, wie sie für die Gesamtgruppe schizophrener Patienten gefunden wurde (Tab. 10), auch in den 3 Untergruppen – unmedizierte, konventionell und mit Atypika behandelte Patienten – erhalten bleibt, konnte festgestellt werden, dass in der Gruppe mit atypischer Medikation die Anzahl Fehler 2. Ordnung und die Prozentzahl Fehler mit der Gruppe der gesunden Kontrollen vergleichbar waren, obwohl diese Patienten signifikant weniger Zeichen bearbeiten konnten als die Gesunden. Dies könnte auf einen positiven Einfluss der Medikation auf die Distraktibilität und selektive Aufmerksamkeitsfokussierung schizophrener Patienten hindeuten, wobei ein signifikanter Einfluss auf die motorische Geschwindigkeit im d2-Aufmerksamkeits-Test (d2-Gesamtsumme; Tab. 10) sich wie auch in den anderen hier verwendeten Tests des psychomotorischen Tempos (BET, TMT-A, Tapping; Kap. 4.2.4, 4.3.1, 4.5.1) nicht zeigen liess.

Bei einem Wechsel des Neuroleptikums auf ein Atypikum verbesserte sich die Konzentrationsfähigkeit der schizophrenen Patienten zum TZP2 deutlich stärker als bei Patienten, die weiterhin klassische Neuroleptika erhielten (Kap. 4.2.3). Eine signifikante Steigerung der Konzentrationsleistungen war auch bei Einstellung zuvor unmedizierter Patienten auf ein Atypikum festzustellen. (Kap. 4.2.3). Da dieser Effekt im Vergleich zur Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit bei gesunden Probanden (TZP 2 vs. TZP 1; Tab. 24) aber ähnlich stark ausfiel ( $p < 0,001$  bei Patienten wie auch bei gesunden Kontrollen), kann vermutet werden, dass dieser Effekt zum Teil auf Lern -bzw. Gewöhnungseffekte zurückzuführen ist. Die stärkere Verbesserung der im Verlauf atypisch medizierten Patienten im Vergleich zu den weiterhin konventionell behandelten Patienten, lässt, trotz der zu vermuteten Lerneffekte, auf günstige Wirkungen der atypischen Neuroleptika auf die Konzentrationsfähigkeit schliessen. Zu beachten sind neben Medikationseinflüssen aber auch positive Effekte durch Nikotin auf Prozesse der Aufmerksamkeitsintensität, die Mancuso et al. (1999, 2001) diskutieren.

In der englischsprachigen Literatur findet der d2-Aufmerksamkeitstest nur wenig Erwähnung. Häufiger werden der Continuous Performance Test (CPT) und der Cancellation Test angewendet. Diese haben konsistente Ergebnisse bezüglich Störungen der selektiven und Daueraufmerksamkeit - medizierter und unmedizierter - schizophrenen Patienten gezeigt (Nuechterlein, 1977).

### 5.3. Kurzzeitgedächtnis

Bei der Testung des Kurzzeitgedächtnisses (Zahlennachsprechen) unterschieden sich die schizophrenen Patienten im Zahlennachsprechen vorwärts nicht signifikant von den Gesunden (Tab. 8), was auch bei Untersuchungen von Park und Holzman (1992) gefunden wurde. Franke et al. (1993) beschrieben schlechtere Ergebnisse bei unbehandelten depressiven Patienten als bei Schizophrenen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigten keinen Einfluss der Medikation auf das Zahlennachsprechen vorwärts (Kap. 4.2.1). Das Zahlennachsprechen vorwärts war vom Alter und der Intelligenz nicht abhängig, zeigte aber eine signifikante negative Korrelation zur Positivsymptomatik (Tab. 14). Das heißt, mit Schwere der Positivsymptomatik nahm die Fähigkeit zur passiven Speicherung von Informationen ab. Ho et al. (2003) konnten bei 156 Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffectiver Psychose einen signifikanten Einfluss der Dauer der unbehandelten Psychose auf Defizite beim verbalen Gedächtnis nachweisen.

Das Zahlennachsprechen rückwärts, das zur Erfassung des verbalen Arbeitsgedächtnisses (Conklin et al., 2000; Gold et al., 1997) eingesetzt wurde, war bei den Schizophrenen der vorliegenden Studie signifikant gegenüber den Gesunden beeinträchtigt (Tab. 8). Diese Resultate stimmen mit Ergebnissen von Stratta et al. (1997), Goldman-Rakic (1994) und Stefansson und Jonsdottir (1996) überein, die medizierte Schizophrene mit gesunden Kontrollpersonen verglichen haben und eine Störung des visuo-spatialen Gedächtnisses Schizophrenen bestätigen. Die unterschiedlichen Ergebnisse des Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts lassen sich mit den unterschiedlichen Anforderungen an kognitive Fähigkeiten erklären und bestätigen die aktuellen Konzeptualisierungen (Conklin et al., 2000) von verbalem Arbeitsgedächtnis.

Der Corsi-Block-Span-Test wurde zur Erfassung des spatialen Kurzzeitgedächtnisses durch Bestimmung der visuellen Merkspanne eingesetzt. Die in dieser Untersuchung festgestellten signifikant schlechteren Testleistungen der schizophrenen Patienten gegenüber den Gesunden (Tab. 9) bestätigen die Untersuchungsergebnisse von Gruzelier et al. (1988) an medikamentös behandelten Patienten. Schellig und Hättig (1993) hatten bei ihren Untersuchungen einen Cut-off-Wert von 5 (Blöcken) als Hinweis auf hirnorganische Schädigungen ermittelt. In ihrer Untersuchung mit 74 Probanden konnte weder eine Alters- noch eine Bildungsabhängigkeit gezeigt werden. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte keine Altersabhängigkeit gefunden werden, jedoch eine positive Korrelation zwischen visueller Merkspanne und dem bildungsabhängigen Mehrfachwahl-Wortschatz-Test-IQ (Tab. 14).

#### 5.4. Motorische und visuomotorische Fähigkeiten (*Psychomotorisches Tempo*)

Die meisten der in der Testbatterie verwendeten Tests (einschliesslich des Leistungsprüfsystems) sind tempoabhängig. Das Tapping der dominanten Hand scheint bei den schizophrenen Patienten im Gegensatz zu den gesunden Kontrollpersonen, bei denen eine signifikante Korrelation zwischen kristalliner und fluider Intelligenz und Tapping besteht (Tab. 22), ein intelligenzunabhängiger Test psychomotorischer Fähigkeiten und weitgehend robust gegenüber gewählter Art der motorischen Ausführung (Griffelhaltung und Ausholweite) zu sein.

Die schizophrenen Patienten zeigten signifikant schlechtere Ergebnisse im Tapping-Versuch als die gesunden Kontrollpersonen (Kap. 4.5.1.), was mit Untersuchungen von King (1991) übereinstimmt. Schlechtere Ergebnisse schizophrener Patienten beim Finger-Tapping werden mit anomaler zerebraler Lateralisation (Flyckt et al., 1999), Störung des okulomotorischen Systems (Radant et al., 1997), erhöhtem Basalganglienvolumen und reduzierter D2-Rezeptordichte (Hokama et al., 1995) assoziiert. Fuller und Jahanshani (1999) weisen auf Interferenzen mit Störungen der Prozesskapazität bei Schizophrenie im Finger-Tapping-Test hin. Silver et al. (2002) konnten bessere Ergebnisse rauchender gegenüber nichtrauchender Schizophrener zeigen. Die erzielten Ergebnisse im Finger-Tapping-Test scheinen von der psychopathologischen Symptomatik wie auch der Art der neuroleptischen Medikation nicht beeinflusst zu werden (Kap. 4.5.1., Tab. 22).

Als weiterer Test zur Erfassung psychomotorischer Fähigkeiten wurde hier der Untertest Nr. 8 („Strichezeichnen“) des Berufseignungstests (BET) verwendet. Er ist ein Messinstrument der „Fähigkeit zur Koordination von Hand und Auge und persönlichem Tempo“ (Schmale und Schmidtke, 1984). Der BET, der Trail Making Test Teil A, das Farbwörterlesen des Stroop-Tests, der Teil S1 des S-Umkehrtests sind Maße der psychomotorischen Geschwindigkeit mit grossem Automatisierungsgrad. Die Ergebnisse des BET und S-Umkehrtests zeigen ein signifikant verlangsamtes psychomotorisches Tempo der schizophrenen Patienten (Tab. 11, 12). Differenzen in den Medikationsuntergruppen wurden in dieser Untersuchung nicht gefunden (Kap. 4.2.4, 4.2.5). Der BET zeigte einen signifikanten Zusammenhang zur kristallinen Intelligenz (Tab. 22), was mit einer höheren Schreibgewohnheit intelligenterer Patienten erklärt werden könnte.

Der Trail Making Test Teil A (TMT-A) erfasst die Fähigkeit zur visuellen Aufmerksamkeit, visuomotorischen Geschwindigkeit und Koordination. Der Trail Making Test Teil B (TMT-B) erfordert zusätzlich komplexere Funktionen wie Flexibilität, Symbolmanipulation im Arbeitsgedächtnis und Unterdrückung präpotenter Handlungsimpulse (Montag, 2000). Im TMT-A und TMT-B waren Schizophrene signifikant langsamer als gesunde Kontrollpersonen (Tab. 15),

was mit zahlreichen Ergebnissen u.a. von Saykin et al. (1994) und Woelwer und Gaebel (2002) übereinstimmt. Schlechtere TMT-Resultate bei Schizophrenie sind für verschiedene Krankheitsphasen wie auch für Risikopopulationen (Franke et al., 1993) bekannt. Signifikante Einflüsse der Medikation oder Korrelationen zur Psychopathologie konnten in der vorliegenden Studie nicht gefunden werden (Tab. 22), was die Ergebnisse von Woelwer und Gaebel (2002) bestätigt. Im Gegensatz zu Fromm-Auch (1983) liess sich in der Patientengruppe im TMT-A keine Korrelation zum Alter und zur bildungsabhängigen verbalen Intelligenz feststellen (Tab. 22).

Die Absolvierung des TMT-B wird als komplexerer kognitiver Prozess betrachtet als der TMT-A (Spreen und Strauss, 1991). Der TMT-A reflektiert eher die Integrität der rechten Hemisphäre mit visuomotorischen Komponenten (Golden 1981), der TMT-B eher frontale und linkshemisphärische Funktionen mit exekutiven Komponenten z.B. Alternierungsfähigkeit (Asarnow und McCrimmon, 1982). Woelwer und Gaebel (2002) untersuchten die Interaktion von Augen – und Handbewegung und zeigten längere Planungszeiten im TMT-A und gestörte Interaktionen zwischen visuellem Detektieren und der Sequenzierung der Handlungen im TMT-B bei schizophrenen Patienten.

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass bei den untersuchten schizophrenen Patienten psychomotorische Defizite in verschiedenen Tests nachweisbar waren. Das bestätigt Ergebnisse früherer Studien, die generell schlechtere motorische und visuomotorische Fähigkeiten schizophrener Patienten zeigen (Calev et al., 1995). In der vorliegenden Untersuchung gab es jedoch Hinweise auf geringer ausgeprägte psychomotorische Defizite bei Patienten, die mit Atypika mediziert wurden, die Unterschiede blieben aber nicht signifikant.

### *5.5. Perseveration*

Der weitgehend ungebräuchliche Zeigeversuch nach Mittenecker (Mittenecker, 1958) wurde zur Objektivierung der Perseverationstendenz bzw. psychomotorischen Umstellfähigkeit eingesetzt. Als informationstheoretisches Mass zur Charakterisierung produzierter Folgen wurde die relative kontextbezogene Symbolentropie bei Triaden errechnet. Der Messwert wird durch Abweichungen von der Gleichverteilung der Reaktionsfolgen (Triaden) bestimmt. Der Zeigeversuch nach Mittenecker soll weitgehend unabhängig von habituellen Präferenzen von Symbolen sein. Er erfordert komplexe Fähigkeiten zum Strategiewechsel, beim Erkennen und Unterdrücken von Routinehandlungen und Stereotypen und eine hohe Daueraufmerksamkeit. Welzig (persönliche Mitteilung, 2000) zeigte jedoch Präferenzen von Symbolkombinationen und schlussfolgerte eine Ungleichverteilung der Symbolentropie. Trotz der Revisionsbedürftigkeit des o.g.

informationstheoretischen Masses waren Patienten- und Kontrollgruppe bezüglich der Triadenentropie statistisch signifikant zu trennen (Tab. 19). Die schizophrenen Patienten perseverierten zum TZP 1 wie auch zum TZP 2 signifikant mehr als die gesunden Kontrollen (Tab. 19), was die Ergebnisse von älteren Untersuchungen (Mittenecker, 1958, 1960; Remschmidt, 1971; Breidt, 1973 und Ruser, 1988) bestätigt, die im Zeigerversuch eine erhöhte Stereotypietendenz bei Patienten mit Schizophrenie, Epilepsie oder diffusen Hirnschädigungen feststellen konnten.

Die unmedizierte Patientengruppe und die mit atypischen Neuroleptika behandelte Gruppe schnitten besser ab als die konventionell medizierten Patienten und unterschieden sich nicht von den Kontrollen (Abb. 5). Die konventionell behandelten Patienten zeigten gegenüber den Kontrollen eine signifikant höhere Perseverationstendenz (Abb. 5). Zu beiden Testzeitpunkten wiesen die atypisch medizierten Patienten die geringste Perseverationstendenz innerhalb der Patientengruppe auf, der Unterschied zu den Patienten mit konventionellen Neuroleptika verfehlte aber die Signifikanzgrenze. Die Gruppe der Patienten, bei der ein Wechsel auf ein atypisches Neuroleptikum vorgenommen wurde, konnte sich bezüglich der Perseverationstendenz stärker verbessern, als die Patientengruppe, bei der keine Medikamentenumstellung stattfand (Kap. 4.4.1). Betrachtet man die Patienten, die – zum TZP1 unmediziert – im Verlauf mit einem Atytikum behandelt wurden, liess sich keine signifikante Verbesserung der Perseverationstendenz nachweisen (Kap. 4.4.1). Trotz der hier gemessenen besseren Ergebnisse für atypisch medizierte Patienten kann nicht von einer generellen Reduzierung der Perseverationstendenz durch Atytika-Behandlung ausgegangen werden. Der Vergleich des Behandlungseffektes mit Atytika mit der Veränderung der Testleistung bei den gesunden Kontrollen (Tab. 24) ergab, dass der „Behandlungserfolg“ durch die Atytika kleiner als die Verbesserung der Perseverationstendenz bei den Gesunden bei Wiederholung (TZP 2) ist. Die günstigen Effekte der Atytika auf die Perseverationstendenz bei schizophrenen Patienten sind zwar vorhanden, aber im Vergleich zu den „Lerneffekten“ bei gesunden Probanden eher klein.

Zwischen der Negativsymptomatik und der Perseverationstendenz bestanden geringe, zwischen dem globalen psychopathologischen Status und der Perseverationstendenz signifikante negative Korrelationen (Tab. 20). Die Selbstbeurteilung der Patienten bezüglich Depressivität und Paranoidität bot keine weiteren aussagekräftigen Korrelationen. Im Gegensatz zu früheren Annahmen bei denen Perseveration als ein Defizitzeichen der Schizophrenie, das mit affektiver Verflachung und Spracharmut assoziiert war, beschrieben wurde (Frith, 1992), konnten Buchanan et al. (1994) keine Unterschiede zwischen Defizit- und Non-Defizit-Subtypen der Schizophrenie finden. Crider (1997) konnte hingegen Assoziationen zwischen Perseveration und motorischen Störungen und formalen Denkstörungen zeigen. In diesem Zusammenhang sind die gefundenen

relativ hohen negativen Korrelationskoeffizienten ( $r_{\text{Spearman}} = -0,578/-0,610$ ) zwischen motorischer Verlangsamung (PANSS-G7) und der Perseverationstendenz (CTE) bemerkenswert (Tab. 21). Auch der das psychomotorische Tempo erfassende Teil A des Trail Making Test korreliert signifikant mit der Perseverationstendenz (Tab. 21). Dies bestätigt Ergebnisse, die psychomotorische Anomalitäten mit repetitiven Bewegungen und gestörter Koordination gehäuft bei Schizophrenen (Manschreck, 1993; Heinrichs und Buchanan, 1988) beschrieben. Die von Morrison-Stewart et al. (1992) gefundenen, aber von Addington et al. (1991) nicht zu verifizierenden Assoziationen zwischen formalen Denkstörungen und Perseverationstendenz, konnten in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Zwischen CTE und PANSS-P2 (formale Denkstörungen) ergaben sich keine signifikanten Korrelationen (Tab. 21).

Auffällig ist die fehlende Altersabhängigkeit der Perseverationstendenz der schizophrenen Patienten (Tab. 20). Die Fähigkeit der Zufallsgeneration scheint bei Gesunden im Rahmen der altersphysiologischen Kapazitätsminderungen des Arbeitsgedächtnisses abzunehmen, wobei die erhöhte Perseverationsneigung der schizophrenen Patienten diese Altersabhängigkeit zu überlagern scheint.

Als Ursache der signifikant erhöhten Perseverationstendenz der Patientengruppe ist die Motivationsabhängigkeit zu diskutieren, die gerade bei der hier verwendeten Version mit 1000 Eingaben und einer durchschnittlichen Dauer von 10-12 min nicht unterzubewerten ist. Die schizophrenen Patienten wirkten durch die Testankündigung oft abgeschreckt und demotiviert. Aber auch die gesunden Kontrollen zeigten diese Amotivation, die sicherlich durch die Testreihenfolge (Zeigeversuch nach Mittenecker als letzter Test) und die damit verbundene „Erschöpfung“ mitbedingt war. Neben der Unmotiviertheit fiel zudem eine geringes Interesse der schizophrenen Patienten am Problem der Zufallsgenerierung auf, was zu einer weiteren Reduktion der Randomisierungsfähigkeit geführt haben könnte.

Grundsätzlich ist zum Zeigeversuch nach Mittenecker anzumerken, dass das komplexe Anforderungsspektrum, das Konzentration und Aufmerksamkeit, Motivation und Monotonieresistenz sowie Gedächtnisleistungen beinhaltet, den Test als reinen Perseverationstest als nicht geeignet erscheinen lässt. Der Zeigeversuch ist eher als Test höherer Exekutivfunktionen zu verstehen (Montag, 2000).

Zudem muss die bei den schizophrenen Patienten gemessene Störung der Daueraufmerksamkeit (d2-Aufmerksamkeits-Test) als zusätzliche Variable, die das Überwachen der eigenen Handlungen und das Erkennen und Inhibieren von Routinehandlungen ermöglicht, als Mitursache in Betracht

gezogen werden. Baddeley (1986) weist auf die Abhängigkeit der bei der Zufallserzeugung notwendigen Überwachung und Kontrolle von der Kapazität des Arbeitsgedächtnisses hin. Eine Kapazitätsminderung des Arbeitsgedächtnisses könnte ein Defizit des „Monitoring“ mitverursachen. In der vorliegenden Studie wurde u.a. der Corsi Block Span Test rückwärts zur Beurteilung des Arbeitsgedächtnisses eingesetzt. Dieser Test korrelierte nicht mit den Ergebnissen des Zeigeversuchs (Kap. 4.4.2.), was mit den unterschiedlichen Anforderungen der Tests zu erklären ist. Der Zeigeversuch stellt komplexe Anforderungen an Planen, Kontrolle und Strategie, während das Zahlennachsprechen im Corsi Block Span Test rückwärts eher einfache Funktionen des Arbeitsgedächtnisses wie Speichern und Wiedergabe reflektiert.

Neurobiologische Hypothesen gehen von einer wichtigen Rolle der fronto-striatalen Schleifen bei Auftreten von Stereotypien und Perseveration bei schizophrenen Patienten aus (Pantelis et al., 1992, 1997). Die mangelnde Randomisierungsfähigkeit beim Zeigeversuch kann als Störung des intentionalen Handelns interpretiert werden, welche nach Luria (1980) Läsionen des dorsolateralen präfrontalen Kortex präsentieren kann.

#### *5.6. Exekutive Funktionen*

Der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) wurde als Perseverationstest und zur Erfassung exekutiver Funktionen eingesetzt. Von Grant und Berg wurde der WCST 1948 zur Messung der Abstraktionsfähigkeit und geistigen Flexibilität bei Hirngesunden entwickelt. Die Spezifität des WCST für Frontalhirnläsionen wurde in zahlreichen Arbeiten (Milner, 1963; Braff et al., 1991; Raine et al., 1992; Rubin et al. 1994; Goldberg und Weinberger, 1994) bei Patienten mit Schizophrenie und Epilepsie bestätigt. Berman et al. (1995) und Weinberger et al. (1986) konnten während der WCST-Durchführung eine bilaterale Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex und inferioren Parietalkortex mit PET-Untersuchungen nachweisen. Weiterhin wird der WCST zur Messung kognitiver Funktionen eingesetzt, die nicht von psychomotorischer Geschwindigkeit abhängig sind (Purdon et al., 2001; Stratta et al. 2000). WCST-Variablen werden als wichtige Prädiktoren für das soziale Funktionsniveau bei schizophrenen Patienten beschrieben (Addington und Addington, 2000; Meltzer und McGurk, 1999).

Die hier untersuchten schizophrenen Patienten zeigten als Gesamtgruppe schlechtere WCST-Leistungen als die gesunden Kontrollpersonen (Tab. 18). Deutlich wurde der Einfluss der Medikation bei der Anzahl der benötigten Karten (Abb. 2), der Gesamtfehler (Kap. 4.3.3.) und der perseverativen Fehler (Abb. 3). Das signifikant schlechtere Ergebnis für die Gesamtgruppe der schizophrenen Patienten ist auf unmedizierte und konventionell medizierte Patienten

zurückzuführen, während die mit Atypika medizierten Patienten im Durchschnitt sich nicht signifikant von den gesunden Kontrollen unterschieden (Kap. 4.3.3.). Andererseits konnten für die Gesamtgruppe schizophrener Patienten signifikante Beziehungen zwischen PANSS-Gesamtscore und allen Variablen des WCST gefunden werden, bzw. zwischen Scores der Negativsymptomatik und der Summe benötigter Karten (WCST-Summe) und Konzeptbildungsfähigkeit. Unter Berücksichtigung des Medikationseffektes (partielle Korrelationsanalyse) blieb lediglich die Konzeptbildungsfähigkeit mit der Negativsymptomatik signifikant korreliert (Kap. 4.3.4.). Das könnte auf eine krankheitsprozessbedingte Störung der Konzeptbildung hindeuten. Kontrovers wird in der Literatur die Frage der Beziehung zwischen kognitiven Leistungen und der Psychopathologie bei schizophrenen Patienten, die mit atypischen Neuroleptika behandelt werden, diskutiert (Cuesta et al., 2001). Wie auch in der vorliegenden Arbeit (Kap. 4.3.4.) fanden Rossi et al. (1997) signifikante negative Korrelationen zwischen Negativsymptomatik (PANSS-N) und verschiedenen WCST-Variablen bei schizophrenen Patienten vor und nach Behandlung mit Atypika (Risperidon). Toone et al. (2000) berichten über CBF-Aktivierung des präfrontalen Kortex und des anterioren Cingulums während WCST-Untersuchungen. Okubo et al. (1997) zeigen in PET-Untersuchungen Korrelationen von Dopamin-(DA-D1)-Rezeptordichte im frontalen Kortex und Leistungen im WCST bei Schizophrenen. Atypische Neuroleptika, die die WCST-Leistungen verbessern, erhöhen bei in vivo Untersuchungen an Nagetieren im präfrontalen Kortex die Konzentration an Dopamin (Ichikawa et al., 2001) und Acetylcholin (Meltzer et al., 1999).

Ein Zusammenhang zwischen Frontalhirnanomalitäten und Negativsymptomatik (Schröder et al., 1996; Andreasen et al., 1998) sowie Desorganisation (Liddle et al., 1992; Crider, 1997) konnte auch in Bildgebungsuntersuchungen und zerebralen Blutflussmessungen gezeigt werden. Andererseits führt die Konzeptualisierung des Konstruktes „Negativsymptomatik“, in dem Kognition, soziale Fähigkeiten und Negativsymptome zusammengefaßt werden, dazu, dass in Fremdbeurteilungsskalen kognitive Funktionsvariablen wie „abstraktes Denken“ oder „stereotypes Denken“ (PANSS; Kay et al., 1987) als Negativsymptome klassifiziert werden. Dies könnte die hohen Korrelationswerte bezüglich des Zusammenhangs kognitiver Funktionen und der Negativsymptomatik mit erklären.

Der Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop wurde zur Prüfung der Aufmerksamkeitsfokussierung (Lezak, 1995) und Interferenzinhibition bzw. Distraktibilität eingesetzt, wobei auch psychomotorisches Tempo und selektive Aufmerksamkeit miterfasst werden. Bäumler (1985) unterscheidet folgende Dimensionen: Lesegeschwindigkeit, Nomination (Benennungsgeschwindigkeit), Interferenzneigung bzw. Selektivität (konzentrativer Widerstand gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen) und sensomotorische Aktionsgeschwindigkeit

(allgemeiner Tempofaktor).

Die Defizite im Stroop-Test bei den hier untersuchten schizophrenen Patienten wurden sowohl bei den Rohwerten als auch bei den altersbezogenen Werten deutlich (Tab. 16, 17). Die Gesamtgruppe der Schizophrenen unterschied sich in allen Testabschnitten signifikant von den Gesunden (Tab. 16). Die Patienten mit Atypika waren zwar im Durchschnitt in den Rohwerten aller Stroop-Tests besser als die unmedizierten oder konventionell medizierten Patienten, der Unterschied blieb aber nicht signifikant (Tab. 16). Signifikante Effekte der Medikation waren nicht messbar. Beim Mittelwertsvergleich der altersnormierten T-Werte fällt auf, dass die unmedizierten Patienten im Farbwörterlesen und der Variablen Selektion besser als die Patienten mit Atypika abschnitten (Tab. 17). Auch die Ergebnisse früherer Studien sind nicht einheitlich: Buchanan et al. (1994) beschreiben eine Verbesserung der Interferenzinhibition bei Behandlung mit Clozapin über ein Jahr. Bei nur kurzdauernder Behandlung von 10 Wochen finden sich keine Einflüsse der Medikation. Auch Purdon et al. (2001) konnten bei 6-wöchiger Behandlung mit Clozapin keine Verbesserungen der Stroop-Leistungen messen.

Der durch Auspartialisieren von Farbwörterlesen (FWL) aus Farbstrichebenennen (FSB) berechnete Parameter Nomination (Bäumler, 1985) war bei den untersuchten unmedizierten Patienten signifikant niedriger als bei den mit Atypika behandelten Patienten (Tab. 17). Die unmedizierten und konventionell behandelten Patienten unterschieden sich, im Gegensatz zu den mit Atypika behandelten Patienten, signifikant von den Gesunden (Tab. 17). Dies könnte auf eine Abnahme der Beeinträchtigung von Interferenzinhibition bzw. Umstellfähigkeit bei Medikation mit Atypika hindeuten.

Die berechnete Grösse der Selektivität (Auspartialisierung von FSB) hingegen zeigt kaum Gruppenunterschiede. Im Vergleich von TZP 1 und TZP 2 fanden sich moderate Verbesserungen der Leistungen im Stroop-Test bei den schizophrenen Patienten (Kap. 4.3.2.), die mit Ergebnissen von Townsend et al. (2002) konsistent sind. Die Gruppe der Patienten, bei der ein Wechsel auf ein atypisches Neuroleptikum vorgenommen wurde, verbesserte sich bei Wiederholungsmessung (TZP 2) stärker als die Gesamtgruppe der Schizophrenen (Kap. 4.3.2.). Die gesunden Kontrollpatienten verbesserten sich bezüglich der Interferenzinhibition bei der Wiederholungsmessung signifikant (Tab. 24). Der Vergleich der Verbesserung der Interferenzinhibition der Patienten (von TZP 1 zu TZP 2) mit der Veränderung der Testleistung bei den Gesunden zeigt, dass der „Behandlungserfolg“ der Atypika kleiner als der „Wiederholungseffekt“ ist. Der Lerneffekt bezüglich der Interferenzinhibition scheint grösser zu sein als die günstigen Wirkungen der Atypika.

### *5.7. Vergleich individueller Testergebnisse schizophrener Patienten mit dem Referenzbereich gesunder Probanden*

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass nicht alle schizophrenen Patienten kognitive Defizite bezogen auf die Normbereiche Gesunder zeigen (Palmer et al., 1997; Kremen et al., 2000). Der Anteil der Patienten, die keine neuropsychologischen Auffälligkeiten zeigen sollen, beläuft sich auf 23 % (Kremen et al., 2000) bis 70 % (Palmer et al., 1997). Deshalb wurden in der vorliegenden Untersuchung die individuellen Leistungen der Patienten mit einem Referenzbereich parallel untersuchter gesunder Probanden verglichen. Auch in dieser Untersuchung zeigten immerhin ca. 30-50 % der schizophrenen Patienten, kognitive Fähigkeiten, die auch 60-70 % der Gesunden hervorbringen. Allerdings wies etwa ein Drittel der Patienten schwere Defizite kognitiver Funktionen auf (Kap. 4.7.). Mässige bis schwere Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen liessen sich bei 57,1 % der schizophrenen Patienten zeigen. Eine stark ausgeprägte Perseverationstendenz und schwere Störungen exekutiven Funktionen im WCST und Zeigeversuch nach Mittenecker zeigten lediglich 28,1 - 31,3 % der Patienten mit Schizophrenie. Dies bestätigt eine grosse Heterogenität in der Stärke kognitiver Defizite bei schizophrenen Patienten und könnte die Existenz einer kognitiv schwer beeinträchtigten Subgruppe von schizophrenen Patienten nahelegen.

Die Existenz einer Subgruppe schizophrener Patienten, die keine oder nur mässige kognitive Defizite aufweist, wurde bereits in einer Untersuchung von Murray et al. (1992) gezeigt und mit einer unterschiedlichen Ätiologie der Schizophrenie mit und ohne kognitive Defizite erklärt. Es wurde postuliert, dass genetische Ursachen und Geburtskomplikationen für die Ausprägung kognitiver Störungen und Negativsymptomatik verantwortlich sind. Andererseits ist aus Longitudinalstudien bekannt, dass ein höheres Bildungsniveau negativ mit „kognitivem Abstieg“ in Beziehung steht (Farmer et al., 1995).

Holthausen et al. (2002) fanden unter 118 erkrankten schizophrenen Patienten 18 Patienten ohne kognitive Defizite. Sie untersuchten die Gruppen der „kognitiv normalen“ und der „kognitiv gestörten“ Patienten auf Unterschiede in Intelligenz, Bildungsgrad, Psychopathologie, Drogenmissbrauch und Alter bei Ausbruch der Psychose. Bis auf ein schlechteres soziales Funktionsniveau der Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen, was als Folge der Erkrankung zu verstehen ist, waren keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu finden, was eher eine höhere kognitive Kompensationskapazität der „kognitiv normalen“ Patienten nahelegt, als eine unterschiedliche Subgruppenspezifität.

In jedem Fall zeigt die Analyse individueller Testergebnisse, dass die Verwendung von

Mittelwerten als Auswertvariablen kognitiver Funktionen ein homogenes Bild von kognitiven Defiziten vortäuscht. Bei Mittelwertvergleichen ist die Zusammensetzung der Stichprobe, besonders bei kleinen, von grosser Bedeutung.

#### *5.8. Wirkung neuroleptischer Medikation auf kognitive Funktionen*

In der aktuellen Forschungsliteratur wurden differentielle Wirkungen der verschiedenen konventionellen und atypischen Neuroleptika auf die Kognition versucht herauszuarbeiten, die bisher aber noch widersprüchlich sind (Cuesta et al., 2001; Purdon et al., 1999, 2000; Meltzer und McGurk, 1999).

De Visser et al. (2001) werteten 65 verschiedene Studien, die die Wirkung von insgesamt 23 verschiedenen konventionellen und atypischen Neuroleptika auf neuropsychologische Parameter bei Gesunden untersuchten, aus. Es konnte keine konsistente Wirkung von den untersuchten Neuroleptika auf neuropsychologische Domänen, auch nicht dosisabhängig, gefunden werden. Am ehesten konnten die Bereiche der Aufmerksamkeit, der visuell-visuomotorischen und motorischen Funktionen durch Neuroleptika, unabhängig ob konventionelle oder atypische, verbessert werden. Eine generell positivere Wirkung der Atypika konnte nicht gezeigt werden, die konventionellen Neuroleptika zeigten sich eher überlegen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass Testwiederholungseffekte in dieser Meta-Analyse nicht berücksichtigt wurden.

Salokangas et al. (2002) konnten bei einer Evaluation von 1528 schizophrenen Patienten zeigen, dass besonders katatone Patienten an neuroleptika-induzierten (konventionelle Neuroleptika) negativen Symptomen leiden. Katatonie als neuropsychiatrisches Syndrom wird auf eine D2-Rezeptor-Aktivierung und eine reduzierte Aktivität der Globus pallidus internus und der Pars reticulata der Substantia nigra zurückgeführt (Black et al., 1997). Die Blockade von D2-Rezeptoren bei Gabe von Neuroleptika verstärkt o.g. Mechanismus und könnte für Defizite bei Tests, die motorische Komponenten beinhalten, mitverantwortlich sein.

In der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass keine Medikationsgruppe über alle kognitiven Bereiche höhere Leistungen als die anderen schizophrenen Patienten zeigen konnte (Abb. 9). Über einzelne Funktionsbereiche wie exekutive Funktionen und Perseverationstendenz liess sich aber ein Trend zu besseren kognitiven Leistungen unter Atypika-Behandlung feststellen. Dies ist konsistent mit aktuellen Forschungsergebnissen aus der Literatur (Goldberg et al., 1993; Rossi et al., 1997; Purdon et al., 2000).

Ausgehend von diesen Befunden sollte in dieser Arbeit auch eine mögliche Abhängigkeit der Ergebnisse von der Dosishöhe der Neuroleptika überprüft werden. In der vorliegenden Untersuchung konnten Dosiseffekte neuroleptischer Medikation auf kognitive Funktionen klar gezeigt werden (Tab. 25; Abb. 10). In der Literatur sind zwar differentielle Einflüsse konventioneller oder atypischer Neuroleptika auf kognitive Fähigkeiten beschrieben (Bilder et al., 1992; Keefe et al., 1999; Blyler und Gold, 2000), ihre mögliche Abhängigkeit von der Dosierung wurde aber bisher nur unzureichend untersucht. Bisher zeigten Sweeney et al. (1991) und Krausz et al. (2000), dass die Gabe höherer Dosen konventioneller Neuroleptika zu einer Beeinträchtigung kognitiver Funktionen führen kann.

Bei nur unwesentlich unterschiedlichen mittleren Tagesdosen (in CPZ-Äquivalenten) der mit konventionellen und atypischen Neuroleptika behandelten Patienten (Tab. 3), konnte in der vorliegenden Arbeit eine starke Abhängigkeit der Perseverationstendenz (CTE) und motorischer Fähigkeiten (BET, S-Umkehrtest) von der Dosishöhe der konventionellen Neuroleptika gezeigt werden (Tab. 25). Je höher dabei die Dosis der konventionellen Neuroleptika war, desto mehr perseverierten und desto schwerere motorische Defizite zeigten die Patienten. Entgegen den Erfahrungen aus der klinischen Praxis, die sowohl bei Gabe von konventionellen Neuroleptika wie auch bei höher dosierten Atypika, kognitive Beeinträchtigungen zeigen, blieb ein dosisabhängiger Effekt bei den mit Atypika medizierten Patienten, in der vorliegenden Arbeit, in allen untersuchten kognitiven Bereichen aus (Abb. 10). Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die untersuchten Patienten keine sehr hohen Dosen von Atypika erhielten, so dass selbst bei Vorhandensein eines Dosiseffektes, dieser nicht erfasst werden konnte.

Dass frühere Studien immer wieder widersprüchliche Ergebnisse hervorbrachten (Bilder et al., 1992; Green et al., 2002), könnte somit auch mit unterschiedlichen Dosiseffekten erklärt werden. Geddes et al. (2000) zeigten in einer systematischen Meta-Analyse von Studien mit atypischen Neuroleptika, dass die Vorteile der Atypika gegenüber den konventionellen Neuroleptika nur bestehen, falls die Tagesdosis an Haloperidol 12 mg/die unterschreitet. Green et al. (2002) zeigten in einer kontrollierten Doppelblindstudie mit 62 schizophrenen Patienten, dass die Vorteile der Atypika gegenüber den konventionellen Neuroleptika bezüglich Verbesserung kognitiver Funktionen nicht für eine Niedrig-Dosis-Behandlung mit Haloperidol (mittlere Tagesdosis: 5 mg) vs. Risperidon-Medikation (mittlere Tagesdosis: 6 mg) zutrifft. Moritz et al. (2002) zeigten bei 207 schizophrenen Patienten, die entweder ein konventionelles oder atypisches Neuroleptikum erhielten, dass auch die subjektive Beeinträchtigung kognitiver Funktionen ebenfalls von der Höhe der

konventionellen Neuroleptikadosis abhängt. Diese Resultate implizieren, dass die Vorteile der atypischen Neuroleptika möglicherweise nur bei einer Vergleichsgruppe mit hoher (und nicht niedriger) konventioneller Neuroleptikadosis zu zeigen sind.

Da auch eine anticholinerge Zusatzmedikation (z.B. Biperiden) zu kognitiven Beeinträchtigungen führen kann (Sweeney et al., 1991; Krausz et al., 1999), wurden in der vorliegenden Arbeit nur Patienten ohne Zusatzmedikation eingeschlossen. Alle untersuchten Patienten wurden somit nur monotherapeutisch, mit entweder einem konventionellen oder atypischen Neuroleptikum, behandelt oder waren unmediziert. Die in dieser Untersuchung gefundene Dosisabhängigkeit bestimmter kognitiver Funktionen bei Patienten, die mit konventionellen Neuroleptika behandelt wurden, kann also nicht durch die Gabe einer anticholinergen Zusatzmedikation erklärt werden. Carpenter und Gold (2002) erklärten demgegenüber, dass die bei Atypika gefundenen positiven Effekte auf kognitive Funktionen nur durch den Wegfall, der bei konventionellen Neuroleptika häufig notwendigen anticholinergen Zusatzmedikation zur Minimierung der extrapyramidalen Nebenwirkungen, zu erklären sind.

Möglicherweise erklärt sich dieser Unterschied durch die unterschiedliche regionale Spezifität einzelner Substanzen mit bevorzugter Bindung atypischer Neuroleptika an D2-Rezeptoren. Während konventionelle Neuroleptika an nigrostriatalen A9- und mesolimbischen-mesokortikalen A10-Neuronen einen Depolarisationsblock erzeugen sollen, wirken Atypika präferenziell an A10-Neuronen (Möller, 2000). Zusätzlich können über die Rezeptorblockade hinausgehende Effekte wie elektrophysiologische und nachgeordnete zelluläre Signaltransduktionsprozesse Veränderungen kognitiver Leistungen erzeugen.

Diese Ergebnisse könnten auch wichtige Implikationen für die Behandlung schizophrener Patienten haben. Atypische Neuroleptika scheinen bezüglich kognitiver Fähigkeiten – insbesondere auch bei Gabe höherer Dosen – besser verträglich zu sein. Da eine bessere Verträglichkeit mit einer höheren Patientenakzeptanz und vermutlich mehr Compliance verbunden ist, könnten sich besonders günstige Langzeiteffekte hinsichtlich Rezidivhäufigkeit und Lebensqualität für die schizophrenen Patienten zeigen.

#### *5.9. Selektionsfaktoren und Begrenzungen der Studie*

Das Studiendesign mit einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie zur Erfassung kognitiver Defizite und Einflüssen von Neuroleptika bei schizophrenen Patienten hat einige

wichtige Begrenzungen. Open-label Studien sind anfällig für viele sekundäre Effekte, die mit zerebralen Alterationen interferieren: Medikationsstatus, Studiensample-bias, Übungseffekte, „ceiling“ Effekt und mögliche Verbesserungen der Symptomatik einer komorbiden Depression (Bilder, 1997).

Die Durchführung der testpsychologischen Untersuchung stellte einen bedeutenden Selektionsfaktor dar. Die Testdurchführung wurde durch die Schwere der Psychopathologie häufig beeinflusst. Sehr misstrauische, paranoide, psychomotorisch erregte oder stark gehemmte Patienten konnten für die Untersuchungen kaum motiviert werden oder waren häufiger nicht in der Lage, den Anforderungen (Dauer der Untersuchung 2-2.5 h, kurzzeitige Unterbrechung war möglich) zu genügen. Dadurch variieren auch die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Tests, da nicht immer alle Patienten in der Lage waren, einen Test zu vollenden. Die fehlenden Werte verstärken einen Selektionsbias, der schwerer beeinträchtigte Patienten eher ausschliesst. Aus diesem Grund enthält die Stichprobe der schizophrenen Patienten nur Patienten, die durchschnittlich einen Gesamt-Score des PANSS von 90,9 aufwiesen und damit eher als leicht oder mittelgradig erkrankt einzustufen sind.

Im ursprünglichen Studiendesign sollte eine Veränderungsmessung von unmedizierten Patienten zu konventionell vs. atypisch medizierten Patienten erfolgen. Wegen Rekrutierungsschwierigkeiten bei unmedizierten Patienten wurde der Studienaufbau dahingehend verändert, dass die schizophrenen Patienten entsprechend ihrer Medikation zum ersten Testzeitpunkt (TZP; unmediziert, konventionell mediziert, atypisch mediziert) in drei Gruppen unterteilt wurden. Die hier vorliegenden Ergebnisse der Änderungsmessung der zum TZP 1 unbehandelten und zum TZP 2 mit Atypika behandelten Patienten sollte in weiteren Untersuchungen mit einer grösseren Fallzahl verifiziert werden.

Möglicherweise ist die Zeit bis zum TZP 2 zu kurz, um Veränderungen neuropsychologischer Funktionen zu erfassen, wobei Purdon et al. (2001) und auch Rollnik et al. (2002) auch nach kurzzeitigen medikamentösen Behandlungen mit konventionellen oder atypischen Neuroleptika Veränderungen gemessen hatten.

Das bei der statistischen Auswertung der Verlaufsuntersuchungen gewählte Vertrauensintervall von 95 % ist u.U. zu hoch gewählt, um „statistisch signifikante“ Ergebnisse bei einer relativ geringen Fallzahl erwarten zu können. Blyler und Gold (2000) wiesen auf den Konflikt zwischen „klinischem Urteil“ und „statistischem Vertrauen“ bei Nutzung eines „konservativen 95 % Vertrauensintervalles“ hin.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lassen sich Empfehlungen für weitere Untersuchungen zum Einfluss von Neuroleptika auf kognitive Funktionen bei Schizophrenie ableiten. Da die erhebliche Testdauer zu einer Selektion der Patienten führen kann ist bei weiteren Untersuchungen eine Reduktion der verwendeten Tests anzustreben. Bei einem grösseren Stichprobenumfang wäre die Frage, ob die schizophrenen Patienten, die mit ihren Testleistungen im Bereich der Gesunden gelegen haben, nach Behandlung mit konventionellen oder atypischen Neuroleptika sich stärker oder schwächer verändern als die Patienten mit ausgeprägten kognitiven Defiziten. Dabei wäre eine Einteilung der Patienten in eine Gruppe mit ausgeprägten kognitiven Defiziten und eine Gruppe, die ähnliche Resultate wie die Gesunden erreicht, sinnvoll. In einer Wiederholungsmessung sollten die Patienten, nach randomisierter Zuteilung zu einer Behandlung mit entweder einem Atypikum oder einem konventionellen Neuroleptikum, nachuntersucht werden. Dabei ist ein Vergleich jeweils eines Vertreters aus der Gruppe der Atypika (z.B. Olanzapin) mit einem Vertreter der konventionellen Neuroleptika (z.B. niedrigdosiertes Haloperidol), einem Vergleich von mehreren Neuroleptika einer Gruppe (wie in dieser Untersuchung) vorzuziehen.

## **6. Zusammenfassung**

Ausgehend von bisher eher widersprüchlichen Ergebnissen bei Studien, die den Einfluss neuroleptischer Medikation auf kognitive Funktionen schizophrener Patienten untersuchten (Bilder et al., 1992; Kahn, 1996; Meltzer und McGurk, 1999; Purdon, 1999), sollte in dieser Arbeit geprüft werden, ob eine nachweisbare Beeinträchtigung kognitiver Funktionen sowohl bei unbehandelten als auch mit konventionellen bzw. atypischen Neuroleptika behandelten schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden auftritt. Ausserdem sollte die Abhängigkeit kognitiver Defizite von der Höhe der Neuroleptikadosis untersucht werden.

Dazu wurde in modifizierter Form eine neuropsychologische Testbatterie verwendet, die zuvor bei Patienten mit Epilepsie und Depression angewandt und validiert wurde (Ruser, 1988; Montag, 2000). Es wurden exekutive Funktionen, Persevationstendenz, Kurz- und Langzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration testpsychologisch erfasst.

Im Zeitraum von Mai 1998 bis August 2000 wurden 44 stationäre schizophrene Patienten der Psychiatrischen Universitätsklinik der Humboldt-Universität zu Berlin (Charité) und 51 psychisch gesunde Kontrollprobanden untersucht. Alle Patienten erfüllten die ICD-10-Kriterien der Schizophrenie. Komorbide psychische oder körperliche Erkrankungen waren Ausschlusskriterien. Nach einem ausführlichen klinischen Interview mit psychopathologischer Befunderhebung wurden alle Patienten und gesunden Kontrollpersonen mit einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Die Durchführung der Untersuchung dauerte insgesamt 2-3 h.

Es wurden zwei Untersuchungen im Abstand von 8-11 Wochen durchgeführt, die mit der gleichen Testbatterie erfolgten. Bei gesunden Probanden sollte damit der Testwiederholungseffekt auf kognitive Funktionen gemessen werden, um die Wirkung der Neuroleptika bei Patienten besser bewerten zu können. Bei 22 schizophrenen Patienten und allen 51 Kontrollpersonen konnte eine Folgeuntersuchung durchgeführt werden.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine generalisierte kognitive Störung in der Gesamtgruppe der schizophrenen Patienten bestätigt werden. Es gab jedoch Unterschiede in einzelnen kognitiven Bereichen, wenn die Patienten in unbehandelte, konventionell und atypisch medizierte Patienten eingeteilt wurden. Günstige Effekte der atypischen Neuroleptika betreffen exekutive Funktionen und die Perseverationstendenz. Bei den kognitiven Funktionen des Kurzzeitgedächtnisses (Zahlennachsprechen), des spatialen Gedächtnisses (Corsi-Block-Span Test) und motorischer

Fähigkeiten (BET, Tapping, TMT-A, d2-Summe) fanden sich in der vorliegenden Untersuchung bei schizophrenen Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit konventionellen Neuroleptika oder Atypika.

Zur Analyse eines Messwiederholungseffektes und Darstellung von Lern- und Gewöhnungseffekten wurden die Veränderungen bei Wiederholung der Messungen erfasst. Trotz der hier gemessenen besseren Ergebnisse in den Tests der exekutiven Funktionen und Perseveration für atypisch medizierte Patienten kann nicht von einer generellen Reduzierung der kognitiven Defizite durch Atypika-Behandlung ausgegangen werden. Der Vergleich des Behandlungseffektes der Atypika mit der Veränderung der Testleistung bei den gesunden Kontrollen ergab, dass der „Behandlungserfolg“ durch die Atypika kleiner als die Verbesserung der kognitiven Defizite bei den gesunden Kontrollen bei Wiederholungsmessung (TZP 2) ist. Die günstigen Effekte der Atypika auf die kognitiven Fähigkeiten bei schizophrenen Patienten sind zwar vorhanden, aber im Vergleich zu den „Lerneffekten“ bei gesunden Probanden eher klein.

Durch einen Vergleich individueller Testergebnisse mit dem Referenzbereich parallel untersuchter gesunder Probanden konnte festgestellt werden, dass nur etwa ein Drittel der schizophrenen Patienten schwere kognitive Defizite zeigte. Ein Grossteil der Patienten (30-50 %) hatte ähnliche kognitive Fähigkeiten wie die gesunden Kontrollen. Diese Unterschiedlichkeit der gefundenen kognitiven Defizite bestätigt die heterogene Phänomenologie der Gruppe der Schizophrenen und zeigt, dass die Verwendung von Mittelwerten als Auswertvariablen kognitiver Funktionen nur bedingt aussagekräftig ist.

Es wurde eine Dosisabhängigkeit bestimmter kognitiver Funktionen (Perseveration, Umstellfähigkeit, motorische Fähigkeiten) bei Patienten, die mit konventionellen Neuroleptika behandelt wurden, gefunden. Bei Atypika konnte dieser Zusammenhang nicht beobachtet werden. In der Literatur wurden bisher differentielle Dosiseffekte der Neuroleptika auf kognitive Funktionen bisher nur wenig untersucht. Diese Untersuchung zeigte aber, dass bestimmte neuropsychologische Funktionen von der Höhe der neuroleptischen Dosis abhängig sind. Dieser Effekt liess sich nur bei den mit konventionellen Neuroleptika medizierten Patienten zeigen. Bei den atypisch medizierten Patienten liess sich keine Dosisabhängigkeit feststellen. Dies impliziert, dass atypische Neuroleptika für schizophrene Patienten, die eine hohe Neuroleptikadosis benötigen, besser verträglich sein könnten. Insbesondere Patienten, die bisher nur suboptimal auf konventionelle Neuroleptika respondiert haben, könnten bezüglich der Behandlung der kognitiven Defizite von einer Atypika-

Behandlung profitieren.

Das gewählte Studiendesign (keine Komedikation, keine komorbiden Störungen) und die geringe Gruppengrösse der Medikationsgruppen erlaubt nur begrenzte Aussagen über die Unterschiede zwischen konventionellen Neuroleptika und Atypika. Auch der Selektionsbias, der schwerer beeinträchtigte Patienten in dieser Untersuchung unterrepräsentiert, muss in die Bewertung der Resultate einbezogen werden.

Die vorliegenden Ergebnisse können nur als vorläufig verstanden werden und bedürfen einer Evaluation mit grösseren Untersuchungsgruppen.

## 7. Literatur

- Addington J, Addington D (2000) Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophrenia Research* 44:47-56
- Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E (1991) Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 5:123-134
- Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, et al. (1996) Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 94:87-93
- Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS (1999) Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 156:1358-66
- Allen HA, Liddle PF, Frith CD (1993) Negative features, retrieval processes and verbal fluency in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 163:769-775
- Anderson SW, Damasio H, Jones RD, Tranel D (1991) Wisconsin Card Sorting Test Performance as a Measure of Frontal Lobe Damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 13:909-922
- Andreasen NC (1989) The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and Theoretical Foundations. *British Journal of Psychiatry* 155:49-52
- Andreasen NC, Paradiso S, O Leary DS (1998) Cognitive dysmetria as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in the cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin* 24:203-218
- Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze YW, Flaum M, Kirschner P, Cohen G, O'Leary DS (1992) Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 49:943-958
- Asarnow RF, McCrimmon DJ (1982) Attention/information processing, neuropsychological functioning, and thought disorder during the acute and partial recovery phases of schizophrenia: a longitudinal study. *Psychiatry Research* 7:309-319
- Baddeley A (1986) The central executive and its malfunction. In: *Working memory*. New York. Oxford.
- Bäumler G (1985) Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Handanweisung. Hogrefe, Göttingen.
- Barnes TR, Hutton SB, Chapman MJ, Mutsatsa S, Puri BK, Joyce EM (2000) West London first-episode study of schizophrenia: clinical correlates of duration of untreated psychosis. *British*

Journal of Psychiatry 177:207-211

- Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, et al. (1995) Physiological Activation of a Cortical Network During Performance of the Wisconsin Card Sorting Test: A Positron Emission Tomography Study. *Neuropsychologia* 33:1027-1046
- Bilder RM (1997) Neurocognitive impairment in schizophrenia and how it affects treatment options. *Canadian Journal of Psychiatry* 42:255-264
- Bilder RM, et al. (1992) Methylphenidate and neuroleptic effects on oral word production in schizophrenia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology* 5:262-271
- Bilder RM, Lipschutz-Broch L, Reiter G, Geisler SH, Mayerhoff DI, Lieberman JA (1992) Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration. *Schizophrenia Bulletin* 18:437-448
- Bilder RM, Goldberg E (1987) Motor Perseverations in Schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2:195-214
- Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopoulos E, Willson DF, Alvir JMJ, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA (2000) Neuropsychology of First-Episode Schizophrenia: Initial Characterization and Clinical Correlates. *American Journal of Psychiatry* 157:549-559
- Bilder RM, Turkel E, Lipschutz-Broch L, Lieberman JA (1992) Antipsychotic medication effects on neuropsychological functions. *Psychopharmacology Bulletin* 4:353-366
- Black KJ, Gado MH, Perlmutter JS (1997) PET measurement of dopamine D2 receptor-mediated changes in striatopallidal function. *Journal of Neuroscience* 17:3168-3177
- Blanchard JJ, Neale JM (1994) The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? *American Journal of Psychiatry* 151:40-8
- Blyler CR, Gold JM (2000) Cognitive effects of typical antipsychotic treatment: another look. In: *Cognition in Schizophrenia: Impairments, Importance, and Treatment Strategies*. Edited by Sharma T, Harvey P Oxford University Press pp. 241-265
- Braff DL, Heaton R, Kuck J, Cullum M, Moranville J, Grant I, Zisook S (1991) The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Archives of General Psychiatry* 48: 891-898
- Breidt (1973) Are perseverations explained by brain damage? *Psychiatria Clinica (Basel)* 6:357-69
- Brickenkamp R (1981) Test d2 - Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. Handanweisung. 7. Auflage, Hogrefe, Göttingen.
- Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B, Holstein C, Breier A, Carpenter WT (1994)

- Neuropsychological impairments in deficit vs. nondeficit forms of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 51:804-811
- Buchsbaum MS, Haier RJ, Potkin SG, Nuechterlein K, Bracha HS, Katz M, Lohr J, Wu J, Lottenberg S, Jerabek PA, Trenary MM, Tafalla R, Reynolds C, Bunney WE (1992) Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Archives of General Psychiatry* 49:935-942
- Calev A (1984) Recall and recognition in chronic nondemented schizophrenics: use of matched tasks. *Journal of Abnormal Psychology* 93:172-7
- Calev A, Berlin H, Lerer B (1987) Remote and recent memory in long-hospitalized chronic schizophrenics. *Biological Psychiatry* 22:79-85
- Calev A, Fennig S, Jandorf L, et al. (1995) Factors associated with neuropsychological performance in first-admission psychotic patients. *Schizophrenia Research* 15:111
- Calev A, Preston T, Samuel S, Gorton G (1999) Clinical neuropsychological assessment of psychiatric disorders. Ed. Calev A: *Assessment of neuropsychological functions in psychiatric disorders*. American Psychiatric Press, Inc Washington DC
- Capleton RA (1996) Cognitive function in schizophrenia: association with negative and positive symptoms. *Psychological Reports* 78:123-8
- Carpenter WT, Gold JM (2002) Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 51:969-971
- Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM (1988) Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *American Journal of Psychiatry* 145:578-83
- Cassens G, Inglis AK, Appelbaum PS, Gutheil TG (1990) Neuroleptics: Effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin* 16:477-499
- Chapman LJ, Chapman JP (1973) Problems in the measurement of cognitive deficit. *Psychological Bulletin* 79:380-5
- Clare L, McKenna PJ, Mortimer AM, Baddeley AD (1993) Memory in schizophrenia: what is impaired and what is preserved? *Neuropsychologia* 31:1225-41
- Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, Iacono WG (2000) Verbal Working Memory Impairment in Schizophrenia Patients and Their First-Degree Relatives: Evidence From the Digit Span Task. *American Journal of Psychiatry* 157:275-277
- Cornblatt B, Obuchowski M, Robert S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L (1999) Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology* 11:487-508

- Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Erlenmeyer-Kimling L (1989) The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Research* 291:65-85
- Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L (1985) Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: specificity and predictive validity. *Journal of Abnormal Psychology* 944:470-86
- Crawford JR, Obonsawin MC, Bremner M (1993) Frontal lobe impairment in schizophrenia: relationship to intellectual functioning. *Psychological Medicine* 23:787-90
- Crider A (1997) Perseveration in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 23:63-74
- Crider A, Blockel L, Solomon PR (1986) A selective attention deficit in the rat following induced dopamine receptor supersensitivity. *Behavioral Neuroscience* 100:315-319
- Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A (2001) Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research* 48:17-28
- Davidson M, Harvey P, Welsh KA, Powchik P, Putnam KM, Mohs RC (1996) Cognitive functioning in late-life schizophrenia: a comparison of elderly schizophrenic patients and patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 153:1274-9
- Davidson M, Harvey PD, Powchik P, Parrella M, White L, Knobler HY, Losonczy MF, Keefe RS, Katz S, Frecska E (1995) Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 152:197-207
- De Visser SJ, van der Post J, Pieters MSM, Cohen AF, van Gerven MA (2001) Biomarkers for the effect of antipsychotic drugs in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 51:199-132
- Elvevag B, Weickert T, Wechsler M, et al. (2002) An investigation of the integrity of semantic boundaries in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 53:187-98
- Fannon D, Chitnis X, Doku V, Tennakoon L, O'Ceallaigh S, Soni W, Sumich A, Lowe J, Santamaria M, Sharma T (2000) Features of structural brain abnormality detected in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry* 157:1829-1834
- Farmer ME, Kittner SJ, Rae DS, Bartko JJ, Regier DA (1995) Education and change in cognitive function. The Epidemiologic Catchment Area Study. *Annals of Epidemiology* 5:1-7
- Fleming K, Goldberg TE, Binks S, Randolph C, Gold JM, Weinberger DR (1997) Visuospatial Working Memory in Patients with Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 41:43-49
- Flyckt L, Sydow O, Bjerkenstedt L, Edman G, Rydin E, Wiesel FA (1999) Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls. *Psychiatry Research* 86:113-29

- Franke P, Maier W, Hardt J, et al. (1993) Assessment of Frontal Lobe Functioning in Schizophrenia and Unipolar Major Depression. *Psychopathology* 26:76-84
- Franke P, Maier W, Hardt J, Hain C (1993) Cognitive functioning and anhedonia in subjects at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 10:77-84
- Friedman JI, Adler DN, Davis KL (1999) The role of norepinephrine in the pathophysiology of cognitive disorders: potential applications to the treatment of cognitive dysfunction in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* 46:1243-52
- Frith CD (1992) *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Hillsdale
- Fromm-Auch D, Yeudall LT (1983) Normative data for the Halstead-Reitan neuropsychological tests. *Journal of Clinical Neuropsychology* 5:221-38
- Fuller R, Jahanshani M (1999) Concurrent performance of motor tasks and processing capacity in patients with schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 66:668-71
- Gallhofer B, Bauer U, Lis S, Krieger S, Gruppe H (1996) Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *European Neuropsychopharmacology* 6:2-20
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P (2000) Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 321:1371-6
- Gold JM, et al. (1997) Auditory Working Memory and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 54:159-163
- Goldberg E (1986) Varieties of Perseveration: Comparison of two Taxonomies. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 8:710-726
- Goldberg E, et al. (1989) A reticulo-frontal disconnection syndrome. *Cortex* 25:687-695
- Goldberg TE, Berman KF, Mohr E, Weinberger DR (1990) Regional cerebral blood flow and cognitive function in Huntington's disease and schizophrenia. A comparison of patients matched for performance on a prefrontal-type task. *Archives of Neurology* 47:418-22
- Goldberg TE, Bigelow LB, Weinberger DR, et al. (1991) Cognitive and behavioral effects of the Coadministration of Dextroamphetamine and Haloperidol in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 150:1355-1362
- Goldberg TE, Gold, JM, Greenberg R, et al. (1993) Contrasts between Patients With Affective Disorders and Patients With Schizophrenia on a Neuropsychological Test Battery. *American Journal of Psychiatry* 150:1355-1362
- Goldberg TE, Kelsoe JR, Weinberger DR, Pliskin NH, Kirwin PD, Berman KF (1988) Performance of schizophrenic patients on putative neuropsychological tests of frontal lobe function. *International Journal of Neuroscience* 42:51-8

- Goldberg TE, Weinberger DR (1994) Schizophrenia Training Paradigms, and the Wisconsin Card Sorting Test Redux. *Schizophrenia Research* 11:291-296
- Goldberg TE, Weinberger DR (1995) Thought disorder, working memory and attention: interrelationships and the effects of neuroleptic medications. *International Clinical Psychopharmacology* 10:99-104
- Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH (1987) Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Archives of General Psychiatry* 44:1008-14
- Golden CJ (1981) A standardized version of Luria's neuropsychological tests. In: S. Filskov & T.J. Boll (eds.), *Handbook of clinical neuropsychology*, New York
- Golden CJ, Hammeke TA, Purisch AD (1978) Diagnostic validity of standardized neuropsychological battery derived from Luria's neuropsychological tests. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 46:1258-1265
- Goldman-Rakic P (1994) Working memory dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 6:348-357
- Goldstein G, Zubin J, Pogue-Geile MF (1991) Hospitalization and the cognitive deficits of schizophrenia. The influences of age and education. *Journal of Nervous and Mental Disease* 179:202-6
- Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, Lieberman RP, Mintz J (2002) The Neurocognitive Effects of Low-Dose Haloperidol: A Two-Year Comparison with Risperidone. *Biological Psychiatry* 51:972-978
- Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, et al. (1988) Impairments on Neuropsychologic Tests of Temporohippocampal and Frontohippocampal Functions and Word Fluency in Remitting Schizophrenia and Affective Disorders. *Archives of General Psychiatry* 45:623-629
- Guttman G, Kranner H (1960) Verfahren zur Registrierung von Ereignisfolgen und Berechnung ihres Ordnungsgrades. *Zeitschrift für experimentelle und angewandte Psychologie* 7:401-408
- Hagh-Shenas H, Toobai S, Makaremi A (2002) Selective, sustained, and shift in attention in patients with diagnoses of schizophrenia. *Perceptual and Motor Skills* 95:1087-95
- Hartwich P (1980) Schizophrenia and attention disorders. Psychopathology of cognitive processing of attentional tasks. *Monographien aus dem Gesamtgebiet der Psychiatrie* 24:1-124
- Harvey PD, Lombardi J, Leibman M, White L, Parrella M, Powchik P, Davidson M (1996) Cognitive impairment and negative symptoms in geriatric chronic schizophrenic patients: a follow-up study. *Schizophrenia Research* 22:223-31
- Heaton R, Paulsen JS, Mc Adams LA, et al. (1994) Neuropsychological deficits in schizophrenia:

- relationship to age, chronicity, and dementia. *Archives of General Psychiatry* 51:469-476
- Heaton RK, et al. (1993) Wisconsin Card Sorting Test. Revised and Expanded Version. Psychological Assessment Resources
- Heckers S, Curran T, Goff D, Rauch SL, Fischman AJ, Alpert NM, Schacter DL (2000) Abnormalities in the thalamus and prefrontal cortex during episodic object recognition in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 48:651-7
- Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. (1994) One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *American Journal of Psychiatry* 151:1409-16
- Heinrichs DW, Buchanan RW (1988) Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 145:11-18
- Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12:426-445
- Hemsley DR, Richardson PH (1980) Shadowing by context in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 168:141-5
- Ho BC, Alicata D, Ward J, Moser DJ, O'Leary DS, Arndt S, Andreasen NC (2003) Untreated Initial Psychosis: Relation to Cognitive Deficits and Brain Morphology in First-Episode Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160:142-148
- Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, Morris L, DeLisi LE (1992) Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *American Journal of Psychiatry* 149:898-903
- Hoff AL, Sakuma M, Razi K, Heydebrand G, Csernansky JG, DeLisi LE (2000) Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157:1824-1828
- Hoff AL, Shukla S, Aronson T, Cook B, Ollo C, Baruch S, Jandorf L, Schwartz J (1990) Failure to differentiate bipolar disorder from schizophrenia on measures of neuropsychological function. *Schizophrenia Research* 3:253-60
- Hokama H, Shenton ME, Nestor PG, et al. (1995) Caudate, putamen, and globus pallidus volume in schizophrenia: a quantitative MRI study. *Psychiatry Res* 61:209-29
- Holthausen EAE, Wiersma D, Sitskoorn MM, Hijman R, Dingemans PM, Scheene AH, van den Bosch RJ (2002) Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Research* 112:1-11
- Horn W (1983) Leistungsprüfsystem L-P-S. Handanweisung. Hogrefe, Göttingen
- Huber G, Gross G, Schuttler R (1975) A long-term follow-up study of schizophrenia: psychiatric course of illness and prognosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 52:49-57
- Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, et al. (2001) 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical

- DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *Journal of Neurochemistry* 76:1521-31
- Jernigan TL, Zisook S, Heaton RK, et al (1991) Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General of Psychiatry* 48:881-90
- Kahn JP (1996) Tolerance of neuroleptics, deficit syndrome and cognitive functions. *Encephale* 22:49-54
- Kahn RS, Harvey PD, Davidson M, Keefe RS, Apter S, Neale JM, Mohs RC, Davis KL (1994) Neuropsychological correlates of central monoamine function in chronic schizophrenia: relationship between CSF metabolites and cognitive function. *Schizophrenia Research* 11:217-24
- Kay SR, Fiszbein PS, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13:261-276
- Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA (1999) The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 25:201-22
- Kenny JT, Meltzer HY (1991) Attention and higher cortical functions in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 3:269-75
- King DJ, Wilson A, Cooper SJ, Waddington JL (1991) The clinical correlates of neurological soft signs in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 158:770-5
- Klonoff H, Fibiger CH, Hutton GH (1970) Neuropsychological patterns in chronic schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* 150:291-300
- Kolb B, Whishaw IQ (1996) *Neuropsychologie*, 2. Auflage. Spektrum Akademie Verlag
- Kraepelin E (1919) *Dementia praecox and paraphrenia*.
- Krausz M, Moritz SH, Naber D, Lambert M, Andresen B (1999) Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms are accompanied by cognitive dysfunction in schizophrenia. *European Psychiatry* 14:84-88
- Krausz M, Moritz SH, Lambert M, Naber D (2000) Dosage of conventional neuroleptic medication and subjective cognitive functioning in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* 15:77-81
- Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Toomey R, Tsuang MT (2000) The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 109:743-752
- Kuperberg G, Heckers S (2000) Schizophrenia and cognitive function. *Current Opinion of Neurobiology* 10:205-10

- Lehrl S (1991) Manual zum MWT-B. 3 überarbeitete Auflage. Perimed-spitta, Balingen
- Lehrl S, Triebig G, Fischer B (1995) Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short estimate premorbid intelligence. *Acta neurologica Scandinavica* 91:335-345
- Lezak MD (1995) *Neuropsychological Assessment*. 3rd Edition. NY, Oxford University Press
- Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RSJ (1992) Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 160:179-186
- Liepmann K (1905) *Über Störungen des Handelns bei Gehirnkranken*. Karger, Berlin
- Luria AR (1965) Two kinds of motor perseveration in massive injury of the frontal lobes. *Brain* 88:1-10
- Luria AR (1980) *The higher cortical functions in man*. 2<sup>nd</sup> edition, New York
- Lyon N, Gerlach J (1988) Perseverative structuring of responses by schizophrenic and affective disorder patients. *Journal of Psychiatric Research* 22:261-277
- Mancuso G, Lejeune M, Ansseau M (2001) Cigarette smoking and attention: processing speed or specific effects? *Psychopharmacology* 155:372-8
- Mancuso G, Warburton DM, Melen M, Sherwood N, Tirelli E (1999) Selective effects of nicotine on attentional processes. *Psychopharmacology* 146:199-204
- Manschreck TC (1993) Psychomotor abnormalities. In: Costello CG, ed. *Symptoms of Schizophrenia*. New York: John Wiley & Sons, pp.261-290
- Martin PJ, Friedmeyer MH, Sterne AL, Brittain HM (1977) IQ deficit in schizophrenia: a test of competing theories. *Journal of Clinical Psychology* 33:667-72
- McKenna PJ, Lund CE, Mortimer AM, Biggins CA (1991) Motor, volitional and behavioural disorders in schizophrenia. 2: The 'conflict of paradigms' hypothesis. *British Journal of Psychiatry* 158:328-36
- Medalia A, Gold J, Merriam A (1988) The effect of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. *Archives of Clinical Neuropsychology* 3:249-271
- Meltzer HY, McGurk SR (1999) The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 25:233-255
- Meltzer HY, Sumiyoshi T (2003) Atypical Antipsychotic Drugs Improve Cognition in Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 53:265-270
- Mesulam MM (1990) Schizophrenia and the brain. *New England Journal of Medicine* 322:842-5
- Milner B (1971) Interhemispheric Differences in the Localization of Psychological Process in Man. *British Medical Bulletin* 27:272-277
- Milner B (1963) Effects of different brain lesions on card sorting. *Archives of Neurology* 9:100-110
- Mittenecker E (1958) Die Analyse zufälliger Reaktionsfolgen. *Zeitschrift für experimentelle und*

angewandte Psychologie 5:45-60

- Mittenecker E (1960) Die informationstheoretische Auswertung des Zeigerversuchs bei Psychotikern und Neurotikern. *Zeitschrift für experimentelle und angewandte Psychologie* 7:392-400
- Möller HJ (2000) Current assessment of new/atypical neuroleptic agents. *Nervenarzt* 71:329-344
- Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N (1999) Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of Generalized Psychiatry* 56:749-54
- Montag C (2000) Psychomotorische Umstellfähigkeit, Perseveration und psychomotorisches Tempo bei Depressionen. Dissertation der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin
- Morice R (1990) Cognitive inflexibility and prefrontal dysfunction in schizophrenia and mania. *British Journal of Psychiatry* 157:50-54
- Moritz S, Woodward TS, PERSIST Study Group, Krausz M, Naber D (2002) Relationship between neuroleptic dosage and subjective cognitive dysfunction in schizophrenic patients treated with either conventional or atypical neuroleptic medication. *International Clinical Psychopharmacology* 17:41-44
- Morrison-Stewart SL, Williamson PC, Corning WC, Kutcher SP, Sbow WG, Merskey H (1992) Frontal and non-frontal lobe neuropsychological test performance and clinical symptomatology in schizophrenia. *Psychological Medicine* 22:353-359
- Mortimer AM (1997) Cognitive function in schizophrenia - do neuroleptics make a difference? *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 56:789-95
- Murray RM, Jones P, O'Callaghan E, Takei N, Sham P (1992) Genes, viruses and neurodevelopmental schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 26:225-235
- Nelson HE, Pantelis C, Carruthers K, Speller J, Baxendale S, Barnes TR (1990) Cognitive functioning and symptomatology in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine* 20:357-65
- Norman RM, Townsend L, Malla AK (2001) Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first-episode patients. *British Journal of Psychiatry* 179:340-345
- Nuechterlein KH (1977) Reaction time and attention in schizophrenia: a critical evaluation of the data and the theories. *Schizophrenia Bulletin* 3:373-428
- Nuechterlein KH, Dawson ME (1984) Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin* 10:160-203
- Nuechterlein KH, Edell WS, Norris M, Dawson ME (1986) Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin* 12:408-26
- Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, Kobayashi K, Inoue O, Terasaki O, Someya Y, Sassa T, Sudo Y,

- Matsushima E, Iyo M, Tateno Y, Toru M (1997) Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 385:634-636
- Oscar-Berman M, Bonner RT (1985) Matching and delayed matching-to-sample performance as measures of visual processing, selective attention, and memory in aging and alcoholic individuals. *Neuropsychologia* 23:639-51
- Overall JE, Gorham DR (1962) The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 10:799-812
- Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, Kuck J, Braff D, Harris MJ, Zisook S, Jeste DV (1997) Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 11:437-46
- Pantelis C, Barnes TRE, Nelson HE (1992) Is the concept of fronto-subcortical dementia relevant to schizophrenia? *British Journal of Psychiatry* 160:442-460
- Pantelis C, Barnes TRE, Nelson HE, Tanner S, Weatherley L, Owen AM, Robbins TW (1997) Fronto-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 120:1823-1843
- Park S, Holzman PS (1992) Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry* 49:975-982
- Patel JK, Salzman C, Green AI, Tsuang MT (1997) Chronic schizophrenia: response to clozapine, risperidone, and paroxetine. *American Journal of Psychiatry* 154:543-6
- Paulsen JS, Heaton RK, Sadek JR, Perry W, Delis DC, Braff D, Kuck J, Zisook S, Jeste DV (1995) The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1:88-99
- Pedro BM, Pilowsky LS, Costa DC, Hemsley DR, Ell PJ, Verhoeff NP, Kerwin RW, Gray NS (1994) Stereotypy, schizophrenia and dopamine D2 receptor binding in the basal ganglia. *Psychological Medicine* 24:423-9
- Posner MI, Petersen SE (1990) The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 13:25-42
- Powell DH, Kaplan EF, Whitla D, Weintraub S, Catlin R, Funkenstein HH (1993) *Microcog Assessment of Cognitive Functioning (Manual)*. San Antonio: Psychological Corporation.
- Purdon SE (1999) Cognitive improvement in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *Schizophrenia Research* 35:S51-S60
- Purdon SE, Labelle A, Boulay L (2001) Neuropsychological change in schizophrenia after 6 weeks of clozapine. *Schizophrenia research* 48:57-67
- Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD (2000) Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with

- olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 57:249-258
- Radant AD, Claypoole K, Wingerson DK, Cowley DS, Roy-Byrne PP (1997) Relationships between neuropsychological and oculomotor measures in schizophrenia patients and normal controls. *Biol Psychiatry* 42:797-805
- Raine A, Lencz T, Reynolds GP, Harrison G, Sheard C, Medley I, Reynolds L, Cooper JC (1992) An evaluation of structural and functional prefrontal deficits in schizophrenia: MRI and neuropsychological measures. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 45:123-137
- Randolph C, Gold JM, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberger DR (1993) Implicit memory in patients with schizophrenia and normal controls: effects of task demands on susceptibility to priming. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology* 15:853-66
- Reitan RM (1955) The relationship of the Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology* 19:393-394
- Reitan RM, Davison LA (1974) *Clinical neuropsychology: Current status and application*. New York: John Wiley & Sons
- Reitan RM, Wolfson D (1995) Category Test and Trail Making Test as Measures of Frontal Lobe Functions. *The Clinical Neuropsychologist* 9:50-56
- Reitan RM, Wolfson D (1993) *The Halstead Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*. Tucson, Neuropsychology Press
- Remschmidt H (1972) Experimentelle Untersuchungen zum Perseverationsverhalten von Epileptikern. *Archiv für Psychiatrische und Nervenkrankheiten* 215:315-324
- Remschmidt H (1971) Redundanz und Regression – informationstheoretische Gesichtspunkte zum Verständnis psychopathologischer Phänomene. *Psychiatria Clinica* 4:65-81
- Rey MJ, Schulz P, Costa C, Dick P, Tissot R (1989) Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics. *International Clinical Psychopharmacology* 4:95-104
- Robbins TW (1990) The case for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 16:391-402
- Robbins TW, Sahakian BJ (1983) Behavioral effects of psychomotor stimulant drugs: Clinical and neuropsychological implications. In: Creese I, ed. *Stimulants: Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives*. New York: Raven Press pp. 301-338
- Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Bilder R, Goldman R, Lieberman JA (1999) Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry* 156:544-9

- Rollnik JD, Borsutzky M, Huber TJ, Mogk H, Seifert J, Emrich HM, Schneider U (2002) Short – Term Cognitive Improvement in Schizophrenics Treated with Typical and Atypical Neuroleptics. *Neuropsychobiology* 45:74-80
- Rossi A, Mancini F, Stratta P, Mattei P, Gismondi R, Pozzi F, Casacchia M (1997) Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 95:40-43
- Rubin P, Holm S, Madsen PL, Friberg L, Videbech P, Andersen HS, Bendtsen BB, Stromso N, Larsen JK, Lassen NA, Hemmingsen R (1994) Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Research* 53:57-75
- Ruff RM (1985) *San Diego Neuropsychological Test Battery (Manual)*. San Diego
- Rund BR, Landro NI (1995) Memory in schizophrenia and affective disorders. *Scandinavian Journal of Psychology* 36:37-46
- Ruser I (1988) Klinische und testpsychologische Untersuchungen zur Psychopathologie der Epilepsien. *Psychiatrie, Neurologie, Medizinische Psychologie* 42:394-405
- Sackeim HA, Freeman J, McElhiney M, et al. (1992) Effects of Major Depression on Estimates of Intelligence. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 14:268-288
- Salokangas RKR, Honkonen T, Stengard E, Koivisto AM, Hietala J (2002) Negative symptoms and neuroleptics in catatonic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 59:73-76
- Sandson J, Albert M (1984) Varieties of Perseveration. *Neuropsychologia* 22:715-732
- Sarfati Y (2000) Deficit of the theory-of-mind in schizophrenia: clinical concept and review of experimental arguments. *Canadian Journal of Psychiatry* 45:363-368
- Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Brunet E, Widlöcher D (1999) Investigating theory of mind in schizophrenia: influence of verbalization in disorganized and non-disorganized patients. *Schizophrenia Research* 37:183-190
- Sawaguchi T, Goldman-Rakic P (1991) D1 Dopamine Receptors in Prefrontal Cortex: Involvement in Working Memory. *Science* 251:947-950
- Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P (1991) Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry* 48:618-24
- Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, et al. (1994) Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 51:124-131
- Sbordone RJ, Saul RE (2000) *Neuropsychology for health care professionals and attorneys*. CRC Press
- Schellig D, Hättig HA (1993) Die Bestimmung der visuellen Merkspanne mit dem Block-Board.

Zeitschrift für Neuropsychologie 4:104-112

Schmale H, Schmidtke H (1984) Berufseignungstest BET, Tabellenband, Bern

Schröder J, Buchsbaum MS, Siegel BV, Geider FJ, Lohr J, Tang C, et al. (1996) Cerebral metabolic activity correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 19:41-53

Schuhfried G (1987) Motorische Leistungsserie (MLS). Hogrefe Testsystem (HTS). Göttingen: Hogrefe

Schwartz BL, Rosse RB, Deutsch SI (1992) Toward a neuropsychology of memory in schizophrenia. *Psychopharmacological Bulletin* 28:341-51

Schwartz F, Carr A, Munich R, Bartuch E, Lesser B, Rescigno D, Viegner B (1990) Voluntary motor performance in psychotic disorders: a replication study. *Psychol Rep* 66:1223-34

Seeman P (2002) Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Canadian Journal of Psychiatry* 47:27-38

Segal DS, Geyer MA (1985) Animal models of psychopathology. In: Judd LL, Groves PM, eds. *Psychobiological Foundations of Clinical psychiatry*. Philadelphia: Lippincott, pp. 1-21

Silver H, Shlomo N, Hiemke C, Rao ML, Ritsner M, Modai I (2002) Schizophrenic patients who smoke have a faster finger tapping rate than non-smokers. *European Neuropsychopharmacology* 12:141-4

Smith EE, Jonides J (1999) Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283:1657-61

Spitzer M (1997) A cognitive neuroscience view of schizophrenic thought disorder. *Schizophrenia Bulletin* 23:29-50

Spohn HE, Strauss ME (1989) Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 98:367-80

Spreen O, Strauss E (1991) A compendium of neuropsychological test: Administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press

Stefansson SB, Jonsdottir TJ (1996) Auditory event-related potentials, auditory digit span, and clinical symptoms in chronic schizophrenic men on neuroleptic medication. *Biological Psychiatry* 40:19-27

Stone M, Gabrieli JD, Stebbins GT, Sullivan EV (1998) Working and strategic memory deficits in schizophrenia. *Neuropsychology* 12:278-288

Stratta P, Daneluzzo E, Bustini M, Prosperini P, Rossi A (2000) Processing of context information in schizophrenia: relation to clinical symptoms and WCST performance. *Schizophrenia Research* 44:57-67

- Stratta P, Daneluzzo E, Prosperini P, Bustini M, Mattei P, Rossi A (1997) Is Wisconsin Card Sorting Test performance related to "working memory" capacity? *Schizophrenia Research* 27:11-19
- Stroop R (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18:643-662
- Sturm W, et al. (1999) Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere. *Neuropsychologie* 27:797-805
- Stuss DT, Benson DF (1983) Frontal lobe lesions and behavior. In: Kertesz (Hrsg.) *Localization and Neurophysiology*, pp. 429-454
- Stuss DT, Benson DF (1984) Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological Bulletin* 95:3-28
- Sumiyoshi, T Jayathilake K, Meltzer HY (2002) The effect of melperone, an atypical antipsychotic drug, on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia research* 59:7-16
- Sweeney JA, Keilp JG, Haas GL, Hill J, Weiden PJ (1991) Relationships between medication treatments and neuropsychological test performance in schizophrenia. *Psychiatry Research* 37:297-308
- Tamlyn D, McKenna PJ, Mortimer AM, Lund CE, Hammond S, Baddeley AD (1992) Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological Medicine* 22:101-15
- Tewes U (1991) *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Rev. 1991. Handbuch und Testanweisung.* Verlag Hans Huber
- Toone BK, Okocha CI, Sivakumar K, Syed GM (2000) Changes in regional cerebral blood flow due to cognitive activation among patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 177:222-228
- Townsend LA, Norman RMG, Malla AK, Rychlo AD, Ahmed RR (2002) Changes in cognitive functioning following comprehensive treatment for first episode patients with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research* 113:69-81
- Verdoux H, Magnin E, Bourgeois M (1995) Neuroleptic effects on neuropsychological test performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 14:133-9
- Von Zeersen D (1976) *Paranoid-Depressivitäts-Skala. Manual.* Beltz Test Gesellschaft, Weinheim
- Weinberger DR (1988) Schizophrenia and the frontal lobe. *Trends in the Neurosciences* 11:367-370
- Weinberger DR, Berman KF, Zec RF (1986) Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry* 43:114-124

- Weinberger DR, et al. (1994) The Frontal Lobes and Schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 6:419-427
- Weitbrecht (1968) *Psychiatrie im Grundriss*. Berlin
- Wexler BE, Hawkins KA, Rounsaville B, Anderson M, Sernyak MJ, Green MF (1997) Normal neurocognitive performance after extended practice in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 26:173-80
- Wilk CM, Gold JM, Bartjo JJ, Dickerson F, Fenton WS, Knable M, Randolph C, Buchanan RW (2002) Test-Retest Stability of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 159:838-844
- Williams GV, Goldman-Rakic PS (1995) Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 376:572-5
- Woelwer W, Gaebel W (2002) Impaired Trail Making Test-B performance in patients with acute schizophrenia is related to inefficient sequencing of planning and acting. *Journal of Psychiatric Research* 36:407-416
- Wolfram H, Neumann J, Wiczorek V (1989) *Psychologische Leistungstests in der Neurologie und Psychiatrie: Methoden und Normwerte*. Beiträge zur klinischen Neurologie und Psychiatrie 54. Georg Thieme, Leipzig
- Wyatt RJ (1991) Early intervention with neuroleptics may decrease the long-term morbidity of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 5:201-2

## 8. Legende

BET	Berufseignungstest
CAT	Kategorienwechsel (WCST)
CA	Fähigkeit zum Konzeptwechsel (Conceptual Ability, WCST)
CLR	Gesamtzahl konzeptionell richtiger Antworten (Conceptual Level Response, WCST)
CPZ-eq	Chlorpromazin-Äquivalenzdosis
CTE	Kontextsensitive Triadenentropie (Zeigeversuch nach Mittenecker)
CV	Variabilität
D2 F%	Prozentuale Fehlerzahl (d2-Aufmerksamkeitstest)
DA	Dopamin
DUP	Unbehandelte Krankheitsdauer (Duration of untreated psychosis)
FSB	Farbstrichebenennen (Stroop-Test)
FWL	Farbwörterlesen (Stroop-Test)
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
INT	Interferenzversuch (Stroop-Test)
LPS-3	Leistungsprüfsystem, Untertest 3
LSD	Least Significant Difference (Post-hoc Analyse)
M	Durchschnitt (mean)
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatztest B
MWT-IQ-A	Mehrfachwahl-Wortschatztest B, IQ-A
n	Stichprobenumfang, Anzahl
n.s.	nicht signifikant
NOM	Nomination (Stroop-Test)
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PANSS-G	Subskala Globalpsychopathologie (PANSS)
PANSS-N	Subskala Negativsymptomatik (PANSS)
PANSS-P	Subskala Positivsymptomatik (PANSS-P)
PD-S-D	Paranoid-Depressivitätsskala: Depressivität
PD-S-Kv	Paranoid-Depressivitätsskala: Krankheitsverleugnung
PD-S-P	Paranoid-Depressivitätsskala: Paranoidität
PE	Perseverative Fehler (Perseverative Errors, WCST)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PR	Perseverative Antworten (Perseverative Responses, WCST)
$r_{\text{spearman}}$	Spearman-Korrelationskoeffizient
RW	Rohwert
S2	S2-Umkehrtest
S2-1 (-5)	Untertest 1 (-5) (S2-Umkehrtest)
S2-%	Prozentuale Leistung im S2-Umkehrtest
SEL	Selektivität (Stroop-Test)
SUM	Summe, Gesamtzahl benötigter Karten (WCST)
TE	Gesamtfehler (Total Errors, WCST)
T-FSB	T-Wert FSB (Stroop-Test)
T-FWL	T-Wert FWL (Stroop-Test)
T-INT	T-Wert INT (Stroop-Test)
TMT-A,-B	Trail Making Test (Teil A, B)
TMT (TZ)	Zeit in Sekunden zur Absolvierung des TMT
TZP	Testzeitpunkt
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
ZV	Zeigeversuch nach Mittenecker

## **Danksagung**

Mein erster und besonderer Dank gilt Frau Dr. L. Franke. Ihr danke ich sehr herzlich, dass sie mit ihren kreativen Ideen, ihren strukturierenden Hinweisen und ihrer stets sehr konstruktiven Kritik wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Für die Möglichkeit, in diesem sehr interessanten Forschungsgebiet arbeiten zu dürfen und für die umfassende fachliche Betreuung, bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. R. Uebelhack und Frau Dr. Ruser.

Danken möchte ich weiterhin Herrn Prof. Dr. R.-D. Stieglitz in Basel für die Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung der Ergebnisse. Frau Prof. Dr. A. Riecher-Rössler und Frau Dr. U. Gschwandtner danke ich für die fachliche Unterstützung dieser Arbeit.

Für die fruchtbare Zusammenarbeit und die inspirierenden Diskussionen danke ich Herrn C.M. Welzig.

Danken möchte ich weiterhin auch den Probanden, die bereitwillig an der Studie teilnahmen.

Viele haben mir bei der Arbeit an dieser Dissertation geholfen. Herzlich danke ich meinen Eltern, meiner Freundin Juliane und meinen Freunden (Retter in letzter Not war wieder einmal Micha), dass sie immer zur rechten Zeit zur Stelle waren.

Berlin, 21. November 2003

Stefan Borgwardt

**Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß die Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, 21. November 2003

Stefan Borgwardt