

Hirnelektrische Hypofrontalität bei schizophrenen Patienten und ihre Bedeutung für die Auswahl der neuroleptischen Medikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Philosophischen Fakultät II
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Vorgelegt von
Ann-Christine Ehlis
aus Düsseldorf

Würzburg
2007

Erstgutachter: Prof. Dr. Paul Pauli

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter

Tag des Kolloquiums: 15.02.2008

Inhaltsverzeichnis

0	Zusammenfassung.....	11
1	Einleitung.....	15
1.1	Schizophrene Erkrankungen – Allgemeine Einführung	15
1.1.1	Symptomatik und Verlauf schizophrener Erkrankungen	15
1.1.2	Klassifikation schizophrener Erkrankungen.....	17
1.1.3	Zur Ätiologie und Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen	19
1.2	Frontalhirnfunktion bei Schizophrenien.....	25
1.2.1	Hypofrontalität – Begriffsklärung und Grundbefunde	25
1.2.2	Hypofrontalität als State- oder Traitmerkmal schizophrener Erkrankungen – Handelt es sich um einen Vulnerabilitätsmarker?.....	28
1.2.3	Antipsychotische Medikation und ihr Einfluss auf frontale Hirnfunktionen/Hypofrontalität.....	33
(1)	„Typische“ versus „atypische“ Antipsychotika	33
(2)	Wirkmechanismen der Antipsychotika	35
(3)	Einfluss von Antipsychotika auf Frontalhirnfunktionen/Hypofrontalität.....	42
1.2.4	Bedeutung der Hypofrontalität – Herleitung der Fragestellung	47
1.3	Der anteriore cinguläre Cortex (ACC) und exekutive Prozesse der Handlungssteuerung.....	49
1.3.1	Lage, Aufbau und Funktion des ACC	50
1.3.2	Go-NoGo Paradigmen und neurophysiologische Maße der Antwortinhibition	56
(1)	Ereigniskorrelierte Potentiale – Allgemeine Einführung	56
(2)	EKP-Korrelate inhibitorischer Prozesse.....	58
(3)	„Response inhibition“ bei Schizophrenien.....	64
1.4	Zusammenfassung der Befundlage, Fragestellung und Hypothesen	68
2	Methode	73
2.1	Studiendesign.....	73
2.2	Stichprobe	74
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	74

2.2.2 Stichprobenbeschreibung	76
2.3 Versuchsdurchführung und Messinstrumente	84
2.3.1 Untersuchungssituation	84
2.3.2 Continuous Performance Test (CPT).....	84
2.3.3 Elektrophysiologische Methodik	86
2.3.4 Psychometrische Untersuchungsinstrumente	88
(1) Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).....	89
(2) Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	89
(3) Hamilton Depression Rating Scale / 21 Items (HDRS)	90
(4) SKID-I.....	90
(5) Berliner Lebensqualitätsprofil (BeLP).....	91
2.3.5 Neuropsychologische Testverfahren.....	92
(1) Verbal Fluency Test (VFT)	92
(2) Stroop Color Word Test	92
(3) Trail Making Test (TMT).....	93
2.3.6 Weitere Testverfahren.....	94
2.4 Statistik	95
2.4.1 Allgemeines Vorgehen.....	95
2.4.2 Alpha-Fehler Adjustierung	96
2.4.3 Normalverteilung der Daten	98
3 Ergebnisse	99
3.1 Neurophysiologie.....	99
3.1.1 NGA und Centroiden.....	99
3.1.2 Falschalarmlen im CPT.....	104
3.1.3 Reaktionszeiten und Auslassungsfehler im CPT.....	107
3.2 Neuropsychologie	109
3.2.1 Verbal Fluency Test (VFT).....	109
(1) Buchstabenversion des VFT	109
(2) Kategorienversion des VFT	112
3.2.2 Trail Making Test (TMT)	113
3.2.3 Stroop-Test.....	116
3.3 Psychopathologie	127
3.3.1 PANSS	127

3.3.2 BPRS	132
3.3.3 HDRS	134
3.4 Subjektiv erlebte Lebensqualität.....	135
3.4.1 Gesamtquotient des BeLP	135
3.4.2 Analyse der Einzelitems.....	135
3.5 Regressionsanalysen.....	139
3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	143
3.6.1 Neurophysiologie	143
3.6.2 Neuropsychologie	144
3.6.3 Psychometrie/Psychopathologie	146
3.6.4 Lebensqualität	148
4 Diskussion.....	150
4.1 Atypische Antipsychotika und neuropsychologische Maße der Frontalhirnfunktion	151
4.2 Die NGA als Maß präfrontaler Hirnfunktion bei schizophrenen Patienten und ihre Entwicklung unter antipsychotischer Medikation	159
4.2.1 Die NGA als Maß präfrontaler Hirnfunktion	159
4.2.2 Beurteilung des Ausmaßes an Hypofrontalität und Entwicklung der NGA unter antipsychotischer Medikation	160
4.3 Die NGA als Prädiktor der Therapie-Response unter typischen und atypischen Antipsychotika	166
4.4 Schlussfolgerungen, Kritikpunkte und Ausblick	172
5 Literaturverzeichnis.....	178
6 Anhang.....	201

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dopaminerge Pfade im menschlichen Gehirn.	21
Abbildung 2: Fast-off- vs. Dopamin-Serotonin-Antagonismus-Hypothese.	40
Abbildung 3: Lage des ACC auf der medialen Oberfläche des Gehirns und Unterteilung der Struktur in einen dorsal (rot) und einen rostral- ventralen (blau) lokalisierten Anteil (aus Bush et al., 2000).	51
Abbildung 4: Hirnelektrische Feldkarten der gemittelten Go- (links) und NoGo- EKPs (rechts) bei 10 gesunden Probanden.	62
Abbildung 5: LORETA-Quellenlokalisierung des NGA-Effektes.....	64
Abbildung 6: LORETA-Analyse des Kontrastes „schizophrene Patienten vs. Kontrollprobanden“ in der NoGo-Bedingung.	67
Abbildung 7: Go- und NoGo-Centroid in der Gesamtstichprobe zu t1.....	100
Abbildung 8: Entwicklung der NGA in beiden Mediengruppen.	102
Abbildung 9: Entwicklung der Centroide in beiden Mediengruppen.	103
Abbildung 10: Entwicklung der Zahl der Falschalarne in beiden Medikationsgruppen.....	106
Abbildung 11: Entwicklung der Zahl genannter Wörter im VFT (Buchstabenversion) in beiden Medikationsgruppen.....	110
Abbildung 12: Entwicklung der Zahl genannter Wörter im VFT (Buchstabenversion) in beiden Mediengruppen.....	111
Abbildung 13: Entwicklung der Zahl genannter Wörter im VFT (Kategorien- Version) in beiden Medikationsgruppen.....	113
Abbildung 14: Entwicklung der TMT-Zeiten in beiden Medikationsgruppen.	115
Abbildung 15: Entwicklung der Stroop-Interferenzzeit in den beiden Medikationsgruppen.....	118
Abbildung 16: Entwicklung der Stroop-Zeiten in beiden Mediengruppen.	120
Abbildung 17: Veränderung der Stroop-Interferenzzeit von der Baseline- zur follow-up Messung in den vier Versuchsgruppen.	122
Abbildung 18: Entwicklung des Stroop-Differenzmaßes (b) in beiden Medikationsgruppen.....	123

Abbildung 19: Veränderung des Stroop-Differenzmaßes (b) von der Baseline- zur follow-up Messung in den vier Versuchsgruppen.....	125
Abbildung 20: Entwicklung der PANSS-Symptomwerte in der Gesamtgruppe der Patienten (n=76) im Verlauf des Untersuchungszeitraums.	128
Abbildung 21: Veränderung des PANSS-Gesamtpunktwertes in den vier Versuchsgruppen von der Baseline- zur follow-up Messung.	130
Abbildung 22: Entwicklung der Symptomscores in den vier Versuchsgruppen (Negativ- und Globalskala sowie Gesamtpunkt看wert der PANSS). .	131
Abbildung 23: Veränderung der BPRS-Werte von der Baseline- zur follow-up Messung in den vier Versuchsgruppen.	133
Abbildung 24: Entwicklung der HDRS-Werte in der Gesamtgruppe der Patienten (n=76) über die Zeit (t1, t2, t3).....	134
Abbildung 25: Entwicklung des BeLP-Gesamtquotienten unter Behandlung mit typischen vs. atypischen Antipsychotika (AP).	136
Abbildung 26: Entwicklung des BeLP-Items „Zufriedenheit mit seelischer Gesundheit“ in der Gesamtgruppe der Patienten (n=76) über die Zeit.	137
Abbildung 27: Entwicklung des Gesamtzufriedenheits-Items des BeLP (Differenzmaß „t3-t1“) in den vier Versuchsgruppen.	138
Abbildung 28: Zusammenhang zwischen der NGA zu t1 und Veränderungen des BPRS-Summenscores (t3-t1) in der Typika- und der Atypika-Gruppe.	141

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Rezeptor- und Nebenwirkungsprofile atypischer Antipsychotika im Vergleich zu Haloperidol.....	41
Tabelle 2 – Stichprobenbeschreibung I	79
Tabelle 3 – Stichprobenbeschreibung II.....	80
Tabelle 4 – Stichprobenbeschreibung III	81
Tabelle 5 – Stichprobenbeschreibung IV	82
Tabelle 6 – Entwicklung der NGA in den einzelnen Versuchsgruppen (MW ± SD)	99
Tabelle 7 – Entwicklung der Centroide in den vier Versuchsgruppen (MW ± SD)	104
Tabelle 8 – Entwicklung der Zahl der Falschalarme in den vier Versuchsgruppen (MW ± SD).....	105
Tabelle 9 – Entwicklung der Reaktionszeiten (RT; in ms) in den vier Versuchsgruppen (MW ± SD)	107
Tabelle 10 – Entwicklung der Zahl der Auslassungsfehler in den vier Versuchsgruppen (MW ± SD)	108
Tabelle 11 – Regressionsanalyse der Typika-Gruppe (UV: NGA zu t1)	140
Tabelle 12 – Regressionsanalyse der Atypika-Gruppe (UV: NGA zu t1)	140
Tabelle 13 – Zusammenfassung der ANOVA-Ergebnisse zur NGA.....	143
Tabelle 14 – Zusammenfassung der ANOVA-Ergebnisse zur Neuropsychologie .	144
Tabelle 15 – Zusammenfassung der ANOVA-Ergebnisse zur Psychometrie	147
Tabelle 16 – Zusammenfassung der ANOVA-Ergebnisse zur subjektiv erfassten Lebensqualität (BeLP)	149

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Deutsch	Englisch
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex	Anterior cingulate cortex
ACG	Anteriorer cingulärer Gyrus	Anterior cingulate gyrus
ANOVA	Varianzanalyse	Analysis of variance
ATV	Area tegmentalis ventralis	Ventral tegmental area
AV	Abhängige Variable	Dependent variable
BeLP	Berliner Lebensqualitäts-Profil	
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	Brief Psychiatric Rating Scale
CPT	Continuous Performance Test	Continuous Performance Test
CT	Computer-Tomographie	Computed Tomography
dACC	Dorsaler anteriorer cingulärer Cortex	Dorsal anterior cingulate cortex
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex	Dorsolateral prefrontal cortex
EEG	Elektroenzephalogramm	Electroencephalogram
EKP	Ereigniskorreliertes Potential	Event-related potential
EPS	Extrapyramidalsymptomatik	Extrapyramidale symptoms
FGA		First generation antipsychotic
GAF	Global Assessment of Functioning	Global Assessment of Functioning
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale	Hamilton Depression Rating Scale
fMRT	Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie	Functional Magnetic Resonance Tomography
GFP	Globale Feldstärke	Global Field Power
IFC	Inferior frontaler Cortex	Inferior frontal cortex
MFG	Mittlerer Frontalgyrus	Middle frontal gyrus
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie	Magnetic Resonance Tomography

NGA	NoGo-Anteriorisierung	NoGo-Anteriorization
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie	Positron Emission Tomography
PFC	Präfrontalcortex	Prefrontal cortex
rCBF	Regionaler cerebraler Blutfluss	Regional cerebral blood-flow
RT	Reaktionszeit	Reaction time
SKID-I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I: Psychische Störungen	Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I
SGA		Second generation antipsychotic
SMA	Supplementär-motorisches Areal	Supplementary motor area
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie	Single Photon Emission Computed Tomography
TMT	Trail Making Test	Trail Making Test
vACC	Ventraler anteriorer cingulärer Cortex	Ventral anterior cingulate cortex
UV	Unabhängige Variable	Independent variable
VFT	Verbal Fluency Test	Verbal Fluency Test
WCST	Wisconsin Card Sorting Test	Wisconsin Card Sorting Test
5-HT	Serotonin/serotonerg	Serotonin/serotonergic

O Zusammenfassung

Hintergrund: Patienten mit schizophrenen Erkrankungen zeigen in einer Vielzahl von Untersuchungssituationen eine verminderte Funktion frontaler Hirnregionen (*Hypofrontalität*), die insbesondere auch den anterioren cingulären Cortex (ACC) betrifft. Verschiedene Arten antipsychotischer Medikation unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wirkung auf Metabolismus und Funktion des Frontalcortex, wobei sich *atypische Antipsychotika* durch einen generell positiven Einfluss auf frontale Hirnareale auszeichnen, während konventionelle Antipsychotika (*Typika*) hier nur geringe oder sogar negative Wirkung zeigen. Hinsichtlich der Auswahl eines Antipsychotikums zu Beginn einer medikamentösen Behandlung gibt es bislang keine etablierten neurophysiologischen/biologischen Marker, die eine Vorhersage der Therapie-Response unter verschiedenen Arten antipsychotischer Medikation erlauben.

Ziel: Ziel der Studie war es, die Eignung der *NoGo-Anteriorisierung* (NGA) als Prädiktor der Therapie-Response schizophrener Patienten unter typischer bzw. atypischer Medikation zu untersuchen. Die NGA ist ein neurophysiologischer Marker, der die Funktion präfrontaler Areale einschließlich des ACC widerspiegeln soll. Unter Zuhilfenahme dieses Parameters wurde an einer Gruppe schizophrener Patienten überprüft, ob das Ausmaß der initialen Hypofrontalität eine Vorhersage der individuellen Therapie-Response erlaubt. Dies wäre ein weiterer Schritt in Richtung einer Optimierung der Differentialindikation antipsychotischer Behandlungsansätze, mit dem Ziel einer auf der Basis neurobiologischer Parameter individuell abgestimmten Therapie schizophrener Erkrankungen.

Methoden: Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 76 Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis zu jeweils drei Messzeitpunkten neurophysiologisch, neuropsychologisch und psychometrisch getestet. Die Baseline-Messung (t₁) fand innerhalb der ersten drei Tage eines stationär-psychiatrischen Aufenthalts, die beiden Folgemessungen (t₂, t₃) drei bzw. sechs Wochen nach Beginn einer Therapie mit typischen ($n=36$) oder

atypischen Antipsychotika ($n=40$) statt. Im Rahmen der neurophysiologischen Untersuchung führten die Patienten eine Go-NoGo-Aufgabe durch, wobei anhand der durch Go- und NoGo-Stimuli evozierten ereigniskorrelierten Potentiale individuell die NGA ermittelt wurde. Die Gesamtstichprobe wurde außerdem aufgrund der NGA-Werte zu t1 in Patienten mit initial starker vs. schwacher Frontalhirnfunktion unterteilt (Mediansplit). Die resultierenden vier Versuchsgruppen (Behandlung mit typischen vs. atypischen Antipsychotika; starke vs. schwache Frontalhirnfunktion zu Beginn der Behandlung) wurden hinsichtlich der Entwicklung ihrer neuropsychologischen Testleistungen, klinischen Symptomatik und subjektiv erlebten Lebensqualität verglichen.

Ergebnisse: Alle Patientengruppen zeigten eine signifikante Besserung der psychotischen Symptomatik im Verlauf des 6-wöchigen Untersuchungszeitraums. Außerdem hatten Atypika hypothesengemäß einen signifikant positiven Einfluss auf die Entwicklung der neuropsychologischen Testleistungen, während Typika oftmals mit einer Verschlechterung entsprechender Maße einhergingen. Atypika hatten zudem eine günstigere Wirkung auf die subjektiv erlebte Lebensqualität der Patienten. Darüber hinaus war die zu t1 erhobene NGA ein signifikanter Prädiktor der Therapie-Response. Niedrige Werte der NGA zu Beginn der Behandlung sagten dabei ein besonders gutes Ansprechen auf atypische Antipsychotika voraus, während hohe Werte der NGA zu t1 mit einer besonders deutlichen klinischen Besserung unter typischer Medikation einhergingen. Die NGA korrelierte zudem signifikant mit den neuropsychologischen Testleistungen, unterlag selbst aber keinen systematischen Veränderungen unter typischer vs. atypischer Medikation.

Schlussfolgerung: Der auf der Basis früherer Untersuchungen vermutete Zusammenhang zwischen der NGA und präfrontalen Hirnfunktionen konnte anhand der vorliegenden Befunde bestätigt werden. Außerdem war aufgrund der zu Beginn einer stationär-psychiatrischen Behandlung gemessenen NGA eine signifikante Vorhersage der Therapie-Response unter typischen und atypischen Antipsychotika möglich. Da die NGA im Rahmen elektroenzephalographischer Routine-Untersuchungen schnell, kostengünstig und nebenwirkungsfrei messbar ist, könnte sie somit im klinischen Alltag zu einer individualisierten Entscheidungsfindung bei der Auswahl eines antipsychotischen Präparats, unter Berücksichtigung pathophysiologischer Aspekte der Erkrankung, beitragen.

Abstract

Hypofrontality in schizophrenic patients and its relevance for the choice of antipsychotic medication

Background: Schizophrenic patients often exhibit functional deficits in frontal cortical areas (*hypofrontality*), particularly within the anterior cingulate cortex (ACC). Different classes of antipsychotic medication differ with respect to their influence on function and metabolism of the frontal cortex, with a more positive effect of atypical as compared to typical compounds. Regarding the therapeutic choice of a particular antipsychotic substance, previous research efforts have not yet been able to establish neurobiological markers that are able to predict the patients' clinical response to different kinds of antipsychotic medication.

Objective: The present study aimed at examining the *NoGo-Anteriorization* (NGA) as a possible predictor of the clinical response to typical and atypical antipsychotic treatment. The NGA is a neurophysiological marker that presumably reflects activation of prefrontal cortical structures, including the ACC, and that has additionally been shown to be deficient in patients with schizophrenias. For the present study, a group of schizophrenic patients was examined three times in the course of a psychiatric in-patient treatment, to confirm that prefrontal cortical function is positively influenced by atypical antipsychotics, and to explore whether the amount of hypofrontality at the beginning of treatment (quantified by means of the NGA) allows for a prediction of the clinical response to both kinds of antipsychotic medication. This would be an important step towards individualised treatment strategies on the basis of neurobiological parameters.

Methods: 76 patients with schizophrenic illnesses were examined three times each, by means of neurophysiological, neuropsychological and psychometric measures. Baseline measurements (t₁) were conducted within the first three days of a psychiatric in-patient treatment, follow-up measurements (t₂, t₃) three and six weeks after the start of a therapy with typical ($n=36$) or atypical antipsychotics ($n=40$). For the neurophysiological examination, patients performed a Go-NoGo-task, and the individual NGA was calculated on the basis of the corresponding Go-

and NoGo-ERPs (event-related potentials). Moreover, the NGA at baseline was used to subdivide the sample into groups of patients with initially strong vs. weak frontal cortical function (NGA above and below group-median, respectively). The four resulting study groups (typical vs. atypical antipsychotic treatment; strong vs. weak frontal function at baseline) were compared regarding the development of their neuropsychological test scores, clinical symptomatology and self-reported quality of life.

Results: On a clinical level, patients in each of the four study groups improved significantly over the course of the study period. In line with previous findings, atypical antipsychotics furthermore positively influenced neuropsychological test performance, whereas typical medication often caused a decline in test scores. Similarly, atypical compounds had a more favourable impact on the patients' self-reported quality of life. Moreover, baseline values of the NGA significantly predicted the patients' clinical response: Low values at t₁ were associated with a particularly strong improvement under atypical medication, whereas high initial values of the NGA predicted a particularly good response to typical antipsychotics. The NGA furthermore significantly correlated with neuropsychological test scores, but did not systematically change over the course of a treatment with typical vs. atypical antipsychotics.

Conclusion: The present findings confirm the putative association between the NGA and prefrontal brain functions. Furthermore, the NGA at the beginning of a psychiatric in-patient treatment significantly predicted the clinical response to typical and atypical antipsychotic treatment. Since the NGA can be easily determined in clinical routine settings, it might be a useful parameter for the development of individualised treatment strategies based on pathophysiological aspects of schizophrenic illnesses.

1 Einleitung

1.1 *Schizophrene Erkrankungen – Allgemeine Einführung*

1.1.1 *Symptomatik und Verlauf schizophrener Erkrankungen*

Der Begriff der *Schizophrenie* bezeichnet eine Gruppe schwerer und zumeist chronisch verlaufender psychiatrischer Erkrankungen, die eine Vielzahl an Symptomen umfassen können und häufig mit gravierenden sozio-ökonomischen Beeinträchtigungen einhergehen. Schizophrene Erkrankungen haben länder- und kulturübergreifend eine relativ hohe Prävalenz von etwa 0,5-1%. Obwohl beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind, liegt das Prädilektionsalter für den Ausbruch der Erkrankung mit 21 Jahren bei Männern etwa fünf Jahre unter dem von Frauen (Möller, Laux & Deister, 2001).

Schizophrene Erkrankungen zeichnen sich durch ein äußerst heterogenes Erscheinungsbild aus, wobei sich die möglichen **Symptome** in unterschiedliche Symptomkomplexe unterteilen lassen. Eine wichtige Differenzierung betrifft die Unterscheidung von *Positiv-* und *Negativsymptomatik*. Zur Positivsymptomatik gehören u. a. Sinnestäuschungen (akustische Halluzinationen, optische Halluzinationen, Zönästhesien), Wahnvorstellungen (Verfolgungswahn, Größenwahn, Eifersuchtwahn, Vergiftungswahn etc.), Ich-Erlebnis-Störungen (die Grenze zwischen Ich und Umwelt scheint durchlässig: z. B. Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Depersonalisation, Derealisation) und formale Denkstörungen (Zerfahrenheit, Neologismen, Paralogik, Vorbeireden, gelockerte Assoziationen, sprachliche Inkohärenz etc.). Als negative Symptome werden Auffälligkeiten bezeichnet, bei denen ein Defizit vorliegt, also im Vergleich zum „normalen“ Erleben und Verhalten etwas fehlt. Zu

diesen gehören zum Beispiel ein verflachter Affekt, Apathie, Sprachverarmung (Alogie), Anhedonie und soziale Rückzugstendenzen.

Neben diesen beiden großen Kategorien schizophrener Symptomatik werden psychomotorische Auffälligkeiten (katatoner Stupor oder Erregung, Katalepsie, Haltungsstereotypien etc.) sowie kognitive Störungen (insbesondere in den Bereichen Aufmerksamkeit/Vigilanz, Arbeitsgedächtnis, verbales und visuelles Lernen, exekutive Funktionen und Problemlösen sowie soziale Kognition) häufig als weitere eigenständige Symptomkomplexe angeführt. Letztere nehmen insofern eine Sonderstellung ein, als sie zeitlich konstant und weitgehend unabhängig von der akut psychotischen Symptomatik auftreten (Finkelstein, Cannon, Gur, Gur & Moberg, 1997; Gold, 2004; Tamminga, Buchanan & Gold, 1998). Ebenso wie negative Symptome sind kognitive Störungen pharmakotherapeutischen Interventionen nicht gut zugänglich. Weiterhin sind kognitive Defizite häufig in abgeschwächter Form auch bei gesunden Angehörigen schizophrener Patienten nachweisbar (Egan et al., 2001; Franke, Maier, Hardt & Hain, 1993; Krabbendam, Marcelis, Delespaul, Jolles & van Os, 2001), wobei entsprechende Auffälligkeiten mit steigendem Erkrankungsrisiko zunehmend ausgeprägt zu sein scheinen (Saperstein et al., 2006). Auf der Grundlage dieser Befunde werden kognitive Funktionsstörungen auch als Vulnerabilitäts- bzw. Risikofaktor für die Entwicklung einer Schizophrenie diskutiert (Krabbendam et al., 2001) und als „Kerndefizit“ angesehen, das dem akuten Ausbruch der Erkrankung häufig bereits vorausgeht (für einen entsprechenden Übersichtsartikel siehe Green, 2006). Darüber hinaus konnten kognitive Defizite (insbesondere im Bereich exekutiver Funktionen) bereits in einer Vielzahl von Studien mit Prognose und Verlauf schizophrener Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden (Green, Kern & Heaton, 2004; Katz, Tadmor, Felzen & Hartman-Maeir, 2007; Lysaker, Bell & Bioty, 1995; Prouteau et al., 2005; Tamminga et al., 1998). Bemerkenswert ist hier, dass kognitive Beeinträchtigungen in entsprechenden Längsschnittuntersuchungen zumeist stärker mit dem funktionellen „Outcome“ der Erkrankung zusammenhängen als die psychotischen Symptome selbst (Green, 1996). Aufgrund ihres prognostischen Wertes und ihres engen Bezuges zur zugrunde liegenden Genetik eines Individuums („Endophänotypenkonzept“: Egan et al., 2001; Saperstein et al., 2006) waren Defizite in spezifischen kognitiven

Domänen in den letzten Jahren zunehmend Gegenstand neuropsychologischer und neurophysiologischer Forschungsansätze und sind auch zentraler Bestandteil der vorliegenden Arbeit. Für kritische Erläuterungen zum Konzept kognitiver Vulnerabilitätsmarker bei Schizophrenien sei auf den Übersichtsartikel von Sarfati und Hardy-Baylé (2002) verwiesen.

Hinsichtlich des **Erkrankungsverlaufs** geht akuten psychotischen Phasen häufig ein sog. *Prodromalstadium* voraus, das von relativ unspezifischer Symptomatik gekennzeichnet ist (z. B. depressive Verstimmungen, emotionaler und sozialer Rückzug, Vernachlässigung der Körperhygiene). Die akuten Krankheitsphasen selbst dauern i. d. R. Wochen bis Monate und rezidivieren meist nach unterschiedlich langen Intervallen. Dabei unterscheidet man einen phasischen Verlauf, bei dem die Krankheitssymptome zwischen den einzelnen Episoden vollständig ausheilen, von einem schubförmigen Verlauf, bei welchem es zu unvollständiger Ausheilung und gegebenenfalls zunehmender chronischer Residualsymptomatik zwischen akut-psychotischen Schüben kommt. Selten tritt ein kontinuierlicher Verlauf der Erkrankung auf, bei dem die produktiv-schizophrene Symptomatik chronisch bestehen bleibt. Auch eine vollständige Remission nach einer oder mehreren psychotischen Episoden ist möglich. Etwa 50% aller Betroffenen zeigen allerdings einen ungünstigen Verlauf mit multiplen Rezidiven und dem Ausbilden einer Residualsymptomatik, was dann i. a. R. mit erheblichen Störungen der sozialen Integration verbunden ist.

1.1.2 Klassifikation schizophrener Erkrankungen

Im Laufe der Zeit gab es wiederholt Versuche, Subformen schizophrener Erkrankungen zu definieren, bis heute konnte sich aber keine einheitliche Unterteilung durchsetzen. Die gängigen **Klassifikationssysteme** DSM-IV und ICD-10 (APA, 1994; WHO, 1992) unterscheiden im Wesentlichen fünf klinische Subtypen der Schizophrenie. Beim sog. *paranoiden* Subtypus herrschen Wahn und Halluzinationen vor, während der *katatone* Typ vorwiegend durch psychomotorische Symptome gekennzeichnet ist. Beim *desorganisierten* oder *hebephrenen* Subtyp stehen v. a. affektive Störungen im Vordergrund,

insbesondere im Sinne einer läppischen Grundstimmung, evtl. verbunden mit formalen Denkstörungen, Sprach- und Antriebsstörungen sowie unangepasstem Sozialverhalten. Ferner finden sich eine Erkrankungsform mit *undifferenzierter Symptomatik* und ein *Residualtyp*. Letzterer tritt meist im späteren Verlauf der Erkrankung auf und zeichnet sich durch eine Persönlichkeitsveränderung im Sinne von Antriebsmangel, Affektarmut und sozialen Rückzugstendenzen aus.

Entscheidend ist hier, dass es sich bei den verschiedenen diagnostischen Subtypen grundsätzlich nicht um eigene Krankheitsentitäten handelt, sondern lediglich um syndromatische Ausprägungen, die oft nicht scharf voneinander abzugrenzen sind und im Verlauf der Erkrankung ineinander übergehen können. Ist das Zeitkriterium für die Diagnosestellung einer schizophrenen Erkrankung nicht erfüllt (kontinuierliches Fortbestehen akut-psychotischer Symptomatik für mindestens sechs Monate nach DSM-IV, für einen Monat nach ICD-10), so wird im Rahmen beider Klassifikationssysteme die Diagnose einer vorübergehenden psychotischen Erkrankung gestellt. Das DSM-IV unterscheidet hier zwischen einer *schizophreniformen Störung* bei Vorliegen von psychotischer Symptomatik zwischen einem und sechs Monaten und einer *kurzen psychotischen Störung* bei Andauern des Symptombildes für bis zu 30 Tage. Die ICD-10 differenziert – je nach klinischem Bild – zwischen *akut polymorph psychotischen Störungen* und der *akuten schizophreniformen psychotischen Störung*. Beim Vorliegen ausgeprägter affektiver Symptome im Rahmen einer psychotischen Erkrankung ist die Diagnose einer *schizoaffektiven Störung* möglich. Der Zusammenhang zwischen Klassifikation und Ätiologie/Therapie der Erkrankung ist bei dieser Art der Definition von Subgruppen allerdings weitgehend unklar.

Ein weiterer Ansatz zur Klassifikation schizophrener Erkrankungen betrifft die Unterscheidung zwischen einem *Defizit-* und einem *Non-Defizit-Typ* (Carpenter, Heinrichs & Wagman, 1988) bzw. von ***Typ-I- vs. Typ-II-Schizophrenie*** (nach Crow, 1985). Diese dichotome Unterteilung hängt eng mit der Unterscheidung von Positiv- und Negativsymptomatik zusammen, wobei sich Typ-I-Schizophrenie (Non-Defizit-Typ) durch das Vorherrschen von Positivsymptomatik, Typ-II-Schizophrenie (Defizit-Typ) hingegen durch das Vorherrschen von Negativsymptomatik auszeichnet. Es gibt einige Hinweise darauf, dass der Defizit-Typ der Erkrankung mit besonders ausgeprägten funktionellen

Beeinträchtigungen im Bereich des Frontalcortex einhergeht (Buchanan et al., 1994; Heckers et al., 1999; Lahti et al., 2001; Vaiva, Cottencin et al., 2002). Dieser Art der Klassifikation scheint somit ein neurophysiologisches Korrelat zugrunde zu liegen, was Implikationen für Prognose und Therapie der Erkrankung haben könnte. Allerdings besteht bei dieser Unterteilung auch die Schwierigkeit, dass bei einzelnen Patienten unter Umständen keine klare Zuordnung zu einem der beiden Krankheitstypen möglich ist, was dazu führt, dass diese Klassifikation nicht bei jedem Patienten sinnvoll anwendbar ist.

1.1.3 Zur Ätiologie und Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen

Obwohl die genauen Krankheitsursachen nach wie vor nicht vollständig bekannt sind, ist hinsichtlich der Ätiologie schizophrener Erkrankungen von einer multifaktoriellen Genese auszugehen, bei der eine genetisch bedingte Vulnerabilität und biologische Noxen sowie psychosoziale Belastungsfaktoren interagieren und schließlich zur Entwicklung einer Schizophrenie führen (*Vulnerabilitäts-Stress-Modell*). Im Folgenden soll nur auf einige, für die vorliegende Arbeit besonders relevante Aspekte eingegangen werden, die insbesondere biologische Risiko- und Belastungsfaktoren sowie grundlegende Konzepte pathophysiologischer Veränderungen im Gehirn schizophrener Patienten betreffen.

Eine **genetische Grundlage** der Erkrankung gilt inzwischen durch die Ergebnisse aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien als gut belegt (Kendler & Diehl, 1993; Möller et al., 2001). So liegt das Erkrankungsrisiko in betroffenen Familien deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung und nimmt mit steigendem Verwandtschaftsgrad zu einem erkrankten Individuum zu (Gottesman, McGuffin & Farmer, 1987). Außerdem zeigen Ergebnisse aus Zwillingsstudien, dass das Erkrankungsrisiko bei eineiigen Zwillingen mit einer Konkordanzrate von bis zu 50% wesentlich höher ist als bei zweieiigen Zwillingen, die eine Konkordanzrate von lediglich 15% aufweisen (Möller et al., 2001). Adoptionsstudien zeigen ebenso, dass die Prävalenz schizophrener Erkrankungen

unter adoptierten Kindern schizophrener Eltern im Vergleich zu adoptierten Kindern gesunder leiblicher Eltern signifikant erhöht ist. Für das Erkrankungsrisiko von Kindern schizophrener Eltern scheint es dabei unerheblich, ob diese in ihrer Ursprungsfamilie verbleiben oder in gesunden Adoptivfamilien aufwachsen, was darauf hinweist, dass die Sozialisation durch einen schizophrenen Elternteil keinen wesentlichen nicht-genetischen Beitrag zur Krankheitsentstehung liefert (Kendler & Diehl, 1993; Kety et al., 1994; siehe auch Maier et al., 1999).

Obwohl bereits verschiedene Risikogene für schizophrene Erkrankungen identifiziert wurden, ist die Befundlage diesbezüglich immer noch uneinheitlich, so dass von einem genetisch komplexen, polygenen Erbgang auszugehen ist (für entsprechende Übersichtsarbeiten siehe Harrison & Owen, 2003; Maier et al., 1999; Tamminga & Holcomb, 2005). Auf der anderen Seite zeigt die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge aber auch, dass eine genetische Disposition alleine nicht determinierend für die Entwicklung einer Schizophrenie ist, sondern lediglich einen von mehreren verursachenden Faktoren darstellt. Zusammenfassend ist im Sinne des Vulnerabilitäts-Stress-Modells davon auszugehen, dass neben einer entsprechenden genetischen Disposition andere nicht-familiäre Belastungs- und Risikofaktoren hinzukommen müssen, damit es schließlich zur Entwicklung einer Schizophrenie kommen kann.

Obwohl die Ätiopathogenese der Schizophrenie in weiten Teilen nach wie vor ungeklärt ist, weist ein Großteil der Befunde darauf hin, dass **Veränderungen in verschiedenen Neurotransmittersystemen** an den pathophysiologischen Prozessen beteiligt sind, die schließlich zur Ausbildung schizophrener Symptomatik führen. Hierbei spielen insbesondere das dopaminerge System und die von S. H. Snyder (1976) entwickelte *Dopaminhypothese der Schizophrenie* eine zentrale Rolle. Die Annahme, dass Dopamin eine Schlüsselrolle bei der Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen spielt, ging dabei vor allem auf zwei Beobachtungen zurück: Zum einen können Dopamin-Antagonisten die Ausprägung psychotischer Symptome verringern (s. u.), zum anderen kann die Gabe hoher Mengen an Amphetamin (welches eine erhöhte Dopaminfreisetzung im Gehirn bewirkt) bei Kontrollprobanden schizophrenie-ähnliche Psychosen auslösen und bei schizophrenen Patienten zu einer Verstärkung der Symptomatik

führen (für Übersichtsarbeiten siehe Angrist & Van Kammen, 1984; Lieberman, Kane & Alvir, 1987).

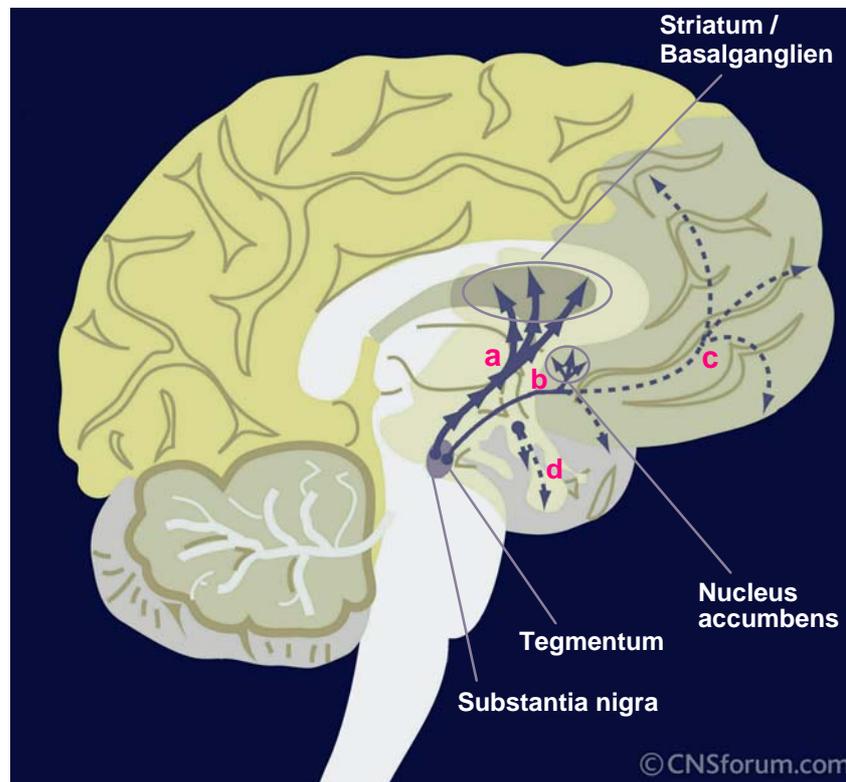


Abbildung 1: Dopaminerge Pfade im menschlichen Gehirn.

(a) Nigrostriatales, (b) mesolimbisches, (c) mesocortikales und (d) tubero-
infundibuläres Dopaminsystem (modifiziert nach:

http://www.cnsforum.com/content/pictures/imagebank/hirespng/Neuro_path_DA_SCH.png*).*

Die dopaminergen Projektionen im menschlichen Gehirn werden in unterschiedliche Pfade unterteilt, die in Abbildung 1 schematisch dargestellt sind (vgl. z. B. Kandel, 1991; Schandry, 2006). Der *nigrostriatale dopaminerge Pfad* (Pfad a in Abb. 1) projiziert von der Substantia nigra zum dorsalen Striatum und ist an der Auswahl von Verhaltensprogrammen sowie an Prozessen der

sensomotorischen Koordination und Bewegungsinitiierung beteiligt. Der *mesolimbische Pfad* (b) umfasst Projektionen von der Area tegmentalis ventralis (ATV) zu Strukturen des limbischen Systems und der Basalganglien, insbesondere dem ventralen Striatum, Hippocampus und der Amygdala. Der *mesocortikale Pfad* (c) projiziert von der ATV zu kortikalen Regionen, insbesondere orbitofrontalen, medial präfrontalen und cingulären Cortices sowie zum dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC). Da zwischen den beiden zuletzt genannten dopaminergen Pfaden überlappende Projektionen bestehen, werden sie auch als *meso-cortico-limbisches Dopaminsystem* bezeichnet, wobei dieses mit der Regulation von Motivation, Aufmerksamkeit und Belohnungsprozessen in Verbindung gebracht wird. Interessanterweise scheinen das mesocortikale und das mesolimbische Dopaminsystem funktionell weitgehend gegenläufig geschaltet zu sein, was reziproke Interaktionen zwischen beiden Pfaden begünstigt. Als vierte dopaminerge Bahn ist abschließend der *tubero-infundibuläre Pfad* zu nennen (d), der an der Regulation der Prolaktinausschüttung aus der Hirnanhangsdrüse beteiligt ist und z. B. für das Zustandekommen einiger Nebenwirkungen antipsychotisch wirksamer Substanzen von Bedeutung ist (s. u.).

In ihrer inzwischen von Davis, Kahn, Ko und Davidson (1991) modifizierte Fassung geht die Dopaminhypothese der Schizophrenie davon aus, dass exzessive Neurotransmission im Bereich des mesolimbischen Dopaminsystems (dopaminerge Hyperaktivität) die Ursache für schizophrene Positivsymptomatik darstellt, während verringerte Transmission im Bereich des mesocortikalen Pfades (dopaminerge Hypoaktivität) negativen Symptomen und kognitiven Störungen zugrunde liegt. Dabei wird ein kausaler Zusammenhang zwischen beiden Auffälligkeiten diskutiert, da verringerte dopaminerge Aktivität im Bereich des Präfrontalcortex zu einer erhöhten Transmission in mesolimbischen Neuronen führen könnte (Davis et al., 1991; siehe auch Meyer-Lindenberg et al., 2002; Pycock, Kerwin & Carter, 1980). Empirische Belege für diese Theorie stammen u. a. aus Untersuchungen, die bei Patienten mit Psychosen eine gesteigerte Dopaminsynthese und eine erhöhte Dopaminfreisetzung im Bereich des Striatums zeigen konnten (für einen Überblick über entsprechende Befunde siehe Abi-Dargham & Laruelle, 2005). Dabei war eine erhöhte Stimulation der D2-Rezeptoren durch Dopamin mit dem Auftreten oder der Verschlechterung

positiver Symptome verbunden. Außerdem zeigte sich, dass im Striatum schizophrener Patienten ein größerer Anteil der D2-Rezeptoren durch Dopamin besetzt ist als in gesunden Kontrollpopulationen, und zwar ohne jede pharmakologische Intervention. Hinsichtlich der Rolle des Präfrontalcortex (PFC) im Rahmen der Dopaminhypothese konnten postmortem-Untersuchungen eine verringerte dopaminerge Innervation des DLPFC schizophrener Patienten bestätigen. Außerdem gibt es indirekte Hinweise darauf, dass ein Defizit der präfrontalen Dopaminfunktion tatsächlich zum Zustandekommen negativer und kognitiver Symptome beiträgt (vgl. Abi-Dargham & Laruelle, 2005). Zu solchen Befunden gehört zum Beispiel die beobachtete Korrelation zwischen einer niedrigen Konzentration von Homovanillinsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit (ein Maß für geringe Dopaminaktivität im PFC) und schlechten Arbeitsgedächtnisleistungen schizophrener Patienten. Insgesamt stimmt die derzeitige Befundlage mit der Hypothese überein, dass bei Schizophrenien ein Überschuss an subcortikaler Dopaminaktivität an D2-Rezeptoren vorliegt, der mit psychotischer Positivsymptomatik einhergeht und von einem präfrontalen dopaminergen Defizit an D1-Rezeptoren begleitet wird, welches wiederum kognitiven Auffälligkeiten und negativen Symptomen zugrunde liegt. Obwohl inzwischen auch andere Neurotransmitter (z. B. Glutamat) im Zusammenhang mit Entstehung und Verlauf schizophrener Erkrankungen diskutiert werden (Coyle, 1996; Tamminga, 1998), bleibt die Bedeutung des Dopaminsystems für die Pathophysiologie der Erkrankung nach wie vor unbestritten (z. B. Abi-Dargham, 2004).

Ein weiteres Konzept (Weinberger, 1987) geht davon aus, dass schizophrene Erkrankungen als **neuronale Entwicklungsstörung** zu verstehen sind (siehe auch Beckmann, Jakob & Senitz, 2006; Jakob & Beckmann, 1986, 1989). Kernstück dieser Theorie ist die Annahme, dass der primäre pathologische Prozess während der Hirnentwicklung stattfindet, und dass cerebrale Veränderungen der Entwicklung einer Schizophrenie zugrunde liegen. Genauer sollen bereits während der pränatalen Reifung bestimmte Arten cerebraler Entwicklungsstörungen auftreten, die nachfolgend die vollständige Ausbildung spezifischer Hirnareale verhindern. Zum Ausbruch der Erkrankung kommt es dann, wenn im frühen Erwachsenenalter der Reifungsprozess dieser Strukturen abgeschlossen ist und

Funktionsdefizite deutlich werden, durch die das erkrankte Individuum die Fähigkeit verliert, adäquat auf Anforderungen der Umwelt zu reagieren. Weinberger (1987) geht somit, ähnlich wie das bereits genannte Vulnerabilitäts-Stress-Modell, von einem Zusammenspiel biologischer und psychosozialer Faktoren aus, die in ihrer Interaktion zur Entstehung einer schizophrenen Erkrankung beitragen. Tatsächlich gibt es eine Vielzahl von Befunden aus strukturell (Computer-Tomographie [CT], Magnet-Resonanz-Tomographie [MRT]) und funktionell bildgebenden Untersuchungen (Positronen-Emissions-Tomographie [PET], Single Photon Emission Computed Tomography [SPECT], funktionelle MRT [fMRT]), die auf cerebrale Veränderungen und Funktionsstörungen bei schizophrenen Patienten hinweisen.

Neben dem häufig replizierten Befund einer Vergrößerung der (v. a. lateralen) Ventrikel wurden wiederholt weitere **strukturelle Auffälligkeiten** im Gehirn schizophrener Patienten, insbesondere im Sinne einer Volumenreduktion temporaler und frontaler Cortexareale, berichtet. Auch subcortikale Strukturen (Thalamus, Basalganglien etc.) scheinen von solchen strukturellen Veränderungen betroffen zu sein (für ausführliche Übersichtsarbeiten siehe z. B. Henn & Braus, 1999; McCarley et al., 1999; Shenton, Dickey, Frumin & McCarley, 2001). Darüber hinaus werden Auffälligkeiten im Bereich der normalen Hirnasymmetrie und eine gestörte Konnektivität verschiedener Hirnregionen als strukturelle Korrelate schizophrener Erkrankungen diskutiert (vgl. Pearlson & Marsh, 1999).

Funktionell bildgebende Untersuchungen (PET, SPECT, fMRT), die durch die Darstellung des cerebralen Blutflusses bzw. metabolischer Veränderungen die Untersuchung von Aspekten der Hirnfunktionsfähigkeit ermöglichen, bestätigen cerebrale Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten. Einer der Hauptbefunde betrifft in diesem Zusammenhang den Frontalcortex, der sowohl unter Ruhebedingungen (Buchsbaum et al., 1982; Farkas et al., 1984) als auch bei cerebralen Aktivierungsmessungen unter neuropsychologischen Stimulationsbedingungen (s. u.) wiederholt Zeichen verringerter Aktivität aufwies (*Hypofrontalität*). Cerebrale Hypofrontalität ist einer der am häufigsten diskutierten Befunde in der Schizophrenieforschung und insofern besonders interessant, als er mit verschiedenen Aspekten der Symptomatologie, des Verlaufs und der Prognose der Erkrankung in Zusammenhang gebracht wurde. Auf

Befunde zum Frontalhirn bei Schizophrenien soll im folgenden Abschnitt daher detailliert eingegangen werden, wobei der Fokus fast ausschließlich auf funktionellen Aspekten liegt, da diese sich in umfassenden Übersichtsarbeiten (z. B. Davidson & Heinrichs, 2003) als prävalenteste Befunde im Bereich bildgebender Untersuchungen erwiesen haben.

1.2 Frontalhirnfunktion bei Schizophrenien

1.2.1 Hypofrontalität – Begriffsklärung und Grundbefunde

Schizophrene Patienten weisen eine Vielzahl neurophysiologischer Auffälligkeiten auf, wobei einer der konsistentesten Befunde eine Funktionsminderung frontaler Hirnareale betrifft (Hypofrontalität). Erstmals beschrieben von Ingvar and Franzén (1974) konnte dieser Befund seither in zahlreichen funktionellen Bildgebungsstudien repliziert werden (z. B. Buchsbaum et al., 1984; Buchsbaum et al., 1982; Volz et al., 1999; vgl. Weinberger & Berman, 1996). Während Ingvar und Franzén unter dem Phänomen der Hypofrontalität noch eine relative Minderdurchblutung des Vorderhirns verstanden (Reduktion des regionalen cerebralen Blutflusses [rCBF] in frontalen im Vergleich zu posterioren Hirnregionen), wurde dieser Begriff im Laufe der Zeit auf verschiedene verwandte Beobachtungen ausgedehnt. So bezeichnet er in neueren Studien häufig eine absolute Reduktion des aufgabenbezogenen frontalen Blutflusses oder, im Zusammenhang mit fMRT-Untersuchungen, eine verringerte Signalstärke in frontalen Arealen, die eher auf die Oxygenierung des Blutes als auf den Blutfluss an sich zurückzuführen ist.

Ein Überblick über die entsprechende Literatur zeigt, dass sich das Phänomen der Hypofrontalität vor allem in zwei Bereichen des Frontalcortex schizophrener Patienten manifestiert. Dabei handelt es sich neben dem dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC: Barch, Carter et al., 2001; Glahn et al., 2005;

MacDonald & Carter, 2003; Rodriguez-Sanchez et al., 2005; Rubia, Russell, Bullmore et al., 2001; Snitz et al., 2005; Spence, Hirsch, Brooks & Grasby, 1998; Weinberger, Berman & Illowsky, 1988) insbesondere um das anteriore Cingulum. So ließ sich ein verminderter Metabolismus im Bereich des anterioren Cingulums mit Hilfe verschiedener bildgebender Verfahren sowohl unter Ruhebedingungen (Tamminga et al., 1992) als auch während der Durchführung neuropsychologischer Aufgaben feststellen, die exekutive Funktionen (Andreasen et al., 1992; Carter, Mintun, Nichols & Cohen, 1997; Dolan et al., 1995; Kawasaki et al., 1993; Rubia, Russell, Bullmore et al., 2001; Snitz et al., 2005; Yücel et al., 2002), Aufmerksamkeitsleistungen (Siegel et al., 1993; Volz et al., 1999) und Gedächtnisleistungen (Ganguli et al., 1997) beanspruchen. Auch Untersuchungen zur Fehlerverarbeitung bzw. zur Konfliktüberwachung, bekannten Funktionen des anterioren Cingulums, weisen auf eine verringerte Aktivierung dieser Hirnregion bei Patienten mit Schizophrenien hin (Carter, MacDonald, Ross & Stenger, 2001; Kerns et al., 2005).

Die Befunde zur Hypofrontalität werden auch durch die Ergebnisse neuropsychologischer Untersuchungen gestützt, die für die spezifischen Bereiche der exekutiven Kontrolle (Abbruzzese, Ferri & Scarone, 1997; Everett, Lavoie, Gagnon & Gosselin, 2001; Riley et al., 2000; Rodriguez-Sanchez et al., 2005), der Aufmerksamkeit (Cornblatt & Keilp, 1994) und des Gedächtnisses (Fleming et al., 1997; Hazlett et al., 2000; Riley et al., 2000) deutlich schlechtere Leistungen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen feststellen konnten. Da diese kognitiven Funktionsbereiche eng mit der Funktion (prä-) frontaler kortikaler Areale zusammenhängen (für einen ausführlichen Übersichtsartikel zur Neuroanatomie kognitiver Funktionen siehe Cabeza & Nyberg, 2000), deuten sich somit erneut funktionelle Beeinträchtigungen in diesem Bereich des Gehirns schizophrener Patienten an.

Obwohl die ersten Befunde zur Hypofrontalität aus Untersuchungen zum Ruhestoffwechsel stammen, mehren sich in den letzten Jahren die Hinweise darauf, dass es sich hierbei um ein eher funktionelles Defizit handeln könnte, das unter Ruhebedingungen zumindest weniger stark ausgeprägt und somit schwerer nachweisbar ist (Davidson & Heinrichs, 2003; Higashima et al., 2000; Parellada et al., 1998). Carter et al. (1998) gehen sogar davon aus, dass nicht nur die

Unterscheidung zwischen Ruhe- und Aktivierungsbedingungen von Bedeutung ist, sondern dass ganz bestimmte funktionelle Anforderungen an präfrontale Regionen gestellt werden müssen, um Hypofrontalität reliabel messen zu können. In einer funktionellen PET-Studie verwendeten sie ein klassisches Arbeitsgedächtnis-Paradigma und konnten zeigen, dass der Anstieg des rCBF bei erhöhter Aufgabenschwierigkeit im DLPFC schizophrener Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant reduziert war. Leistungsunterschiede waren hier nur bei hohen Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis feststellbar. Auch Manoach (2003) betont in einem entsprechenden Übersichtsartikel, dass die genaue Ausprägung der gemessenen präfrontalen Funktionsstörung bei Schizophrenien von vielen methodischen Aspekten, unter anderem den spezifischen Aufgabenanforderungen, abhängt.

Inzwischen ist zudem klar, dass Hypofrontalität nicht pathognomonisch für Schizophrenien ist, sondern auch im Zusammenhang mit anderen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen wie z. B. Alzheimer-Demenz oder Depressionen auftreten kann (z. B. Galynker et al., 1998; Galynker et al., 2000). Auch scheint es Subgruppen schizophrener Patienten zu geben, die stärker als andere von frontalen Funktionsstörungen betroffen sind (vgl. Davidson & Heinrichs, 2003; Ehlis, Zielasek, Herrmann, Ringel, Jacob, Wagener et al., 2005). So scheinen insbesondere Patienten mit prominenter Negativsymptomatik ausgeprägte Hinweise auf cerebrale Hypofrontalität zu zeigen (Andreasen et al., 1992; Gerez & Tello, 1995; Schröder et al., 1996; Vaiva, Cottencin et al., 2002). Weiterhin muss betont werden, dass, obwohl der Befund der Hypofrontalität einige Jahre lang fast axiomatischen Status im Bereich der Schizophrenieforschung besaß und zunächst in einer Vielzahl der Untersuchungen repliziert werden konnte (vgl. Bullmore et al., 1999; Weinberger & Berman, 1996), im Laufe der Zeit auch immer wieder negative Befunde veröffentlicht wurden (z. B. Assaf et al., 2006; Manoach et al., 1999; Ramsey et al., 2002). Auch bleibt nach wie vor unklar, inwieweit dieses Phänomen dem Einfluss konfundierender Faktoren unterliegt. Untersuchungen zur Hypofrontalität bei ersterkrankten und zum Teil antipsychotika-naiven Patienten konnten zwar den Einwand entkräften, dass frontale Funktionsdefizite lediglich als Folge von Medikationseffekten bzw. chronischer Krankheit auftreten (Andreasen et al., 1997; Andreasen et al., 1992; Biver et al., 1995; Buchsbaum et

al., 1992; Buchsbaum & Hazlett, 1998; Häger et al., 1998; Hazlett et al., 2000; Riehemann et al., 2001; Snitz et al., 2005; Volz et al., 1997; Volz et al., 1999), es stellt sich aber dennoch die Frage, ob es sich bei frontalen Funktionsstörungen eher um einen State- oder einen Traitfaktor handelt, und welche krankheitsimmanenten oder externen Faktoren gegebenenfalls Einfluss auf entsprechende Maße haben könnten. Auf solche Fragen und die Bedeutung der Hypofrontalität in der aktuellen Schizophrenieforschung soll in den folgenden Abschnitten näher eingegangen werden.

1.2.2 Hypofrontalität als State- oder Traitmerkmal schizophrener Erkrankungen – Handelt es sich um einen Vulnerabilitätsmarker?

Erkwoh et al. (1999) gingen der Frage nach, ob eine verringerte Funktion frontaler Hirnareale ein temporäres Defizit im Sinne eines **Statemerkmals** darstellt, das während akuter Krankheitsphasen auftritt und mit der psychotischen Symptomatik in Phasen der Remission wieder abklingt, oder ob es sich tatsächlich um ein überdauerndes **Traitmerkmal** evtl. sogar im Sinne eines Vulnerabilitätsmarkers handeln könnte. Sie untersuchten zu diesem Zweck schizophrene Patienten zunächst in einem akut-psychotischen Zustand und erneut nach klinischer Stabilisierung der Symptomatik und fanden, dass sich bei akut erkrankten Patienten sowohl Hypofrontalität als auch *Hypotemporalität* (eine verringerte Aktivierung im Bereich des Temporalcortex) im Ruhe-SPECT zeigten. Letztere Auffälligkeit war dabei nach Remission der Krankheitsepisode überhaupt nicht mehr nachweisbar, während der Befund der Hypofrontalität nur noch in zwei von vier Hirnregionen auftrat. Die Autoren interpretieren die gemessenen Funktionsminderungen frontaler und temporaler Hirnstrukturen daher im Sinne von temporären Auffälligkeiten, die von der akuten Erkrankung zumindest erschwert werden. Dies stimmt mit den Befunden einer ähnlichen Untersuchung von Spence et al. (1998) überein, die ebenfalls eine Normalisierung verringerter präfrontaler Aktivierung mit Abklingen der akut-psychotischen Symptomatik feststellen konnten.

Fu et al. (2005) untersuchten akut psychotische schizophrene Patienten, remittierte Patienten und gesunde Kontrollpersonen mittels fMRT während der Durchführung einer phonologischen Wortflüssigkeitsaufgabe (Verbal Fluency Test [VFT]), deren Schwierigkeitsgrad durch die jeweils geforderten Anfangsbuchstaben der zu bildenden Wörter variiert wurde. Unabhängig vom psychotischen Zustand und den spezifischen Aufgabenanforderungen zeigten schizophrene Patienten beider Gruppen hier u. a. eine verringerte Aktivierung im Bereich des inferior frontalen Cortex (IFC) und anterioren cingulären Cortex (ACC) bilateral sowie im rechten mittleren Frontalgyrus (MFG). Diese Aktivierungsminderung war – im Unterschied zu o. g. Befunden – bei remittierten Patienten deutlicher ausgeprägt als in der akut erkrankten Gruppe, obwohl beide Patientengruppen sich hinsichtlich der Erkrankungsdauer und der Ausprägung negativer Symptome nicht voneinander unterschieden. Außerdem führten steigende Aufgabenanforderungen nur in der remittierten Patientengruppe zu keiner signifikanten Mehraktivierung im Bereich frontaler Hirnstrukturen, während sowohl gesunde Kontrollprobanden als auch akut psychotische Patienten einen Aktivierungsanstieg im Bereich des ACC und MFG zeigten. Diese Befunde weisen erneut darauf hin, dass schizophrene Erkrankungen mit funktionellen Beeinträchtigungen im Bereich des (Prä-) Frontalcortex einhergehen, deren Manifestation aber vom Schweregrad der psychotischen Symptomatik und der Aufgabenschwierigkeit abhängt. Sie widersprechen den o. g. Ergebnissen von Erkwoh et al. (1999) insofern, als dieses funktionelle Defizit bei remittierten Patienten sogar deutlicher ausgeprägt war als bei akut psychotischen Patienten, unterstreichen aber erneut die Zustandsabhängigkeit und fehlende Invarianz des Phänomens der Hypofrontalität.

Penadés et al. (2002) gingen spezifischer der Frage nach, ob Hypofrontalität durch neuropsychologische Rehabilitationsmaßnahmen modifizierbar ist, und kamen zu dem Schluss, dass dies in begrenztem Maße tatsächlich zutrifft: Nach neuropsychologischer Rehabilitation (24 Gruppentherapie-Stunden im Verlauf von zwölf Wochen) zeigten schizophrene Patienten Verbesserungen in kognitiven Tests, insbesondere hinsichtlich exekutiver Funktionen, und einen aufgabenspezifischen Anstieg präfrontaler Aktivierungsmaße während der Durchführung des „Tower of London“ Tests. Obwohl diese Befunde durch das

Fehlen einer klinischen Kontrollgruppe, bei der keine Rehabilitationsmaßnahmen durchgeführt wurden, nur sehr eingeschränkt interpretierbar sind, weisen sie erneut darauf hin, dass frontale Defizite nicht als unveränderbare „Traits“ schizophrener Erkrankungen anzusehen sind, sondern ein dynamisches Phänomen darstellen, das krankheits- und/oder interventionsbedingten Einflüssen unterliegt.

Molina et al. (2005) gingen über die einfache „State-Trait-Fragestellung“ hinaus, indem sie ersterkrankte Psychosepatienten mittels PET während der Durchführung eines Continuous Performance Tests (CPT) untersuchten und dabei Patienten, die innerhalb der folgenden zwei Jahre eine Schizophrenie nach DSM-IV entwickelten, von solchen unterschieden, bei denen dies nicht der Fall war. Die Patienten, die tatsächlich im Anschluss an die psychotische Episode mit einer schizophrenen Erkrankung diagnostiziert wurden, wiesen eine signifikante Minderaktivierung im Bereich des DLPFC im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, aber auch im Vergleich zu der Patientengruppe auf, bei der eine solche Diagnosestellung nicht erfolgte. In einem ähnlichen, erweiterten Ansatz untersuchten Morey et al. (2005) drei klinische Gruppen und eine gesunde Kontrollgruppe mittels fMRT, wobei sie zwischen einer Hochrisikogruppe mit Prodromalsymptomen einer Schizophrenie, erst kurzzeitig erkrankten und chronisch kranken schizophrenen Patienten unterschieden. Bei der Durchführung eines visuellen CPTs zeigte sich, dass sowohl die Hochrisikogruppe als auch die beiden übrigen klinischen Gruppen eine signifikant verringerte differenzielle Aktivierung nach aufgabenrelevanten vs. -irrelevanten Stimuli in frontalen Hirnregionen (ACC und lateraler PFC) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufwiesen. Eine Trendanalyse ergab außerdem in allen präfrontalen Regionen einen signifikanten Unterschied im Ausmaß der Aktivierung nach Zielreizen über die vier Gruppen hinweg, wobei sich eine Abnahme der Aktivierung mit dem Fortschreiten der Erkrankung zeigte. Diese Befunde weisen darauf hin, dass eine gewisse (prä-) frontale Funktionsstörung bereits bei Individuen mit schizophrener Prodromalsymptomatik, also vor dem endgültigen Ausbruch der Erkrankung, nachweisbar ist. Der abnehmende Trend der Aktivierung in fronto-striatalen Hirnregionen über die vier Versuchsgruppen hinweg deutet außerdem an, dass es

sich diesbezüglich um einen neuroprogressiven Prozess handeln könnte.¹ Die Autoren selbst folgern aus den Ergebnissen, dass es sich bei frontalen Funktionsstörungen um einen **Vulnerabilitätsmarker** handelt, der hilfreich beim Einschätzen des Risikos für die Entwicklung einer psychotischen Erkrankung bei Hochrisiko-Individuen sein könnte.

Die bisher beschriebenen Studien bieten schon einige Hinweise auf potentielle Vulnerabilitätsmarker, die Anhaltspunkte für ein eventuelles Erkrankungsrisiko geben könnten. **Risikoforschung** im engeren Sinne erfolgt jedoch durch die Untersuchung erkrankter Personen und deren gesunder naher Angehöriger, zumeist Geschwister oder Kinder, sowie unabhängiger gesunder Kontrollprobanden. Verwandte ersten Grades teilen etwa die Hälfte ihres Erbmaterials mit ihren erkrankten Eltern oder Geschwistern. Daher ist zu erwarten, dass nicht-erkrankte Angehörige z. B. schizophrener Patienten endophänotypische Marker einer genetischen Prädisposition für die Erkrankung häufiger aufweisen als völlig unabhängige Probanden. In entsprechenden Untersuchungen zeigte sich, dass phänotypisch gesunde Kinder und Geschwister schizophrener Patienten neuropsychologische Defizite sowie strukturelle und funktionelle cerebrale Auffälligkeiten mit ihren erkrankten Angehörigen teilen, und zwar insbesondere in Hinblick auf präfrontale Strukturen und Funktionen.

So untersuchten z. B. Klemm, Schmidt, Knappe und Blanz (2006) Geschwister und Kinder schizophrener Patienten sowie unabhängige Kontrollprobanden mit Hilfe verschiedener neuropsychologischer Testverfahren. Nicht-erkrankte Angehörige ersten Grades zeigten hier gewisse Beeinträchtigungen in allen Aufgaben, wobei insbesondere eine signifikante Verlangsamung in Tests selektiver und fokussierter Aufmerksamkeit sowie kognitiver Flexibilität feststellbar war. In ähnlicher Weise wurden in einer Vielzahl weiterer Untersuchungen Auffälligkeiten bei nicht-erkrankten Angehörigen schizophrener Patienten gefunden, die

¹ Zur Minimierung methodenimmanenter Konfundierungen zwischen den Versuchsgruppen wurde in dieser Untersuchung eine spezielle Kontrollgruppe für die chronisch erkrankten Patienten herangezogen, um den methodenbedingten Altersunterschied dieser Patientengruppe im Vergleich zu den übrigen beiden Gruppen zu kontrollieren. Hinsichtlich der Medikation bestanden allerdings Unterschiede, die bei der Interpretation der Befunde nicht außer Acht gelassen werden sollten: Während nur zwei von zehn Patienten der Hochrisikogruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung antipsychotisch mediziert waren, bekamen fast alle Patienten der beiden übrigen Gruppen (atypische) Antipsychotika.

insbesondere die Bereiche der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der exekutiven Kontrolle betrafen (z. B. Cornblatt & Keilp, 1994; Faraone et al., 1995; Ma et al., 2007; Maier, Franke, Hain, Kopp & Rist, 1992), Prozesse also, die eng mit der Funktion des Frontalcortex assoziiert sind. Darüber hinaus fanden Faraone et al. (2000), dass Angehörige schizophrener Patienten ausgeprägtere neuropsychologische Beeinträchtigungen aufwiesen, wenn diese nicht einen, sondern zwei erkrankte Verwandte ersten Grades hatten. Dieser Befund spricht dafür, dass die bei schizophrenen Patienten und deren Angehörigen gefundenen neuropsychologischen Beeinträchtigungen durch ein Set von Genen verursacht werden, das auch mit einer erhöhten Prädisposition für die Erkrankung verbunden ist. Sie scheinen somit einen Indikator der genetischen Vulnerabilität für die Entwicklung einer Schizophrenie darzustellen und ein erhöhtes Erkrankungsrisiko anzuzeigen. Faraone et al. (2000) gehen von einer „graded genetic predisposition“ aus, wobei die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Schizophrenie mit dem Grad der Prädisposition (der Anzahl an „Krankheitsgenen“) steigt.

Hinsichtlich neurophysiologischer Auffälligkeiten hat sich eine verringerte Amplitude der P300, einer mit Aufmerksamkeitsprozessen assoziierten endogenen Komponente des ereigniskorrelierten Potentials (EKP) in EEG-Untersuchungen, bei schizophrenen Patienten als besonders robuster Befund erwiesen (für einen Überblick siehe z. B. Braff, 1993). Dabei fielen insbesondere selektive Defizite frontaler, links temporaler und rechts parietaler Subkomponenten der P300 auf, die im Rahmen von Longitudinalstudien relativ stabil und unabhängig von Veränderungen in der klinischen Symptomatik auftraten (Turetsky, Cannon & Gur, 2000; Turetsky, Colbath & Gur, 1998a, 1998b). Bei einer anschließenden Untersuchung der P300 bei schizophrenen Patienten, deren nicht-erkrankten Geschwistern und gesunden Kontrollprobanden mittels eines auditorischen Oddball-Paradigmas zeigte sich außerdem eine isolierte Reduktion der frontalen P300 bei nicht-erkrankten Geschwistern schizophrener Patienten. Insbesondere die frontale P300 wird daher als potentieller endophänotypischer Marker einer genetischen Vulnerabilität für schizophrene Erkrankungen diskutiert.

Sowohl die o. g. neuropsychologischen Befunde als auch die Ergebnisse neurophysiologischer Untersuchungsansätze weisen somit übereinstimmend darauf hin, dass funktionelle Korrelate präfrontaler Aktivierung bei schizophrenen

Patienten in ähnlicher Weise defizitär sind wie bei ihren phänotypisch nicht-erkrankten Angehörigen. Dies stimmt wiederum mit den Ergebnissen morphometrischer Untersuchungen überein, die strukturelle Auffälligkeiten im Bereich des Frontalhirns bei nicht-erkrankten Angehörigen schizophrener Patienten zeigen konnten, die mit denen der Patienten selbst vergleichbar waren (Cannon et al., 1998; Gogtay et al., 2003).

Zusammenfassend stellen metabolische und funktionelle Auffälligkeiten im Bereich (prä-) frontaler Hirnareale einen konsistenten Befund im Bereich der Schizophrenieforschung dar. Ein Großteil entsprechender Untersuchungen weist darauf hin, dass eine gewisse (prä-) frontale Funktionsstörung bereits vor dem Ausbruch der Erkrankung bzw. sogar bei phänotypisch gesunden Angehörigen schizophrener Patienten nachweisbar ist. Hypofrontalität scheint daher im Sinne eines Vulnerabilitätsmarkers zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko beizutragen, obwohl entsprechende neuropsychologische und neurophysiologische Maße nicht unbeeinflusst vom jeweiligen Krankheitsstadium und den genauen Situationsanforderungen sind. Mit schizophrenen Erkrankungen assoziierte präfrontale Funktionsdefizite weisen somit sowohl Trait- als auch State-Charakteristika auf und sind daher ein relevanter Ansatzpunkt für diagnostische, prognostische und therapeutische Fragestellungen. Der Zusammenhang zwischen der Frontalhirnfunktion schizophrener Patienten und antipsychotischer Medikation ist in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse und soll Gegenstand des folgenden Abschnitts sein.

1.2.3 Antipsychotische Medikation und ihr Einfluss auf frontale Hirnfunktionen/Hypofrontalität

(1) „Typische“ versus „atypische“ Antipsychotika

Eine Behandlung mit antipsychotisch wirksamen Medikamenten (*Antipsychotika; Neuroleptika*) hilft in vielen Fällen, den Verlauf einer

schizophrenen Erkrankung positiv zu beeinflussen. So lässt sich durch die regelmäßige Einnahme entsprechender Substanzen oftmals eine Linderung der psychotischen Symptomatik, aber auch eine Reduktion der Anzahl und Dauer von Rückfällen erzielen. Antipsychotika werden dabei in solche mit einem *typischen* und solche mit einem *atypischen* Wirkprofil unterteilt.

Typische Antipsychotika („First generation antipsychotics“, FGAs) werden seit Beginn der 50er Jahre des letzten Jahrhunderts zur Behandlung von Psychosen eingesetzt. Sie sind äußerst effektiv bei der Behandlung von Positivsymptomatik, haben aber weniger Einfluss auf negative Symptome und praktisch keinerlei positive Effekte auf kognitive Beeinträchtigungen (s. u.). Hinsichtlich ihres Wirkmechanismus herrscht breite Übereinstimmung, dass dieser hauptsächlich in einer Rezeptorblockade des dopaminergen D₂-Rezeptors, insbesondere im Bereich des Striatums, besteht. Die Einnahme typischer Antipsychotika ist oftmals mit zum Teil gravierenden Nebenwirkungen verbunden, die langfristig die Behandlungs-Compliance der Patienten erheblich beeinträchtigen. Zu solchen unerwünschten Begleiterscheinungen gehören insbesondere extrapyramidal-motorische Auffälligkeiten (*Extrapyramidal-symptomatik* [EPS]: Akathisie, Tremor, Akinesie, Rigidität; im weiteren Verlauf auch tardive Dyskinesie) sowie erhöhte Serum-Prolaktinspiegel (*Hyperprolaktinämie*). Beide Arten von Nebenwirkungen hängen direkt mit dem D₂-Rezeptor-Antagonismus entsprechender Substanzen zusammen, wobei EPS auf eine D₂-Rezeptorblockade im nigrostriatalen Dopaminsystem, Hyperprolaktinämie hingegen auf eine Rezeptorblockade im tubero-infundibulären Pfad zurückzuführen ist (vgl. hierzu Abb. 1).

Erst Jahrzehnte später kam es zur systematischen Entwicklung neuer antipsychotisch wirksamer Substanzen, so genannter **atypischer Antipsychotika** („Second generation antipsychotics“, SGAs: für Übersichtsarbeiten siehe Abi-Dargham & Laruelle, 2005; Dean & Scarr, 2004; Deutch et al., 1991; Duncan, Zorn & Lieberman, 1999; Remington, 2003), die sich in erster Linie durch eine deutlich geringere Inzidenz von extrapyramidalen Nebenwirkungen auszeichnen. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass sie effektiver bei der Behandlung negativer Symptome (vgl. Möller, 2000) und kognitiver Defizite (Velligan et al., 2003) sind (für Übersichtsarbeiten zu den

Effekten atypischer Antipsychotika auf Kognition siehe z. B. Harvey & Keefe, 2001; Meltzer & McGurk, 1999), wobei allerdings problematische Studiendesigns eine genaue Interpretation der Befunde erschweren (vgl. Kapur & Remington, 2001; Möller, 2000). Auch im Bereich der subjektiv empfundenen Lebensqualität scheint eine Behandlung mit atypischen Antipsychotika konventionellen Präparaten überlegen zu sein (Burton, 2006; Karow & Naber, 2002; Voruganti et al., 2000; Zhang et al., 2004), obwohl die Befundlage auch hier insgesamt noch uneinheitlich ist (Corrigan, Reinke, Landsberger, Charate & Toombs, 2003). Auf die angenommenen **Wirkmechanismen** atypischer Antipsychotika und diesbezügliche Unterschiede zwischen beiden Substanzklassen soll im folgenden Abschnitt näher eingegangen werden.

(2) Wirkmechanismen der Antipsychotika

Über Jahrzehnte hinweg war die Annahme allgemein akzeptiert, dass die antipsychotische Wirkung entsprechender Substanzen durch eine Blockade des dopaminergen D₂-Rezeptors vermittelt wird, nicht zuletzt deshalb, weil insbesondere die Antipsychotika der ersten Generation ohne Ausnahme starke D₂-Rezeptor-Antagonisten sind. Tatsächlich war diese Beobachtung eines der Argumente, die zur Entwicklung der Dopaminhypothese geführt haben, welche u. a. davon ausgeht, dass schizophrene Erkrankungen mit dopaminergem Hyperaktivität im Bereich des mesolimbischen Dopaminsystems einhergehen (s. o.). Zahlreiche Befunde stützen direkt oder indirekt die **D₂-Antagonismus-Hypothese**. So findet sich z. B. eine signifikante Korrelation zwischen der Bindung antipsychotischer Substanzen an den D₂-Rezeptor und deren klinischer Potenz (Creese, Burt & Snyder, 1976). In-vitro Untersuchungen konnten außerdem direkt eine selektive Blockade von Dopaminrezeptoren durch Antipsychotika zeigen (Seeman, Chau-Wong, Tedesco & Wong, 1975; Seeman, Lee, Chau-Wong & Wong, 1976).

Erst mit der Entwicklung der SGAs kamen Zweifel an der Allgemeingültigkeit dieser Hypothese auf, insbesondere deshalb, weil viele der neuen Substanzen eine deutlich geringere Affinität zum D₂-Rezeptor aufzuweisen schienen. Während klinisch effektive Dosen typischer Antipsychotika zu einer Rezeptorblockade von

ca. 60 bis 80% der D2-Rezeptoren im Striatum führen (z. B. Farde et al., 1992; Kapur et al., 1996; Kasper et al., 1998; Nordström et al., 1993), wiesen Bindungsstudien mit unterschiedlichen Radioliganden darauf hin, dass das prototypische Atypikum Clozapin bei klinisch effektiver Dosierung lediglich zwischen 0% und ca. 50% der D2-Rezeptoren besetzt (Kapur, Zipursky & Remington, 1999; Nordström et al., 1995; Pilowsky et al., 1996). Dieser Befund wurde als Hinweis darauf interpretiert, dass D2-Rezeptoren möglicherweise nicht der Hauptangriffspunkt atypischer Antipsychotika sind (z. B. Brunello, Masotto, Steardo, Markstein & Racagni, 1995), zumal im Folgenden ähnlich „geringe“ D2-Rezeptorblockaden auch für weitere atypische Substanzen berichtet wurden (vgl. Abi-Dargham & Laruelle, 2005). Obwohl diese Befunde im Nachhinein relativiert wurden², müssen SGAs doch zumindest über einen zusätzlichen Wirkmechanismus verfügen, der ihr atypisches Wirkprofil erklärt.

Atypische Antipsychotika stellen eine heterogene Gruppe von Substanzen mit sehr unterschiedlichen pharmakologischen Profilen dar (vgl. Tab. 1), was die Suche nach einem gemeinsamen Wirkmechanismus erschwert. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon teilen die Eigenschaft eines hohen 5HT_{2a}/D₂ Affinitäts-Quotienten. Amisulprid ist die einzige D2-Rezeptor-selektive Substanz, während Aripiprazol als einziges Präparat teilweise agonistische Eigenschaften am D2-Rezeptor hat (Abi-Dargham & Laruelle, 2005). Im Folgenden werden die beiden prominentesten Hypothesen zu den Wirkmechanismen, die atypischen Antipsychotika ihr spezifisches Profil verleihen könnten, vorgestellt.

Die ***Fast-off-/Fast-dissociation-Theorie*** (Kapur & Seeman, 2001) nimmt an, dass die pharmakologische Basis, die einem D2-Rezeptor-Antagonisten ein atypisches Wirkprofil verleiht, in einer schnellen molekularen Dissoziation vom D2-Rezeptor besteht (Kapur & Seeman, 2000; Seeman & Tallerico, 1999). Anders als typische Antipsychotika werden Atypika im Rahmen dieses Modells aufgrund ihrer losen Bindung schnell wieder vom D2-Rezeptor freigesetzt und durch

² Bei genauer methodischer Betrachtung weisen alle antipsychotisch wirksamen Substanzen signifikante Affinität zum D2-Rezeptor auf und führen unter therapeutischen Bedingungen zu Rezeptorblockaden im Striatum von ca. 70-80% (Pickar, 1995; Seeman & Tallerico, 1998).

endogenes Dopamin ersetzt. Diese für verschiedene Atypika bereits nachgewiesene Eigenschaft könnte so eine antipsychotische Wirkung erlauben, ohne zu den typischen Nebenwirkungen zu führen, die gemeinhin mit einer D2-Rezeptorblockade assoziiert sind (Seeman & Talerico, 1999), da das physiologische Dopaminsignal weniger stark „verzerrt“ wird. Die Fast-Off-Theorie würde auch erklären, warum eine Substanz wie Amisulprid, die ein relativ reiner D2-Antagonist ist, ein atypisches Wirkprofil aufweist. Der Übergang von typischen zu atypischen Substanzen ist hier kontinuierlich zu verstehen, wobei ein Antipsychotikum als umso „atypischer“ zu bezeichnen ist, je „loser“ es an den D2-Rezeptor bindet und je schneller es von diesem wieder freigesetzt wird (vgl. Abb. 2, links). Bei extrem loser Bindung (Clozapin, Remoxiprid, Quetiapin, Melperon) ist EPS so gut wie ausgeschlossen. Bei etwas festerer Bindung (Risperidon) kann es ab einer gewissen Dosierung, ähnlich wie bei Gabe typischer Antipsychotika, zu EPS kommen. Ist die Bindung zu lose, die Affinität zum D2-Rezeptor also zu gering, hat die entsprechende Substanz keine antipsychotische Wirkung. Die Transienz der Bindung zum D2-Rezeptor wäre somit der entscheidende Faktor für ein günstiges Verhältnis von antipsychotischer Effizienz und Nebenwirkungen. Bei der Beurteilung eines Antipsychotikums hinsichtlich seines D2-Rezeptor-Bindungsverhaltens ist – insbesondere wenn es um die Einschätzung des EPS-Risikos geht – immer der Vergleich zum Bindungsverhalten von endogenem Dopamin entscheidend.

Der zweite postulierte Wirkmechanismus atypischer Antipsychotika betrifft ihren Effekt auf das **serotonerge (5-HT) System und den Präfrontalcortex**. Nicht zuletzt aufgrund der spezifischen Rezeptoreigenschaften des prototypischen Atypikums Clozapin wurde wiederholt vermutet, dass eine hohe Affinität zu 5-HT₂-Rezeptoren, und insbesondere eine höhere Affinität für 5-HT₂- im Vergleich zu D2-Rezeptoren, der Schlüssel zur Wirkung atypischer Antipsychotika sein könnte (Dopamin-Serotonin-Antagonismus Theorie, vgl. Abb. 2, rechts: Meltzer, Matsubara & Lee, 1989; Stockmeier, DiCarlo, Zhang, Thompson & Meltzer, 1993). Auf der Grundlage dieser Hypothese wurden im Folgenden weitere Antipsychotika entwickelt (Risperidon, Olanzapin, Sertindol, Quetiapin und Ziprasidon), die alle ein solches Rezeptorprofil und gleichzeitig die klinischen Eigenschaften eines atypischen Antipsychotikums aufweisen. Allerdings zeigen nicht alle SGAs

überhaupt Affinität zum 5-HT₂-Rezeptor (ein Negativbeispiel ist Amisulprid), während einige typische Antipsychotika wiederum durch eine sehr starke Bindung an diesen Rezeptor auffallen. Außerdem hat die vollständige Blockade der 5-HT₂-Rezeptoren bei subtherapeutischer Dosierung von Risperidon, Olanzapin oder Clozapin interessanterweise wenig oder keine antipsychotische Wirkung. 5-HT_{2a}-Rezeptor-Antagonismus scheint somit eine pharmakologische Eigenschaft zu sein, die den D₂-Antagonismus antipsychotischer Substanzen moduliert oder komplementiert, nicht aber den alleinigen Wirkmechanismus eines Antipsychotikums ausmacht.

Weiter ist zu beachten, dass auch eine indirekte Wirkung auf das dopaminerge System bei primärem serotonergerem Wirkmechanismus denkbar ist (siehe z. B. Befunde zur 5-HT-induzierten Dopaminfreisetzung in verschiedenen Hirnregionen: Ichikawa & Meltzer, 1999). Ein eventuell wichtiger synergistischer Effekt von 5-HT_{2a}- und D₂-Rezeptor-Antagonismus könnte in einem Anstieg der präfrontalen Dopaminkonzentration bestehen, welcher bei alleiniger Verabreichung selektiver D₂- oder 5-HT_{2a}-Rezeptor-Antagonisten nicht beobachtet wird (vgl. Abi-Dargham & Laruelle, 2005). In tierexperimentellen Ansätzen konnte ein solcher Einfluss atypischer Antipsychotika auf dopaminerge Neurotransmission im Bereich des PFC bereits wiederholt gezeigt werden (Kuroki, Meltzer & Ichikawa, 1999; Moghaddam & Bunney, 1990; Pehek & Yamamoto, 1994). Da dieser Effekt möglicherweise durch eine Stimulation von 5-HT_{1a}-Rezeptoren vermittelt wird (Diaz-Mataix et al., 2005; Ichikawa, Dai & Meltzer, 2001; Rollema, Lu, Schmidt, Sprouse & Zorn, 2000), könnten 5-HT_{1a}-Agonisten wie Aripiprazol, Clozapin, Quetiapin oder Ziprasidon besonders geeignet sein, dopaminerge Neurotransmission im PFC zu steigern.³ Da für die Funktion des PFC der dopaminergen Neurotransmission an D₁-Rezeptoren besondere Bedeutung zukommt (vgl. Goldman-Rakic, Muly & Williams, 2000; Sawaguchi & Goldman-Rakic, 1991), und eine verringerte Dopaminaktivität an diesen Rezeptoren mit kognitiven Störungen schizophrener Patienten in Verbindung

³ Insgesamt mehren sich die Hinweise darauf, dass 5-HT_{1a}-Rezeptor-Agonisten selektiv die Dopaminfreisetzung im medialen PFC erhöhen, während sie die Dopaminfreisetzung im Striatum und Nucleus accumbens bei hohen Dosierungen eher reduzieren (für eine Zusammenfassung entsprechender Befunde siehe Ichikawa und Meltzer, 1999).

gebracht wurde (Abi-Dargham & Laruelle, 2005; Okubo, Suhara, Sudo & Toru, 1997; Okubo, Suhara, Suzuki et al., 1997), liegt außerdem die Vermutung nahe, dass ihr Einfluss auf die präfrontale Dopamintransmission eine der pharmakologischen Grundlagen für die positiven Effekte atypischer Antipsychotika auf kognitive Funktionen und Negativsymptomatik darstellt (Jakab & Goldman-Rakic, 1998; Weinberger & Lipska, 1995).

Zusammenfassend ist D2-Rezeptor-Antagonismus im Striatum nach wie vor der beste Prädiktor für die therapeutische Potenz eines Antipsychotikums, zumindest im Sinne einer Besserung der Positivsymptomatik (optimales „therapeutisches Fenster“ bei ca. 60-75% D2-Rezeptor-Blockade). Die Blockade cortikaler 5-HT₂-Rezeptoren wiederum führt – möglicherweise vermittelt durch eine Stimulation von 5-HT_{1a}-Rezeptoren – zu einer erhöhten präfrontalen Dopaminfreisetzung, die sich günstig auf Negativsymptomatik und kognitive Funktionen auswirkt. Die besondere therapeutische Wirkung kombinierter D2-/5-HT_{2a}-Antagonisten wird als Folge einer Blockade cortikaler 5-HT₂- und limbischer D2-Rezeptoren angesehen, wobei solche Antipsychotika besonders dann den Dopaminspiegel im PFC deutlich zu erhöhen scheinen, wenn ihr 5-HT_{2a}-/D2-Rezeptor Quotient besonders groß ist. Aufgrund der dargestellten Befunde liegt die Vermutung nahe, dass atypische Antipsychotika sich positiv auf Maße der Frontalhirnfunktion/Hypofrontalität bei schizophrenen Patienten auswirken sollten. Andererseits könnten die starken Dopamin-antagonistischen Eigenschaften typischer Antipsychotika zu einer weiteren Verschlechterung frontaler Hirnfunktionen führen, da der Dopaminstoffwechsel in diesem Bereich des Gehirns schizophrener Patienten im Sinne der modifizierten Dopaminhypothese (s. o.) ohnehin schon reduziert ist. Im folgenden Abschnitt soll ein Überblick über den derzeitigen Forschungsstand zum Einfluss typischer und atypischer Antipsychotika auf Frontalhirnfunktionen schizophrener Patienten gegeben werden.

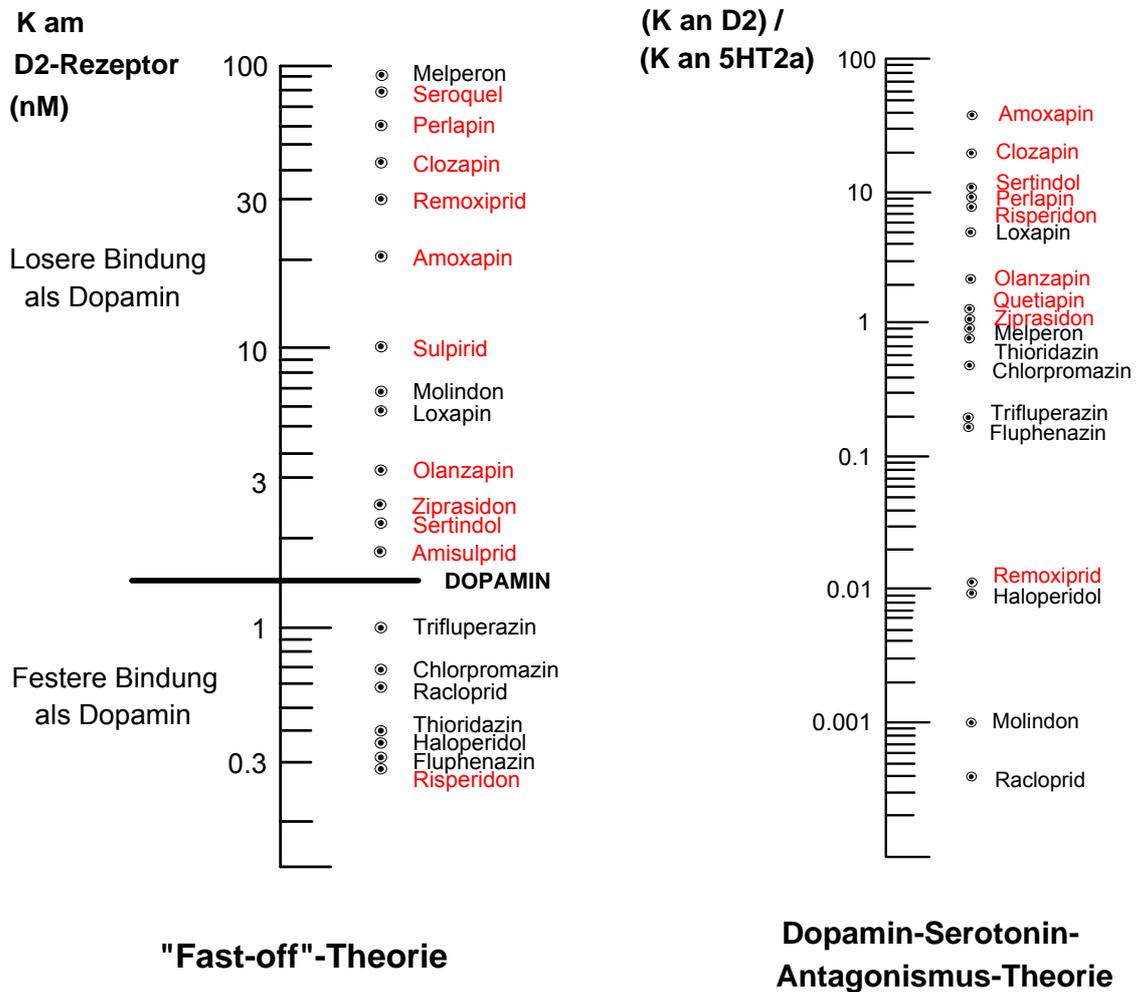


Abbildung 2: Fast-off- vs. Dopamin-Serotonin-Antagonismus-Hypothese. Links, modifiziert nach Seeman und Tallerico (1999) sowie Seeman (2002): Anordnung verschiedener Antipsychotika nach ihrer Dissoziationskonstante (K) am D2-Rezeptor. Rechts, modifiziert nach Seeman (2002): Anordnung der Antipsychotika nach ihrer Affinität zum 5-HT2a- im Verhältnis zum D2-Rezeptor. Als „atypisch“ klassifizierte Substanzen wurden rot markiert.

Tabelle 1 – Rezeptor- und Nebenwirkungsprofile atypischer Antipsychotika im Vergleich zu Haloperidol

	Haloperidol	Amisulprid	Aripiprazol	Clozapin	Olanzapin	Quetiapin	Risperidon	Ziprasidon
Rezeptor								
D1	++	-	+	++	++	+	+	+
D2	++++	+++	++++	+	++	+	+++	+++
D3	+++	+++	++++	+	++	+	+++	+++
D4	+++	-	++	++	++	++	+++	++
5HT1a	-	-	+++	+	-	+	+	+++
5HT2a	++	-	+++	++	+++	++	++++	++++
Alpha1	+++	-	++	+++	++	+++	++++	++
Alpha2	-	-	-	+	+	-	++	-
H1	++	-	-	+++	+++	++	++	++
M1	-	-	-	+++	+++	+	-	-
Nebenwirkung								
EPS	++++	++	?	+/-	+	+/-	++	++
Prolaktin ↑	++++	+++	?	-	+	-	++++	+
Gewicht ↑	+	++	?	++++	++++	++	++	-
Lipidspiegel ↑	-	?	?	+++	+++	++	?	?

Anmerkungen. Modifiziert nach Abi-Dargham und Laruelle (2005) sowie Kapur und Remington (2001). Symbole bezeichnen die Bindungsaffinität ($1/K_D$): +++++ < 1 nM; +++ 1-10 nM; ++ 10-100 nM; + 100-1000 nM; - >1000 nM bzw. die Häufigkeit des Auftretens einer Nebenwirkung. D = Dopamin; 5HT = Serotonin; H = Histamin; M = muskarinerg.

(3) *Einfluss von Antipsychotika auf Frontalhirnfunktionen/Hypofrontalität*

In Übereinstimmung mit den soeben dargelegten theoretischen Ansätzen gibt es zahlreiche Vorbefunde die darauf hinweisen, dass Atypika die **kognitive Leistungsfähigkeit** schizophrener Patienten verbessern können, und dass sie diesbezüglich typischen Antipsychotika überlegen sind (Gallhofer, Bauer, Lis, Krieger & Gruppe, 1996; Harvey, Green, McGurk & Meltzer, 2003; Harvey et al., 2004; Keefe, Silva, Perkins & Lieberman, 1999; Kern et al., 2006; Lee, Thompson & Meltzer, 1994; Meltzer & McGurk, 1999; Potkin, Fleming, Jin & Gulasekaram, 2001; Purdon et al., 2000; Purdon, Malla, Labelle & Lit, 2001; Velligan et al., 2002; Velligan et al., 2003). Dieser positive Einfluss atypischer Antipsychotika betrifft insbesondere **frontale Hirnfunktionen** wie Wortflüssigkeit, Aspekte des Arbeitsgedächtnisses und verschiedene Exekutivfunktionen. Ein beträchtlicher Teil der Untersuchungen wurde hier im Rahmen von prospektiven, doppelblinden Studiendesigns mit randomisierter Medikamentenzuweisung verwirklicht.

Im Rahmen solcher Untersuchungen konnten auch einige der Argumente entkräftet werden, die zuvor problematische Studiendesigns (zu hohe Dosierung typischer Antipsychotika) und Sekundäreffekte (z. B. weniger EPS bei atypischer Medikation) als Erklärung für die scheinbare Überlegenheit atypischer Antipsychotika bei der Verbesserung kognitiver Funktionen angeführt hatten. Weiser et al. (2000) berichten für die Leistung schizophrener Patienten in einem visuo-motorischen Test zur Erfassung von Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen einen günstigeren Effekt atypischer (Olanzapin und Risperidon) als typischer (Haloperidol) Antipsychotika, der unabhängig von Unterschieden im Nebenwirkungsprofil der Substanzen aufzutreten schien (siehe hierzu auch Bilder et al., 2002). Außerdem konnte in entsprechenden Untersuchungen gezeigt werden, dass der Einfluss der Medikation auf neurokognitive Maße unabhängig von Veränderungen in der klinischen Symptomatik auftrat, so dass davon auszugehen ist, dass es sich bei der kognitionssteigernden Wirkung atypischer Antipsychotika um einen intrinsischen Effekt (Primäreffekt) handelt (Bilder et al., 2002; Harvey et al., 2003; Harvey et al., 2004; Potkin et al., 2001). Hinsichtlich der Kritik, dass eine zu hohe Dosierung

typischer Antipsychotika in vielen Studien zur vermeintlich schlechten Wirkung dieser Substanzklasse auf Neurokognition beitragen könnte, verglichen Keefe et al. (2004) eine Behandlung mit Olanzapin und eine Behandlung mit niedrig dosiertem Haloperidol in einem randomisierten, doppelblinden Studiendesign und konnten eine überlegene Wirkung von Olanzapin auf einen Teil der kognitiven Maße bestätigen. Auch eine Metaanalyse der Daten aus 41 prospektiven Studien (davon 14 mit randomisierter Medikamentenzuweisung) zu den neurokognitiven Effekten von Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon (Woodward, Purdon, Meltzer & Zald, 2005) wies auf eine günstigere Wirkung atypischer als typischer Antipsychotika hin, allerdings waren die Effektstärken entsprechender Unterschiede hier durchgängig gering.

Eine große Multicenter-Studie aus den USA (CATIE-Trial) brachte kürzlich neue Erkenntnisse, die in gewisser Hinsicht der Mehrzahl der Vorbefunde widersprechen und Zweifel an den bisherigen Annahmen zu den Effekten typischer und atypischer Antipsychotika auf kognitive Funktionen aufkommen ließen. Eine Stichprobe von 817 schizophrenen Patienten wurde hier in einem randomisierten, doppelblinden Studiendesign einer Behandlung mit Olanzapin, Quetiapin, Risperidon oder dem typischen Antipsychotikum Perphenazin zugewiesen und vor Behandlungsbeginn sowie nach Ablauf von zwei Monaten neuropsychologisch untersucht (Keefe et al., 2007). Eine Teilstichprobe von 523 Patienten wurde erneut nach sechs Monaten, und 303 Patienten abschließend nochmals nach 18-monatiger Behandlung getestet. Hier zeigte sich, dass nach einem Behandlungszeitraum von zwei Monaten geringe, aber signifikante neurokognitive Verbesserungen in allen Medikationsgruppen auftraten, wobei für keinen der Vergleiche ein differenzieller Gruppeneffekt erkennbar war. Nach 6-monatiger Behandlung sahen die Ergebnisse ähnlich aus, während nach 18 Monaten mit Perphenazin behandelte Patienten denen der Olanzapin- und Risperidon-Gruppe sogar leicht überlegen waren. Die Autoren selbst erklären dieses von der Mehrzahl der Vorbefunde abweichende Ergebnis u. a. über die Dosierung des typischen Antipsychotikums (geringer als in vergleichbaren Voruntersuchungen) sowie das spezifische pharmakologische Profil von Perphenazin (indirekte 5HT_{2a}-Rezeptorwirkung denkbar). Außerdem verweisen sie auf verschiedene Stichproben-Charakteristika, die von der Mehrzahl

vorhergehender Untersuchungen abweichen und einen Teil der Befunde mit begründen könnten (breiter Einschluss von Patienten mit Komorbiditäten und Ko-Medikation; Vorbehandlung mit diversen Antipsychotika zulässig).

Auf **Hirnaktivierungsebene** ist die Befundlage noch deutlich schlechter, da bislang nur wenige Studien direkt die Wirkung typischer und atypischer Antipsychotika auf frontale Hirnfunktionen mittels fMRT oder PET untersucht haben. Honey et al. (1999) gingen erstmals der Frage nach, ob atypische Antipsychotika in Übereinstimmung mit ihrem angenommenen Wirkmechanismus funktionelle Aktivierung im Bereich frontaler Hirnstrukturen verbessern können. Zu diesem Zweck untersuchten sie eine Gruppe schizophrener Patienten ($n=20$) mittels fMRT unter Verwendung einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe zunächst unter stabiler typischer Neuroleptie. Anschließend wurde die Hälfte der Patienten mit typischen Präparaten weiter behandelt, während die andere Hälfte auf das atypische Antipsychotikum Risperidon umgestellt wurde. Nach einem Behandlungszeitraum von sechs Wochen wurden alle Patienten erneut untersucht. In Übereinstimmung mit den o. g. kognitiven Befunden zeigte sich hier eine erhöhte Aktivierung im Bereich des rechten DLPFC und des supplementär-motorischen Areals (SMA; nahe dem cingulären Gyrus) sowie des posterioren Parietalcortex in der Risperidongruppe im Vergleich zu typisch medizierten Patienten. Diese Befunde stimmen mit Daten von Vaiva, Thomas et al. (2002) überein, die nach einer Behandlung mit Amisulprid – einem atypischen Antipsychotikum mit dopaminergem Wirkmechanismus – signifikante Veränderungen im cerebralen Blutfluss schizophrener Patienten (nur Defizit-Typ) fanden. Diese waren insbesondere in (dorsolateralen) frontalen Arealen nachweisbar und wurden von signifikanten Verbesserungen der kognitiven Funktion begleitet.

Miller et al. (2001) untersuchten in einer PET-Studie schizophrene Patienten zunächst in medikationsfreiem Zustand und erneut nach 3-wöchiger Behandlung mit Risperidon oder Haloperidol. Die Gruppenzuweisung erfolgte durch den behandelnden Arzt gemäß den klinischen Umständen, also nicht-randomisiert. Eine Behandlung mit Haloperidol führte hier – im Vergleich zu Risperidon – zu einem signifikant stärkeren Anstieg des rCBF im linken Putamen und posterioren Cingulum sowie einem signifikant stärkeren Abfall des rCBF in frontalen

Hirnregionen. Eine Behandlung mit Risperidon war andererseits mit einer signifikanten Abnahme des rCBF im Cerebellum verbunden. Die Patientengruppen unterschieden sich zu keinem der beiden Messzeitpunkte hinsichtlich ihrer psychotischen oder extrapyramidalen Symptomatik. Diese Befunde verdeutlichen die unterschiedliche Wirkung von Risperidon und Haloperidol auf funktionelle Hirnaktivität. Obwohl ein positiver Einfluss atypischer Neuroleptie auf funktionelle Aktivierungsmaße des Frontalcortex hier nicht repliziert werden konnte, schien sich das typische Antipsychotikum negativ auf die Funktion dieser Hirnregion auszuwirken. Dieser Befund passt zu ähnlichen Daten von Desco et al. (2003) und einer Haloperidol-Challenge-Untersuchung von Bartlett et al. (1994) und stimmt wiederum mit theoretischen Überlegungen zum Wirkmechanismus typischer Antipsychotika überein (ausgeprägter D2-Rezeptor-Antagonismus führt zu weiterer Reduktion präfrontaler dopaminerger Neurotransmission).

Snitz et al. (2005) untersuchten in einer fMRT-Studie neben einer gesunden Kontrollgruppe 23 erkrankte schizophrene Patienten, die mehrheitlich Antipsychotika-naiv waren. Alle Versuchsteilnehmer führten zunächst im Rahmen einer Baseline-Messung ein Reaktionspriming-Paradigma durch („Preparing to overcome Prepotency task“), das so konstruiert war, dass es Aktivierung im Bereich des DLPFC und ACC dissoziieren sollte. Die Patientengruppe wies hier hypothesengemäß eine verringerte Aktivierung beider Hirnstrukturen im Vergleich zu den Kontrollprobanden auf. Eine Teilstichprobe der Patientengruppe durchlief dieselbe Untersuchung erneut nach 4-wöchiger Therapie mit atypischen Antipsychotika und zeigte nun eine Normalisierung der Funktion des anterioren Cingulums, während die Aktivierung im Bereich des DLPFC unverändert defizitär blieb. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Funktion des ACC therapeutischen Effekten durch atypische Antipsychotika besonders zugänglich ist, während es sich bei der Funktionsstörung des DLPFC um ein überdauerndes Defizit zu handeln scheint.⁴ Auch Lahti et al. (2004) konnten in einem aufwändigen Messwiederholungsdesign eine normalisierende Wirkung atypischer

⁴ Allerdings ist zu beachten, dass hier keine (mit Typika behandelte oder unmedizierte) klinische Kontrollgruppe ebenfalls eine 2. Messung absolvierte, so dass nicht auszuschließen ist, dass die veränderte Aktivierung im Bereich des Cingulums lediglich auf Übungseffekte zurückzuführen ist.

Neuroleptie auf die Funktion des anterioren Cingulums zeigen. Sie untersuchten eine Gruppe schizophrener Patienten zunächst in medikationsfreiem Zustand, erneut nach durchschnittlich 12-wöchiger Haloperidolbehandlung und abschließend nach ca. 23 Wochen Behandlung mit Clozapin. Die Autoren berichten, dass Clozapin, nicht aber Haloperidol, abnorme Aktivierungsmuster unmedizierter schizophrener Patienten im Bereich des anterioren Cingulums normalisierte. Die Behandlung mit Haloperidol war außerdem mit Leistungsdefiziten in einem auditorischen Diskriminations-Test verbunden.

Die Arbeitsgruppe um Braus und Ende konnte in mehreren Untersuchungen mittels Magnet-Resonanz-Spektroskopie ebenfalls einen günstigeren Einfluss atypischer als typischer Antipsychotika auf die neuronale Funktion im anterioren cingulären Gyrus (ACG) bestätigen (Braus, Ende, Weber-Fahr, Demirakca & Henn, 2001; Braus et al., 2002; Ende et al., 2000). Dabei fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem alters-korrigierten N-Acetylaspartat (NAA)⁵-Spiegel im ACG und der Dauer der Behandlung mit atypischen Antipsychotika. Außerdem ging eine erhöhte Funktion des anterioren Cingulums in der Gruppe atypisch behandelter Patienten mit signifikant weniger Perseverationsfehlern im Wisconsin Card Sorting Test (WCST) einher, einem Test, dessen Durchführung ein Netzwerk frontaler Hirnstrukturen (einschließlich des DLPFC und ACC) aktiviert.

Zusammenfassend gibt es eine Vielzahl von Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass atypische Antipsychotika einen positiven Einfluss auf frontale Hirnfunktionen ausüben, während typische Antipsychotika keine, geringere oder sogar negative Effekte zeigen. Hypofrontalität ist somit offenbar, trotz teilweise vorhandener Trait-Charakteristika (vgl. 1.2.2), durch antipsychotische Medikation modifizierbar, wobei der positive Einfluss atypischer Antipsychotika v. a. auf eine erhöhte Verfügbarkeit von cortikalem Dopamin zurückgeführt wird (vgl. 1.2.3.2). Aufgrund der teilweise noch uneinheitlichen Befundlage und vieler methodischer Schwächen sind allerdings weitere Untersuchungen zum genauen Einfluss typischer und atypischer Antipsychotika auf frontale Hirnfunktionen schizophrener Patienten erforderlich. Auch liegen bislang kaum Erkenntnisse zur

⁵ ein Marker für neuronale Funktion und Integrität

Bedeutung der Hypofrontalität für den Erkrankungs- und Behandlungsverlauf bei schizophrenen Patienten – in Abhängigkeit von unterschiedlichen Arten antipsychotischer Medikation – vor. Auf solche Aspekte und die daraus resultierende Fragestellung der vorliegenden Arbeit soll im folgenden Abschnitt näher eingegangen werden.

1.2.4 Bedeutung der Hypofrontalität – Herleitung der Fragestellung

Dass die Funktion des Frontalcortex, und insbesondere des anterioren Cingulums, bei schizophrenen Patienten in aller Regel beeinträchtigt ist, scheint aufgrund der bislang dargestellten Studienergebnisse (1.2.1-1.2.3) ein gesicherter Befund. Aber obwohl Maße der Hypofrontalität eindeutig Trait-Charakteristika aufweisen und offenbar sogar im Sinne eines Vulnerabilitätsmarkers mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden sind, unterliegen sie dennoch auch krankheits- und interventionsbedingten sowie situativen Einflüssen. In den letzten Jahren konnte insbesondere ein differenzieller Effekt typischer und atypischer Antipsychotika auf Frontalhirnfunktionen schizophrener Patienten nachgewiesen werden, wobei atypische Substanzen konventionellen Antipsychotika diesbezüglich überlegen scheinen (1.2.3.3). Aber welche Bedeutung kommt darüber hinaus dem Phänomen der Hypofrontalität für den Erkrankungsverlauf und für die Therapie-Response schizophrener Patienten zu?

Neurokognitive Defizite, die mit funktionellen Störungen des Frontalcortex assoziiert sind, konnten bereits in mehreren Untersuchungen mit Prognose und Verlauf schizophrener Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden (Green, 2006; Green et al., 2004; Katz et al., 2007; Lysaker et al., 1995; Prouteau et al., 2005). Insbesondere in Hinblick auf Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen war dabei die kognitive Leistung als Prädiktor für den Langzeitverlauf der Erkrankung sowie das Ansprechen auf psychosoziale Rehabilitationsmaßnahmen geeignet, wobei eine bessere Frontalhirnfunktion das Behandlungsergebnis zumeist positiv beeinflusste. Es bleibt allerdings unklar, über welche Prozesse dies geschieht. Im Sinne des Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modells wäre eine negative Wirkung neurokognitiver Defizite auf allen Ebenen

vorstellbar. Auf der Stufe der Vulnerabilität kann Hypofrontalität als Korrelat des Erkrankungsrisikos angesehen werden (vgl. 1.2.2). Sie könnte aber auch ein entscheidender Faktor für das Wahrnehmen und Erleben von Stress sein. Des Weiteren ist denkbar, dass durch neurokognitive Defizite Coping-Strategien schlechter gelernt und angewandt werden können, was die Bewältigung von belastenden Lebensereignissen negativ beeinflussen würde.

Auffälligkeiten im Bereich des Frontalcortex könnten den therapeutischen Verlauf auch insofern beeinflussen, als sie möglicherweise von entscheidender Bedeutung für das Ansprechen der Patienten auf eine medikamentöse Behandlung sind. Dieser Ansatz wurde in Bezug auf hirmorphologische Aspekte, insbesondere in Hinblick auf Erweiterungen der Ventrikel und cortikalen Sulci, bereits untersucht, die Ergebnisse sind jedoch insgesamt widersprüchlich. Friedman, Knutson, Shurell und Meltzer (1991) und auch Honer et al. (1995) konnten zeigen, dass eine Erweiterung der präfrontalen cortikalen Sulci, und damit ein strukturelles Defizit frontaler Hirnregionen, einen negativen Prädiktor für das Ansprechen auf eine antipsychotische Behandlung mit Clozapin darstellt. Im Unterschied dazu fanden Lauriello et al. (1998), dass Clozapin-„Responder“ im Vergleich zu „Non-Respondern“ eine stärkere Hirnatrophie im Bereich des anterioren Temporallappens aufwiesen. Bilder et al. (1994) fanden zwar keinen Einfluss hirmorphologischer Variablen auf den therapeutischen Effekt von Clozapin, wohl aber eine längere Dauer bis zur Remission bei Patienten mit strukturellen Veränderungen.

Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse zum Einfluss *struktureller* Auffälligkeiten erscheint es Erfolg versprechender, *funktionelle* Defizite präfrontaler Hirnregionen in Hinblick auf das Ansprechen schizophrener Patienten auf unterschiedliche Arten antipsychotischer Medikation zu untersuchen. Obwohl es bislang keine Studien gibt, die funktionelle Beeinträchtigungen des PFC hinsichtlich ihrer Eignung als Prädiktor für den Therapieverlauf untersucht haben, lassen sich aus den o. g. Befunden zur Wirkung typischer und atypischer Antipsychotika auf Metabolismus und Funktion des Frontalcortex folgende Hypothesen ableiten:

1. Eine Behandlung mit atypischen Antipsychotika führt im Vergleich zu einer Behandlung mit typischen Substanzen zu einer stärkeren Aktivierung frontaler Hirnstrukturen einschließlich des anterioren Cingulums.

2. Patienten, die durch ein stärkeres Funktionsdefizit im Frontalcortex gekennzeichnet sind, profitieren von atypischen Präparaten mehr als von typischen Antipsychotika und mehr als Patienten, bei denen keine deutlichen funktionellen Störungen dieser Hirnstruktur erkennbar sind.

Erstere Hypothese bezieht sich direkt auf eine Replikation entsprechender Befunde aus dem Bereich der Kognitionsforschung sowie funktioneller Bildgebungsstudien (vgl. 1.2.3.3), während Hypothese 2 sich aus diesen Erkenntnissen ableitet und bislang nicht empirisch untersucht wurde. Im letzten Teil der Einleitung wird die experimentelle Aktivierung präfrontaler Hirnareale, insbesondere des anterioren Cingulums, Gegenstand der Betrachtungen sein, um schließlich zur genauen Methodik der vorliegenden Arbeit überzuleiten.

1.3 *Der anteriore cinguläre Cortex (ACC) und exekutive Prozesse der Handlungssteuerung*

Wie in den vorangegangenen Abschnitten bereits erwähnt, ist das anteriore Cingulum eine der Hirnstrukturen, die besonders häufig vom Phänomen der Hypofrontalität betroffen sind. Neben der beschriebenen Minderaktivierung des ACC finden sich bei schizophrenen Patienten auch Hinweise auf strukturelle Auffälligkeiten im Bereich dieser Hirnregion (z. B. Mitelman, Shihabuddin, Brickman, Hazlett & Buchsbaum, 2005), die teilweise mit dem Schweregrad positiver Symptome bzw. exekutiver Dysfunktion korrelierten (Choi et al., 2005; Szeszko et al., 2000). Aufgrund seiner besonderen Relevanz für die Pathophysiologie der Erkrankung und aufgrund seines offenbar guten

Ansprechens auf Behandlungseffekte wird der ACC im Mittelpunkt der Betrachtungen der vorliegenden Untersuchung stehen.

1.3.1 Lage, Aufbau und Funktion des ACC

Das Cingulum (lat. „Gürtel“), auch bezeichnet als Gyrus Cinguli („Gürtelwindung“), ist eine an der medialen Oberfläche der Frontallappen gelegene Struktur des Telencephalons, die sich oberhalb des Corpus callosum an dieses neuroanatomisch „anschmiegt“. Man unterteilt den cingulären Cortex in zwei Teile, den anterioren cingulären Cortex (ACC; vgl. Abb. 3) und den posterioren cingulären Cortex. Beide Bereiche des Cingulums scheinen eine funktionelle Dichotomie aufzuweisen und werden mit einer Reihe kognitiver, emotionaler, motorischer, nozizeptiver und visuell-räumlicher Funktionen in Verbindung gebracht. Plakativ wird der ACC auch als *exekutive Region* des Cingulums bezeichnet, während der posteriore cinguläre Cortex eine *evaluative Region* darzustellen scheint (Vogt, Finch & Olson, 1992). Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf dem anterioren Abschnitt des Cingulums, der den rostralen Anteil des Balkens bedeckt und eine wesentliche Schnittstelle zwischen limbischen Regionen, dem Motorsystem und dem präfrontalen Cortex bildet.

Der ACC wird mit einer Vielzahl von Funktionen in Verbindung gebracht, von denen aus Platz- und Relevanzgründen nicht alle im Folgenden Erwähnung finden können. Eine ausführliche Darstellung der diversen funktionellen Prozesse, in die der ACC eingebunden ist, bieten entsprechende Übersichtsarbeiten (z. B. Devinsky, Morrell & Vogt, 1995). Der ACC lässt sich wiederum auf der Basis cytoarchitektonischer und funktioneller Merkmale in zwei Hauptabschnitte unterteilen, einen dorsal gelegenen kognitiven und ein ventral gelegenen affektiven Anteil (vgl. Abb. 3; z. B. Allman, Hakeem, Erwin, Nimchinsky & Hof, 2001; Bush, Luu & Posner, 2000; Whalen et al., 1998).

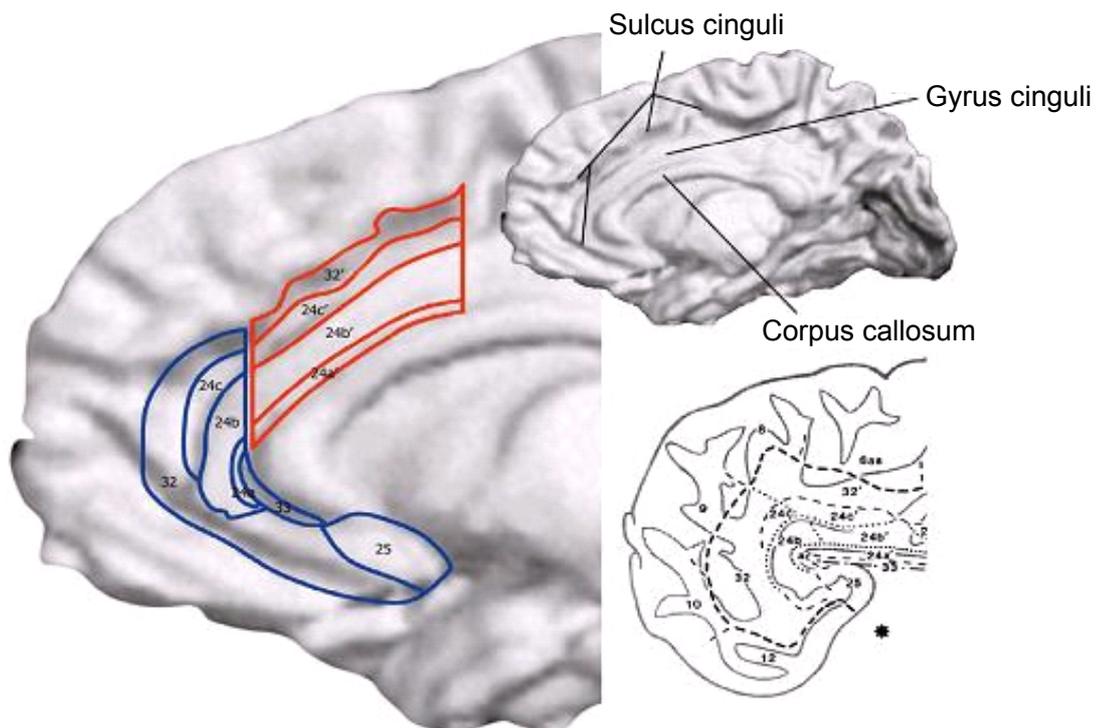


Abbildung 3: Lage des ACC auf der medialen Oberfläche des Gehirns und Unterteilung der Struktur in einen dorsal (rot) und einen rostral-ventralen (blau) lokalisierten Anteil (aus Bush et al., 2000).

Während der dorsale Abschnitt des ACC (dACC) über starke reziproke Verbindungen mit dem lateral-präfrontalen und parietalen Cortex sowie mit prämotorischen und supplementär-motorischen Arealen verfügt (Devinsky et al., 1995), weist die ventrale Untereinheit (vACC) Verbindungen zur Amygdala, dem periaquäduktalen Grau, dem Nucleus accumbens, dem Hypothalamus, der vorderen Insula, dem Hippocampus und dem Orbitofrontalcortex auf. Diese unterschiedlichen Konnektivitäten prädisponieren den dACC für seine Beteiligung an rationaler Kognition (Mohanty et al., 2007) und Motorkontrolle (Picard & Strick, 1996) und den vACC für die Bewertung emotionaler und motivationaler Informationen sowie die Regulation emotionaler Reaktionen (Devinsky et al., 1995; Teasdale et al., 1999; Vogt et al., 1992; Whalen et al., 1998).

Andererseits gibt es auch Funktionen, an denen beide Bereiche des anterioren Cingulums konzertiert beteiligt sind, so dass eine genaue Unterscheidung der Untereinheiten nicht immer möglich ist. Außerdem existiert nach wie vor keine einheitliche Theorie zur Funktion des ACC, und die verschiedenen Ansätze berücksichtigen die Zweiteilung dieser Struktur in unterschiedlichem Maße. Übereinstimmend wird aber eine zentrale Rolle des ACC im Bereich der Exekutivfunktionen⁶ und Motorkontrolle angenommen (Bush et al., 2002; Carter, Botvinick & Cohen, 1999; Posner & Dehaene, 1994; Vogt et al., 1992). Zu den für die vorliegende Arbeit wesentlichen Prozessen, in die das anteriore Cingulum eingebunden ist, gehören im Einzelnen:

- Prozesse der **Verhaltensüberwachung/Konfliktentdeckung**: Die Begriffe „performance monitoring“ bzw. „conflict detection“ beziehen sich auf die kontinuierliche Überwachung und Bewertung eigenen Verhaltens bzw. auf die Entdeckung von Handlungs-/Reaktionskonflikt. Beide Prozesse dienen letztlich der flexiblen Anpassung des Verhaltens in Hinblick auf aktuelle Zielvorstellungen und der Implementierung kognitiver Kontrollmaßnahmen in Abhängigkeit von den jeweiligen Aufgabenanforderungen. Verschiedene theoretische Ansätze gehen davon aus, dass der ACC auf die ein oder andere Weise an Prozessen der Verhaltensüberwachung (z. B. Falkenstein, Hohnsbein, Hoormann & Blanke, 1991; Gehring, Goss, Coles, Meyer & Donchin, 1993; Holroyd & Coles, 2002; Holroyd, Nieuwenhuis, Yeung & Cohen, 2003; Nieuwenhuis, Holroyd, Mol & Coles, 2004) bzw. der Entdeckung von Handlungskonflikt (Carter, Braver et al., 1998; van Veen & Carter, 2002) beteiligt ist. Insbesondere für die *Konfliktüberwachungs-Hypothese* („conflict-

⁶ Exekutivfunktionen spielen dann eine entscheidende Rolle bei der Handlungssteuerung, wenn neue oder schwierige Situationen besondere Herausforderungen an die Kontrolle von Gedanken und Verhalten stellen. Exekutive Kontrolle greift also dann ein, wenn Verhaltensweisen nicht automatisiert oder überlernt, gelernte Routinen also nicht verfügbar oder ineffektiv sind, und somit die bewusste Steuerung von Handlungen erforderlich ist, um den Anforderungen der Umwelt zu genügen. Nach Norman und Shallice (1986) ist exekutive Kontrolle in Situationen erforderlich, die Entscheidungsfindung, Konfliktlösung, Fehlerkorrektur oder Antwortinhibition beinhalten.

monitoring theory“), die annimmt, dass der ACC speziell mit der Entdeckung von Situationen zusammenhängt, in denen mögliche Handlungsalternativen einander widersprechen und so einen internen Konflikt („response conflict“) erzeugen, finden sich in neueren Untersuchungen zunehmend empirische Belege (z. B. Carter et al., 2000; Liston, Matalon, Hare, Davidson & Casey, 2006). Handlungskonflikt wird in experimentellen Versuchsanordnungen oftmals über Stroop-Tests induziert, bei denen eine sog. *Interferenzbedingung* inkongruente Stimuli enthält, die widersprüchliche Handlungsaufforderungen beinhalten.⁷

- Prozesse der **Handlungssteuerung**: Der ACC verfügt unter anderem über zahlreiche Projektionsbahnen zum präfrontalen und Parietalcortex sowie zu den motorischen Systemen und den frontalen Augenfeldern (Devinsky et al., 1995) und besitzt somit die neuroanatomischen Voraussetzungen für ein motorisches Steuerungszentrum. Er wird mit Prozessen der Reaktionsauswahl (Bench et al., 1993; Posner & Dehaene, 1994; Raichle et al., 1994; Taylor, Kornblum, Minoshima, Oliver & Koeppel, 1994) sowie Aufmerksamkeitsprozessen zur Initiierung von Verhalten (Cabeza & Nyberg, 2000; Posner, Petersen, Fox & Raichle, 1988) und mit der Lenkung der Aufmerksamkeit auf verhaltensrelevante Stimuli in Verbindung gebracht, vor allem dann, wenn ablenkende Reize die korrekte Aufgabenerfüllung zu beeinträchtigen drohen (Weissman, Gopalakrishnan, Hazlett & Woldorff, 2005). Darüber hinaus ist der ACC an der Unterdrückung unangemessener (motorischer) Reaktionen beteiligt (**Antwortinhibition; „response inhibition“**). Antwortinhibition ist eine exekutive Kontrollfunktion, die von einem Netzwerk von Strukturen des medialen (ACC) und lateralen (DLPFC, IFC) Präfrontalcortex sowie parietaler Hirnregionen implementiert wird (z. B. Blasi et al., 2006; Braver, Barch, Gray, Molfese & Snyder, 2001; Durston, Thomas, Worden, Yang & Casey, 2002; Garavan, Ross, Murphy, Roche & Stein, 2002; Garavan, Ross

⁷ Die Versuchsperson bekäme bei einer typischen Stroop-Farbwortaufgabe (Stroop, 1935) zum Beispiel das Wort *rot* in blau präsentiert, wobei ihre Aufgabe darin bestünde, die Druckfarbe des Wortes zu nennen (in diesem Fall *blau*). Diese Aufgabe erzeugt aufgrund der widersprüchlichen verbalen Information des Stimulus (*rot*) kognitive Interferenz bzw. Handlungskonflikt.

& Stein, 1999; Horn, Dolan, Elliott, Deakin & Woodruff, 2003; Liddle, Kiehl & Smith, 2001; Menon, Adleman, White, Glover & Reiss, 2001; Rubia, Russell, Overmeyer et al., 2001). Eine Beteiligung des ACC an inhibitorischer Kontrolle wird auch durch die Quellenlokalisierung elektrophysiologischer Potentiale bestätigt, die mit Prozessen motorischer Inhibition in Verbindung gebracht werden (s. u.)

Das anteriore Cingulum ist somit wesentlich an verschiedenen Prozessen exekutiver Handlungssteuerung und kognitiver Kontrolle beteiligt, wobei es insbesondere eine zentrale Rolle bei den Funktionen der Konfliktüberwachung und der Antwortinhibition zu spielen scheint. Der Funktion der Antwortinhibition kommt im Rahmen von kognitiven Kontrollprozessen besondere Bedeutung zu. Nicht nur erfordern einige Aufgabensituationen *direkt* die Unterdrückung einer vorbereiteten motorischen Reaktion (NoGo- oder Stopp-Signal im Rahmen entsprechender Paradigmen), sondern insbesondere wenn eine auszuführende Handlung mit starken Reaktionsalternativen konkurrieren muss (Handlungskonflikt), beinhaltet kognitive Kontrolle immer auch Inhibition, um die interferierenden falschen Antwortalternativen zu unterdrücken und so eine Aktivierung der korrekten Reaktion zu ermöglichen. Inhibitorische Kontrolle ermöglicht uns zudem, automatisierte Verhaltensweisen nicht auszuführen, wenn diese im aktuellen Kontext unangemessen sind, was für die adaptive Anpassung geplanter oder geübter Reaktionen an die äußeren Gegebenheiten unerlässlich ist. Inhibition ist somit eine entscheidende Komponente der Verhaltenssteuerung und einer der Mechanismen, durch die der ACC und weitere Strukturen des PFC ihre koordinierenden Effekte zur Verhaltensoptimierung ausüben.

Im Rahmen von sog. ***Go-NoGo-Paradigmen*** sind viele der genannten Prozesse für eine erfolgreiche Aufgabenbewältigung erforderlich, wobei insbesondere die NoGo-Bedingung sowohl die Funktion der Antwortinhibition als auch der Konfliktüberwachung in verstärktem Maße anspricht. In klassischen Go-NoGo-Aufgaben wird der Versuchsteilnehmer instruiert, auf einen bestimmten Stimulus bzw. eine Stimuluskombination mit einer vordefinierten Antwort (z. B. einem Tastendruck) schnell zu reagieren (Go-Bedingung) und diese Reaktion bei der Präsentation eines NoGo-Reizes zu unterdrücken (NoGo-Bedingung). Das

Paradigma ist dabei stets so konzipiert, dass die Go-Reaktion die dominante Reaktionsalternative darstellt, um im Rahmen von NoGo-Trials auch tatsächlich Antwortinhibition zu provozieren. Dies kann zum Beispiel dadurch erreicht werden, dass deutlich mehr Go- als NoGo-Durchgänge dargeboten werden, so dass die Go-Reaktion die stärker automatisierte Antwortalternative ist. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, so genannte *Primer (Cues)* einzusetzen, die den Probanden dazu auffordern, eine motorische Reaktion vorzubereiten, wobei auf einen solchen Primer nur in einem bestimmten Prozentsatz der Durchgänge auch tatsächlich ein Go-Signal folgt, während in den übrigen Durchgängen die vorbereitete Reaktion doch noch gehemmt werden soll (NoGo-Bedingung). Im Rahmen einer solchen Aufgabe erfordert die NoGo-Bedingung zum einen die aktive Inhibition einer dominanten oder vorbereiteten motorischen Reaktion, zum anderen enthält sie aber auch ein hohes Maß an Reaktionskonflikt, da die vorherrschende Handlungsalternative des Tastendrucks mit dem Kommando des Nicht-Ausführens dieser Aktion (NoGo) konfligiert. Da der ACC sowohl an Prozessen der Antwortinhibition als auch der Konfliktüberwachung wesentlich beteiligt ist, eignen sich NoGo-Trials optimal dazu, eine starke Aktivierung des anterioren Cingulums zu induzieren (z. B. Durston et al., 2002; Ford et al., 2004).

Auch in der vorliegenden Arbeit wird daher ein Go-NoGo-Paradigma (Continuous Performance Test, CPT) eingesetzt, um experimentelle Aktivierung des ACC herbeizuführen und die Funktion dieser Hirnstruktur mittels elektrophysiologischer Maße zu untersuchen. Die Neurophysiologie der Antwortinhibition (bzw. Konfliktüberwachung) im Rahmen von Go-NoGo-Aufgaben wird daher Gegenstand des folgenden Abschnitts sein.

1.3.2 Go-NoGo Paradigmen und neurophysiologische Maße der Antwortinhibition

(1) Ereigniskorrelierte Potentiale – Allgemeine Einführung

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs) bezeichnen elektrische Spannungsschwankungen, die vor, während oder nach einem sensorischen, motorischen oder kognitiven (psychischen) Ereignis im Elektroenzephalogramm (EEG) auftreten (Birbaumer & Schmidt, 1995). Es handelt sich hier also um die als Spannungsverlauf messbare Antwort des Gehirns auf einen Umweltreiz oder einen vom Organismus selbst erzeugten, internen Reiz. Da die Amplituden ereigniskorrelierter Potentiale im Vergleich zum Spontan-EEG sehr gering sind, sind Summationstechniken erforderlich, um sie aus der hirnelektrischen Hintergrundaktivität hervorzuheben und sichtbar zu machen. Zu diesem Zweck wird eine Mittelung einzelner Messstrecken des EEGs nach wiederholter Darbietung ein und derselben Stimulationsbedingung vorgenommen („averaging“). Dieses rechnerische Vorgehen ermöglicht die Abgrenzung der für die jeweilige Bedingung spezifischen Potentiale von der unsystematisch variierenden Hintergrundaktivität des Spontan-EEGs. Die nacheinander auftretenden positiven und negativen Deflektionen des EKPs bezeichnet man als *Komponenten*, die sich anhand ihrer Polarität (positiv/negativ), Latenz (in Millisekunden, ms) und Amplitude (Spannung in Mikrovolt, μV) näher beschreiben lassen. Hinsichtlich der Klassifikation einzelner EKP-Komponenten unterscheidet man so genannte *exogene* von so genannten *endogenen* Potentialen.

Die exogenen Komponenten (Primärantworten) entsprechen den frühen Potentialanteilen (innerhalb der ersten 100 ms nach Reizbeginn) und werden „bei intaktem Nervensystem hinsichtlich ihrer Charakteristik (Amplitude, Latenz, Topographie) durch die physikalischen Eigenschaften des Stimulus bestimmt“ (Olbrich, 1989, S. 513). Exogene Potentiale werden als Korrelat primär sensorischer Prozesse angesehen und kommen häufig zu diagnostischen Zwecken zum Einsatz, z. B. im Rahmen von Funktionsprüfungen der entsprechenden sensorischen Bahnen. Die endogenen Komponenten des EKPs

(Sekundärantworten) folgen zeitlich auf die primär sensorischen Komponenten und sind im Gegensatz zu diesen weniger abhängig von physikalischen Reizparametern (Lutzenberger, Elbert, Rockstroh & Birbaumer, 1985), unterliegen dafür aber dem Einfluss „psychologisch faßbarer Faktoren“ (Olbrich, 1989, S. 513) wie z. B. der Relevanz eines Stimulus oder dem aktuellen Zustand der Person. Endogene Komponenten werden als neuronale Korrelate kognitiver oder emotionaler Prozesse angesehen und sind oftmals Bestandteil psychologischer Forschungsansätze, da sie eine genauere Betrachtung bestimmter Aspekte der Informationsverarbeitung erlauben, die durch klassische experimentalpsychologische Methoden nicht erfassbar wären (Rösler, 1982). Die Annahme ist hier weiter, dass die Latenz eines solchen Potentials den Zeitaspekt des kognitiven Verarbeitungsprozesses widerspiegelt, während seine Amplitude mit dem Ausprägungsgrad der Verarbeitung korreliert. Außerdem setzt man voraus, dass Veränderungen der Topographie der jeweiligen Komponente – also Verschiebungen der Maximalamplitude auf der Schädeloberfläche – mit Ortsveränderungen des zugeordneten Informationsverarbeitungsprozesses im Gehirn verknüpft sind (Rösler, 1982), also letztendlich mit Veränderungen der neuronalen Generatoren des Potentials.

Die für die vorliegende Arbeit entscheidende endogene EKP-Komponente ist die so genannte P300 oder P3. Sie bezeichnet ein ab ca. 300 ms nach Reizdarbietung auftretendes positives Potential, das in seiner typischen Ausprägung maximal über parietalen Elektrodenpositionen ableitbar ist. Die P300 ist eine der meistuntersuchten Komponenten in der psychophysiologischen Forschung und wird in einer Vielzahl von Situationen ausgelöst. Generell setzt das Auftreten einer P300 voraus, dass der auslösende Reiz zur Bewältigung der Aufgabe relevante Informationen enthält, und dass der Versuchsteilnehmer den dargebotenen Stimuli seine Aufmerksamkeit zuwendet (Olbrich, 1989). Die P300 wurde bereits mit sehr unterschiedlichen kognitiven Konstrukten in Verbindung gebracht, so z. B. mit der Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses, Prozessen des Mustervergleiches („template matching“) und der Kontextaktualisierung („context updating“) sowie kontrollierter kognitiver Verarbeitung („controlled processing“) und selektiver Aufmerksamkeit (Olbrich, 1989). Während Modalität und Qualität der auslösenden Reize für die Charakteristika der P300 relativ unbedeutend sind,

werden Auftreten und Größe dieser Komponente stark von der Aufgabenrelevanz (direkter Zusammenhang zur Amplitudengröße) und der Auftretenswahrscheinlichkeit eines Reizes (inverser Zusammenhang) beeinflusst (z. B. Duncan-Johnson & Donchin, 1977; Pfefferbaum & Ford, 1988; Sutton, Braren, Zubin & John, 1965). Die Latenz der P300 wird dabei als Korrelat der Verarbeitungszeit verstanden, die zur Evaluation/Klassifikation des entsprechenden Reizes erforderlich ist (Kutas, McCarthy & Donchin, 1977; McCarthy & Donchin, 1981).

(2) EKP-Korrelate inhibitorischer Prozesse

Im Rahmen von **Go-NoGo-Paradigmen** kommt es insbesondere während der NoGo-Bedingung zu sehr spezifischen **Komponenten** im ereigniskorrelierten Potential. Hierbei handelt es sich zum einen um eine ausgeprägte frontozentrale Negativierung, die ca. 200-300 ms nach Darbietung eines NoGo-Reizes auftritt („N200“ oder „N2“; z. B. Eimer, 1993; Falkenstein, Koshlykova, Kiroj, Hoormann & Hohnsbein, 1995; Jodo & Kayama, 1992; Pfefferbaum, Ford, Weller & Kopell, 1985; Simson, Vaughan & Ritter, 1977). Zum anderen fällt eine nachfolgende Positivierung über frontozentralen Arealen auf („frontale P3“ oder „NoGo-P3“; ab ca. 300 ms nach Reizdarbietung), die sich in ihrer Topographie von der durch Go-Reize ausgelösten parietal lokalisierten P300 unterscheidet (Bruin, Wijers & van Staveren, 2001; Csibra, Czigler & Ambro, 1994; Eimer, 1993; Pfefferbaum et al., 1985; Tekok-Kilic, Shucard & Shucard, 2001). Außerdem zeichnet sich die NoGo-P3 im Vergleich zur Go-P3 durch verlängerte Latenzen aus (Csibra et al., 1994; Pfefferbaum et al., 1985; Roberts, Rau, Lutzenberger & Birbaumer, 1994; Salisbury, Griggs, Shenton & McCarley, 2004; Simson et al., 1977; Verleger, Paehge, Kolev, Yordanova & Jaskowski, 2006), was auf eine intensivere Stimulusevaluation in der NoGo-Bedingung hinweist. Trotz zahlreicher Diskussionen um ihre funktionelle Bedeutung (z. B. Falkenstein, Hoormann & Hohnsbein, 1999) wurden sowohl die NoGo-N2 als auch die NoGo-P3 als Korrelate inhibitorischer Prozesse interpretiert und in zahlreichen Studien reliabel nachgewiesen (Bokura, Yamaguchi & Kobayashi, 2001; Bruin & Wijers, 2002; Eimer, 1993; Falkenstein et al., 1999; Fallgatter, Brandeis & Strik, 1997; Fallgatter

& Strik, 1999; Jodo & Kayama, 1992; Kiefer, Marzinzik, Weisbrod, Scherg & Spitzer, 1998; Kopp, Mattler, Goertz & Rist, 1996; Nieuwenhuis, Yeung, van den Wildenberg & Ridderinkhof, 2003; Pfefferbaum et al., 1985; Roberts et al., 1994). Untersuchungen zur Quellenlokalisierung beider Komponenten weisen – in Übereinstimmung mit o. g. Befunden zu den neuroanatomischen Korrelaten von Inhibition und Konfliktverarbeitung – darauf hin, dass ihr neuronaler Ursprung vor allem im Bereich medial- (ACC) und lateral-präfrontaler Hirnareale liegt (Bekker, Kenemans & Verbaten, 2005; Bokura et al., 2001; Kiefer et al., 1998; Strik, Fallgatter, Brandeis & Pascual-Marqui, 1998).

Uneinigkeit herrscht allerdings nach wie vor bezüglich der Frage, welche der beiden Komponenten spezifisch mit dem Prozess der Antwortinhibition assoziiert ist. Während eine Vielzahl von Autoren davon ausgeht, dass dies in erster Linie die N2 ist (Bekker et al., 2005; Jodo & Kayama, 1992; Kaiser et al., 2006; Lavric, Pizzagalli & Forstmeier, 2004; Nativ, Lazarus, Nativ & Joseph, 1992), weisen insbesondere einige neuere Publikationen, die durch gut geplante experimentelle Manipulationen das Ausmaß an erforderlicher Inhibition zu variieren versuchen, darauf hin, dass vor allem die NoGo-P3 ein neurophysiologisches Korrelat der Antwortinhibition darstellen könnte (Freitas, Azizian, Leung & Squires, 2007; Roberts et al., 1994; Smith, Johnstone & Barry, 2007; Tekok-Kilic et al., 2001). Sowohl Bruin et al. (2001) als auch Smith et al. (2007) untersuchten den Effekt von Priming auf Go- und NoGo-Potentiale, wobei spezifische und unspezifische Go- und NoGo-Primes mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit das nachfolgende Auftreten von Go- bzw. NoGo-Reizen vorhersagten⁸. Die zugrunde liegende Annahme war hier, dass mehr Inhibition benötigt wird, um die Ausführung einer motorischen Reaktion in einem NoGo-Trial zu verhindern, wenn die Go-Reaktion in diesem Moment besonders stark repräsentiert ist (wenn also aufgrund von spezifischen oder unspezifischen Go-Primes vor einem NoGo-Trial eine motorische Reaktion mehr oder weniger stark vorbereitet wurde). Beide Untersuchungen kamen hier zu sehr ähnlichen Ergebnissen: Während die NoGo-

⁸ Spezifische Go-Primes waren hier mit einer bestimmten Reaktionshand assoziiert, während unspezifische Go-Primes mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit einem Go-Trial vorausgingen, ohne dabei Vorhersagen darüber zu machen, mit welcher Hand reagiert werden musste.

N2 entweder keinen Priming-Effekt zeigte (Bruin et al., 2001) oder sogar größer nach NoGo- als nach Go-Primern ausfiel (Smith et al., 2007), zeigte sich für die NoGo-P3 der erwartete Effekt, indem sie umso größer war je konkreter/stärker eine motorische Reaktion vor einem NoGo-Reiz vorbereitet worden war, je mehr Inhibition also zur Unterdrückung dieser Reaktion erforderlich war. Diese Befunde scheinen einen Zusammenhang zwischen der NoGo-P3 – nicht aber der NoGo-N2 – und inhibitorischer Kontrolle zu bestätigen. Auch Freitas et al. (2007) fanden, dass der bekannte Go-NoGo P3-Effekt (erhöhte frontale Amplituden in der NoGo-Bedingung) vor allem dann auftrat, wenn der entsprechende NoGo-Stimulus kurz zuvor mit einer Go-Reaktion verknüpft war, und somit in verstärktem Maße inhibitorische Kontrolle zum Hemmen der Antwort erforderlich war. Gegen die N2 als Korrelat von Anworthemmung argumentieren auch Falkenstein et al. (1995), die bei auditorischer Stimulation keine erhöhte Negativierung nach NoGo- im Vergleich zu Go-Reizen fanden, obwohl die inhibitorische Leistung (gemessen anhand der Falschalarme) in dieser Modalität sogar besser war als nach visueller Reizdarbietung. Die dargestellten Befunde weisen zusammenfassend darauf hin, dass die NoGo-P3 spezifischer als die NoGo-N2 den Prozess der Antwortinhibition widerspiegelt.

Da die NoGo-Bedingung immer auch Handlungskonflikt beinhaltet, ist allerdings nicht sicher zu sagen, ob durch NoGo-Reize ausgelöste Potentiale auch tatsächlich mit Inhibitionsprozessen (Bekker et al., 2005; Jodo & Kayama, 1992; Kopp et al., 1996) oder vielleicht doch eher mit Konfliktüberwachung bzw. „response competition“ zusammenhängen (Bekker, Kenemans & Verbaten, 2004; Eimer, 1993; Nieuwenhuis et al., 2003). Da Manipulationen des erforderlichen Grades an motorischer Inhibition (z. B. über Variation der Go-Wahrscheinlichkeit, s. o.) gleichzeitig auch immer mit einer Manipulation des Ausmaßes an Handlungskonflikt einhergehen, sind beide Phänomene letztlich kaum voneinander zu trennen. Für die vorliegende Untersuchung spielt die Diskussion über die *exakte* funktionelle Bedeutung von NoGo-Komponenten im EKP aber nur eine untergeordnete Rolle, da hier die experimentelle Aktivierung des anterioren Cingulums im Vordergrund steht, die sowohl durch Induktion von Anworthemmung als auch Konfliktüberwachung gelingen sollte.

Topographische Ansätze zur Handlungssteuerung und Antwortinhibition konzentrieren sich auf die unterschiedliche Lokalisation der P300 nach Go- im Vergleich zu NoGo-Reizen (frontozentrales Maximum der NoGo-P3 vs. parietales Maximum der Go-P3), also auf die Verschiebung des hirnelektrischen Feldes der P300 in frontale Richtung unter Bedingungen motorischer Inhibition (Bokura et al., 2001; Jodo & Inoue, 1990; Karlin, Martz & Mordkoff, 1970; Pfefferbaum & Ford, 1988; Pfefferbaum et al., 1985; Roberts et al., 1994; Simson et al., 1977). Diese Frontalisierung des P300-Feldes in der NoGo-Bedingung wurde von der Arbeitsgruppe um A. J. Fallgatter unter dem Begriff der *NoGo-Anteriorisierung* (NGA; vgl. Abb. 4) als quantitativer topographischer Standardindex in die neurophysiologische Literatur eingeführt (Fallgatter et al., 1997; Fallgatter & Strik, 1999).

Die NGA erwies sich in zahlreichen Publikationen als außerordentlich stabiler elektrophysiologischer Parameter, der sich in mehreren unabhängigen Stichproben gesunder Probanden in jedem Einzelfall konsistent nachweisen ließ (d. h. eine Frontalisierung des P300-Feldes war bei jeder gesunden Versuchsperson, wenn auch unterschiedlich ausgeprägt, vorhanden: vgl. Fallgatter, 2001). Beim direkten Vergleich der NGA mit der im Rahmen eines klassischen auditorischen Oddball-Paradigmas evozierten P300-Amplitude fiel eine vergleichbare Stabilität beider Parameter auf (Fallgatter et al., 2000). In weiteren Analysen konnte gezeigt werden, dass die NGA vom Alter und Geschlecht der Probanden unbeeinflusst ist: Die Feldschwerpunkte der Go- und der NoGo-Bedingung (vgl. Abb. 4) verschieben sich zwar mit zunehmendem Alter in anteriore Richtung, die Differenz beider Centroide (die rechnerisch der NGA entspricht) bleibt aber im Gruppenmittel unverändert (Fallgatter, Mueller & Strik, 1999).

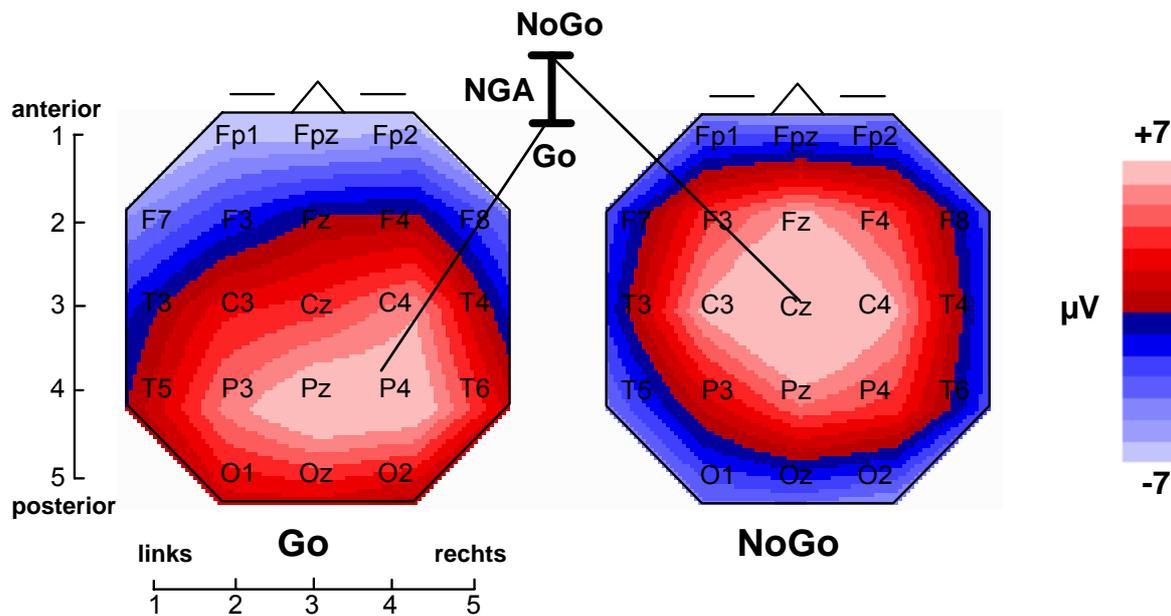


Abbildung 4: Hirnelektrische Feldkarten der gemittelten Go- (links) und NoGo-EKPs (rechts) bei 10 gesunden Probanden.

Modifiziert nach Fallgatter et al. (1997): Blick von oben; positive Areale sind mit rot, negative mit blau amplitudengewichtet kodiert. Über ein Koordinatensystem können sowohl die Elektrodenpositionen als auch die Feldschwerpunkte (Centroide) auf einer anterior-posterior und einer links-rechts Achse quantifiziert/lokalisiert werden. Die Subtraktion der anterior-posterior Werte des positiven NoGo-Centroiden (3.01) vom entsprechenden Go-Centroiden (3.77) ergibt die NoGo-Anteriorisierung (NGA; 0.76, Mitte).

Im Rahmen einer elektrophysiologischen Quellenlokalisierung mit der LORETA-Methode (Pascual-Marqui, Michel & Lehmann, 1994) konnte an vier unabhängigen Gruppen gesunder Probanden gezeigt werden, dass das anteriore Cingulum während der NoGo-Bedingung des CPT signifikant stärker aktiviert war als in der Go-Bedingung, und zwar im Zeitfenster der P300. Damit kann das Phänomen der NGA auf eine elektrische Hyperaktivität während der

Unterdrückung einer motorischen Antwort zurückgeführt werden, und zwar insbesondere im Bereich medial-präfrontaler Hirnstrukturen (ACC, vgl. Abb. 5: Fallgatter, Bartsch & Herrmann, 2002). Dieses Ergebnis stimmt mit Befunden anderer Arbeitsgruppen überein, die den beschriebenen topographischen Go-NoGo Effekt – wie auch die NoGo-P3 selbst (s. o.) – mit kortikalen Prozessen motorischer Inhibition (Karlin et al., 1970; Roberts et al., 1994) und mit einer vermehrten Aktivierung im Bereich frontaler und medial-präfrontaler Hirnstrukturen in Verbindung bringen konnten (z. B. Verleger et al., 2006).

In Untersuchungen zur Kurzzeit- (30 Minuten Abstand zwischen Test und Retest, $n=23$) und Langzeit-Reliabilität (im Mittel 2.7 Jahre Abstand zwischen beiden Messungen, $n=13$) konnten außerdem hohe Test-Retest-Korrelationen (Intraclass-Korrelationen r_{icc} zwischen .77 und .96, $p < .001$) für die Lokalisation des Go- und des NoGo-Centroiden sowie für die NGA selbst nachgewiesen werden (Fallgatter, Aranda, Bartsch & Herrmann, 2002; Fallgatter et al., 2001). Damit scheint die der Frontalisierung des P300-Feldes zugrunde liegende Funktion präfrontaler Hirnareale bei gesunden Personen über lange Zeiträume hinweg stabil zu bestehen und durch die NGA reliabel messbar zu sein.

Aufgrund dieser konvergierenden Untersuchungen an gesunden Probanden kann die NGA als außerordentlich robustes, reliables und von Alter und Geschlecht der Probanden unabhängiges Untersuchungsinstrument für Prozesse der Verhaltenssteuerung (Antwortinhibition; Konfliktüberwachung) angesehen werden. Damit besteht erstmals die Möglichkeit, eine Funktion des ACC quantitativ zu messen und zwar mit einer einfachen, nicht-invasiven, nebenwirkungsfreien und kostengünstigen Methode, die auf der Durchführung eines wenig beanspruchenden kognitiven Paradigmas beruht. Die NGA eignet sich somit ausgezeichnet für (wiederholte) Messungen an gesunden Probanden und klinischen Stichproben und wird daher auch in der vorliegenden Arbeit als neurophysiologischer „Marker“ für die Funktion (medial-) präfrontaler Hirnstrukturen bei einer Gruppe schizophrener Patienten verwendet.

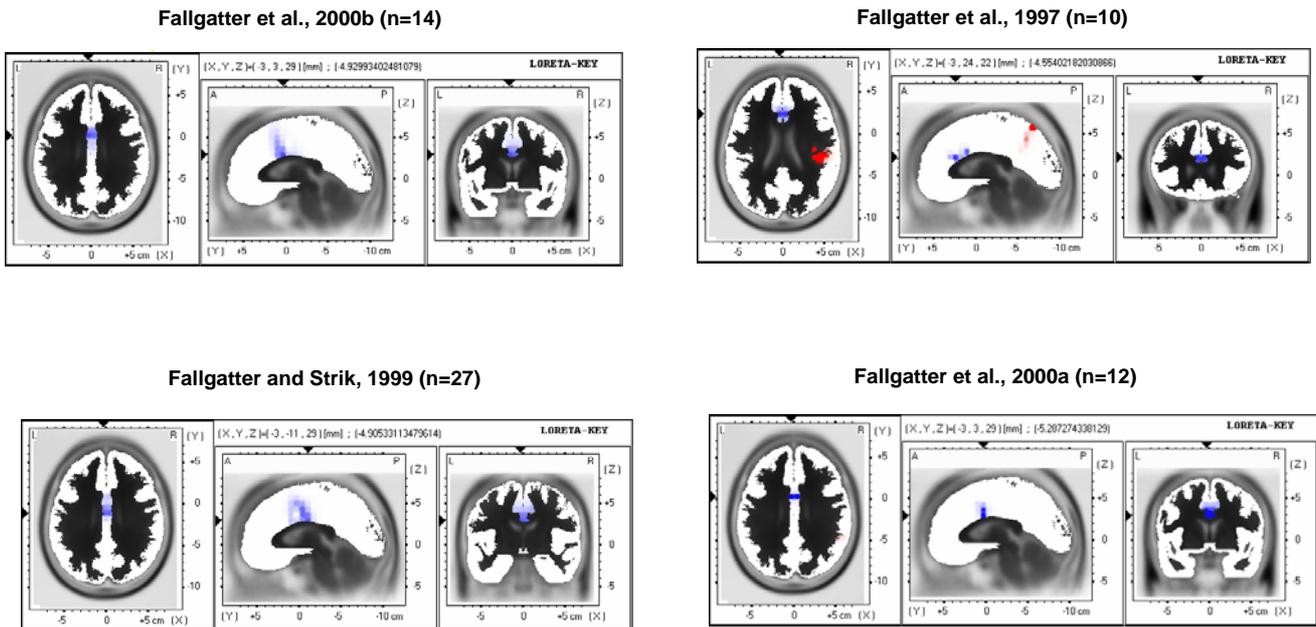


Abbildung 5: LORETA-Quellenlokalisation des NGA-Effektes.

Modifiziert nach Fallgatter et al. (2002): Graphische Darstellung der *t*-Statistiken für den größten Unterschied zwischen Go- und NoGo-EKPs im gesamten Gehirn in einem Axialschnitt (links), einem Sagittalschnitt (Mitte) und einem Koronarschnitt (rechts). Blaue Areale kennzeichnen Hyperaktivität in der NoGo-Bedingung. In allen vier Gruppen findet sich die stärkste Aktivierung in der NoGo-Bedingung (signifikant stärker als in der Go-Bedingung, $t > 3.5$) im ACC, Brodman Area 24.

(3) „Response inhibition“ bei Schizophrenien

Schizophrene Erkrankungen gehen mit einer Vielzahl von kognitiven Defiziten, insbesondere im Bereich exekutiver Funktionen, einher (s. o.). Dabei scheint vor allem auch die Funktion der Antwortinhibition betroffen zu sein (Badcock, Michie, Johnson & Combrinck, 2002; Weisbrod, Kiefer, Marzinzik & Spitzer, 2000), was mit entsprechenden behavioralen, neurophysiologischen und hämodynamischen

Veränderungen einhergeht. Eine inhibitorische Dysfunktion ist auch bei gesunden Angehörigen schizophrener Patienten, die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen, nachweisbar (Clementz, McDowell & Zisook, 1994; Ross et al., 1998).

Auf der Verhaltensebene zeigt sich, dass inhibitorische Defizite bei chronisch schizophrenen Patienten sehr konstant über lange Zeiträume hinweg (Langzeitstudie mit 6-Jahres Follow-up) und in unterschiedlichen Patientenpopulationen (chronisch und hospitalisiert vs. ambulant) messbar sind (Wykes, Reeder & Corner, 2000). Solche Defizite scheinen außerdem weitgehend unbeeinflusst von Behandlungsmaßnahmen und Veränderungen in der klinischen Symptomatik zu sein. Darüber hinaus fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Maßen der Antwortinhibition und dem klinischen Zustand bei einer späteren follow-up Messung (Antworthemmung als Prädiktor des „future outcome“), wobei inhibitorische Defizite mit einer besonderen Anfälligkeit für negative Auswirkungen von Umweltfaktoren verbunden zu sein schienen. Auf der Basis dieser Befunde wird defizitäre Antwortinhibition auch als Vulnerabilitätsfaktor für die Entstehung und den Verlauf schizophrener Erkrankungen diskutiert (Wykes et al., 2000).

Elektrophysiologisch scheint sich ein solches inhibitorisches Defizit vor allem in der NoGo-P3 widerzuspiegeln. Hier fielen insbesondere wiederholt topographische Auffälligkeiten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden auf (Kiehl, Smith, Hare & Liddle, 2000; Weisbrod et al., 2000)⁹, unter anderem im Sinne eines verringerten Anteriorisierungseffektes der P300 in der NoGo-Bedingung (Olbrich, Maes, Valerius, Langosch & Feige, 2005). Außerdem fanden sich Unterschiede im Bereich der P300-Amplituden und -Latenzen, insbesondere im Sinne einer fehlenden Differenzierung¹⁰ der Go- und NoGo-P3 bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen (Kiehl et al., 2000; Olbrich et al., 2005). Fallgatter und Müller (2001) fanden – in Übereinstimmung mit den Befunden von Olbrich et al. (2005) – ebenfalls topographische Auffälligkeiten bei einer Gruppe chronisch schizophrener Patienten, wobei diese eine im Vergleich zu alters- und

⁹ Kiehl et al. (2000) untersuchten eine Gruppe von Straftätern, wobei schizophrene Patienten, Psychopathen und nicht-schizophrene Nicht-Psychopathen unterschieden wurden.

¹⁰ keine Amplitudenerhöhung/Latenzverlängerung für das NoGo- im Vergleich zum Go-Potential

geschlechtsangepassten Kontrollprobanden signifikant reduzierte NGA aufwiesen. 42% der Patienten zeigten überhaupt keine Frontalisierung des P300-Feldes in der NoGo-Bedingung (d. h. der NoGo-Centroid lag im Vergleich zum Go-Centroiden sogar weiter posterior), was sich in negativen Werten der NGA ausdrückte. Ein solches „Fehlen“ der NGA war bei keinem der bis dahin untersuchten 49 Kontrollprobanden früherer Publikationen aufgetreten (Fallgatter, 2001; Fallgatter et al., 1997; Fallgatter et al., 2000; Fallgatter & Strik, 1999). Außerdem konnten Fallgatter, Bartsch, Zielasek und Herrmann (2003) eine mit dieser topographischen Auffälligkeit einhergehende signifikante Minderaktivierung des anterioren Cingulums zeigen (vgl. Abb. 6), ein Befund der mit den Ergebnissen funktioneller Bildgebungsstudien weitgehend übereinstimmt (Arce et al., 2006; Rubia, Russell, Bullmore et al., 2001). Damit konnte unter Bedingungen motorischer Inhibition eine verringerte ACC-Aktivierung bei einer Gruppe schizophrener Patienten direkt nachgewiesen werden, wobei diese in Form einer reduzierten NGA elektrophysiologisch messbar war.

Eine erste Untersuchung zum Einfluss antipsychotischer Medikation auf die NGA (Ehlis, Zielasek, Herrmann, Ringel, Jacob & Fallgatter, 2005) konnte den unter 1.2.3.3 dargestellten positiven Einfluss atypischer Antipsychotika auf präfrontale Hirnfunktionen auch für dieses Maß bestätigen. Innerhalb der Gruppe von Patienten, die ausschließlich oder mehrheitlich mit atypischer Medikation behandelt wurden, zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der NGA und der Tagesdosis atypischer Antipsychotika, während dies für Patienten unter typischer Medikation nicht der Fall war. Dieser Effekt beruhte in erster Linie auf dem Zusammenhang zwischen der antipsychotischen Medikation und dem NoGo-Centroiden, dessen Lokalisation negativ mit der Atypika-Dosis korrelierte (d. h. er lag umso weiter anterior, je höher die Atypika-Dosis war).

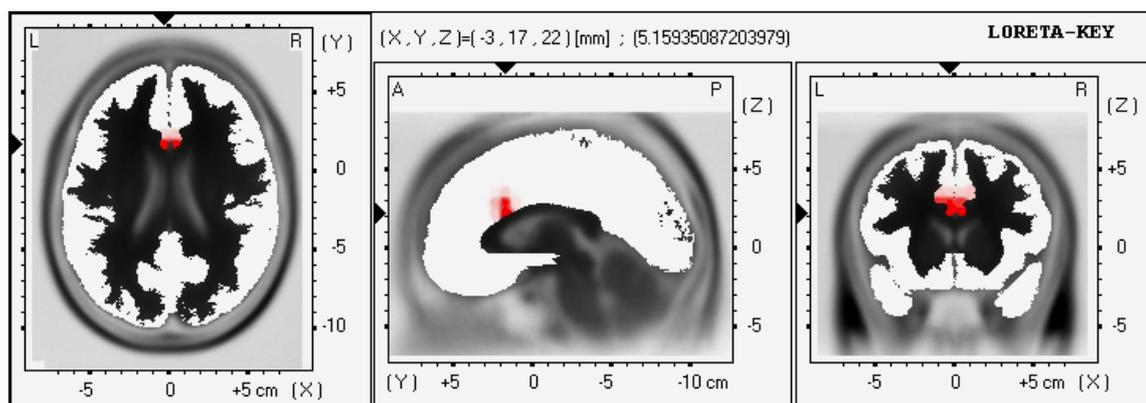


Abbildung 6: LORETA-Analyse des Kontrastes „schizophrene Patienten vs. Kontrollprobanden“ in der NoGo-Bedingung.

Modifiziert nach Fallgatter et al. (2003): Graphische Darstellung der t-Statistiken für den größten Unterschied zwischen den NoGo-EKP Quellen von 31 gesunden Kontrollen und 31 schizophrenen Patienten in einem Axialschnitt (links), einem Sagittalschnitt (Mitte) und einem Koronarschnitt (rechts). Rote Areale kennzeichnen elektrische Hypoaktivität in der Gruppe schizophrener Patienten. Das Zentrum des signifikanten Aktivierungsunterschiedes lag exakt im ACC, Brodman Area 24.

Zusammenfassend weisen schizophrene Patienten Beeinträchtigungen im Bereich inhibitorischer Kontrollfunktionen auf, die sich in Leistungsdefiziten bei der Durchführung von Go-NoGo-Aufgaben niederschlagen und von neurophysiologischen und hämodynamischen Auffälligkeiten begleitet werden. Neuroanatomisch scheint das zugrunde liegende Defizit wiederum im Bereich des PFC zu liegen, wobei insbesondere der ACC in entsprechenden Untersuchungen Muster verringerter Aktivierung aufwies. Die Befunde zur Antwortinhibition reihen sich somit – als ein Spezialfall dieses Themengebietes – in die Befundlage zur cerebralen Hypofrontalität schizophrener Patienten ein, die in Kapitel 1.2 ausführlich dargestellt wurde.

1.4 Zusammenfassung der Befundlage, Fragestellung und Hypothesen

Der dargestellte theoretische Hintergrund lässt sich, in Hinblick auf die für die vorliegende Arbeit besonders relevanten Befunde, wie folgt zusammenfassen:

- Schizophrene Erkrankungen sind mit einer Vielzahl neurophysiologischer Auffälligkeiten verbunden, wobei insbesondere Strukturen des Präfrontalcortex häufig Funktionsbeeinträchtigungen zeigen (Konzept der cerebralen Hypofrontalität) (1.2.1). Frontale Funktionsdefizite weisen dabei sowohl State- als auch Trait-Charakteristika auf und werden als Vulnerabilitätsmarker schizophrener Erkrankungen diskutiert (1.2.2). Subgruppen schizophrener Patienten zeigen außerdem Unterschiede hinsichtlich des Ausmaßes an Hypofrontalität (vgl. 1.1.2, 1.2.1).
- Eine präfrontale Hirnstruktur, die besonders häufig vom Phänomen der Hypofrontalität betroffen ist, ist der anteriore cinguläre Cortex (ACC), der in Prozesse der Handlungssteuerung und -überwachung (u. a. Antwortinhibition und Konfliktüberwachung) eingebunden ist (1.3.1).
- Die NoGo-Bedingung eines Go-NoGo-Paradigmas geht mit einer signifikanten Aktivierung des ACC und weiterer Strukturen des Präfrontalcortex einher. Dieser Aktivierungsanstieg ist im Rahmen topographischer EEG-Ansätze als Frontalisierung des hirnelektrischen Feldes der P300 unter Bedingungen motorischer Inhibition messbar (NoGo-Anteriorisierung, NGA) (1.3.2.2).
- Die NGA ist bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen reduziert, was mit einer verminderten Quellenaktivität im ACC einhergeht (1.3.2.3).
- Atypika zeichnen sich – im Unterschied zu konventionellen Antipsychotika – durch einen potentiell positiven Einfluss auf die Funktion präfrontaler Hirnregionen, einschließlich des anterioren Cingulums, aus (1.2.3.2, 1.2.3.3). Auch ein positiver Effekt auf die NGA schizophrener Patienten deutete sich in einer entsprechenden Untersuchung an (1.3.2.3).

Bei all diesen Erkenntnissen ist der Zusammenhang zwischen präfrontalen Funktionsstörungen schizophrener Patienten und der Reaktion auf verschiedene Arten antipsychotischer Medikation bislang kaum untersucht. Noch ist also unklar, inwiefern das **Ausmaß der Hypofrontalität** zu Beginn der Behandlung als **Prädiktor für den Therapieerfolg** im Rahmen unterschiedlicher Behandlungsansätze nützlich sein könnte. In der vorliegenden Arbeit wird daher untersucht, welche Bedeutung die Funktion präfrontaler Hirnareale – quantifiziert anhand der NGA – für die Auswahl der antipsychotischen Medikation haben könnte. Auf der Grundlage der dargestellten Befunde scheint es sinnvoll anzunehmen, dass Patienten, die sich durch eine ausgeprägte Hypofrontalität zu Beginn der Therapie (d. h. eine besonders niedrige NGA) auszeichnen, besonders gut auf eine Behandlung mit atypischen Antipsychotika ansprechen, und zwar sowohl im Vergleich zu einer Behandlung mit typischen Antipsychotika als auch im Vergleich zu Patienten, die zu Beginn der Behandlung eine relativ starke Frontalhirnfunktion (gut ausgeprägte NGA) aufweisen. Da es Hinweise darauf gibt, dass der Frontallappen nicht nur hinsichtlich neurokognitiver Funktionen und schizophrener Negativsymptomatik von Bedeutung ist (vgl. 1.1.3: modifizierte Dopaminhypothese), sondern möglicherweise auch direkt oder indirekt an der Entstehung positiver Symptome beteiligt ist¹¹, ist ein differenzieller Einfluss typischer und atypischer Antipsychotika in Abhängigkeit von der Frontalhirnfunktion zu Beginn der Behandlung auf alle Dimensionen psychotischer Symptomatik denkbar. Die abgeleiteten **Hypothesen** zu den im Rahmen der vorliegenden Arbeit betrachteten Funktionsbereichen (Neurophysiologie, Neuropsychologie, Psychopathologie, subjektiv empfundene Lebensqualität; s. u.) lauten im Einzelnen:

¹¹ Befunde bildgebender Untersuchungen weisen darauf hin, dass strukturelle Defizite bzw. Aktivierungsminderungen im Bereich des ACC und DLPFC signifikant mit dem Schweregrad verschiedener positiver Symptome korrelieren (Choi et al., 2005; Menon, Anagnoson, Mathalon, Glover & Pfefferbaum, 2001; Sabri et al., 1997). Friedman et al. (1991) spekulieren diesbezüglich, dass der Zusammenhang zwischen Positivsymptomatik und dem PFC über präfrontale Neurone gegeben ist, die zu den Basalganglien und limbischen Regionen projizieren und dort zur Regulation des Dopamin-Stoffwechsels beitragen (vgl. 4.3).

1. Eine Behandlung mit atypischen Antipsychotika hat einen positiven Einfluss auf die Entwicklung der NGA im Verlauf des Studienzeitraums, was sich
 - (a) in erhöhten Werten der NGA in der Atypika- im Vergleich zur Typika-Gruppe zum Zeitpunkt der Abschlussmessung, und
 - (b) bei Patienten mit initial niedriger NGA in einem stärkeren Anstieg der NGA unter atypischer im Vergleich zu typischer Medikation äußern sollte.

H₀ (1a): $NGA_{\text{post Atypika-Gruppe}} \leq NGA_{\text{post Typika-Gruppe}}$ ¹²

H_A (1a): $NGA_{\text{post Atypika-Gruppe}} > NGA_{\text{post Typika-Gruppe}}$

Für NGA_{niedrig} gilt:

H₀ (1b): $NGA_{\text{post-prä Atypika-Gruppe}} \leq NGA_{\text{post-prä Typika-Gruppe}}$

H_A (1b): $NGA_{\text{post-prä Atypika-Gruppe}} > NGA_{\text{post-prä Typika-Gruppe}}$

Als behaviorales Maß inhibitorischer Kontrolle zeigt sich für die Anzahl der Falschalarme (FA) im CPT ebenfalls ein positiver Effekt atypischer Antipsychotika, mit einem deutlicheren Rückgang der Zahl der Falschalarme über die Zeit bei Patienten der Atypika- im Vergleich zur Typika-Gruppe:

H₀ (1c): $FA_{\text{post-prä Atypika-Gruppe}} \leq FA_{\text{post-prä Typika-Gruppe}}$

H_A (1c): $FA_{\text{post-prä Atypika-Gruppe}} > FA_{\text{post-prä Typika-Gruppe}}$

¹² Die Bezeichnungen *prä* und *post* beziehen sich im Folgenden auf die Baseline-Messung im Vergleich zu Follow-up Messungen nach 3- bzw. 6-wöchiger Behandlung mit typischen (*Typika-Gruppe*) oder atypischen (*Atypika-Gruppe*) Antipsychotika. Die Begriffe NGA_{hoch} und NGA_{niedrig} bezeichnen Patienten mit hoher bzw. niedriger NGA zu Beginn der Studie (vgl. Methodenteil). Der Ausdruck *post-prä* steht im Sinne von Differenzmaßen für (positive) Veränderungen der Werte im Verlauf der Behandlung.

2. Eine Behandlung mit Atypika hat einen positiven Einfluss auf die Entwicklung neuropsychologischer Testleistungen (NP) im Verlauf des Untersuchungszeitraums, so dass Patienten der Atypika-Gruppe deutlichere Leistungsverbesserungen in neuropsychologischen Tests der Frontalhirnfunktion zeigen als Patienten der Typika-Gruppe:

H₀ (2a): $NP_{\text{post-prä Atypika-Gruppe}} \leq NP_{\text{post-prä Typika-Gruppe}}$

H_A (2a): $NP_{\text{post-prä Atypika-Gruppe}} > NP_{\text{post-prä Typika-Gruppe}}$

Dabei zeigen Patienten mit initial niedriger NGA/Frontalhirnfunktion im Vergleich zu Patienten mit initial relativ hoher NGA schlechtere neuropsychologische Testleistungen zu Beginn der Studie und infolge dessen besonders deutliche Verbesserungen unter atypischer Neuroleptie:

H₀ (2b): $NP_{\text{prä bei NGA}_{\text{niedrig}}} \geq NP_{\text{prä bei NGA}_{\text{hoch}}}$

H_A (2b): $NP_{\text{prä bei NGA}_{\text{niedrig}}} < NP_{\text{prä bei NGA}_{\text{hoch}}}$

Für die Atypika-Gruppe gilt:

H₀ (2c): $NP_{\text{post-prä bei NGA}_{\text{niedrig}}} \leq NP_{\text{post-prä bei NGA}_{\text{hoch}}}$

H_A (2c): $NP_{\text{post-prä bei NGA}_{\text{niedrig}}} > NP_{\text{post-prä bei NGA}_{\text{hoch}}}$

3. Schizophrene Patienten zeigen sowohl unter einer Therapie mit typischen als auch mit atypischen Antipsychotika eine signifikante Symptomreduktion im Verlauf der Behandlung:

H₀ (3a): $\text{Symptomwerte}_{\text{prä}} \leq \text{Symptomwerte}_{\text{post}}$

H_A (3a): $\text{Symptomwerte}_{\text{prä}} > \text{Symptomwerte}_{\text{post}}$

Dabei sprechen Patienten mit initial schwacher Frontalhirnfunktion / niedriger NGA im Sinne einer Veränderung der Psychopathologie (PP) besser auf atypische als auf typische Antipsychotika an (insbesondere in Maßen psychotischer Negativsymptomatik):

Für NGA_{niedrig} gilt:

H_0 (3b): $PP_{\text{post-prä Atypika-Gruppe}} \leq PP_{\text{post-prä Typika-Gruppe}}$

H_A (3b): $PP_{\text{post-prä Atypika-Gruppe}} > PP_{\text{post-prä Typika-Gruppe}}$

Zudem sprechen Patienten mit initial schwacher Frontalhirnfunktion besser auf atypische Antipsychotika an als Patienten mit einer initial relativ starken Frontalhirnfunktion:

Für die Atypika-Gruppe gilt:

H_0 (3c): $PP_{\text{post-prä bei } NGA_{\text{niedrig}}} \leq PP_{\text{post-prä bei } NGA_{\text{hoch}}}$

H_A (3c): $PP_{\text{post-prä bei } NGA_{\text{niedrig}}} > PP_{\text{post-prä bei } NGA_{\text{hoch}}}$

4. Eine Behandlung mit atypischen Antipsychotika resultiert in einer deutlicheren Verbesserung der subjektiv empfundenen Lebensqualität (LQ) als eine Behandlung mit konventionellen Antipsychotika:

H_0 (4): $LQ_{\text{post-prä Atypika-Gruppe}} \leq LQ_{\text{post-prä Typika-Gruppe}}$

H_A (4): $LQ_{\text{post-prä Atypika-Gruppe}} > LQ_{\text{post-prä Typika-Gruppe}}$

Mit der Untersuchung der im Rahmen der vorliegenden Arbeit **zentralen Hypothesen 3b und 3c** könnte so – basierend auf einer nicht-invasiven Funktionsmessung des PFC bzw. ACC – ein wichtiger Beitrag zur Differentialindikation antipsychotischer Behandlungsstrategien geleistet werden. Angesichts der unterschiedlichen Vor- und Nachteile typischer und atypischer Antipsychotika (vgl. auch Tab. 1) und angesichts der Tatsache, dass bislang keine klaren Kriterien für die Vergabe beider Arten von Medikation existieren, wäre dies ein wichtiger Schritt bei der Entwicklung individualisierter Behandlungsstrategien für die Therapie schizophrener Psychosen. Die genaue Methodik des geplanten Untersuchungsansatzes wird Gegenstand des folgenden Kapitels sein.

2 Methode

2.1 Studiendesign

Zur Untersuchung der o. g. Fragestellung und Hypothesen wurden insgesamt 76 schizophrene Patienten zu jeweils drei Messzeitpunkten neurophysiologisch, neuropsychologisch und psychometrisch getestet (s. u.). Die Baseline-Messung (t1) fand dabei innerhalb der ersten drei Tage einer stationär-psychiatrischen Behandlung vor dem Beginn einer medikamentösen Therapie mit typischen oder atypischen Antipsychotika statt. Die zweite Messung (t2) erfolgte ca. drei Wochen nach Behandlungsbeginn, die Abschlussmessung (t3) kurz vor der Entlassung der Patienten aus der Klinik (ca. sechs Wochen nach der stationären Aufnahme). Zur Überprüfung der Haupthypothesen 3b und 3c (s. o.) wurde das Patientenkollektiv in vier Experimentalgruppen unterteilt: Typisch medizierte Patienten mit initial relativ starker Frontalhirnfunktion (1), typisch medizierte Patienten mit initial relativ schwacher Frontalhirnfunktion (2) sowie atypisch medizierte Patienten mit starker (3) oder schwacher (4) Frontalhirnfunktion zu Beginn der Behandlung. Die Definition einer starken bzw. schwachen Frontalhirnfunktion erfolgte hier durch einen Mediansplit anhand der im Rahmen der Baseline-Messung ermittelten NGA, und zwar unabhängig für beide Medikationsgruppen (NGA unterhalb des Medikationsgruppen-Medians = schwache Frontalhirnfunktion, *Mediengruppe 1*; NGA oberhalb des Gruppenmedians = starke Frontalhirnfunktion, *Mediengruppe 2*). Der Median der NGA lag in der Gruppe typisch medizierter Patienten bei 0.74, in der Gruppe atypisch medizierter Patienten bei 0.70. Die „Therapie-Response“ wurde dimensional als eine Verbesserung in den Punktwerten der u. g. psychometrischen Skalen bestimmt. Die Durchführung der Studie erfolgte nach Zustimmung durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki.

2.2 Stichprobe

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für diese Arbeit wurden ausschließlich Patienten rekrutiert, die zwischen dem 1.8.2002 und dem 1.2.2006 an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg stationär behandelt wurden. Das Haupteinschlusskriterium war die Verdachtsdiagnose einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis zu Beginn des stationären Aufenthalts, die sich im Rahmen eines diagnostischen Interviews (s. u.) bestätigen musste. Es kamen sowohl Männer als auch Frauen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren für einen Studieneinschluss in Frage, sofern sie einwilligungsfähig waren (keine juristische Betreuung) und schriftlich ihr Einverständnis erklärten, nachdem ihnen Versuchsablauf und Untersuchungsmethoden erläutert worden waren. War ein Verständnis der Ausführungen erkrankungsbedingt offenbar nicht möglich, so wurde eine Studienteilnahme ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien betrafen eine aktuelle Komorbidität mit weiteren relevanten Achse-I-Störungen (insbesondere akuten Suchterkrankungen), schwere neurologische oder internistische Erkrankungen, eine mittlere oder schwere Intelligenzstörung sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft. Außerdem durfte keine aktuelle Vorbehandlung mit atypischen Antipsychotika bestehen, da aufgrund der Literaturlage (vgl. 1.2.3.3) ein signifikanter Einfluss entsprechender Substanzen auf die Frontalhirnfunktion angenommen werden muss. Wenn aus der Anamnese der Patienten frühere Behandlungsversuche mit atypischen Antipsychotika bekannt waren, so mussten diese mindestens sechs Monate zurückliegen.

Eine akute Vorbehandlung mit typischen Antipsychotika war aus pragmatischen und theoretischen Überlegungen zulässig. Schizophrene Patienten werden im Verlauf ihrer Erkrankung zumeist mehrfach stationär-psychiatrisch behandelt, so dass der Großteil der Patienten, die aktuell in eine Klinik aufgenommen werden, bereits zuvor Behandlungsversuche mit antipsychotisch wirksamen Substanzen erfahren hat. Der Optimalfall einer antipsychotika-naiven Stichprobe ist somit in der Realität selten gegeben. Da typische Antipsychotika ihre

Wirkung primär im mesolimbischen Dopaminsystem entfalten (vgl. 1.2.3.2) und nach bisherigen Erkenntnissen im Gegensatz zu atypischen Substanzen nur sehr geringe Effekte auf Metabolismus und Funktion des Frontalcortex ausüben (vgl. 1.2.3.3)¹³, wurde eine Vorbehandlung mit typischen Antipsychotika in der vorliegenden Untersuchung nicht als Ausschlusskriterium definiert. Allerdings wurden nach initialer Aufnahme in das Studienkollektiv Patienten wieder ausgeschlossen, wenn ihr aktuelles Behandlungs-Regime (mit typischen Antipsychotika) mit Beginn der stationären Behandlung unverändert blieb. Letztendlich wurde also bei allen Patienten des vorliegenden Kollektivs im Zuge der stationären Behandlung eine Medikamentenumstellung vorgenommen (entweder von aktuell keiner Medikation auf ein typisches oder atypisches Antipsychotikum oder – bei aktuell typischer Vormedikation – auf ein atypisches oder ein anderes typisches Präparat).

Im Verlauf des 6-wöchigen Untersuchungszeitraums wurden in aller Regel Dosisanpassungen vorgenommen, und zwar vor allem zu Beginn der stationär-psychiatrischen Behandlung, was im Sinne des Studiendesigns zulässig war. Außerdem konnte es zum An- und Absetzen von Ko-Medikation (s. u.) und ggfs. weiteren antipsychotisch wirksamen Substanzen kommen. Die Art der antipsychotischen Medikation hingegen (typisch oder atypisch) wurde über die Dauer des Versuchs hinweg konstant gehalten. War dies aus klinischen Gründen nicht möglich, so wurde der Patient aus der Datenanalyse ausgeschlossen. Die Auswahl der Medikation unterlag zu jedem Zeitpunkt vollständig den behandelnden Ärzten, die blind bzgl. aller Studienparameter (neurophysiologisch, neuropsychologisch, psychometrisch) waren. Die Dissertantin wiederum war während der Versuchsdurchführung blind hinsichtlich des aktuellen Medikationsstatus der Patienten.

¹³ insbesondere wurde auch kein Einfluss typischer Antipsychotika auf die Ausprägung präfrontaler Funktionsstörungen gefunden: z. B. Berman, Zec & Weinberger (1986)

2.2.2 Stichprobenbeschreibung

Initial wurden 123 Patienten nach Erfüllung der Einschlusskriterien in die vorliegende Studie aufgenommen und den entsprechenden Untersuchungen zugeführt. 31 dieser Patienten konnten aufgrund einer vorzeitigen Entlassung aus der Klinik ($n=15$), eines Wechsels der Antipsychotika-Kategorie (typisch/atypisch) im Verlauf des Untersuchungszeitraums ($n=11$)¹⁴ oder stark artefakt-belasteter EEG-Daten ($n=5$) nicht in die Datenanalyse eingehen. 13 Patienten entschieden sich zu einem Abbruch der Studienteilnahme ($n=11$) oder der antipsychotischen Behandlung ($n=2$), so dass auch diese bei der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt werden konnten. Weitere drei Patienten wurden mit demselben Medikament weiterbehandelt, mit dem sie schon vor Beginn des stationären Aufenthalts therapiert worden waren, was ebenfalls zu einem Ausschluss aus dem Studienkollektiv führte. Die verbleibenden 76 Patienten (36 männlich; 9 Linkshänder, 67 Rechtshänder) wiesen ein Durchschnittsalter von 36.8 ± 1.1 Jahren (Altersspanne: 19-60 Jahre) und eine mittlere Schulbildung von 10.5 ± 1.76 (8-13) Jahren auf. Die Gesamtstichprobe bestand aus 10 Universitätsstudenten, 8 Universitätsabsolventen, 46 Patienten mit abgeschlossener Berufsausbildung/Lehre und 12 Patienten ohne erlernten Beruf. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 117.7 ± 87.5 Monaten (1-312), bei durchschnittlich 3.8 ± 4.1 (0-24) stationär-psychiatrischen Aufenthalten in der Vorgeschichte.

36 der insgesamt 76 Patienten wurden für den Untersuchungszeitraum der Studie mit typischen (Perazin $n=15$, Flupentixol $n=9$, Perazin + Flupentixol $n=5$, Haloperidol $n=3$, Haloperidol + Perazin $n=1$, Chlorprothixen + Flupentixol $n=1$, Melperon + Perazin $n=1$, Perphenazin + Melperon + Chlorprothixen $n=1$), die übrigen 40 mit atypischen Antipsychotika (Risperidon $n=7$, Olanzapin $n=7$, Clozapin $n=5$, Amisulprid $n=3$, Ziprasidon $n=2$, Quetiapin $n=1$, Risperidon + Clozapin $n=5$, Risperidon + Olanzapin $n=3$, Risperidon + Quetiapin $n=2$, Risperidon + Ziprasidon $n=1$, Risperidon + Amisulprid $n=1$, Clozapin + Ziprasidon $n=1$, Clozapin + Amisulprid $n=1$, Clozapin + Quetiapin $n=1$) behandelt. Sie erhielten durchschnittlich 386.1 ± 375.8 mg (0-1320 mg) neuroleptischer Tagesdosis zu t1, 513.8 ± 252.3 mg (0-1245 mg) zu t2 und 542.3 ± 272.1 mg (60-

¹⁴ oder einer kombinierten Behandlung mit beiden Arten antipsychotischer Medikation

1320 mg) zu t₃.^{15, 16} Zusätzlich erfolgte im Verlauf des Untersuchungszeitraums in vielen Fällen eine Behandlung mit niedrigen bis mittleren Dosen an Benzodiazepinen ($n=55$), tri- und tetrazyklischen Antidepressiva ($n=31$), Antiepileptika (Carbamazepin oder Valproinsäure; $n=23$), Lithium ($n=13$) oder Biperiden ($n=15$).¹⁷ Insgesamt 15 Patienten waren vor Beginn der Studienteilnahme antipsychotika-naiv.

Auf der Grundlage des durchgeführten SKID-I-Interviews konnten folgende Subtypen schizophrener Erkrankungen in der Gesamtgruppe der Patienten festgestellt werden: Desorganisierter Typus (DSM-IV Diagnoseschlüssel: 295.10; $n=6$), Katatoner Typus (295.20; $n=4$), Paranoider Typus (295.30; $n=21$) und Undifferenzierter Typus (295.90; $n=10$). Aufgrund des im DSM-IV aufgeführten Zeitkriteriums musste bei einigen Patienten die Diagnose einer schizophreniformen Störung (295.40; $n=25$) oder einer kurzen psychotischen Störung (298.8; $n=5$) gestellt werden. Außerdem wurden aufgrund des Vorliegens deutlicher affektiver Symptome fünf Patienten mit einer schizoaffektiven Störung diagnostiziert (295.70). Hinsichtlich psychiatrischer Komorbiditäten konnte bei zwei Patienten ein Cannabis-Missbrauch (305.20), bei einer Patientin eine Adipositas und bei einer weiteren Patientin eine leichtgradige Bulimia nervosa (307.51) festgestellt werden. Bezüglich vergangener psychiatrischer Komorbiditäten wiesen zwei Patienten einen multiplen Substanzmissbrauch (304.80), eine Patientin eine Anorexia nervosa (307.1), ein Patient einen Sedativ-Abusus (304.10) und ein weiterer Patient einen Alkoholmissbrauch (305.00) auf.

Bei 11 Patienten ließ sich eine positive Familienanamnese für schizophrene Erkrankungen feststellen, bei 31 Patienten für andere neuro-psychiatrische

¹⁵ Um die Dosierung der unterschiedlichen Antipsychotika vergleichbar zu machen, wurden alle Dosisangaben nach den Vorgaben von Laux, Dietmaier und König (2000) bzw. (für Ziprasidon) Woods (2003) in *Chlorpromazin-Äquivalente* umgerechnet.

¹⁶ Die antipsychotische Medikation zu t₁ bestand in der überwiegenden Zahl der Fälle im Sinne des Studiendesigns aus der (typischen) Vormedikation, nicht der späteren Studienmedikation. Nur in vier Fällen fand die 1. Messung am 1. Tag der neuen Behandlung statt. Insgesamt 27 Patienten waren zu t₁ komplett unmediziert.

¹⁷ Ein Großteil der Patienten wurde dabei im Laufe der Behandlung mit mehr als einer der genannten Substanzen ko-mediziert.

Auffälligkeiten (depressive Störungen, Alkoholabhängigkeit, Alzheimer-Demenz, Suizid, Persönlichkeitsstörung), wobei jeweils mindestens ein Verwandter ersten Grades betroffen war. CT- und/oder MRT-Aufnahmen ließen bei sechs Patienten Hinweise auf eine leichtgradige bis mittelschwere Hirnatrophie mit Betonung der äußeren Liquorräume erkennen. 59 Patienten wiesen in elektroenzephalographischen Routine-Untersuchungen ein komplett unauffälliges Ruhe-EEG auf, während in 17 Fällen eine medikamentenbedingte, moderate Verlangsamung des Grundrhythmus festgestellt wurde.

Weder beim Vergleich beider Medikationsgruppen (Tab. 2, Tab. 3), noch beim Vergleich der insgesamt vier Experimentalgruppen (Tab. 4, Tab. 5) fanden sich signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich des Alters, der Geschlechts- oder Händigkeitsverteilung, der durchschnittlichen Schulbildungsjahre, der Erkrankungsdauer oder der Anzahl stationär-psychiatrischer Behandlungen in der Vergangenheit. Auch für die mittlere Dosis antipsychotischer Medikation und die Verteilung der Diagnosen ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen. Der Global Assessment of Functioning (GAF) Score des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID; s. u.) wies außerdem auf einen vergleichbaren Funktionsgrad aller Patientengruppen zu Beginn der Behandlung hin. Zudem zeigte sich in der Extrapiramidalen Symptom Skala (Simpson & Angus, 1970, s. u.) zwar eine signifikante Zunahme der Extrapiramidalsymptomatik in der Gesamtgruppe der Patienten im Verlauf der Behandlung ($F_{2, 144} = 3.15, p < .05$), aber kein signifikanter Unterschied zwischen typisch und atypisch medizierten Patienten (Haupteffekt „Medikation“: $F_{1, 74} = 0.97, p = .33$; Interaktion „Medikation x Messzeitpunkt“: $F_{2, 144} = 1.63, p = .20$). Insgesamt waren die EPS-Werte gering (typische Antipsychotika t1: 0-0.6, t2: 0-0.5, t3: 0-0.66; atypische Antipsychotika t1: 0-0.8, t2: 0-0.8, t3: 0-0.7), wobei die Gruppe atypisch medizierter Patienten (t1: 0.09 ± 0.17 ; t2: 0.12 ± 0.23 ; t3: 0.10 ± 0.19) im Vergleich zu typisch medizierten Patienten (t1: 0.11 ± 0.16 ; t2: 0.15 ± 0.17 ; t3: 0.17 ± 0.18) geringfügig niedrigere Mittelwerte aufwies.

Tabelle 2 – Stichprobenbeschreibung I

	Typische AP (n=36)	Atypische AP (n=40)	Test-Stat.
Alter (Jahre)	36.8 ± 1.0	36.8 ± 10.2	$t_{74} = 0.02$ $p = .98$
Geschlecht	17 m / 19 w	19 m / 21 w	$\chi^2 = 0.001$ $p = .98$
Händigkeit	32 RH, 4 LH	35 RH, 5 LH	$\chi^2 = 0.04$ $p = .57$ #
Schulbildung (Jahre)	10.6 ± 1.9	10.5 ± 1.6	$t_{74} = 0.26$ $p = .80$
Erkr.-Dauer (Monate)	119.4 ± 84.3	116.2 ± 91.3	$t_{74} = 0.16$ $p = .87$
Anzahl stat. Aufenth.	3.8 ± 5.0	3.9 ± 3.2	$t_{74} = 0.02$ $p = .99$
CPZ (mg / Tag) zu t1	338.6 ± 392.0	428.8 ± 360.2	$t_{74} = 1.05$ $p = .30$
CPZ (mg / Tag) zu t2	540.9 ± 260.3	489.4 ± 245.6	$t_{74} = 0.89$ $p = .38$
CPZ (mg / Tag) zu t3	545.1 ± 261.9	539.8 ± 284.3	$t_{74} = 0.08$ $p = .93$
GAF zu t1	39.8 ± 6.1	40.5 ± 8.0	$t_{74} = 0.38$ $p = .71$

Anmerkungen. Mittelwert ± Standardabweichung; AP = Antipsychotika; m = männlich, w = weiblich; RH = Rechtshänder, LH = Linkshänder; Erkr.-Dauer = Erkrankungsdauer; Anzahl stat. Aufenth. = Anzahl bisheriger stationär-psychiatrischer Aufenthalte; CPZ = Chlorpromazin-Äquivalente (siehe Text); Test-Stat. = Test-Statistik (Chi-Quadrat mit $df=1$ vs. t -Test für unabhängige Stichproben); # = Signifikanzniveau nach Fishers exaktem Test (1-seitig), da die erwartete Häufigkeit einzelner Zellen <5 war.

Tabelle 3 – Stichprobenbeschreibung II

	Typische AP (n=36)		Atypische AP (n=40)		Test- Stat. (df= 1)
DSM-IV Diagnosen	295.10	n=3	295.10	n=3	
	295.20	n=1	295.20	n=3	
	295.30	n=12	295.30	n=9	
	295.40	n=12	295.40	n=13	---
	295.70	n=4	295.70	n=1	
	295.90	n=2	295.90	n=8	
	298.8	n=2	298.8	n=3	
Diagnose-Gruppen	Chronisch	n=18	Chronisch	n=23	$\chi^2 = 0.43$
	Phasisch	n=18	Phasisch	n=17	$p = .51$
Anzahl auffälliger Routine-EEGs	6		11		$\chi^2 = 1.28$ $p = .26$
Anzahl kortikaler Atrophien	4		2		$\chi^2 = 0.97$ $p = .29$ #

Anmerkungen. AP = Antipsychotika; Test-Stat. = Test-Statistik (Chi-Quadrat); df = Anzahl der Freiheitsgrade; # = Signifikanzniveau nach Fishers exaktem Test (1-seitig), da die erwartete Häufigkeit einzelner Zellen <5 war. Die Bezeichnungen „chronisch“ und „phasisch“ beziehen sich hier auf chronisch schizophrene Erkrankungen, bei denen das entsprechende Zeitkriterium nach DSM-IV voll erfüllt war (295.10-295.30 sowie 295.90), und auf Erkrankungsformen, bei denen dies nicht zutrifft und/oder eine deutliche affektive Begleitsymptomatik vorlag („phasisch“; 295.40, 295.70, 298.8).

Tabelle 4 – Stichprobenbeschreibung III

	<u>Typische Antipsychotika</u>		<u>Atypische Antipsychotika</u>		Test-Statistik/ Signifikanz
	NGA niedrig	NGA hoch	NGA niedrig	NGA hoch	
Alter (Jahre)	37.7 ± 9.1	35.8 ± 11.1	37.7 ± 11.1	35.9 ± 9.5	$F_{3,72} = 0.21; p = .89$
Geschlecht	7 m / 11 w	10 m / 8 w	8 m / 12 w	11 m / 9 w	$\chi^2 = 1.91$ $df = 3; p = .59$
Händigkeit	16 RH, 2 LH	16 RH, 2 LH	17 RH, 3 LH	18 RH, 2 LH	$p = .96 \#\#$
Schulbildung (Jahre)	10.3 ± 2.2	10.8 ± 1.7	10.0 ± 1.4	10.9 ± 1.7	$F_{3,72} = 1.09; p = .36$
Erkrankungs- dauer (Monate)	117.2 ± 78.7	121.6 ± 91.7	118.3 ± 96.1	114.0 ± 88.7	$F_{3,72} = 0.02; p = .995$
Anzahl stat.	4.4 ± 5.7	3.2 ± 4.3	4.5 ± 3.2	3.3 ± 3.3	$F_{3,72} = 0.53; p = .66$
CPZ (mg / Tag) t1	352.3 ± 425.0	324.9 ± 368.0	420.2 ± 359.6	437.4 ± 370.0	$F_{3,72} = 0.38; p = .77$
CPZ (mg / Tag) t2	532.4 ± 264.8	549.4 ± 263.2	516.7 ± 212.5	462.1 ± 277.7	$F_{3,72} = 0.42; p = .74$
CPZ (mg / Tag) t3	570.8 ± 265.0	519.3 ± 263.7	550.9 ± 250.2	528.8 ± 321.0	$F_{3,72} = 0.13; p = .94$
GAF zu t1	39.1 ± 6.1	40.6 ± 6.1	39.2 ± 8.2	41.8 ± 7.8	$F_{3,72} = 0.61; p = .61$

Anmerkungen. Mittelwert ± Standardabweichung; Anzahl stat. = Anzahl vergangener stationär-psychiatrischer Aufenthalte; m = männlich, w = weiblich; RH = Rechtshänder, LH = Linkshänder; df = Anzahl der Freiheitsgrade; $\#\#$ = Signifikanzniveau nach der Freeman-Halton Erweiterung des exakten Fisher-Tests für 2 x k – Kontingenztafeln (Freeman & Halton, 1951).

Tabelle 5 – Stichprobenbeschreibung IV

	Typische Antipsychotika (n=36)				Atypische Antipsychotika (n=40)				Test- Statistik/ p-Wert
	NGA niedrig		NGA hoch		NGA niedrig		NGA hoch		
DSM-IV Diagnosen	295.10	n=1	295.10	n=2	295.10	n=1	295.10	n=2	
	295.20	n=0	295.20	n=1	295.20	n=3	295.20	n=0	
	295.30	n=8	295.30	n=4	295.30	n=5	295.30	n=4	
	295.40	n=5	295.40	n=7	295.40	n=6	295.40	n=7	---
	295.70	n=3	295.70	n=1	295.70	n=0	295.70	n=1	
	295.90	n=1	295.90	n=1	295.90	n=5	295.90	n=3	
	298.8	n=0	298.8	n=2	298.8	n=0	298.8	n=3	
Diagnose-Gruppen	Chronisch	n=10	Chronisch	n=8	Chronisch	n=14	Chronisch	n=9	$\chi^2 = 3.39$
	Phasisch	n=8	Phasisch	n=10	Phasisch	n=6	Phasisch	n=11	$df = 3; p = .34$
Anzahl auffälliger Routine-EEGs	4		2		5		6		$p = .56 ##$
Anzahl kortikaler Atrophien	2		2		0		2		$p = .52 ##$

Anmerkungen. df = Anzahl der Freiheitsgrade; ## = Signifikanzniveau nach der Freeman-Halton Erweiterung des exakten Fisher-Tests für $2 \times k$ – Kontingenztafeln (Freeman & Halton, 1951). Zu den Bezeichnungen „chronisch“ und „phasisch“: vgl. Tab. 3.

Auch hinsichtlich der Verteilung der Begleitmedikation (Anzahl der Patienten, die mit Benzodiazepinen, Antidepressiva, Antiepileptika, Lithium oder Biperiden behandelt wurden; vgl. Tab. A-1 des Anhangs) und der unterschiedlichen Berufsgruppen (Akademiker, Lehrberuf, ungelernt; $\chi^2 = 0.91$, $p = .64$; vgl. Tab. A-2 des Anhangs) fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen typisch und atypisch medizierten Patienten. Gleiches galt für das Vorliegen elektroenzephalographischer und strukturell-bildgebender Auffälligkeiten sowie einer positiven Familienanamnese für schizophrene oder allgemein-psychiatrische Erkrankungen (vgl. Tab. A-3 des Anhangs). Beim Vergleich der vier Experimentalgruppen fielen ebenfalls keine deutlichen Unterschiede auf (vgl. Tab. A-4 und A-5 des Anhangs), einzig für die Verteilung der Berufsausbildungen deutete sich ein Gruppenunterschied an ($p < .2$; vgl. Tab. A-4), der insbesondere den Vergleich von Patienten mit initial starker und schwacher Frontalhirnfunktion betraf¹⁸: In der Gesamtgruppe der Patienten mit initial niedriger NGA waren weniger Akademiker ($n=5$) und mehr Lehrberufler ($n=27$) vertreten als in der Subgruppe mit initial hoher NGA ($n=13$ Akademiker, $n=19$ Lehrberufler; $\chi^2 = 4.66$ bzw. 3.53 , $p = .03$ bzw. $.06$), während jeweils sechs ungelernete Patienten auf beide Mediengruppen fielen.

Im Hinblick auf die Studienausfälle (*Dropouts*) und eine eventuelle Verzerrung der Ergebnisse durch diese verteilten sich die Patienten, die eindeutig einer der beiden Medikationsgruppen zugeordnet werden konnten (also die 33 Patienten, die aufgrund einer vorzeitigen Entlassung, zu vieler EEG-Artefakte oder eines Abbruchs der Studie oder der antipsychotischen Behandlung aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen wurden), sehr gleichmäßig auf die Typika- ($n=17$) und die Atypika-Gruppe ($n=16$). Somit sollte der Effekt des Patienten-Dropouts zumindest beide Medikationsgruppen gleichermaßen betreffen. Hätte man die NGA der ausgeschiedenen Patienten anhand des in der aktuellen Gesamtstichprobe ermittelten Medians (0.73) beurteilt, so wären 19 der 42 Patienten, deren NGA berechnet werden konnte, aus der Gruppe mit schwacher initialer Frontalhirnfunktion herausgefallen (45.2%), so dass wiederum eine ähnliche Verteilung der Dropouts auf beide Mediengruppen erkennbar ist.

¹⁸ χ^2 -Test für die 3 x 2 – Kreuztabelle „Berufsausbildung x Mediengruppe“: $\chi^2 = 4.95$, $p = .08$

2.3 Versuchsdurchführung und Messinstrumente

2.3.1 Untersuchungssituation

Alle Patienten wurden zu jeweils drei Messzeitpunkten neurophysiologisch, neuropsychologisch und psychometrisch getestet, wobei die Durchführung der Untersuchungen jeweils etwa 2 bis 2.5 Stunden in Anspruch nahm. Wenn möglich wurden alle Messungen an jeweils einem einzigen Termin durchgeführt. War dies aufgrund der klinischen Situation des Patienten nicht möglich, so lagen nicht mehr als 24 Stunden zwischen dem 1. und dem letzten Teil des jeweiligen Untersuchungs-Blocks. Das SKID-I (s. u.) wurde als einziges Verfahren nur ein Mal (zur Sicherstellung der Diagnose und Feststellung eventueller Komorbiditäten) durchgeführt, wann immer möglich zu t₁. Alle Testungen fanden in einem ruhigen, elektrisch abgeschirmten Laborraum der psychiatrischen Universitätsklinik in Würzburg statt. Zwischen den Untersuchungsverfahren waren je nach Belastbarkeit des Patienten beliebig lange Pausen möglich.

2.3.2 Continuous Performance Test (CPT)

Die Ableitung des EEGs erfolgte während der Durchführung eines Go-NoGo-Paradigmas, dem sog. Continuous Performance Test (CPT). Der CPT (Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome & Beck, 1956) wurde Mitte der fünfziger Jahre als Maß für eine selektive Aufmerksamkeitsleistung an hirngeschädigten Patienten entwickelt und validiert. Beim CPT handelt es sich nicht um einen standardisierten Test, sondern um eine Test-Familie mit verschiedenen Modifikationen. Diese sind alle durch die schnelle Präsentation einer langen Serie von Stimuli und durch die ausschließliche Reaktion auf einen vordefinierten Zielreiz charakterisiert (Cornblatt & Keilp, 1994; Cornblatt, Lenzenweger & Erlenmeyer-Kimling, 1989; Earle-Boyer, Serper, Davidson & Harvey, 1991). Die verschiedenen CPT-Versionen werden inzwischen sowohl im Rahmen der Forschung an gesunden Probanden als auch im Zusammenhang mit Verhaltensstörungen vielfältig eingesetzt.

Als Leistungsmaße werden im Rahmen von Continuous Performance Tests in erster Linie die Reaktionszeiten für korrekte Antworten sowie die Anzahl an Auslassungsfehlern („omission errors“: das Ausbleiben einer Reaktion auf einen Go-Reiz, das im Sinne eines Aufmerksamkeitsdefizits interpretiert wird) und Falschalarmen („commission errors“: das Drücken der Taste nach NoGo-Reizen oder Distraktoren, das als Ausdruck eines inhibitorischen Defizits aufgefasst wird) erhoben. Die Reliabilität und Stabilität dieser Verhaltensmaße wurde für die drei wichtigsten CPT-Versionen (X- und A-X-CPT; „CPT – Identical pairs version“; „Degraded stimulus CPT“) über Zeitintervalle von bis zu neun Jahren überzeugend nachgewiesen (Asarnow & McCrimmon, 1978; Cornblatt et al., 1989; Nuechterlein et al., 1991). Sowohl schizophrene Patienten als auch deren nicht-erkrankte Angehörige weisen bei der Durchführung von Continuous Performance Tests häufig Verhaltensdefizite – insbesondere im Sinne erhöhter Fehlerraten – auf (z. B. Finkelstein et al., 1997; Friedman, Cornblatt, Vaughan & Erlenmeyer-Kimling, 1986), so dass mit dem CPT gemessene Aufmerksamkeitsdefizite als Marker einer genetischen Vulnerabilität für die Erkrankung diskutiert werden (für einen entsprechenden Literaturüberblick siehe Cornblatt & Keilp, 1994). Auch auf der Ebene der Neurophysiologie bzw. Hirnaktivierung konnten für verschiedene CPT-Versionen bereits Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten und deren Angehörigen gezeigt werden, die unter anderem mit cerebraler Hypofrontalität in Verbindung gebracht wurden (z. B. Friedman et al., 1986; Guich et al., 1989; Hoffman et al., 1991; Siegel et al., 1993; Volz et al., 1999).

Im Rahmen des hier verwendeten CPTs wurden den Patienten auf einem ca. 80 cm entfernten Bildschirm in pseudo-randomisierter Reihenfolge Buchstaben dargeboten (Buchstabengröße: ca. 30 mm hoch, 20 mm breit; Sehwinkel: ca. 2.15° vertikal, 1.43° horizontal), wobei die Aufgabe darin bestand, jedes Mal so schnell wie möglich eine Antworttaste (rechte Maustaste) zu drücken, wenn unmittelbar auf ein *O* (*Primer/Warnreiz*, Auftretenswahrscheinlichkeit: 28.5%) ein *X* folgte (*Go-Bedingung*, 14.25%). Folgte auf ein *O* ein anderer Buchstabe (A, B, C, D, E, F, G, H, J oder L), so sollten die Versuchsteilnehmer die vorbereitete motorische Reaktion nicht ausführen (*NoGo-Bedingung*, 14.25%). Auch auf willkürlich eingestreute bedeutungslose Buchstaben (*Distraktoren*: Buchstaben A, B, C, D, E, F, G, H, J, L; 28.75%) sowie ein *X* ohne vorheriges *O* (*Distraktor-X*; 14.25%) sollte

nicht reagiert werden. Die beiden zentralen Bedingungen (Go und NoGo) kamen dabei innerhalb eines Aufgabendurchlaufs mit gleicher Häufigkeit vor, um einen konfundierenden Einfluss der Auftretenswahrscheinlichkeit der Stimuli auf die Ausprägung der Go- und NoGo-EKPs zu verhindern. Im Rahmen der Instruktion wurden die Patienten angewiesen, bei ihrem Reaktionsverhalten auf die Geschwindigkeit und die Genauigkeit der Antworten gleichermaßen zu achten. Ein kurzer Übungsdurchgang sollte gewährleisten, dass die Aufgabe richtig verstanden wurde und für die Patienten gut durchführbar war. Es wurden insgesamt 400 Buchstaben mit einem konstanten Interstimulus-Intervall von 1650 ms und einer Präsentationsdauer von jeweils 200 ms dargeboten. Die Versuchsdurchführung dauerte insgesamt ca. 13 Minuten. Als Verhaltensmaße wurden sowohl die Reaktionszeiten für korrekte Antworten in der Go-Bedingung als auch verschiedene Fehlermaße erhoben (*Auslassungsfehler*: fehlender Tastendruck in der Go-Bedingung; *Falschalarme*: Tastendruck nach NoGo-Stimuli, Primern, Distraktoren oder X-Distraktoren; *Falschalarme nach NoGo-Reizen* als spezifische Untergruppe von Falschalarmen).

2.3.3 Elektrophysiologische Methodik

Die Ableitung des EEGs erfolgte mit einem 32-Kanal DC-Verstärker (Brain-Star System, Erlangen) unter Verwendung der Datenaufzeichnungs-Software *Neuroscan* (Sterling, VA, USA) während der Durchführung des CPTs. Die Elektroden wurden gemäß dem internationalen 10/20-System (Jasper, 1958) an den Positionen Fpz, Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, Pz, P3, P4, T5, T6, Oz, O1 und O2 platziert. Drei zusätzliche Elektroden wurden neben dem linken und rechten Auge sowie unterhalb des rechten Auges appliziert, um Augenbewegungen während der Versuchsdurchführung aufzuzeichnen. Als Referenzelektrode dienten verbundene Mastoide. Die A/D-Rate lag bei 256 Hz, der Bandpass-Filter bei 0.1-70 Hz (Impedanzen < 5 kOhm).

Für die Analyse der EEG-Daten wurde das Programm *Vision Analyzer* (Version 1.05; Brain Products, München) verwendet. Die Daten wurden zunächst auf eine Durchschnittsreferenz (*Average Reference*) re-referenziert, bevor sie mit

einem Bandpass von 0.1-50 Hz erneut gefiltert wurden. Anschließend wurden Blinzelartefakte nach dem im Vision Analyzer implementierten Algorithmus von Gratton und Coles (1989) korrigiert, bevor eine automatische Artefakt-Detektion Segmente mit Amplituden von mehr oder weniger als $\pm 50 \mu\text{V}$ oder maximalen Spannungsanstiegen von mehr als $50 \mu\text{V}$ von einem Abtastpunkt zum nächsten ausschloss. Die verbleibenden artefaktfreien Epochen (150 ms vor bis 700 ms nach Reizdarbietung) wurden schließlich für die verschiedenen Bedingungen des CPT gemittelt, wobei nur Segmente mit korrekter Reaktion auf den jeweiligen Stimulus berücksichtigt wurden. Patienten, bei denen in einer der Bedingungen weniger als 20 artefaktfreie Epochen verblieben, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Anschließend wurden die Feldschwerpunkte (Centroide: Lehmann, 1987; Lehmann & Skrandies, 1980, 1984) des positiven hirnelektrischen Feldes in der anterior-posterior Richtung für jeden Patienten individuell bestimmt, und zwar in dessen gemitteltem Potential der Go- und der NoGo-Bedingung (*Go-* vs. *NoGo-Centroid*). Die Quantifizierung der Centroid-Lokalisationen erfolgte über ein einfaches Koordinatensystem, das durch die planare Projektion der Elektroden-Anordnung auf eine quadratische Repräsentation der Kopfoberfläche gegeben war (z. B. Fallgatter et al., 1997; vgl. Abb. 4). Die Lage jedes Feldschwerpunktes auf der anterior-posterior Achse konnte so durch eine Zahl zwischen 1 (Wert der Elektrodenposition Fpz) und 5 (Wert der Elektrodenposition Oz) quantifiziert werden, wobei Punkte zwischen zwei Elektrodenpositionen durch entsprechende Dezimalzahlen ausgedrückt wurden (je kleiner der Wert eines Centroiden, desto weiter anterior seine Lage auf der Kopfoberfläche). Der Zeitpunkt, der für die Bestimmung der Centroide herangezogen wurde, war durch den Peak der P300 an Elektrodenposition Pz (Go-Bedingung) bzw. Cz (NoGo-Bedingung) gegeben.¹⁹

¹⁹ Pz und Cz sind die Elektrodenpositionen, an denen die P300 in der Go- bzw. NoGo-Bedingung i. a. R. maximal ausgeprägt ist. Es wurde hier nicht – wie in der klassischen Centroid-Analyse nach Lehmann und Skrandies (1980, 1984) – die *Globale Feldstärke* (Global Field Power/GFP) zur Bestimmung des Zeitpunktes der Centroid-Ermittlung verwendet, da diese in der vorliegenden Patientenstichprobe kaum ausgeprägt war, und eine Verwendung dieser Größe somit zu keiner sinnvollen Detektion des P300-Feldes führte. Die abweichende Verwendung der Einzelelektroden-Peaks wurde aus demselben Grund bereits in mehreren publizierten klinischen Stichproben etabliert (z. B. Ehlis et al., 2007).

Diese Peaks wurden in anhand des jeweiligen *Grand Average*²⁰ der Bedingung ermittelten P300-Zeitfenstern semi-automatisch detektiert (285-510 ms post-stimulus für Go-, 300-550 ms für NoGo-Trials). Es wurden ausschließlich relative Maxima bestimmt, die vor dem jeweiligen Peak einen Spannungsanstieg, nachfolgend einen Spannungsabfall aufwiesen. Wurden durch die automatische Peak-Erkennung Maxima markiert, die im jeweiligen Einzelfall eindeutig keine P300-Charakteristika aufwiesen (in der Komponentenreihenfolge zu früh oder zu spät; Maximum auf dem absteigenden Arm einer früheren oder dem aufsteigenden Arm einer späteren Komponente; kein stabiles „Feld“), so wurde manuell eine entsprechende Peak-Korrektur vorgenommen.

Die individuelle NGA wurde schließlich als Differenz zwischen dem im Einzelfall ermittelten Go- und NoGo-Centroiden berechnet (geometrische Distanz beider Centroide). Sie beschreibt somit den topographischen Unterschied zwischen der Go- und der NoGo-P300 zum Zeitpunkt der maximalen Amplitude an Pz bzw. Cz. Die Topographie der Go- und der NoGo-P300 wird dabei durch die Berechnung des amplituden-gewichteten Schwerpunktes des auf eine Durchschnittsreferenz bezogenen positiven elektrischen Feldes bestimmt (z. B. Fallgatter, 2000; Fallgatter et al., 1997; Fallgatter & Strik, 1999). Der Vorteil eines solchen topographischen Verfahrens liegt in der gleichzeitigen Berücksichtigung der Amplituden aller Kopfelektroden, was einen ganzheitlichen Eindruck der hirnelektrischen Feldsituation ermöglicht.

2.3.4 Psychometrische Untersuchungsinstrumente

Alle Patienten wurden zu jedem der drei Messzeitpunkte ausführlich mit verschiedenen psychometrischen Testverfahren untersucht, um eine gute Einschätzung ihrer klinischen Symptomatik – sowie entsprechender Veränderungen im Verlauf der Behandlung – zu ermöglichen.

²⁰ Der *Grand Average* bezeichnet das über alle Versuchspersonen gemittelte Potential einer Versuchsbedingung.

(1) *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)*

Der PANSS (Kay, Opler & Fiszbein, 1992) liegt ein 30- bis 40-minütiges, semi-strukturiertes psychiatrisches Interview zugrunde, das zu einer differenzierten Quantifizierung schizophrener Symptomatik auf drei Skalen führen soll. Es werden insgesamt 30 Items (Symptome) auf einer 7-stufigen Skala (1 = *nicht vorhanden* bis 7 = *extrem ausgeprägt*) bewertet. Die Positivskala (7 Items) umfasst dabei positive Symptome wie Wahnvorstellungen und Halluzinationen, die Negativskala (7 Items) dient der Einschätzung der Ausprägung negativer Symptome wie passiv-apathischer Isolation und Affektverarmung. Die Psychopathologische Globalskala umfasst weitere 16 Items, die sich mit allgemeiner Symptomatik wie zum Beispiel leiblichen Befindlichkeitsstörungen, Angst, Desorientierung, Aufmerksamkeitsschwäche und mangelnder Impulskontrolle beschäftigen. Die PANSS gehört mit ihrer ausführlichen Standardisierung zu den etabliertesten Skalen zur Erfassung von Psychopathologie in der Schizophrenieforschung. Das Manual stellt detaillierte Kriterien für die Bewertung der einzelnen Symptomausprägungen zur Verfügung, so dass hohe Interrater- und Test-Retest-Reliabilitäten gegeben sind (Kay, Opler & Lindenmayer, 1989). Mit möglichen Subskalen-Testwerten zwischen 7 und 49 (Positiv- und Negativskala) bzw. 16 und 112 (Globalskala) liegt der mögliche Bereich des Gesamtscores zwischen 30 und 210.

(2) *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*

Die BPRS (Overall & Gorham, 1962) ist ein weiteres Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung der Psychopathologie, das vor allem im Zusammenhang mit schizophrenen Erkrankungen zum Einsatz kommt. Die BPRS diente als Grundlage für die Entwicklung weiterer Beurteilungsverfahren (z. B. der PANSS) und gilt international als etabliertes Instrument zur Erfassung der Wirksamkeit von Antipsychotika. Es werden insgesamt 18 Items auf einer 7-stufigen Skala eingeschätzt (1 = *nicht vorhanden* bis 7 = *extrem stark*), wobei Auskünfte des Patienten ebenso wie Beobachtungen des Untersuchers in die Bewertung eingehen. Der Gesamtpunktwert, der das

Ausmaß der „psychischen Gestörtheit“ widerspiegeln soll, liegt bei Bewertung aller Items zwischen 18 und 126. Die berichteten Interrater-Reliabilitäten der BPRS liegen für die Originalversion im Bereich von $r_{tt} = .80$. Auch für die deutsche Übersetzung konnte zumindest für den Gesamtscore eine zufriedenstellende Reliabilität gezeigt werden (für einen Überblick über entsprechende Befunde siehe Maß, Burmeister & Krausz, 1997).

(3) *Hamilton Depression Rating Scale / 21 Items (HDRS)*

Die HDRS (Hamilton, 1960) ist das bekannteste Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades depressiver Symptomatik. Die Gesamtskala umfasst 21 Items, bei denen die Ausprägung unterschiedlicher depressionsrelevanter Symptome (z. B. depressive Stimmung, Schuldgefühle, Schlafstörungen, Angst, körperliche Symptome) vom Untersucher auf einer Skala von 0 bis 4 beurteilt wird, wobei für die verschiedenen Antwortstufen Kurzbeschreibungen vorgegeben sind. Bezüglich der Gütekriterien der Skala wird die Interrater-Übereinstimmung r_{tt} mit Werten zwischen .52 und .98 angegeben. Die Interne Konsistenz der Faktoren (Cronbachs Alpha) liegt in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Untersuchung zwischen .73 und .91 (vor der Behandlung vs. nach 10-20 Tagen Therapie: Baumann, 1976). Die kriterienbezogene Validität wurde z. B. mit Hilfe einer 5-stufigen Globalskala zur Beurteilung der Schwere der Depression ($r = .48$) sowie des Beck Depressions-Inventars (BDI; $r = .37$) nachgewiesen.

(4) *SKID-I*

Zu einem der drei Messzeitpunkte (wann immer möglich t_1) wurde das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV Achse I: Psychische Störungen (SKID-I: Wittchen, Zaudig & Fydrich, 1997) durchgeführt. Das SKID-I dient der Erfassung und Diagnostik psychischer Syndrome und Störungen (Affektive Störungen, Psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, Somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen) wie sie im DSM-IV auf Achse I definiert werden. Für die vorliegende Arbeit wurde zusätzlich die enthaltene Kodiermöglichkeit für die

Beurteilung von Achse V (Psychosoziales Funktionsniveau) in Anspruch genommen (Global Assessment of Functioning, GAF). Beim SKID-I handelt es sich um ein semi-strukturiertes Interview, das dem Untersucher eine vergleichsweise schnelle und valide Diagnosestellung nach DSM-IV ermöglicht. Die Durchführungszeit liegt bei etwa 60 Minuten und teilt sich in einen freien (etwa 10-minütigen) und einen strukturierten Interviewteil auf.

(5) *Berliner Lebensqualitätsprofil (BeLP)*

Das Berliner Lebensqualitätsprofil (BeLP: Priebe, Gruyters, Heinze & Hoffmann, 1995) dient der standardisierten Erfassung der individuellen Lebensumstände (z. B. psychosoziale, finanzielle und gesundheitliche Situation), aber auch der subjektiven Zufriedenheit des Patienten mit verschiedenen Lebensbereichen (Arbeit/Ausbildung; Freizeit; Finanzen; Wohnsituation; persönliche Sicherheit; familiäre Beziehungen; Partnerschaft; Sozialkontakte; körperliche und seelische Gesundheit). Die Einschätzung erfolgt jeweils auf einer 7-stufigen Skala (1 = *völlig unzufrieden* bis 7 = *völlig zufrieden*), wobei insgesamt 20 auf diese Weise zu bewertende Items im Fragebogen enthalten sind. Aufgrund der möglichen Null-Kodierung im Falle des Nichtzutreffens einer befragten Situation (z. B. für das Item: „Wie zufrieden sind Sie mit der Beziehung zu Ihren Kindern?“ im Falle von Kinderlosigkeit) wurde für die vorliegende Untersuchung kein einfacher Summen-Score, sondern ein Gesamtquotient verwendet, der sich aus der Summe der genannten Zufriedenheitswerte in Bezug auf den im Einzelfall möglichen Gesamtpunktwert ergab (Beispiel: bei einem Summen-Score von 80 und zwei mit Null kodierten Items lässt sich ein hier möglicher Gesamtscore von $140 - 14 = 126$ und somit ein Gesamtquotient von $80/126 = 0.63$ errechnen). Je höher dieser Quotient im Einzelfall ausfiel, desto zufriedener war der Patient also insgesamt mit seinen individuellen Lebensumständen. Zusätzlich wurden zwei als besonders relevant erachtete Einzel-Itemscores betrachtet, die sich aus der Beantwortung der Fragen: „Wie zufrieden sind Sie zur Zeit allgemein mit Ihrem Leben?“ (Item *Lebenszufriedenheit*) und „Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer seelischen Gesundheit?“ (Item *Seelische Gesundheit*) ergaben.

2.3.5 Neuropsychologische Testverfahren

Bei allen Patienten wurden zu jedem der drei Messzeitpunkte drei verschiedene neuropsychologische Tests der Frontalhirnfunktion durchgeführt.

(1) Verbal Fluency Test (VFT)

Für den Verbal Fluency Test (VFT) wurden die Patienten instruiert, so viele Substantive wie möglich zu nennen, die entweder mit einem bestimmten Buchstaben anfangen (A, F, S; Buchstaben-Version) oder zu einer bestimmten Kategorie von Wörtern gehörten (Tiere, Früchte, Blumen; Kategorien-Version). Ihnen stand dabei für jede der insgesamt sechs Aufgaben jeweils eine Minute zur Verfügung. Die Antworten der Patienten wurden von der Untersucherin notiert, und die Gesamtzahl der korrekt genannten Wörter diente als Maß für die Leistung im Buchstaben- bzw. Kategorien-Test. Doppelnennungen waren dabei ebenso unzulässig wie die Nennung von Eigennamen oder geographischen Begriffen. Die Durchführung des VFT wird mit einer Aktivierung des Broca-Areals sowie weiterer präfrontaler Hirnareale in Verbindung gebracht (Cuenod et al., 1995; Dickins et al., 2001; Gaillard et al., 2000). Die Test-Retest-Reliabilität entsprechender Wortflüssigkeitsleistungen liegt nach bisherigen Befunden zwischen .75 und .85 (Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000; Harrison, Buxton, Husain & Wise, 2000).

(2) Stroop Color Word Test

Es wurde eine nicht-computerisierte Version des klassischen Stroop-Tests verwendet (Stroop, 1935), wobei zwei Kontrollaufgaben und eine Interferenzbedingung durchgeführt wurden. Im Rahmen der Kontrollaufgaben sollten die Patienten entweder Farbwörter vorlesen, die in schwarzer Tinte auf weißem Untergrund gedruckt waren (*rot, grün, blau, gelb*) oder die Farbe von roten, grünen, blauen und gelben Linien benennen (*Wörterlesen* vs. *Farbbenennung*). Erst im dritten Teil des Tests, der eigentlichen Stroop- oder Interferenzbedingung, sollten die Patienten schließlich die Farbe benennen, in der Farbwörter gedruckt waren, wobei die Druckfarbe hier nie mit der Wortbedeutung

des Farbwortes übereinstimmte (z. B. das Wort *blau* in rot gedruckt: Die korrekte Antwort wäre hier *rot*). Sie wurden dabei explizit instruiert, die Bedeutung der Wörter zu ignorieren und diese nicht vorzulesen. Für die drei Testungen wurden drei Parallelversionen dieser Stroop-Aufgabe eingesetzt (Bäumler, 1985). Als Leistungsmaße dienten die jeweils benötigte Zeit zur Aufgabendurchführung sowie zwei Differenzmaße, die sich aus der Subtraktion der Kontrollaufgaben-Zeiten von der Interferenzzeit ergaben (*Differenzmaß a* = „Interferenzzeit – Wörterlesen“; *Differenzmaß b* = „Interferenzzeit – Farbbenennung“). Stroop-Interferenz-Aufgaben führen zu einer starken Aktivierung präfrontaler Areale, insbesondere auch des anterioren Cingulums (Barch, Braver et al., 2001; Bench et al., 1993; Ruff, Woodward, Laurens & Liddle, 2001; Swick & Jovanovic, 2002). Untersuchungen zur Reliabilität klassischer Stroop-Tests ergaben übereinstimmend hohe Test-Retest Korrelationen für die Zeit, die die Probanden zur Aufgabenerfüllung benötigen (Franzen, Tishelman, Sharp & Friedman, 1987; Santos & Montgomery, 1962; Strauss, Allen, Jorgensen & Cramer, 2005).

(3) *Trail Making Test (TMT)*

Für den Trail Making Test (TMT: Reitan, 1992) wurden die Patienten instruiert, die Zahlen 1 bis 15, die auf einem DIN A4-Blatt pseudorandomisiert angeordnet waren, so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden (Teil A) bzw. die Zahlen 1 bis 8 und die Buchstaben A bis G so in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden, dass immer abwechselnd Zahlen und Buchstaben berücksichtigt wurden (1 – A – 2 – B – 3 – C usw.; Teil B). Kurze Übungsdurchgänge vor der eigentlichen Testdurchführung (Teil A: Zahlen 1 bis 8, Teil B: Zahlen 1 bis 4 und Buchstaben A bis D) dienten dazu sicherzustellen, dass die Instruktion richtig verstanden wurde. Als Leistungsmaße dienten hier die jeweils zur Aufgabendurchführung benötigte Zeit sowie der Quotient, der sich aus der Bearbeitungszeit von Teil B im Verhältnis zu Teil A ergab. Der TMT ist ein neuropsychologischer Test, der den Wechsel zwischen kognitiven Sets erfordert („Set shifting“) und mit einer Aktivierung ausgedehnter

cortikaler Areale einhergeht (einschließlich DLPFC, SMA und dem intraparietalen Sulcus bilateral: z. B. Moll, de Oliveira-Souza, Moll, Bramati & Andreiuolo, 2002).

2.3.6 Weitere Testverfahren

Zur Erfassung der Händigkeit wurde die deutsche Version des Edinburgh-Händigkeits-Inventars (Oldfield, 1971), ein Standardinstrument zur Bestimmung der Händigkeit im Rahmen von Forschungsuntersuchungen, eingesetzt. Hierbei wurden die Patienten bzgl. diverser alltäglicher Handgriffe (z. B. schreiben, Zähne putzen, fegen) nach ihrer für die entsprechende Tätigkeit bevorzugten Hand befragt. Ihnen war es dabei erlaubt, die jeweilige Handlung motorisch auszuführen oder anzudeuten, bevor sie ihre Angaben machten. Die Händigkeit wurde schließlich dichotomisiert ermittelt, indem die Hand, die insgesamt bevorzugt genannt wurde, als dominante Hand definiert wurde. Diese entsprach in jedem Einzelfall der Hand, mit der die Patienten auch schrieben.

Zur Einschätzung der Extrapyramidalsymptomatik wurde die Extrapyramidale Symptom Skala (Simpson & Angus, 1970) verwendet, die ursprünglich zur Beurteilung von Parkinsonsymptomatik entwickelt wurde. Sie eignet sich insbesondere auch zur Abschätzung extrapyramidaler Nebenwirkungen im Rahmen einer Behandlung mit Antipsychotika. Grundlage der Beurteilung ist das direkt beobachtbare Verhalten der Patienten im Rahmen der Untersuchung, die wiederum auf den Untersuchungsanweisungen der Skala basiert. Die Skala umfasst insgesamt 10 Items, die der Symptomeinschätzung auf einer jeweils 5-stufigen Ratingskala (Punktwerte: 0-4; 0 = unauffälliger Untersuchungsbefund, 4 = maximale Ausprägung des entsprechenden Symptoms) dienen. Die bewertete Symptomatik umfasst u. a. den Gang des Patienten, das Ausmaß an Gelenkrigidität und Speichelsekretion sowie das Vorhandensein eines Tremors. Der Gesamt-EPS-Score ergibt sich aus der Summation der Einzelpunktwerte und der nachfolgenden Division durch die Anzahl der insgesamt bewerteten Items. Je höher der errechnete Quotient, desto schwerwiegender waren extrapyramidale Nebenwirkungen insgesamt ausgeprägt. Die Beurteilung erfolgte zu jedem Messzeitpunkt unmittelbar nach der EEG-Messung.

2.4 Statistik

2.4.1 Allgemeines Vorgehen

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm *SPSS für Windows* (Version 13.0) durchgeführt. Der Hauptteil der Auswertung erfolgte dabei über Varianzanalysen (ANOVAs) mit Messwiederholung, wobei die Zwischensubjektfaktoren „Medikation“ (typische vs. atypische Antipsychotika) und „(initiale) Hypofrontalität“ (niedrige vs. hohe NGA zu Beginn der Behandlung; Mediangruppe 1 vs. Mediangruppe 2) sowie der Innersubjektfaktor „Messzeitpunkt“ (t1, t2, t3) unterschieden wurden.²¹ Bei Testverfahren mit mehreren Aufgabenbedingungen (Stroop; TMT) wurde zusätzlich der Faktor „Bedingung“ (z. B. TMT-A vs. TMT-B) eingeführt. Im Falle einer Verletzung der Sphärizitätsannahme, angezeigt durch einen signifikanten Chi-Quadrat Wert im Mauchly-Test ($p < .1$), wurden die Freiheitsgrade der F -Statistik entsprechend korrigiert. Dabei wurde – in Übereinstimmung mit den Empfehlungen von Quintana und Maxwell (1994) – bei einem Huynh-Feldt Epsilon ≥ 0.75 die Huynh-Feldt Korrektur verwendet, bei einem Huynh-Feldt Epsilon < 0.75 die Greenhouse-Geisser Korrektur. Post-hoc Analysen im Falle signifikanter Haupteffekte oder Interaktionen wurden mit univariaten Varianzanalysen sowie t -Tests für gepaarte oder unabhängige Stichproben durchgeführt. Wies der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest einer abhängigen Variablen in einzelnen Versuchsgruppen auf eine Verletzung der Normalverteilungsannahme hin ($p < .1$; vgl. 2.4.3), so wurden im Rahmen der post-hoc Analysen zur Absicherung der t -

²¹ Hypothesen zu einem unterschiedlichen Effekt beider Medikationsarten im Verlauf der Behandlung (1a, 1c, 2a, 4) wurden anhand der Interaktion „Medikation x Messzeitpunkt“, Hypothesen die zusätzlich den Einfluss der Frontalhirnfunktion zu Beginn der Behandlung betrachteten (1b, 2c, 3b, 3c) anhand der Interaktion „Medikation x Messzeitpunkt x initiale Hypofrontalität“ geprüft. Da es sich in allen Fällen um gerichtete Hypothesen handelte, waren zusätzlich signifikante Einzel-Kontraste im Rahmen der post-hoc Testung erforderlich. Generelle Effekte der Behandlung (unabhängig vom spezifischen Behandlungsregime; 3a) bzw. der Gruppeneinteilung anhand der initialen NGA (2b) sollten sich in einem Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“ (3a) bzw. Mediangruppen-Unterschieden zu t1 (2b) zeigen.

Test Befunde zusätzlich nicht-parametrische Verfahren eingesetzt (Vergleich zweier unabhängiger Stichproben: Mann-Whitney U-Test; Vergleich zweier verbundener Stichproben: Wilcoxon-Test). Varianzanalysen wurden – aufgrund ihrer relativen Robustheit gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme²² (Bortz, 2005, S. 328) – in allen Fällen dennoch durchgeführt.

Im Rahmen einer explorativen Analyse wurden zusätzlich die neuropsychologischen und psychometrischen Daten mit den Werten der NGA korreliert, um den Zusammenhang zwischen diesem neurophysiologischen Parameter und neuropsychologischen sowie symptombezogenen Maßen weiter zu untersuchen. Hierzu wurden – je nach Ergebnis des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests – parametrische (Pearson) oder nicht-parametrische Korrelationen über die Gesamtstichprobe berechnet (Spearman's Rho: ρ). In einem abschließenden Schritt wurden schließlich lineare Regressionen der Symptomveränderungen im Verlauf des Untersuchungszeitraums (als Maß der Therapie-Response) auf die zu t1 gemessene NGA durchgeführt, wobei diese Analyse getrennt für beide Medikationsgruppen erfolgte. Ebenso wurde die initiale NGA linear auf Veränderungen neuropsychologischer Testleistungen und subjektiver Lebensqualitätsmaße regressiert. Dieses Vorgehen wurde zusätzlich zu den Varianzanalysen gewählt, um die Prädiktorqualität der NGA hinsichtlich der psychopathologischen und neuropsychologischen Veränderungen in Abhängigkeit von einem bestimmten Behandlungsregime direkt zu prüfen.

2.4.2 Alpha-Fehler Adjustierung

Aufgrund des Problems der Kumulierung des Alpha-Fehlers bei multiplen statistischem Testen wurde das konventionelle Signifikanzniveau von $p < .05$ durch entsprechende Bonferroni-Korrekturen an die Testsituation angepasst. Da im Rahmen der vorliegenden Arbeit vier distinkte Funktionsbereiche untersucht wurden (Neurophysiologie, Neuropsychologie, Psychopathologie, Lebensqualität),

²² zumindest im Falle hinreichend großer und gleicher Stichprobenumfänge

wurde – auch in Hinblick auf die statistische Power der Untersuchung – ein Vorgehen gewählt, bei dem das Signifikanzniveau innerhalb dieser vier Funktionsbereiche separat aufgrund der Anzahl der Einzeltests korrigiert wurde. Im Rahmen der neurophysiologischen Messung wurde als elektrophysiologisches Maß die NGA und als relevantes (mit Inhibition und dem PFC assoziiertes) Verhaltensmaß die Anzahl der Falschalarme erhoben. Hier kamen somit zwei unabhängige Tests zum Einsatz, was zu einem korrigierten Alpha-Niveau von $p < .025$ führte. Die post-hoc Analyse der Centroide, aus deren Differenz sich ja direkt das Maß der NGA ergibt (direkte Abhängigkeit beider Maße), diente lediglich der weiteren Analyse der NGA-Befunde, so dass hier auf eine weitere Anpassung des Alphafehler-Niveaus verzichtet werden konnte. Gleiches galt für die Anzahl der Falschalarme nach NoGo-Reizen als einer spezifischen Untergruppe von Falschalarmen, die ebenfalls zur funktionellen Spezifizierung der Befunde herangezogen wurde. Die Analyse der Reaktionszeiten und Auslassungsfehler erfolgte rein explorativ ohne Korrektur des 5%-Alphafehler-Niveaus. Für beide Maße gab es keine spezifische a-priori-Hypothese²³, was bei der Analyse und Interpretation entsprechender Befunde berücksichtigt werden muss. Für die neuropsychologischen Testbefunde (sechs unabhängige ANOVAs zu einer „globalen“ Hypothese: Anzahl der Wörter in der Buchstaben- bzw. Kategorien-Version des VFT, TMT-Einzelzeiten, TMT-Quotient, Bearbeitungszeiten im Stroop-Test, Anzahl der Fehler in der Stroop-Interferenzbedingung) ergibt sich nach Bonferroni-Korrektur ein neues Signifikanzniveau von $p < .0083$ für jeden Einzeltest (ANOVA). Die Analyse der beiden Stroop-Differenzmaße (Interferenzzeit – Bearbeitungszeit für Kontrollaufgabe „Wörterlesen“; Interferenzzeit – Bearbeitungszeit für

²³ Die verwendete Version des CPT ist eine speziell auf psychiatrisch erkrankte Patienten abgestimmte Version, die durch ihren geringen Schwierigkeitsgrad auch Patienten in akuten Krankheitsstadien eine Durchführung der Aufgabe erlaubt. Aufgrund von daraus resultierenden „Deckeneffekten“ ist es sehr wahrscheinlich, dass sich Behandlungseffekte und eventuelle Gruppenunterschiede nicht deutlich in „globalen“ Verhaltensmaßen dieser CPT-Version widerspiegeln, so dass a-priori keine spezifischen Hypothesen ableitbar sind. Lediglich für die Zahl der Falschalarme, als behaviorales Maß von Antwortinhibition und somit präfrontaler Aktivierung, lassen sich aus den Vorbefunden präzise Hypothesen ableiten (vgl. Hypothese 1c).

Kontrollaufgabe „Farbbenennung“) wurde aufgrund der direkten Abhängigkeit dieser Maße von den drei Einzelzeiten im Stroop-Test nicht zusätzlich bei der Korrektur des Signifikanzniveaus berücksichtigt. Im Rahmen der psychometrischen Testungen kamen ebenfalls insgesamt sechs unabhängige Einzeltests zur Überprüfung einer globalen Hypothese zum Einsatz (HDRS, BPRS, Positiv-, Negativ- und globale Symptom-Skala der PANSS sowie Gesamtpunktwert der PANSS), was wiederum zu einem korrigierten Signifikanzniveau von $p < .0083$ führte. Schließlich wurden zur Analyse der Lebensqualitätsmaße drei Einzeltests berechnet (ANOVAs zum Gesamtquotienten des BeLP sowie den Items *Lebenszufriedenheit* und *Seelische Gesundheit*), so dass ein korrigiertes Signifikanzniveau von $p < .0167$ zu Grunde gelegt wurde. Im Rahmen von post-hoc Testungen wurde grundsätzlich keine Korrektur des Alphafehler-Niveaus vorgenommen. Das doppelte Signifikanzniveau wurde jeweils als statistischer Trend oder tendenzielle Signifikanz betrachtet. Im Folgenden werden – wenn nicht explizit anders beschrieben – als deskriptive Maße zur Darstellung der Ergebnisse stets Mittelwerte und Standardabweichungen (MW \pm SD) berichtet.

2.4.3 Normalverteilung der Daten

Weder für die Lokalisation der Centroide noch für das Maß der NGA ließ sich in den vier Versuchsgruppen zu einem der drei Messzeitpunkte eine Verletzung der Normalverteilungsannahme feststellen (vgl. Tab. A-6 des Anhangs). Auch die Reaktionszeiten und Auslassungsfehler im CPT, die Anzahl der genannten Wörter in den beiden Versionen des VFT, die verschiedenen Stroop-Zeiten sowie das Stroop-Differenzmaß a , die im TMT-A benötigte Zeit und der Gesamtquotient des BeLP waren in allen Gruppen annähernd normalverteilt (vgl. Tab. A-6 und A-7 des Anhangs). Für die übrigen neuropsychologischen und psychometrischen Maße sowie insbesondere auch die Anzahl der Falschalarme im CPT fanden sich allerdings immer wieder Verletzungen der Normalverteilungsannahme in einzelnen Versuchsgruppen (vgl. Tab. A-6 und A-7 des Anhangs), was im Folgenden bei der Auswahl der Tests im Zusammenhang mit post-hoc- und Korrelations-Analysen berücksichtigt wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Neurophysiologie

3.1.1 NGA und Centroide

Abbildung 7 bietet eine beispielhafte graphische Darstellung der Centroid-Lokalisationen, auf denen die Berechnung der NGA basiert (Daten der Gesamtgruppe der Patienten zur Baseline-Messung). Tabelle 6 führt die Werte der NGA in den verschiedenen Versuchsgruppen und eine Veränderung dieses Parameters im Verlauf des 6-wöchigen Studienzeitraums auf.

Tabelle 6 – Entwicklung der NGA in den einzelnen Versuchsgruppen (MW ± SD)

		NGA (t1)	NGA (t2)	NGA (t3)
Medikations-Gruppe	Initiale NGA			
Typische Antipsychotika	Niedrig	0.31 ± 0.20	0.43 ± 0.51	0.54 ± 0.49
	Hoch	1.11 ± 0.28	1.07 ± 0.41	0.80 ± 0.56
Atypische Antipsychotika	Niedrig	0.29 ± 0.30	0.63 ± 0.50	0.64 ± 0.51
	Hoch	1.11 ± 0.36	1.03 ± 0.42	0.91 ± 0.48

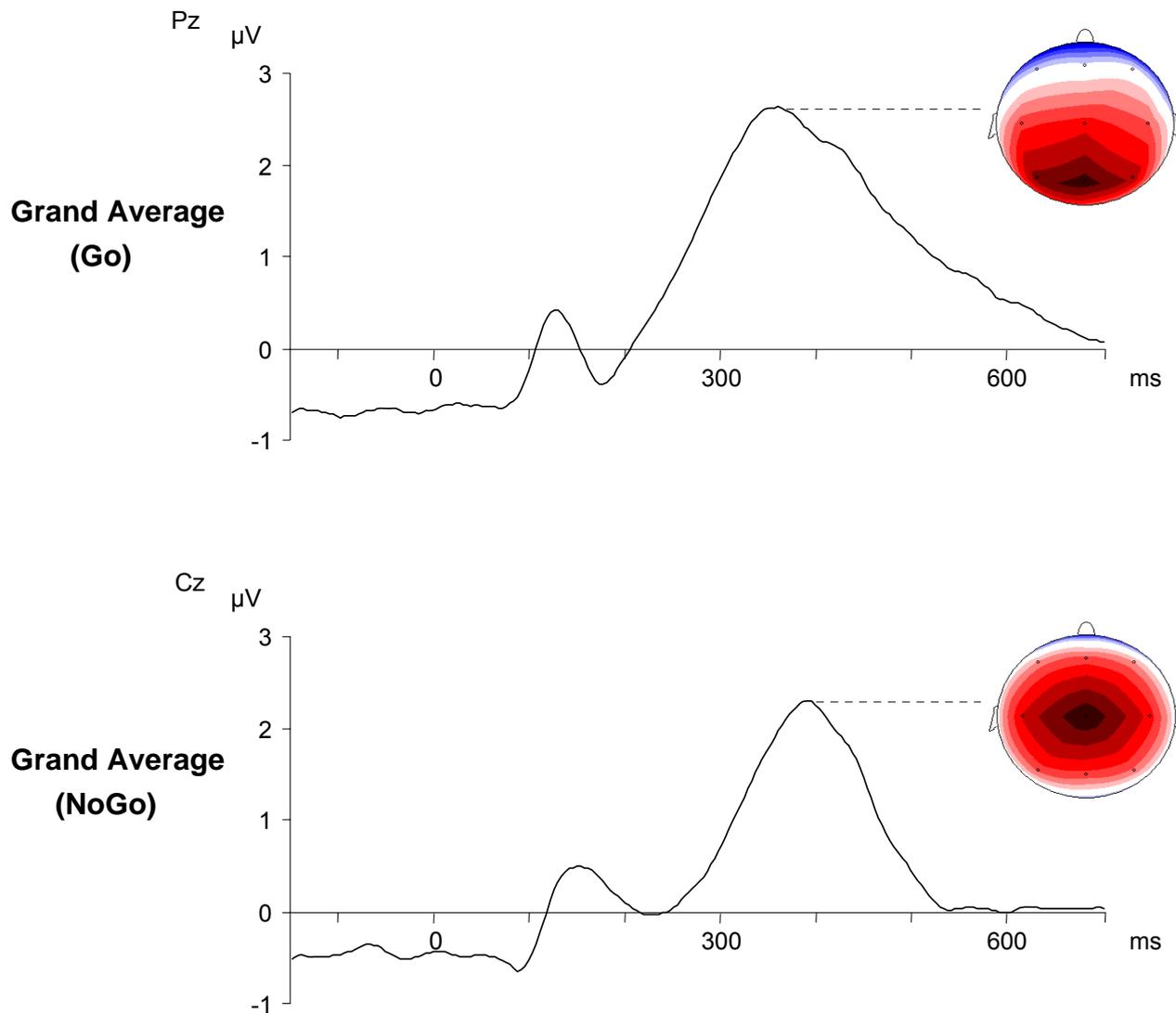


Abbildung 7: Go- und NoGo-Centroid in der Gesamtstichprobe zu t1.

Graphische Darstellung des Go- (oben; 3.72 ± 0.43) und des NoGo-Centroiden (unten; 3.01 ± 0.45) in der Gesamtgruppe der Patienten ($n=76$) zum Zeitpunkt der Baseline-Messung. Aus der Differenz beider Centroiden (Go-NoGo) berechnet sich die NGA (0.71 ± 0.50). Die Kurvenverläufe stellen die an Elektrodenposition Pz bzw. Cz erhobenen, gemittelten Potentiale der Go- bzw. NoGo-Bedingung des CPT dar.

Hinsichtlich der Veränderung der NGA in den einzelnen Versuchsgruppen im Verlauf der Behandlung zeigte die dreifaktorielle 2 x 2 x 3 ANOVA („Medikation“ x „initiale Hypofrontalität“ x „Messzeitpunkt“) neben einem signifikanten Haupteffekt des Faktors „initiale Hypofrontalität“ ($F_{1, 72} = 54.55, p < .001$) eine signifikante Interaktion der Faktoren „initiale Hypofrontalität“ und „Messzeitpunkt“ ($F_{2, 144} = 10.89, p < .001$). Die Haupteffekte „Messzeitpunkt“ ($F_{2, 144} = 1.15, p = .32$) und „Medikation“ ($F_{1, 72} = 0.65, p = .42$) wurden ebenso wenig statistisch signifikant wie die Interaktionen „Messzeitpunkt x Medikation“ ($F_{2, 144} = 0.55, p = .58$) und „Messzeitpunkt x Medikation x Hypofrontalität“ ($F_{2, 144} = 0.84, p = .43$). Da die Gruppeneinteilung in Patienten mit initial starker vs. schwacher Frontalhirnfunktion anhand eines Mediansplits bezüglich der NGA zu t1 operationalisiert wurde, stellt der genannte Haupteffekt einen mehr oder weniger trivialen Befund dar²⁴. Hinsichtlich der signifikanten **Interaktion „Messzeitpunkt x Hypofrontalität“** war in der Patientengruppe mit initial niedriger NGA ein signifikanter Anstieg dieses Maßes über die Zeit zu beobachten ($F_{2, 74} = 6.77, p < .01$), während die entsprechenden Werte in Mediengruppe 2 im Studienverlauf signifikant abfielen ($F_{2, 74} = 5.40, p < .01$; vgl. Abb. 8).

Entgegen den a-priori-Hypothesen (1a, 1b) traten diese Effekte unabhängig von der Studienmedikation auf. Es fand sich weder eine signifikant höhere NGA am Ende einer Behandlung mit atypischen im Vergleich zu typischen Antipsychotika (vgl. nicht signifikante Interaktion „Medikation x Messzeitpunkt“ sowie nicht signifikanter Haupteffekt „Medikation“, s. o.) noch ein differenzieller Anstieg einer initial pathologisch verringerten NGA in der Atypika-Gruppe (vgl. nicht signifikante Interaktion „Medikation x Hypofrontalität x Messzeitpunkt“, s. o.). Stattdessen war sowohl bei typisch als auch bei atypisch medizierten Patienten die oben für die Gesamtstichprobe beschriebene differenzielle Entwicklung der NGA bei Patienten mit initial hoher vs. niedriger Frontalhirnfunktion feststellbar.

²⁴ Die mittlere NGA lag in der Gruppe von Patienten mit initial geringer Frontalhirnfunktion/NGA bei 0.47 ± 0.31 und war somit signifikant kleiner als der entsprechende Wert in Mediengruppe 2 (1.01 ± 0.31).

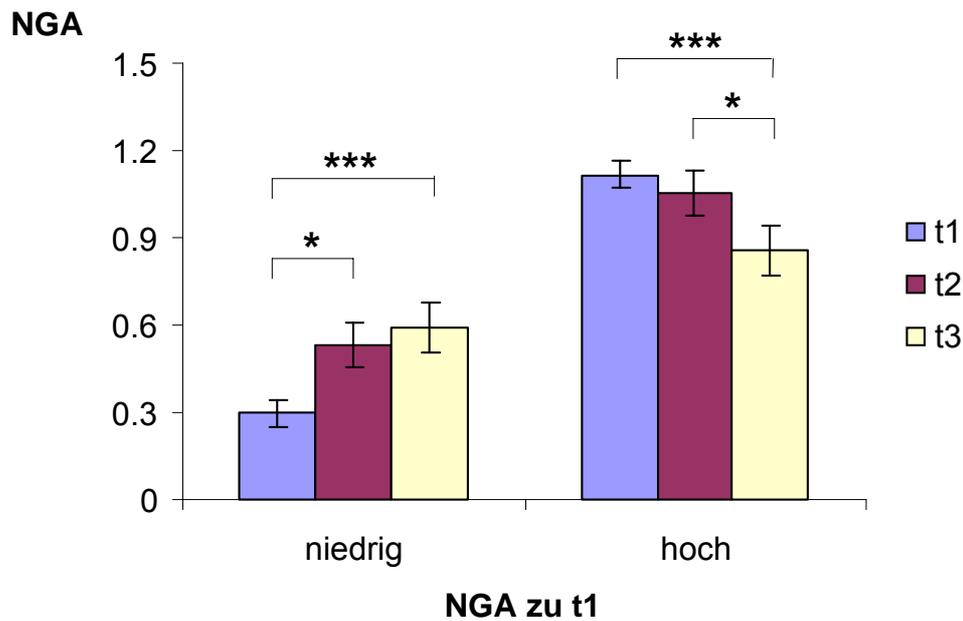


Abbildung 8: Entwicklung der NGA in beiden Mediangruppen.

Entwicklung der NGA im Verlauf des 6-wöchigen Untersuchungszeitraums (t1, t2, t3) in der Gruppe mit initial niedriger (links) vs. hoher (rechts) NGA. Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten in post-hoc t-Vergleichen ($p < .05$, *** $p < .001$). Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes.*

Zur weitergehenden Analyse des signifikanten Interaktionsbefundes „Hypofrontalität x Messzeitpunkt“ wurde in einem weiteren Schritt der Beitrag beider Centroiden (Go- vs. NoGo) zur differenziellen Veränderung der NGA in beiden Mediangruppen betrachtet. Zu diesem Zweck wurde eine univariate Varianzanalyse mit dem Innersubjektfaktor „Messzeitpunkt“ getrennt für den Go- und den NoGo-Centroiden berechnet. Hier zeigte sich für beide Mediangruppen ein signifikanter (Mediangruppe 1) bzw. tendenzieller (Mediangruppe 2) Effekt des Faktors „Messzeitpunkt“ für den Go- ($F_{2,74} = 8.06$, $p < .01$ bzw. $F_{2,61} = 2.72$, $p < .1$), nicht aber den NoGo-Centroiden ($F_{2,74} = 0.28$, $p = .76$ bzw. $F_{2,74} = 1.89$, $p = .16$). Dabei kam es in Mediangruppe 1 im Verlauf der drei Messzeitpunkte zu einer Verschiebung des Go-Centroiden in posteriore Richtung (vgl. Abb. 9: $t1 < t2$, $t1 <$

t_3 , $t_{37} = 3.28$ bzw. 3.23 , $p < .01$), was somit die Grundlage der mit der Zeit ansteigenden NGA in dieser Patientengruppe darstellt. In Mediengruppe 2 kam es im Unterschied dazu im Verlauf des Studienzeitraums zu einer Frontalisierung des Go-Centroiden, mit einer tendenziell weiter anterior gelegenen Lokalisation zu t_3 im Vergleich zu t_2 ($t_{37} = 1.79$, $p < .1$) und zu t_1 ($t_{37} = 1.82$, $p < .1$, Abb. 9). Diese Frontalisierung des Go-Centroiden liegt somit der im Verlauf der Behandlung kleiner werdenden NGA in Mediengruppe 2 zugrunde. Beim direkten Vergleich beider Mediengruppen zeigte sich zu t_1 ein entsprechender Gruppenunterschied für beide Centroide ($t_{64} = -4.17$ bzw. $t_{69} = 4.86$, $p < .001$), während dieser zu t_2 und t_3 nur noch für den NoGo-Centroiden statistische Signifikanz erreichte ($t_{74} = 4.43$, $p < .001$ bzw. $t_{74} = 2.89$, $p < .01$; Go-Centroid: $t_{64} = -1.21$, $p = .23$ bzw. $t_{74} = 0.20$, $p = .84$).

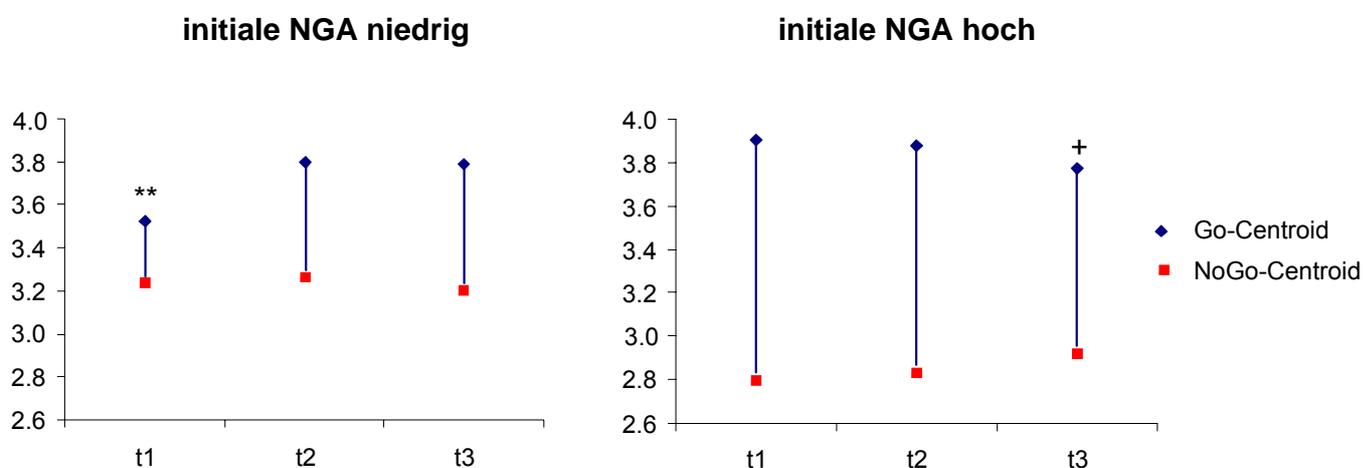


Abbildung 9: Entwicklung der Centroiden in beiden Mediengruppen.

*Entwicklung des Go- (blau) und des NoGo-Centroiden (rot) im Verlauf des Untersuchungszeitraums (t_1 , t_2 , t_3) in der Patientengruppe mit initial niedriger (links) vs. hoher NGA (rechts). Symbole markieren Centroiden, deren Lokalisation sich signifikant (** $p < .01$) oder tendenziell (+ $p < .1$) von der Lokalisation zu den übrigen beiden Messzeitpunkten unterschied (entsprechende Effekte fanden sich hier nur für den Go-Centroiden).*

Beim direkten Vergleich des Go- mit dem NoGo-Centroiden zeigte sich, dass beide Mediengruppen zu allen drei Messzeitpunkten jeweils eine hoch-signifikante Anteriorisierung des hirnelektrischen Feldes in der NoGo-Bedingung aufwiesen ($t_{37} > 6.4$, $p < .001$; für die genauen Werte der Centroiden zu den einzelnen Messzeitpunkten in den vier Versuchsgruppen vgl. Tab. 7).

Tabelle 7 – Entwicklung der Centroiden in den vier Versuchsgruppen (MW \pm SD)

			t1	t2	t3
Medikation	Initiale NGA	CPT-Bedingung			
Typische AP	Niedrig	Go	3.77 \pm 0.34	3.87 \pm 0.39	3.83 \pm 0.47
		NoGo	3.46 \pm 0.38	3.44 \pm 0.47	3.29 \pm 0.49
	Hoch	Go	4.05 \pm 0.24	3.93 \pm 0.20	3.91 \pm 0.41
		NoGo	2.93 \pm 0.28	2.86 \pm 0.43	3.10 \pm 0.40
Atypische AP	Niedrig	Go	3.31 \pm 0.46	3.73 \pm 0.31	3.75 \pm 0.30
		NoGo	3.03 \pm 0.41	3.10 \pm 0.42	3.11 \pm 0.45
	Hoch	Go	3.78 \pm 0.30	3.84 \pm 0.26	3.65 \pm 0.35
		NoGo	2.66 \pm 0.35	2.80 \pm 0.33	2.91 \pm 0.38

Anmerkung. AP = Antipsychotika

3.1.2 Falschalarme im CPT

Hinsichtlich der Anzahl der Falschalarme im CPT (vgl. Tab. 8) ergab die 2 x 2 x 3 ANOVA („Medikation“ x „Hypofrontalität“ x „Messzeitpunkt“) eine signifikante Interaktion der Faktoren „Messzeitpunkt“ und „Medikation“ ($F_{2, 119} = 4.38$, $p < .025$) sowie einen statistischen Trend für einen Haupteffekt des Faktors „initiale Hypofrontalität“ ($F_{1, 72} = 5.07$, $p < .05$) mit durchschnittlich mehr Falschalarmen in der Gruppe von Patienten mit initial starker vs. schwacher Frontalhirnfunktion (3.50 \pm 6.05 vs. 1.22 \pm 1.42). Für die übrigen (nicht signifikanten) Befunde der ANOVA sei auf Tabelle A-8 des Anhangs verwiesen.

Tabelle 8 – Entwicklung der Zahl der Falschalarme in den vier Versuchsgruppen (MW ± SD)

Medikations-Gruppe	Initiale NGA	Falschalarme (t1)	Falschalarme (t2)	Falschalarme (t3)
Typische AP	Niedrig	0.9 ± 2.1 (0.1 ± 0.2)	1.7 ± 3.2 (0.3 ± 1.0)	1.1 ± 2.5 (0.1 ± 0.2)
	Hoch	3.7 ± 5.8 (0.3 ± 0.8)	5.4 ± 12.5 (0.4 ± 1.0)	2.7 ± 5.0 (0.4 ± 1.0)
Atypische AP	Niedrig	1.7 ± 2.4 (0.2 ± 0.5)	1.0 ± 1.7 (0.1 ± 0.2)	1.0 ± 1.2 (0.1 ± 0.3)
	Hoch	7.2 ± 13.1 (1.0 ± 2.0)	1.4 ± 1.8 (0.1 ± 0.4)	0.9 ± 1.3 (0.1 ± 0.3)

Anmerkungen. AP = Antipsychotika. Zusätzlich zur Gesamtanzahl der Falschalarme im CPT sind in den Klammern Falschalarme nach NoGo-Reizen (als spezifische Untergruppe von Falschalarmen) aufgeführt.

Post-hoc Testungen zur signifikanten **Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation“** ergaben, dass der Faktor „Messzeitpunkt“ bei atypisch ($F_{1, 41} = 5.30$, $p < .05$), nicht aber bei typisch medizierten Patienten ($F_{2, 60} = 1.41$, $p = .25$) einen signifikanten Einfluss auf die Zahl der Falschalarme hatte, wobei die Atypika-Gruppe zu t1 (4.40 ± 9.70) mehr Fehler machte als zu t2 (1.18 ± 1.75 ; $t_{39} = 2.33$, $p < .05$; nicht-parametrisch: Wilcoxon $Z = 2.81$, $p < .01$) und zu t3 (0.93 ± 1.23 ; $t_{39} = 2.31$, $p < .05$; $Z = 2.33$, $p < .05$; vgl. Abb. 10). Beim direkten Gruppenvergleich wiesen typisch und atypisch medizierte Patienten zu keinem der drei Messzeitpunkte signifikante Unterschiede in diesem Verhaltensmaß auf ($t_{57} = 1.24$, $t_{37} = 1.51$, $t_{41} = 1.43$, $p > .13$; nicht-parametrisch: Mann-Whitney $U = 625.0$ bzw. 656.5 bzw. 682.0 ; $p > .30$), allerdings zeigte sich in Übereinstimmung mit der entsprechenden a-priori-Hypothese (1c) ein tendenzieller Gruppenunterschied hinsichtlich der Veränderung der Zahl der Falschalarme über die Zeit („t3-t1“; t -Vergleich für dieses Differenzmaß: $t_{57} = 1.86$, $p < .1$). Für die Anzahl der

Falschalarme in der NoGo-Bedingung des CPT (als einer spezifischen Untergruppe von Falschalarmen) ließ sich dieser Befund weitgehend bestätigen: Auch für dieses Maß trat eine signifikante Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation“ auf ($F_{2, 143} = 4.11, p < .025$), wobei ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“ wiederum nur in der Gruppe atypisch medizierter Patienten auf eine signifikante Abnahme der Fehlerzahl im Verlauf des Studienzeitraums hinwies ($F_{1, 42} = 4.56; p < .05$; vs. nicht signifikanter Haupteffekt in der Typika-Gruppe: $F_{1, 43} = 0.58; p = .49$). Diese unterschiedliche Entwicklung der Anzahl der Falschalarme nach NoGo-Reizen in beiden Medikationsgruppen führte – ähnlich wie für das Gesamtfehlermaß – zu einem signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der Veränderung der Fehlerzahl im Verlauf des Untersuchungszeitraums („t3-t1“; t -Vergleich für dieses Differenzmaß: $t_{48} = 2.06, p < .05$).

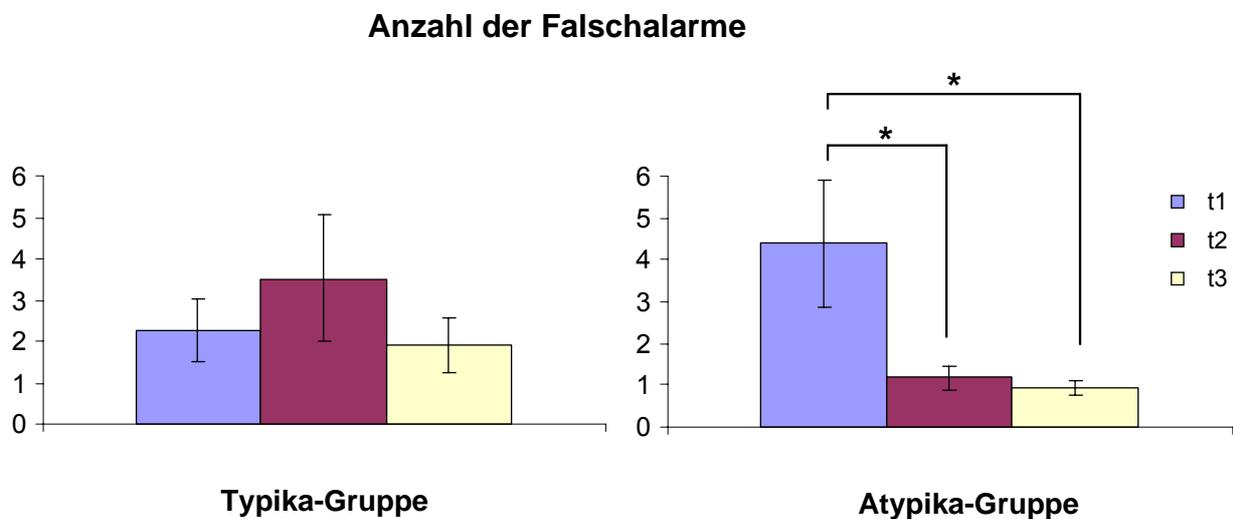


Abbildung 10: Entwicklung der Zahl der Falschalarme in beiden Medikationsgruppen.

Veränderung der Zahl der Falschalarme im Studienverlauf (t1, t2, t3) für typisch (links) vs. atypisch (rechts) medizierte Patienten. Sterne markieren signifikante Unterschiede in post-hoc t-Vergleichen ($p < .05$). Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes.*

3.1.3 Reaktionszeiten und Auslassungsfehler im CPT

Eine explorative 2 x 2 x 3 ANOVA („Medikation“ x „Hypofrontalität“ x „Messzeitpunkt“) der **Reaktionszeiten** (RT) im CPT (vgl. Tab. 9) ergab lediglich einen statistischen **Trend für einen Haupteffekt des Faktors „initiale Hypofrontalität“** ($F_{1, 72} = 3.25, p < .1$; alle übrigen F -Werte $< 1.12, p > .30$) mit tendenziell längeren Reaktionszeiten in Mediengruppe 1 (RT = 607.2 ± 134.3) im Vergleich zu Mediengruppe 2 (553.6 ± 126.0).

Tabelle 9 – Entwicklung der Reaktionszeiten (RT; in ms) in den vier Versuchsgruppen (MW ± SD)

	Initiale	RT (t1)	RT (t2)	RT (t3)
Medikations-Gruppe	NGA			
Typische AP	Niedrig	585.9 ± 146.3	612.8 ± 156.9	601.9 ± 140.3
	Hoch	539.5 ± 144.0	552.4 ± 159.3	507.8 ± 114.5
Atypische AP	Niedrig	616.1 ± 181.8	610.8 ± 142.9	613.8 ± 148.9
	Hoch	559.1 ± 163.9	590.3 ± 163.6	566.4 ± 99.5

Anmerkung. AP = Antipsychotika

Hinsichtlich der Zahl der **Auslassungsfehler** im CPT zeigten sich in einer analogen ANOVA neben einem statistischen **Trend für die Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation x Hypofrontalität“** ($F_{2, 130} = 2.42, p < .1$) keine weiteren signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen ($F < 1.85, p > .16$). Post-hoc Analysen ergaben weiter, dass sich ein signifikanter Einfluss der Medikation auf die Entwicklung der Messwerte nur in Mediengruppe 1 (niedrige

initiale NGA) fand²⁵, wobei sich typisch und atypisch medizierte Patienten beim direkten Vergleich ihrer Differenzwerte „t3-t1“ (also der Veränderung der Zahl der Auslassungsfehler von der Baseline- zur Follow-up Messung) signifikant unterschieden ($t_{36} = 2.08, p < .05$). Typisch medizierte Patienten zeigten dabei eine Zunahme der Zahl ihrer Auslassungsfehler im Verlauf der Behandlung (positive Differenzwerte), während sich die Fehlerzahl atypisch medizierter Patienten im Laufe der Zeit tendenziell verringerte (vgl. Tab. 10). In Mediangruppe 2 fand sich ein solcher Unterschied zwischen beiden Arten antipsychotischer Medikation nicht ($t_{36} = 0.48, p = .64$).

Tabelle 10 – Entwicklung der Zahl der Auslassungsfehler in den vier Versuchsgruppen (MW ± SD)

Medikations-Gruppe	Initiale NGA	Auslassungsfehler (t1)	Auslassungsfehler (t2)	Auslassungsfehler (t3)
Typische AP	Niedrig	7.2 ± 8.9	9.6 ± 8.8	10.6 ± 9.6
	Hoch	9.7 ± 11.0	10.1 ± 9.5	8.3 ± 9.3
Atypische AP	Niedrig	9.4 ± 10.6	6.0 ± 6.7	6.0 ± 5.4
	Hoch	7.4 ± 8.2	6.7 ± 7.9	7.5 ± 7.0

Anmerkung. AP = Antipsychotika

²⁵ Interaktion „Medikation x Messzeitpunkt“ in Mediangruppe 1: $F_{2, 62} = 3.78, p < .05$; vs. Mediangruppe 2: $F_{2, 64} = 0.45, p = .62$

3.2 Neuropsychologie

3.2.1 Verbal Fluency Test (VFT)

(1) Buchstabenversion des VFT

Für die **Buchstabenversion** des VFT zeigten sich in der 2 x 2 x 3 ANOVA („Medikation“ x „Hypofrontalität“ x „Messzeitpunkt“) **signifikante Haupteffekte** der Faktoren „**Messzeitpunkt**“ ($F_{2, 144} = 7.57, p < .0083$) und „**initiale Hypofrontalität**“ ($F_{1, 72} = 7.77, p < .0083$). Gemittelt über die vier Versuchsgruppen nahm die Zahl der durchschnittlich genannten Wörter über die drei Messzeitpunkte hinweg signifikant zu (t1: 26.4 ± 10.8 , t2: 28.8 ± 9.6 , t3: 29.6 ± 10.6 Wörter), wobei in post-hoc *t*-Vergleichen der Unterschied zwischen t1 und t2 ($t_{75} = 2.90, p < .01$) sowie t1 und t3 ($t_{75} = 2.77, p < .01$) statistische Signifikanz erreichte (t2 vs. t3: $t_{75} = 1.00, p = .32$). Außerdem nannten Patienten mit einer initial niedrigen NGA insgesamt signifikant weniger Wörter in der Buchstabenversion des VFT (25.6 ± 8.4) als Patienten mit einer initial relativ hohen NGA (30.9 ± 9.2). Dieser Befund wird weiter gestützt durch die signifikante Korrelation der NGA mit der Anzahl genannter Wörter zu jedem der drei Messzeitpunkte (berechnet über die Gesamtgruppe der Patienten; t1: $r = .47, p < .001$; t2: $r = .23, p < .05$; t3: $r = .26, p < .05$). Neben diesen beiden Haupteffekten fanden sich außerdem signifikante Interaktionen „Messzeitpunkt x Medikation“ ($F_{2, 144} = 28.88, p < .001$) sowie „Messzeitpunkt x Hypofrontalität“ ($F_{2, 144} = 8.65, p < .001$). Die übrigen Haupteffekte und Interaktionen erreichten auf dem korrigierten Alphafehler-Niveau von $p < .0083$ keine statistische Signifikanz (vgl. Tab. A-9 des Anhangs).

Die signifikante **Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation“** ergab sich aus der Tatsache, dass typisch medizierte Patienten im Verlauf des Studienzeitraums zunehmend weniger Wörter in der Buchstabenversion des VFT nannten ($F_{2, 70} = 4.90, p < .01$), während atypisch medizierte Patienten im Verlauf der drei Messzeitpunkte eine Zunahme der Wortanzahl verzeichneten ($F_{2, 65} =$

25.81, $p < .001$; vgl. Abb. 11). Dabei unterschieden sich beide Medikationsgruppen zu t1 und t2 nicht signifikant voneinander (t1: $t_{65} = 1.53$, $p = .14$; t2: $t_{74} = -0.28$, $p = .78$), während atypisch medizierte Patienten zu t3 signifikant mehr Wörter nannten als typisch medizierte Patienten ($t_{74} = 3.64$, $p < .01$).

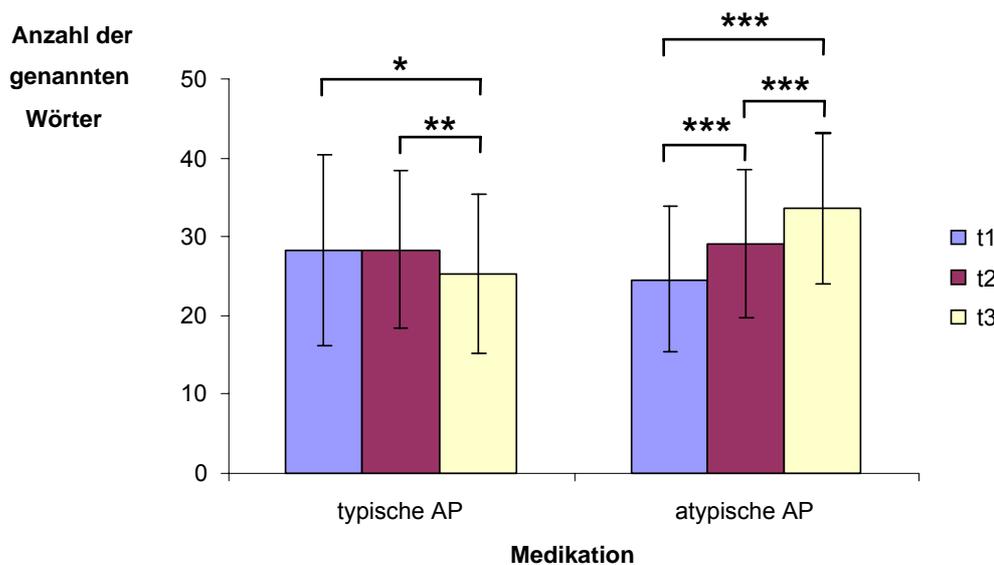


Abbildung 11: Entwicklung der Zahl genannter Wörter im VFT (Buchstabenversion) in beiden Medikationsgruppen.

Anzahl genannter Wörter in der Buchstabenversion des VFT im Verlauf der drei Messzeitpunkte (t1, t2, t3) bei typisch (links) und atypisch (rechts) medizierten Patienten (AP = Antipsychotika). Sterne markieren signifikante Unterschiede in post-hoc t-Vergleichen (* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$). Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung.

Hinsichtlich der signifikanten **Interaktion „Messzeitpunkt x Hypofrontalität“** nahm die Zahl der genannten Wörter in der Gruppe von Patienten mit initial niedriger NGA über die drei Messzeitpunkte hinweg signifikant zu ($F_{2, 56} = 10.95$, $p < .001$), während sie in der Patientengruppe mit

initial relativ hoher NGA statistisch unverändert blieb ($F_{2, 74} = .01, p = .985$; vgl. Abb. 12). Dabei unterschieden sich beide Mediengruppen zu t1 signifikant voneinander (mit einer geringeren Anzahl produzierter Wörter in der Gruppe von Patienten mit initial niedriger NGA; $t_{67} = 4.05, p < .001$), während sich zu t2 nur noch ein statistischer Trend ($t_{74} = 1.90, p < .1$) und zu t3 kein statistisch bedeutsamer Unterschied mehr zeigte ($t_{74} = 1.13, p = .26$).

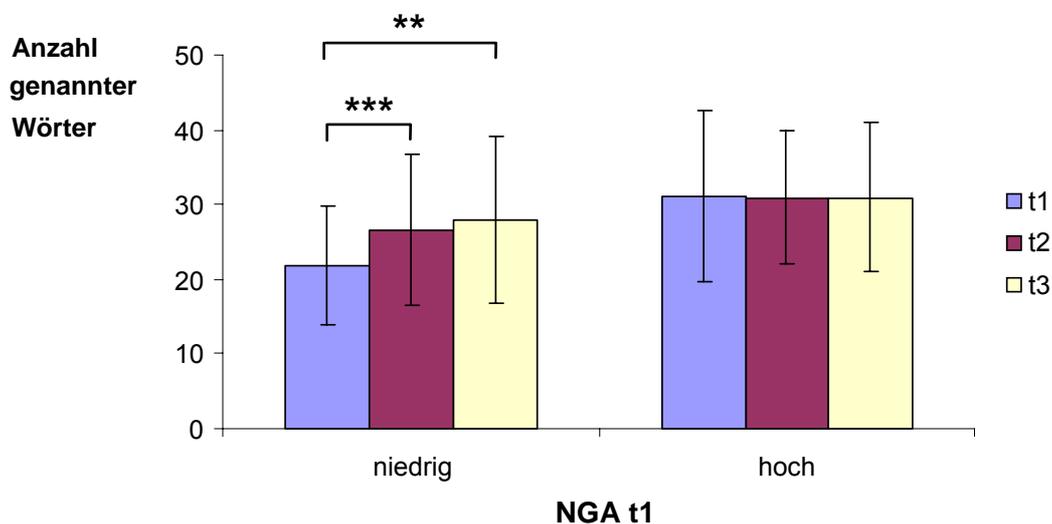


Abbildung 12: Entwicklung der Zahl genannter Wörter im VFT (Buchstabenversion) in beiden Mediengruppen.

*Anzahl genannter Wörter im VFT (Buchstabenversion) im Verlauf der drei Messzeitpunkte (t1, t2, t3) bei Patienten mit initial niedriger (links) vs. hoher (rechts) NGA. Sterne markieren signifikante Unterschiede in post-hoc t-Vergleichen (** $p < .01$, *** $p < .001$). Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung.*

(2) Kategorienversion des VFT

Für die **Kategorienversion** des VFT zeigten sich in der 2 x 2 x 3 ANOVA – ähnlich wie für die Buchstabenversion – ein **signifikanter Haupteffekt** des Faktors „**Hypofrontalität**“ ($F_{2, 72} = 10.94, p < .0083$) sowie signifikante Interaktionen „Messzeitpunkt x Medikation“ ($F_{2, 144} = 17.67, p < .001$) und „Messzeitpunkt x Hypofrontalität“ ($F_{2, 144} = 9.48, p < .001$). Alle übrigen Haupteffekte und Interaktionen wurden statistisch nicht signifikant (vgl. Tab. A-9 des Anhangs). Gemittelt über alle Messzeitpunkte und beide Medikationsgruppen nannten Patienten mit initial niedriger NGA insgesamt signifikant weniger Wörter in der Kategorienversion des VFT (33.6 ± 6.5) als Patienten mit initial relativ hoher NGA (39.9 ± 10.2). In Übereinstimmung damit korrelierte die NGA für zwei der drei Messzeitpunkte signifikant mit der Anzahl genannter Wörter (t1: $r = .45, p < .001$; t2: $r = .45, p < .001$; t3: $r = .18, p = .12$).

Die signifikante **Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation“** ergab sich wiederum aus der Tatsache, dass typisch medizierte Patienten über den Behandlungsverlauf hinweg eine signifikante Abnahme der Wortanzahl zeigten ($F_{2, 70} = 4.76, p < .05$), während atypisch medizierte Patienten im Verlauf der drei Messzeitpunkte zunehmend mehr Wörter nannten ($F_{2, 66} = 12.73, p < .001$; vgl. Abb. 13). Dabei unterschieden sich beide Medikationsgruppen zu t1 und t2 nicht signifikant voneinander (t1: $t_{74} = 1.48, p = .14$; t2: $t_{74} = 0.22, p = .83$), während atypisch medizierte Patienten zu t3 signifikant mehr Wörter nannten als typisch medizierte Patienten ($t_{63} = 2.69, p < .01$).

Die Faktoren **“Messzeitpunkt”** und **“initiale Hypofrontalität”** interagierten wiederum signifikant, da die Zahl der genannten Wörter in Mediengruppe 1 (initial niedrige NGA) über die drei Messzeitpunkte hinweg signifikant zunahm (t1: 30.2 ± 7.8 , t2: 35.1 ± 8.0 , t3: 35.6 ± 9.2 ; $F_{2, 62} = 8.13, p < .01$), während sich in Mediengruppe 2 keine wesentliche Veränderung der Wortanzahl über die Zeit zeigte (t1: 40.9 ± 12.4 , t2: 39.5 ± 9.4 , t3: 39.3 ± 11.4 ; $F_{2, 63} = 0.94, p = .38$). Dabei unterschieden sich beide Mediengruppen zu t1 und t2 signifikant voneinander (mit jeweils signifikant weniger Wörtern in Mediengruppe 1; $t_{62} = 4.49$ bzw. $t_{74} = 2.21, p < .001$ bzw. $.05$), während dieser Unterschied zu t3 statistisch nicht mehr nachweisbar war ($t_{74} = 1.56, p = .12$).

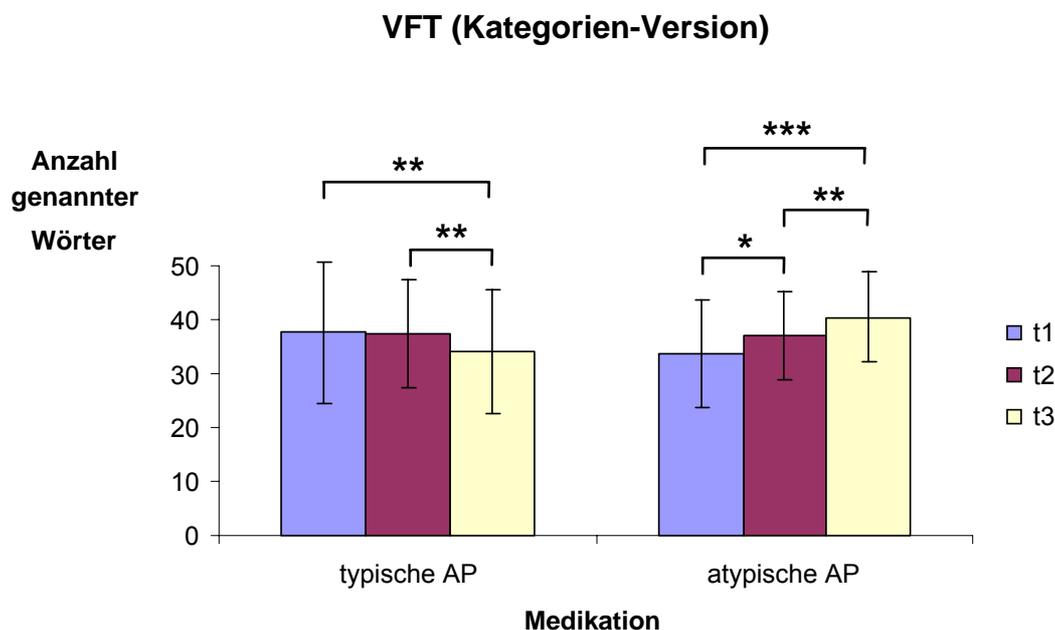


Abbildung 13: Entwicklung der Zahl genannter Wörter im VFT (Kategorien-Version) in beiden Medikationsgruppen.

Anzahl genannter Wörter im VFT (Kategorienversion) im Verlauf der drei Messzeitpunkte (t1, t2, t3) in der Gruppe typisch (links) vs. atypisch (rechts) medizierter Patienten (AP = Antipsychotika). Sterne markieren signifikante Unterschiede in post-hoc t-Vergleichen ($p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$). Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung.*

3.2.2 Trail Making Test (TMT)

Bei der bedingungsübergreifenden 2 x 2 x 2 x 3 ANOVA („TMT-Bedingung“ x „Medikation“ x „Hypofrontalität“ x „Messzeitpunkt“) zeigten sich **signifikante Haupteffekte „Bedingung“** ($F_{1, 72} = 98.97, p < .001$) und **„Messzeitpunkt“** ($F_{1, 96} = 6.82, p < .0083$) sowie signifikante Interaktionen „Messzeitpunkt x Medikation“ ($F_{1, 96} = 9.58, p < .0083$) und „Bedingung x Messzeitpunkt x Medikation“ ($F_{1, 91} = 10.63, p < .0083$). Keine weiteren Effekte erreichten auf dem Bonferroni-korrigierten Niveau des Alpha-Fehlers statistische Signifikanz ($F < 5.5$,

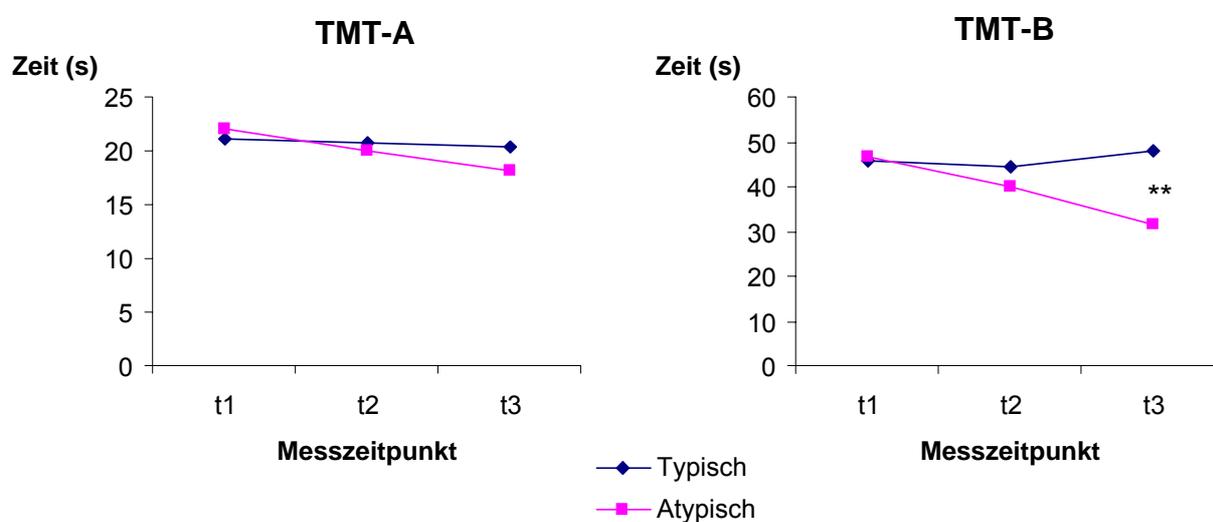
$p > .02$). Insgesamt benötigten die Patienten für die Bearbeitung von Teil B des TMT (42.6 ± 25.7 s) signifikant länger als für Teil A (20.4 ± 8.9 s). Außerdem nahm die über Teil A und B sowie alle Versuchsgruppen gemittelte Bearbeitungszeit im Verlauf der drei Messzeitpunkte signifikant ab (t_1 : 33.9 ± 2.0 s; t_2 : 31.3 ± 16.6 s; t_3 : 29.2 ± 16.6 s; $t_1 > t_2$: $t_{75} = 2.65$, $p < .05$; $t_1 > t_3$: $t_{75} = 2.76$, $p < .01$; $t_2 > t_3$: $t_{75} = 1.96$, $p < .1$)²⁶.

Die signifikante **Interaktion „Medikation x Messzeitpunkt“** ergab sich aus der Tatsache, dass die zur Bearbeitung des TMT benötigte Zeit in der Gruppe typisch medizierter Patienten über die drei Messzeitpunkte hinweg keine statistisch bedeutsame Veränderung aufwies ($F_{1, 41} = 0.49$, $p = .52$), während sie in der Gruppe atypisch medizierter Patienten von t_1 zu t_3 signifikant abnahm ($F_{1, 52} = 13.25$, $p < .001$; $t_1 > t_2$: $t_{39} = 2.59$, $p < .05$; $t_1 > t_3$: $t_{39} = 3.96$, $p < .001$; $t_2 > t_3$: $t_{39} = 3.95$, $p < .001$). Auch unter Hinzunahme des Faktors „Bedingung“ wurde die entsprechende Interaktion („**Bedingung x Medikation x Messzeitpunkt**“) signifikant, was darauf zurückzuführen ist, dass sich dieser differenzielle Medikationseffekt insbesondere für Teil B des TMT (also die eigentliche „Set-shifting“-Bedingung; signifikante Interaktion „Medikation x Messzeitpunkt“: $F_{1, 91} = 11.43$, $p < .001$), nicht aber für Teil A (die Kontrollaufgabe; Interaktion „Medikation x Messzeitpunkt“: $F_{1, 94} = 1.92$, $p > .16$) zeigte. Während es für Teil A des TMT lediglich zu einer generellen Abnahme der Bearbeitungszeiten im Verlauf des Untersuchungszeitraums kam (Haupteffekt „Messzeitpunkt“: $F_{1, 94} = 4.11$, $p < .05$: 21.6 ± 11.8 s vs. 20.4 ± 8.6 s vs. 19.2 ± 8.8 s), zeigte sich für Teil B der bereits beschriebene differenzielle Medikationseffekt: Typisch medizierte Patienten zeigten hier wiederum keine statistisch bedeutsame Veränderung ihrer Leistung im Verlauf der drei Messzeitpunkte ($F_{1, 40} = 0.82$, $p = .39$), während atypisch medizierte Patienten Teil B des TMT im Verlauf des Studienzeitraums zunehmend schneller bewältigten ($F_{1, 51} = 15.74$, $p < .001$).²⁷ Diese Befunde führten hinsichtlich der für den TMT-B benötigten Zeit zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Medikationsgruppen zum Zeitpunkt der

²⁶ Die über Teil A und B des TMT gemittelte Zeit war für die drei Messzeitpunkte in allen vier Versuchsgruppen annähernd normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov $Z < 1.13$, $p > .15$).

²⁷ $t_1 > t_2$: $t_{39} = 3.30$, $p < .01$; nicht-parametrisch: Wilcoxon $Z = 3.97$, $p < .001$; $t_1 > t_3$: $t_{39} = 4.28$, $p < .001$; $Z = 4.81$, $p < .001$; $t_2 > t_3$: $t_{39} = 3.67$, $p < .01$; $Z = 4.38$, $p < .001$

Abschlussmessung ($t_{48} = 2.69$, $p < .01$; nicht-parametrisch: Mann-Whitney $U = 421.5$, $p < .01$; vgl. Abb. 14). Die NGA korrelierte – ähnlich wie schon für den VFT beschrieben – in der Gesamtgruppe der Patienten zu jedem der drei Messzeitpunkte signifikant mit der Bearbeitungszeit im TMT-B (Spearman's $\rho = -0.25$, -0.25 und -0.27 , $p < .05$), wobei niedrigere Werte der NGA jeweils mit längeren Bearbeitungszeiten assoziiert waren.



*Abbildung 14: Entwicklung der TMT-Zeiten in beiden Medikationsgruppen. Entwicklung der Zeit (s), die zur Durchführung des TMT-A (links) bzw. –B (rechts) zu den drei Messzeitpunkten (t1, t2, t3) von Patienten der Typika- (blaue Linie) und der Atypika-Gruppe (pinkfarbene Linie) benötigt wurde. Sterne markieren signifikante Gruppenunterschiede in post-hoc t-Vergleichen bzw. Mann-Whitney U-Tests (** $p < .01$).*

Für den **TMT-Quotienten**, der sich aus der Bearbeitungszeit für Teil B im Verhältnis zu Teil A berechnete, ergab die entsprechende ANOVA lediglich eine signifikante Interaktion der Faktoren „Messzeitpunkt“ und „Medikation“ ($F_{2, 144} = 9.34$, $p < .001$) sowie einen statistischen Trend für die Interaktion „Messzeitpunkt

x Hypofrontalität“ ($F_{2, 144} = 4.23, p < .0166$; vgl. Tab. A-10 des Anhangs). Die signifikante **Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation“** lag wiederum in der Tatsache begründet, dass typisch medizierte Patienten über den Behandlungsverlauf einen signifikanten Anstieg ihres TMT-Quotienten verzeichneten ($F_{1, 48} = 3.75, p < .05$)²⁸, während atypisch medizierte Patienten im Verlauf der drei Messzeitpunkte eine Leistungsverbesserung im Sinne einer Abnahme dieses Maßes zeigten ($F_{2, 78} = 5.73, p < .01$)²⁹. Dabei unterschieden sich beide Medikationsgruppen zu t1 und t2 nicht signifikant voneinander (t1: $t_{74} = 0.46, p = .89$; t2: $t_{74} = 0.64, p = .52$; Mann-Whitney $U = 707.0$ bzw. $635.0, p > .35$), während atypisch medizierte Patienten zu t3 einen signifikant geringeren TMT-Quotienten aufwiesen als typisch medizierte Patienten ($t_{55} = 3.22, p < .01$; $U = 43.0, p < .01$). Hinsichtlich der **tendenziellen Interaktion „Messzeitpunkt x Hypofrontalität“** nahm der TMT-Quotient in der Gruppe von Patienten mit initial niedriger NGA über die drei Messzeitpunkte hinweg tendenziell ab ($F_{2, 74} = 2.87, p < .1$)³⁰, während er in Mediengruppe 2 statistisch unverändert blieb ($F_{2, 74} = 1.25, p = .29$). Dabei unterschieden sich beide Mediengruppen zu keinem der drei Messzeitpunkte signifikant voneinander ($t_{74} = 0.81, -0.54$ und $-1.39, p > .15$; Mann-Whitney $U = 566.5, 689.0$ und $570.5, p > .1$).

3.2.3 Stroop-Test

Für den Stroop-Test zeigte sich in der bedingungsübergreifenden 3 x 2 x 2 x 3 ANOVA („Stroop-Bedingung“ x „Medikation“ x „Hypofrontalität“ x „Messzeitpunkt“) auf der Basis des korrigierten Signifikanzniveaus von $p < .0083$ ein **signifikanter Haupteffekt** des Faktors „**Bedingung**“ ($F_{1, 84} = 387.80, p < .001$), wobei die Bearbeitungszeit mit steigender Aufgabenschwierigkeit der

²⁸ t1 vs. t2: $t_{35} = -0.46, p = .65$; t1 vs. t3: $t_{35} = -1.82, p < .1$; t2 vs. t3: $t_{35} = -2.33, p < .05$; Wilcoxon $Z = 0.027, 1.88$ bzw. $2.44, p = .98, p < .1$ bzw. $p < .05$

²⁹ t1 vs. t2: $t_{39} = 1.02, p = .31$; t1 vs. t3: $t_{39} = 3.24, p < .01$; t2 vs. t3: $t_{39} = 2.57, p < .05$; Wilcoxon $Z = 0.048, 3.10$ bzw. $2.32, p < .05, .01$ bzw. $.05$

³⁰ t1 > t2: $t_{37} = 1.79, p < .1$; t1 > t3: $t_{37} = 2.06, p < .05$; t2 > t3: $t_{37} = 0.79, p = .44$; Wilcoxon $Z = 2.16, p < .05$ bzw. $Z = 2.07, p < .05$ bzw. $Z = 0.78, p = .43$

Stroop-Bedingungen signifikant zunahm.³¹ Außerdem ergaben sich im Rahmen der ANOVA signifikante Interaktionen „Messzeitpunkt x Medikation“ ($F_{2, 110} = 21.08, p < .001$), „Messzeitpunkt x Bedingung x Medikation“ ($F_{2, 135} = 34.34, p < .001$), „Messzeitpunkt x Bedingung x Hypofrontalität“ ($F_{2, 135} = 5.20, p < .0083$) und „Messzeitpunkt x Bedingung x Medikation x Hypofrontalität“ ($F_{2, 135} = 5.17, p < .0083$). Darüber hinaus fand sich ein statistischer Trend für eine Interaktion der Faktoren „Messzeitpunkt“ und „Hypofrontalität“ ($F_{2, 110} = 4.84, p < .0166$). Die übrigen Haupteffekte und Interaktionen erreichten keine statistische Signifikanz ($F < 3.97, p > .04$).

Die signifikante **Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation“** ist darauf zurückzuführen, dass die über die drei Bedingungen gemittelte „Stroop-Zeit“ in der Gruppe typisch medizierter Patienten im Verlauf des Behandlungszeitraums signifikant anstieg ($F_{1, 48} = 3.73, p < .05$), während sie in der Gruppe atypisch medizierter Patienten signifikant zurückging ($F_{1, 56} = 19.53, p < .001$). Interessanterweise trat eine zusätzliche Wechselwirkung mit dem Faktor „Bedingung“ auf („**Messzeitpunkt x Bedingung x Medikation**“), die sich dadurch erklärt, dass die beschriebene Interaktion der Faktoren „Messzeitpunkt“ und „Medikation“ bei Betrachtung der Einzelaufgaben nur für die eigentliche Stroop-Interferenzaufgabe ($F_{2, 122} = 33.12, p < .001$), nicht aber für die beiden Kontrollbedingungen des Stroop-Tests (Wörterlesen: $F_{1, 100} = 0.40, p = .60$; Farbbenennung: $F_{1, 85} = 2.03, p = .16$) nachweisbar war. Nur für die tatsächliche Interferenzbedingung fiel also ein deutlicher Medikationseffekt auf, wobei es in der Typika-Gruppe erneut zu einer signifikanten Verschlechterung der Werte im Verlauf der drei Messzeitpunkte kam ($F_{1, 48} = 7.01, p < .01$)³², während atypisch medizierte Patienten sich im Verlauf des Behandlungszeitraums signifikant verbesserten ($F_{2, 63} = 26.94, p < .001$; vgl. Abb. 15)³³. Dabei unterschieden sich

³¹ Die durchschnittliche Bearbeitungszeit der Kontrollaufgabe *Wörterlesen* war mit 42.83 ± 10.33 s signifikant kürzer als die der Kontrollaufgabe *Farbbenennung* (66.01 ± 16.83 s; $t_{75} = 19.11, p < .001$) und auch signifikant kürzer als die der eigentlichen Interferenzbedingung (118.58 ± 37.11 s; $t_{75} = 20.66, p < .001$). Die Bearbeitung der Interferenzbedingung dauerte wiederum signifikant länger als die der Kontrollaufgabe *Farbbenennung* ($t_{75} = 16.52, p < .001$).

³² $t_2 > t_1, t_{35} = 1.70, p < .1$; $t_3 > t_1, t_{35} = 2.96, p < .01$; $t_3 > t_2, t_{35} = 2.45, p < .05$

³³ $t_1 > t_2, t_{39} = 3.27, p < .01$; $t_1 > t_3, t_{39} = 5.92, p < .001$; $t_2 > t_3, t_{39} = 5.33, p < .001$

beide Medikationsgruppen zu t1 und t2 nicht signifikant voneinander (t1: $t_{74} = -.94$, $p = .35$; t2: $t_{74} = 0.74$, $p = .46$), während atypisch medizierte Patienten zu t3 signifikant schneller die Interferenzbedingung bewältigten als typisch medizierte Patienten ($t_{74} = 3.36$, $p < .01$).

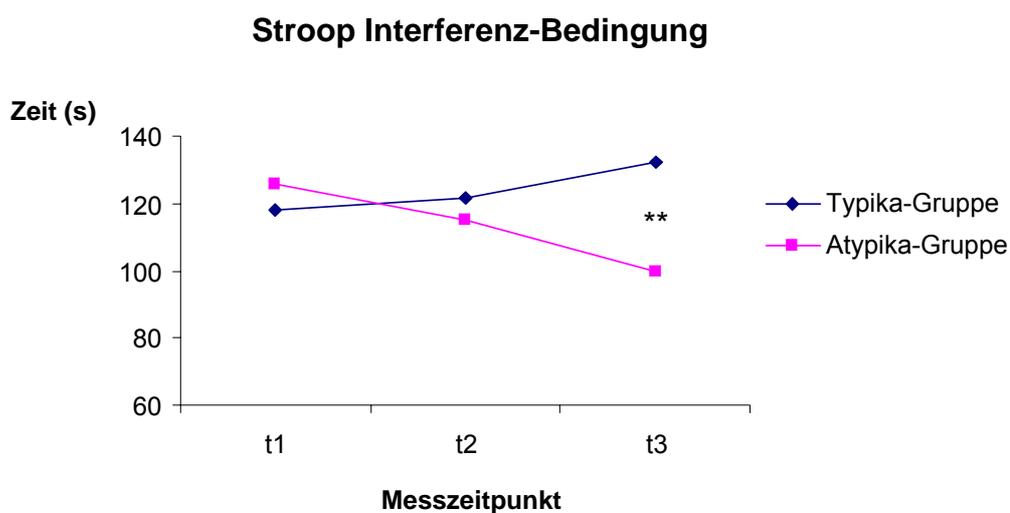


Abbildung 15: Entwicklung der Stroop-Interferenzzeit in den beiden Medikationsgruppen.

*Stroop-Interferenzzeiten im Verlauf einer Behandlung mit typischen (blaue Linie) vs. atypischen (pinkfarbene Linie) Antipsychotika. Sterne markieren signifikante Gruppenunterschiede in post-hoc t-Tests (** $p < .01$).*

Die signifikante **Interaktion „Messzeitpunkt x Bedingung x initiale Hypofrontalität“** ging wiederum auf die Tatsache zurück, dass sich Patienten beider Mediengruppen im Verlauf des Untersuchungszeitraums hinsichtlich ihrer Leistung im Stroop-Test unterschiedlich entwickelten. Bei Patienten mit initial hoher NGA, also relativ stabiler Frontalhirnfunktion, war für keine der drei Stroop-Aufgaben ein signifikanter Effekt des Faktors „Messzeitpunkt“ nachweisbar (Wörterlesen: $F_{2, 67} = 1.17$, $p = .31$; Farbbenennung: $F_{1, 47} = .13$, $p = .79$;

Interferenzbedingung: $F_{1, 48} = 0.21, p = .72$), ihre Bearbeitungszeiten erfuhren also im Verlauf des Studienzeitraums offenbar keine relevante Veränderung. In Mediangruppe 1 (niedrige initiale NGA) war dies für die Kontrollaufgabe „Wörterlesen“ ebenfalls der Fall (Haupteffekt „Messzeitpunkt“: $F_{1, 48} = 0.79, p = .41$), allerdings kam es in dieser Patientengruppe für die Farbbenennungsaufgabe ($F_{1, 42} = 3.58, p < .1$) und für die eigentliche Interferenzbedingung ($F_{1, 50} = 4.51, p < .05$) zu einer tendenziellen bzw. signifikanten Abnahme der Bearbeitungszeiten im Verlauf der drei Messzeitpunkte (vgl. Abb. 16)³⁴. Weiterhin unterschieden sich beide Mediangruppen für alle drei Stroop-Bedingungen zu t1 (Wörterlesen: $t_{74} = 1.74, p < .1$; Farbbenennung: $t_{74} = 2.18, p < .05$; Interferenzbedingung: $t_{74} = 3.42, p < .01$) und t2 ($t_{65} = 1.99, p < .1$; $t_{74} = 2.29, p < .05$; $t_{74} = 2.22, p < .05$) signifikant voneinander, wobei Patienten mit initial relativ hoher NGA durchgängig besser abschnitten (vgl. Abb. 16). Der differenzielle Einfluss des Faktors „Messzeitpunkt“ in beiden Mediangruppen führte weiter dazu, dass diese Baseline-Unterschiede zwischen Patienten mit initial hoher vs. niedriger NGA zu t3 statistisch nicht mehr nachweisbar waren ($t_{74} = 1.64, 1.24$ und $0.94; p > .1$; vgl. Abb. 16). Auch der **Trend der Interaktion „Messzeitpunkt x Hypofrontalität“** erklärt sich aus diesem Muster abnehmender Stroop-Zeiten in Mediangruppe 1 ($F_{1, 49} = 5.00, p < .05$) und dem Fehlen eines solchen Effektes in Mediangruppe 2 ($F_{1, 47} = .12, p = .80$). Der offensichtliche Zusammenhang zwischen dem Maß der NGA und der Leistung im Stroop-Test zeigte sich für die Gesamtstichprobe auch in Form von signifikanten negativen Korrelationen zwischen der NGA und der Stroop-Interferenzzeit zu jedem der drei Messzeitpunkte (t1: $r = -.40, p < .001$; t2: $r = -.26, p < .05$; t3: $r = -.30, p < .01$).

³⁴ Farbkontrollaufgabe: t1 > t3, $t_{37} = 2.00, p < .1$; t2 > t3, $t_{37} = 1.81, p < .1$; Interferenzbedingung: t1 > t3, $t_{37} = 2.31, p < .05$; t1 > t2, $t_{37} = 1.92, p < .1$; t2 > t3, $t_{37} = 1.81, p < .1$

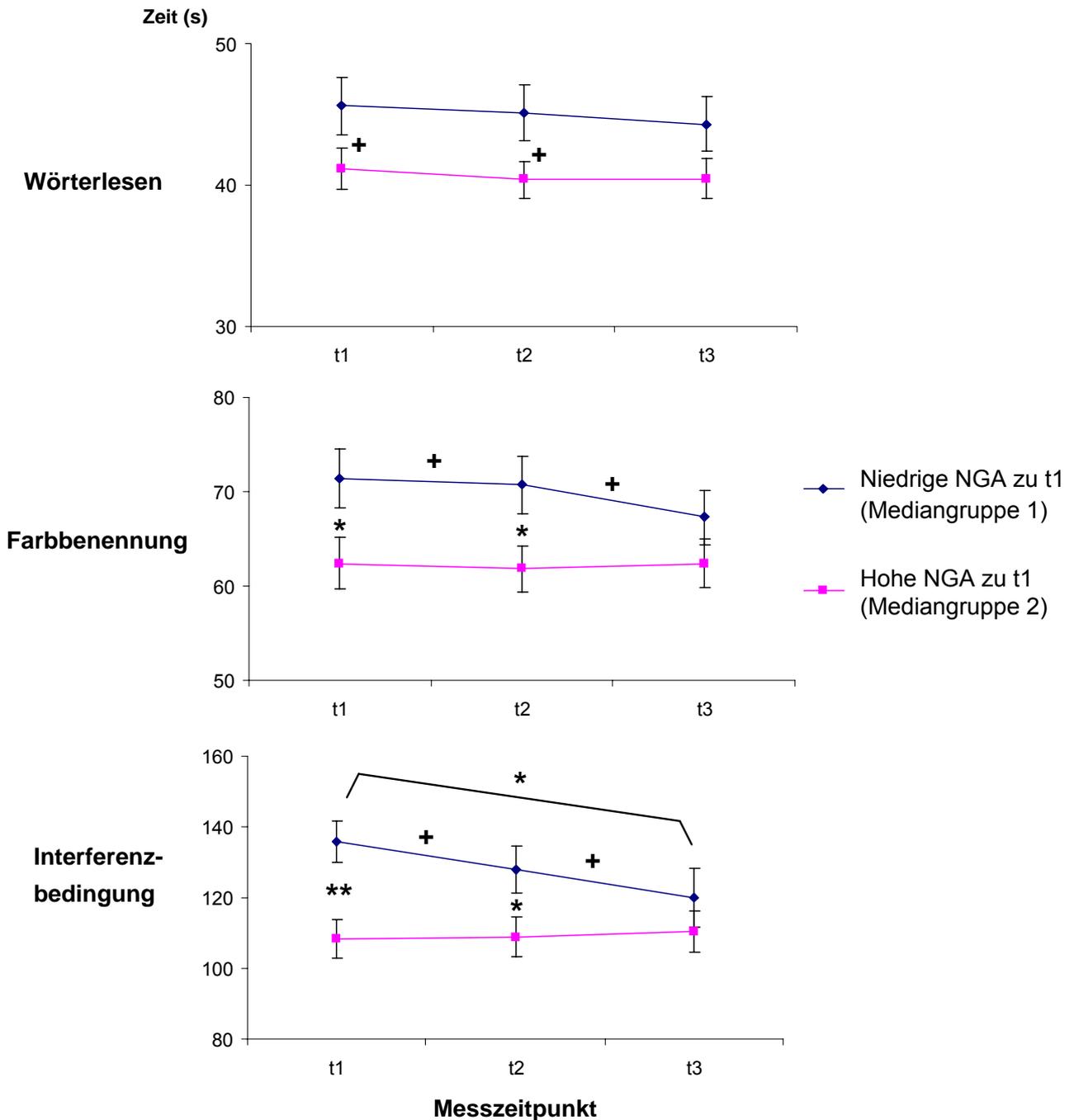


Abbildung 16: Entwicklung der Stroop-Zeiten in beiden Mediengruppen.

*Bearbeitungszeiten für die drei Bedingungen des Stroop-Tests (oben: Wörterlesen; Mitte: Farbbenennung; unten: Interferenzbedingung) im Verlauf der drei Messzeitpunkte bei Patienten mit initial niedriger (blaue Linie) vs. hoher NGA (pinkfarbene Linie). Symbole markieren signifikante post-hoc Vergleiche zwischen Messungen oder Mediengruppen (+ $p < .1$; * $p < .05$; ** $p < .01$). Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes.*

Die signifikante **Interaktion „Messzeitpunkt x Bedingung x Medikation x Hypofrontalität“** erklärt sich dadurch, dass die Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation x Hypofrontalität“ nur für die Stroop-Interferenzbedingung ($F_{2, 122} = 4.29, p < .05$), nicht aber für die beiden Kontrollbedingungen des Stroop-Tests (Wörterlesen: $F_{1, 100} = 0.68, p = .46$; Farbbenennung: $F_{1, 85} = .15, p = .74$) signifikant wurde. Bei genauerer Analyse dieses Zusammenhangs für die Stroop-Interferenzbedingung zeigte sich zunächst einmal, dass der oben beschriebene Medikationseffekt typischer Antipsychotika (Anstieg der Interferenzzeiten im Verlauf der Behandlung) nur bei Patienten mit initial relativ hoher NGA (Mediengruppe 2) statistische Signifikanz erreichte ($F_{1, 20} = 8.40, p < .01$), während sich in Mediengruppe 1 keine bedeutsame Veränderung der Interferenzzeit im Verlauf der drei Messzeitpunkte zeigte ($F_{1, 24} = 1.79, p = .19$). Des Weiteren fiel auf, dass innerhalb der Atypika-Gruppe der Abfall der Stroop-Interferenzzeit im Verlauf des Studienzeitraums (Differenzmaß „t₃-t₁“) bei Patienten mit initial niedriger NGA signifikant stärker ausgeprägt war als in Mediengruppe 2 ($t_{31} = 4.19, p < .001$; vgl. Abb. 17). Dabei unterschieden sich typisch und atypisch medizierte Patienten hinsichtlich dieses Differenzmaßes sowohl innerhalb von Mediengruppe 1 ($t_{36} = 5.17, p < .001$) als auch Mediengruppe 2 ($t_{36} = 4.39, p < .001$) signifikant voneinander (vgl. Abb. 17).

Für die **normalisierten Stroop-Interferenzmaße** (Differenzmaß a: „Interferenzzeit – Wörterlesen“ bzw. Differenzmaß b: „Interferenzzeit – Farbbenennung“) ergaben sich ganz ähnliche Ergebnisse. Für beide normalisierten Maße traten signifikante (bzw. tendenzielle) Interaktionen „Messzeitpunkt x Medikation“ ($F_{2, 120} = 36.81, p < .001$ bzw. $F_{2, 129} = 35.31, p < .001$) und „Messzeitpunkt x Medikation x Hypofrontalität“ ($F_{2, 120} = 5.05, p < .0166$ bzw. $F_{2, 129} = 5.90, p < .0083$) auf (für weitere nicht-signifikante Ergebnisse der entsprechenden ANOVAs siehe Tab. A-11 des Anhangs). Nur für das Differenzmaß a („Wörter-korrigierte“ Interferenzzeit) zeigte sich außerdem eine signifikante Interaktion der Faktoren „Messzeitpunkt“ und „initiale Hypofrontalität“ ($F_{2, 120} = 6.24, p < .0083$).

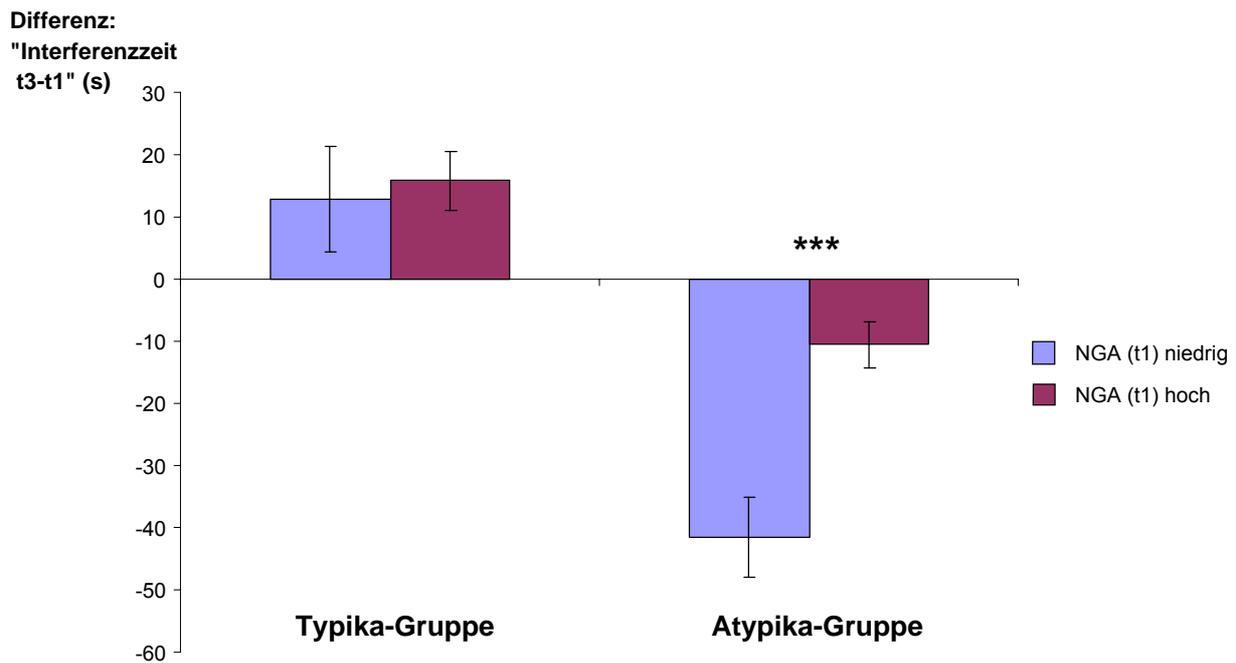


Abbildung 17: Veränderung der Stroop-Interferenzzeit von der Baseline- zur follow-up Messung in den vier Versuchsgruppen.

Differenz der Bearbeitungszeiten der Stroop-Interferenzbedingung „t3 – t1“ unter einer Behandlung mit typischen (links) vs. atypischen (rechts) Antipsychotika bei Patienten mit initial niedriger (blau) vs. hoher (rot) NGA. Sterne markieren signifikante Unterschiede zwischen beiden Mediengruppen in post-hoc t-Tests (***) $p < .001$; Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes.

Die signifikante **Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation“** beruht wiederum auf der Tatsache, dass typisch medizierte Patienten über den Behandlungsverlauf hinweg in beiden Differenzmaßen einen signifikanten Anstieg ihrer normalisierten Stroop-Interferenzzeit verzeichneten ($F_{1, 47} = 8.44, p < .01$ bzw. $F_{1, 50} = 9.45, p < .01$), während Patienten der Atypika-Gruppe im Verlauf der drei Messzeitpunkte zunehmend kürzere Zeiten aufwiesen ($F_{2, 61} = 27.88, p < .001$ bzw. $F_{2, 62} = 24.52, p < .001$; vgl. Abb. 18). Dabei unterschieden sich beide Medikationsgruppen zu t1 und t2 jeweils nicht signifikant voneinander (t1:

$t_{74} = -0.98$ bzw. -1.59 , $p = .33$ bzw. $.12$; t_2 : $t_{74} = 0.90$ bzw. 0.68 , $p = .37$ bzw. $.50$)³⁵, während atypisch medizierte Patienten zu t_3 für beide Maße eine kürzere normalisierte Interferenzzeit aufwiesen als Patienten der Typika-Gruppe ($t_{74} = 3.80$, $p < .001$ bzw. $t_{53} = 3.39$, $p < .01$)³⁶.

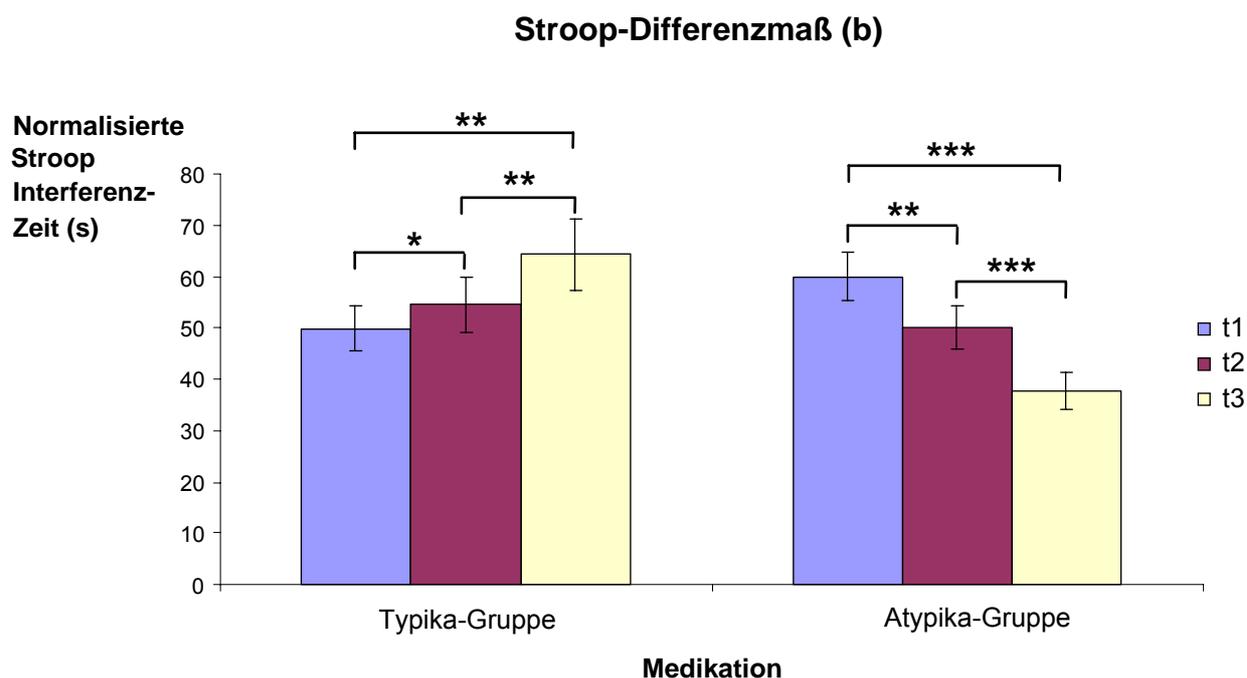


Abbildung 18: Entwicklung des Stroop-Differenzmaßes (b) in beiden Medikationsgruppen.

Entwicklung der normalisierten Stroop-Interferenzzeit b („Interferenzzeit – Farbbenennungszeit“) im Verlauf der drei Messzeitpunkte (t1, t2, t3) unter typischer (links) vs. atypischer (rechts) Medikation. Sterne markieren signifikante post-hoc t-Vergleiche ($p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$; nicht-parametrisch abgesichert durch Wilcoxon-Tests); Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes.*

³⁵ Für das Differenzmaß b erfolgte eine nicht-parametrische Absicherung der post-hoc Testung durch Mann-Whitney U-Tests: $U = 534.0$, $p = .10$ bzw. $U = 700.5$, $p = .84$

³⁶ Für Differenzmaß b: $U = 383.0$, $p < .001$

Die Faktoren **“Messzeitpunkt”** und **“Hypofrontalität”** interagierten für das Wörter-korrigierte Interferenzmaß (a) signifikant, da die entsprechende Bearbeitungszeit in Mediengruppe 1 über die drei Messzeitpunkte hinweg signifikant abnahm ($F_{1, 48} = 4.28, p < .05$), während sie in Mediengruppe 2 statistisch unverändert blieb ($F_{1, 48} = 0.40, p = 0.59$; vgl. analoges Ergebnis für beide Versionen des VFT). Dabei unterschieden sich beide Mediengruppen zu t1 hinsichtlich dieses Differenzmaßes signifikant voneinander ($t_{74} = 3.40, p < .01$), zu t2 trat noch ein statistischer Trend auf ($t_{74} = 1.91, p < .1$), zu t3 war kein bedeutsamer Gruppenunterschied mehr feststellbar ($t_{74} = 0.62, p = .54$).

Hinsichtlich der signifikanten **Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation x Hypofrontalität“** zeigte sich zum einen, dass der oben beschriebene Medikationseffekt typischer Antipsychotika (Anstieg der normalisierten Interferenzzeiten im Verlauf der Behandlung) nur in der Subgruppe von Patienten mit initial hoher NGA (Mediengruppe 2) statistische Signifikanz erreichte (Differenzmaß a: $F_{1, 19} = 10.56, p < .01$; Differenzmaß b: $F_{1, 20} = 12.06, p < .01$), während sich in Mediengruppe 1 lediglich ein statistischer Trend bzw. keine bedeutsame Veränderung der Interferenzzeit im Verlauf der drei Messzeitpunkte zeigte (Differenzmaß a: $F_{1, 23} = 2.18, p = .15$; Differenzmaß b: $F_{1, 25} = 2.99, p < .1$; vgl. Befund zur einfachen Interferenzzeit, s. o.).³⁷ Zum anderen fiel auf, dass innerhalb der Atypika-Gruppe der Abfall der normalisierten Interferenzzeiten im Verlauf der Behandlung („t3 – t1“) bei Patienten mit initial niedriger NGA signifikant stärker ausgeprägt war als in Mediengruppe 2 ($t_{30} = 4.43, p < .001$ bzw. $t_{28} = 4.17, p < .001$; vgl. Abb. 19).³⁸ Dabei unterschieden sich typisch und atypisch medizierte Patienten innerhalb beider Mediengruppen für dieses Veränderungsmaß jeweils signifikant voneinander (Mediengruppe 1: $t_{36} = 5.33, p < .001$ bzw. $t_{36} = 5.32, p < .001$; Mediengruppe 2: $t_{36} = 4.67, p < .001$ bzw. $t_{36} = 5.09, p < .001$), da es unter atypischer Medikation durchgängig zu einer Abnahme

³⁷ In der Atypika-Gruppe trat der entsprechende Medikationseffekt (abnehmende Interferenzzeiten im Verlauf der Behandlung) in beiden Mediengruppen in statistisch bedeutsamer Weise auf (Differenzmaß a, niedrige initiale NGA: $F_{2, 31} = 33.67, p < .001$; hohe NGA: $F_{2, 38} = 6.44, p < .01$; Differenzmaß b, niedrige NGA: $F_{2, 30} = 26.83, p < .001$; hohe NGA: $F_{2, 38} = 6.46, p < .01$).

³⁸ Innerhalb der Typika-Gruppe unterschieden sich beide Mediengruppen hinsichtlich dieses Maßes nicht signifikant voneinander ($t_{34} = -0.30, p = .76$ bzw. $t_{24} = .14, p = .89$).

der Interferenzzeiten im Verlauf der Behandlung kam, während typische Antipsychotika mit einem Anstieg der Interferenzzeit verbunden waren (vgl. Abb. 19). Zu jedem der drei Messzeitpunkte traten wiederum signifikante Korrelationen zwischen der NGA und den normalisierten Stroop-Interferenzmaßen auf ($-.44 < r < -.23$; $.001 < p < .05$), wobei niedrige Werte der NGA stets mit längeren Interferenzzeiten einhergingen.

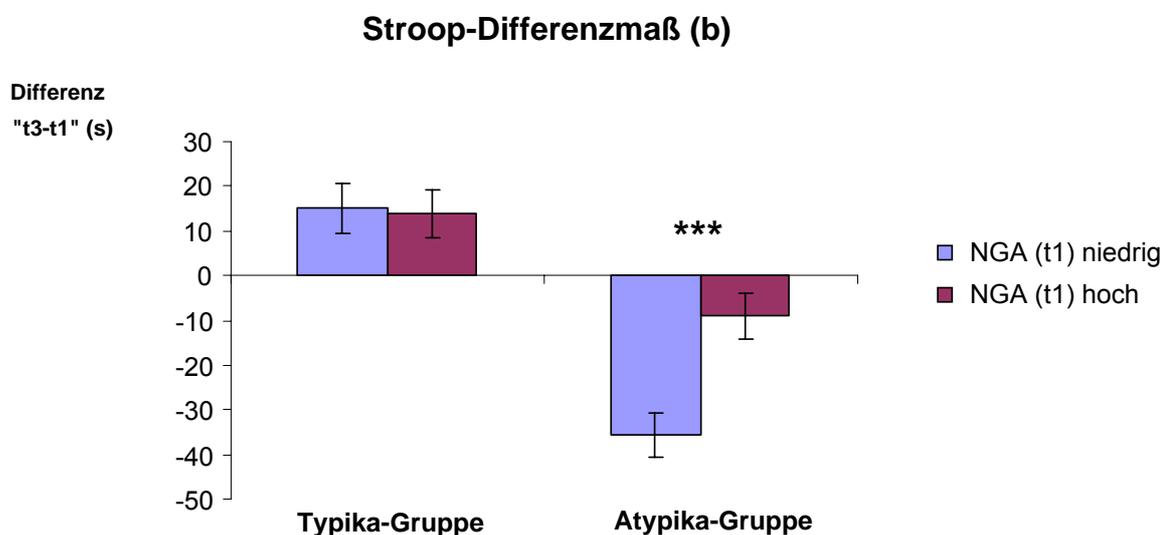


Abbildung 19: Veränderung des Stroop-Differenzmaßes (b) von der Baseline- zur follow-up Messung in den vier Versuchsgruppen.

*Differenz „t3-t1“ des Stroop-Interferenzmaßes (b) (Interferenzzeit – Farbbenennung) in der Gruppe typisch (links) vs. atypisch (rechts) medizierter Patienten mit initial niedriger (blau) vs. hoher (rot) NGA. Sterne markieren signifikante Gruppenunterschiede in post-hoc t-Vergleichen (***) $p < .001$); Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes.*

Hinsichtlich der **Zahl der Fehler in der Stroop-Interferenzbedingung** zeigten sich in der entsprechenden ANOVA signifikante bzw. tendenzielle Haupteffekte „**Messzeitpunkt**“ ($F_{1, 99} = 10.81, p < .001$) und „**Hypofrontalität**“ ($F_{1, 72} = 6.04, p < .0166$). Im Verlauf des Studienzeitraums nahm die Zahl der Stroop-Fehler insgesamt ab, wobei zum Zeitpunkt der Abschlussmessung ($t_3; 1.8 \pm 2.4$) sowie auch zu $t_2 (2.0 \pm 2.8)$ signifikant weniger Fehler gemacht wurden als zu $t_1 (3.5 \pm 4.8; t_{75} = 2.95, Z = 2.59, p < .01$ bzw. $t_{75} = 4.15, Z = 4.65, p < .001$).³⁹ Über die drei Messzeitpunkte und beide Medikationsgruppen gemittelt wiesen Patienten mit initial niedriger NGA zudem tendenziell mehr Stroop-Fehler auf (3.2 ± 2.9) als Patienten mit initial relativ hoher NGA (1.7 ± 2.3). In Übereinstimmung mit diesem Befund korrelierte die NGA zu jedem der drei Messzeitpunkte signifikant negativ mit der Anzahl der Fehler im Stroop-Test ($t_1: \rho = -.41, p < .001$; $t_2: \rho = -.30, p < .01$; $t_3: \rho = -.20, p < .1$).

Neben diesen beiden Haupteffekten der ANOVA fanden sich signifikante Interaktionen „**Messzeitpunkt x Medikation**“ ($F_{1, 99} = 14.83, p < .001$) und „**Messzeitpunkt x initiale Hypofrontalität**“ ($F_{1, 99} = 9.06, p < .0083$). Die übrigen Haupteffekte und Interaktionen erreichten auf dem korrigierten Alphafehler-Niveau von .0083 keine statistische Signifikanz ($F < 3.95, p > .035$). Die signifikante **Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation“** ergab sich aus der Tatsache, dass typisch medizierte Patienten über den Behandlungsverlauf hinweg einen nicht-signifikanten Anstieg der Anzahl der Stroop-Fehler zeigten ($t_1: 2.9 \pm 3.4, t_2: 2.5 \pm 2.8, t_3: 3.4 \pm 2.7; F_{2, 61} = 1.74, p = .18$), während atypisch medizierte Patienten im Laufe des Untersuchungszeitraums zunehmend weniger Fehler machten ($t_1: 4.1 \pm 5.7, t_2: 1.5 \pm 2.9, t_3: 0.3 \pm 0.8; F_{1, 45} = 16.21, p < .001$)⁴⁰. Dabei unterschieden sich beide Medikationsgruppen zu t_1 nicht signifikant voneinander ($t_{74} = -1.08, p = 0.29; U = 647.0, p = 0.44$), während sich zu t_2 bereits ein Unterschied andeutete ($t_{74} = 1.51, p = .14; U = 475.0, p < .01$) und zu t_3 Patienten der Atypika-Gruppe signifikant weniger Fehler machten als Patienten der Typika-Gruppe ($t_{40} = 6.55, p < .001; U = 198.5, p < .001$).

³⁹ Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen t_2 und t_3 ($t_{75} = 0.66, Z = .07, p > .50$).

⁴⁰ Alle post-hoc Kontraste waren statistisch signifikant mit $t_1 > t_2: t_{39} = 4.47, Z = 4.70, p < .001$; $t_2 > t_3: t_{39} = 2.67, Z = 3.02, p < .05$ bzw. $.01$; $t_1 > t_3: t_{39} = 4.12, Z = 4.66, p < .001$.

Die Faktoren **“Messzeitpunkt”** und **“Hypofrontalität”** interagierten signifikant, da die Anzahl der Fehler im Stroop-Test in der Gruppe von Patienten mit initial niedriger NGA über die drei Messzeitpunkte hinweg signifikant abnahm ($t_1: 5.2 \pm 5.8$, $t_2: 2.6 \pm 3.0$, $t_3: 1.7 \pm 2.3$; $F_{1, 43} = 10.44$, $p < .01$)⁴¹, während sie in der Patientengruppe mit initial relativ hoher NGA statistisch unverändert blieb ($t_1: 1.9 \pm 2.7$, $t_2: 1.3 \pm 2.5$, $t_3: 1.8 \pm 2.6$; $F_{2, 65} = 1.35$, $p = .27$). Dabei unterschieden sich beide Mediengruppen zu t_1 und t_2 signifikant voneinander ($t_{52} = 3.16$ bzw. $t_{74} = 2.02$, $p < .01$ bzw. $.05$; $U = 362.5$, $p < .001$ bzw. $U = 462.0$, $p < .01$), während sich zu t_3 kein statistisch bedeutsamer Unterschied mehr zeigte ($t_{74} = -.19$, $p = .85$; $U = 716.5$, $p = .95$).

3.3 Psychopathologie

3.3.1 PANSS

Statistisch ergaben sich in entsprechenden 2 x 2 x 3 ANOVAs („Medikation“ x „initiale Hypofrontalität“ x „Messzeitpunkt“) ähnliche Resultate für alle drei Subskalen der PANSS (Positivsymptomatik, Negativsymptomatik, Globale Symptome) sowie den entsprechenden Gesamtpunktwert, wobei der weitaus stärkste Effekt jeweils durch den Faktor **„Messzeitpunkt“** gegeben war. Für alle drei Skalen sowie für den Gesamtpunktwert der PANSS fielen die Durchschnittswerte im Verlauf der drei Messzeitpunkte signifikant ab (Positivskala: $F_{2, 108} = 82.29$, $p < .001$; Negativskala: $F_{2, 119} = 28.76$, $p < .001$; Globale Symptomatik: $F_{2, 119} = 107.57$, $p < .001$; Gesamtscore: $F_{1, 96} = 126.31$, $p < .001$; vgl. Abb. 20), wobei sich in post-hoc t -Vergleichen jeweils alle Messzeitpunkte signifikant voneinander unterschieden ($t > 4.0$; $p < .001$; nicht-parametrisch Wilcoxon-Test: $4.06 < Z < 7.32$, $p < .001$).

⁴¹ post-hoc Kontraste mit $t_1 > t_2$: $t_{37} = 3.88$, $Z = 4.01$, $p < .001$; $t_2 > t_3$: $t_{37} = 1.74$, $p < .1$ bzw. $Z = 1.42$, $p = .16$; $t_1 > t_3$: $t_{37} = 3.25$, $Z = 3.15$, $p < .01$

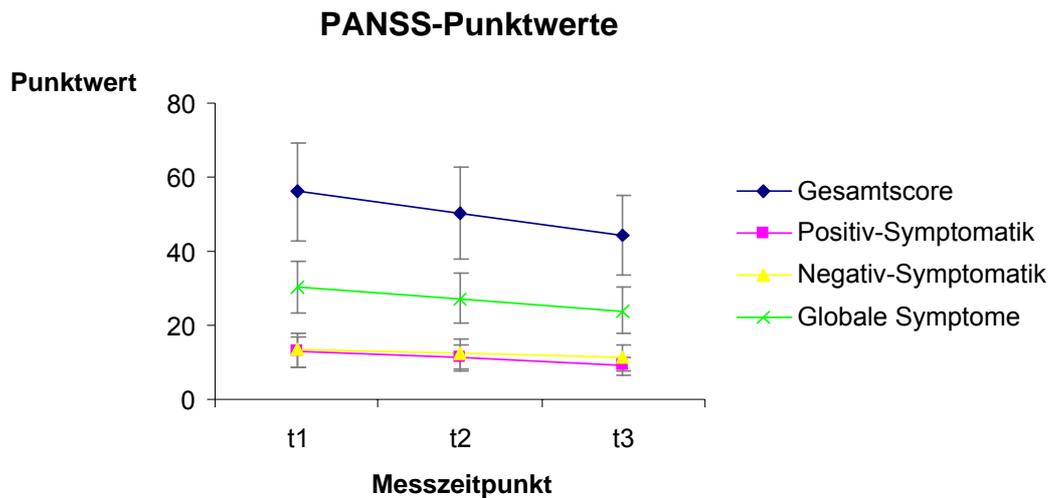


Abbildung 20: Entwicklung der PANSS-Symptomwerte in der Gesamtgruppe der Patienten (n=76) im Verlauf des Untersuchungszeitraums.

Neben dem beschriebenen Haupteffekt trat für drei der vier PANSS-Maße eine statistisch bedeutsame Interaktion der Faktoren „**Messzeitpunkt**“, „**Medikation**“ und „**initiale Hypofrontalität**“ auf (Negativskala: $F_{2, 119} = 9.13$, $p < .0166$; Globale Symptomatik: $F_{2, 119} = 9.77$, $p < .001$; Gesamtpunktwert: $F_{1, 96} = 13.31$, $p < .001$); lediglich für die Positivskala erreichte diese Wechselwirkung auf dem korrigierten Alphafehler-Niveau von $p < .0083$ keine statistische Signifikanz ($F_{2, 108} = 4.39$, $p > .02$). Post-hoc Analysen dieser Interaktion zeigten für alle drei PANSS-Maße sehr ähnliche Ergebnisse: Für die Patientengruppe mit initial niedriger NGA (Mediangruppe 1) zeigte sich jeweils eine signifikante Interaktion „Medikation x Messzeitpunkt“ (Negativskala: $F_{1, 48} = 6.97$, $p < .01$; Globale Symptomatik: $F_{2, 58} = 7.43$, $p < .01$; Gesamtscore: $F_{1, 46} = 9.00$, $p < .01$), die sich aus der Tatsache ergab, dass sich das Ausmaß der Veränderung der jeweiligen Symptomwerte über die Zeit zwischen den Medikationsgruppen unterschied. Typisch medizierte Patienten zeigten hier einen weniger ausgeprägten Rückgang der Symptomwerte im Verlauf der Behandlung als Patienten unter atypischer Medikation (Vergleich der Differenzen „t3-t1“ zwischen den Medikationsgruppen für Negativskala: $t_{36} = 2.85$, $p < .01$, Globalskala: $t_{36} = 3.06$, $p < .01$, Gesamtpunktwert: $t_{36} = 3.27$, $p < .01$; vgl. Abb. 21, links), was zu signifikanten

Gruppenunterschieden in den entsprechenden Punktwerten zu t3 führte (vgl. Abb. 22, links). Für die Negativskala war diese Tendenz insofern besonders deutlich ausgeprägt, als es hier in der Typika-Gruppe nicht einmal zu einer signifikanten Symptomreduktion über die Zeit kam (Haupteffekt „Messzeitpunkt“: $F_{2, 29} = 2.06, p = .15$), während zumindest dieser generelle Effekt für die beiden übrigen PANSS-Maße in allen Versuchsgruppen auftrat ($F > 1.0, p < .01$). Für die Patientengruppe mit initial hoher NGA (Mediangruppe 2) interagierten die Faktoren „Medikation“ und „Messzeitpunkt“ ebenfalls zumindest tendenziell miteinander (Negativskala: $F_{2, 72} = 2.50, p < .1$; Globale Symptomatik: $F_{2, 62} = 2.63, p < .1$; Gesamtscore: $F_{1, 51} = 4.39, p < .05$), wobei hier allerdings der Einfluss der Medikation auf die Entwicklung der Symptomatik genau gegenläufig ausfiel (vgl. Abb. 21, Abb. 22): Eine Behandlung mit typischen Antipsychotika führte in dieser Patientengruppe durchgängig zu einer stärkeren Symptomreduktion als eine Behandlung mit atypischen Antipsychotika (Vergleich der Differenzen „t3-t1“ zwischen den Medikationsgruppen für Negativskala: $t_{36} = 1.94, p < .1$, Globalskala: $t_{31} = 2.00, p < .1$, Gesamtpunktwert: $t_{36} = 2.37, p < .05$; vgl. Abb. 22, rechts), wenn diese Unterschiede auch weniger deutlich ausgeprägt waren als die o. g. Unterschiede in Mediangruppe 1 (vgl. z. T. nur statistische Trends in den t -Vergleichen). Trotz dieses Unterschieds zwischen den Medikationsgruppen kam es in allen Versuchsgruppen zu einer signifikanten Symptomreduktion über die Zeit ($F > 15.0, p < .001$); lediglich für die Negativskala war dies bei atypisch medizierten Patienten nicht der Fall ($F_{2, 38} = 2.15, p = .13$; vgl. entsprechender Befund in Mediangruppe 1 für typisch medizierte Patienten, s. o.).

Neben dem Haupteffekt „Messzeitpunkt“ und der beschriebenen Interaktion traten für keines der PANSS-Maße weitere signifikante Haupteffekte oder Interaktionen auf (Positivskala: $F < 1.2, p > .29$; Negativskala: $F < 1.8, p > .18$; Globale Symptomatik: $F < 1.2, p > .32$; Gesamtscore: $F < 1.2, p > .29$). Außerdem fanden sich in der Gesamtstichprobe für keinen der drei Messzeitpunkte

signifikante Korrelationen zwischen dem Maß der NGA und entsprechenden Symptomwerten ($r = -.07$, $p = .57$ bzw. $-.2 < \rho < .01$, $p > .1$)⁴².

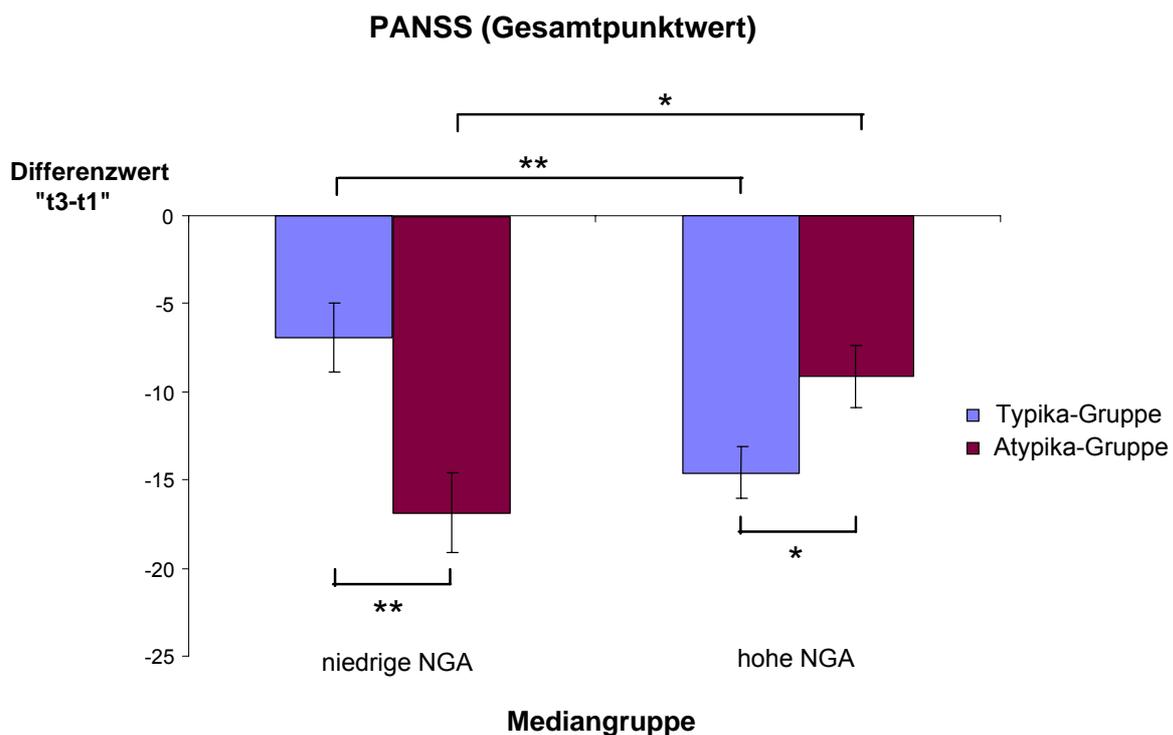


Abbildung 21: Veränderung des PANSS-Gesamtpunktwertes in den vier Versuchsgruppen von der Baseline- zur follow-up Messung.

Veränderungsmaß „t3-t1“ des PANSS-Gesamtpunktwertes bei typisch (blau) vs. atypisch (rot) medizierten Patienten mit initial niedriger (links) vs. hoher (rechts) NGA. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes. Sterne markieren signifikante Gruppenunterschiede in post-hoc t-Vergleichen ($p < .05$; ** $p < .01$).*

⁴² Mit Ausnahme des Wertes der PANSS-Positivskala zu t1 wiesen Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests in der Gesamtstichprobe auf Verletzungen der Normalverteilungsannahme für alle PANSS-Maße hin ($1.05 < Z < 1.90$, $0.001 < p < 0.1$).

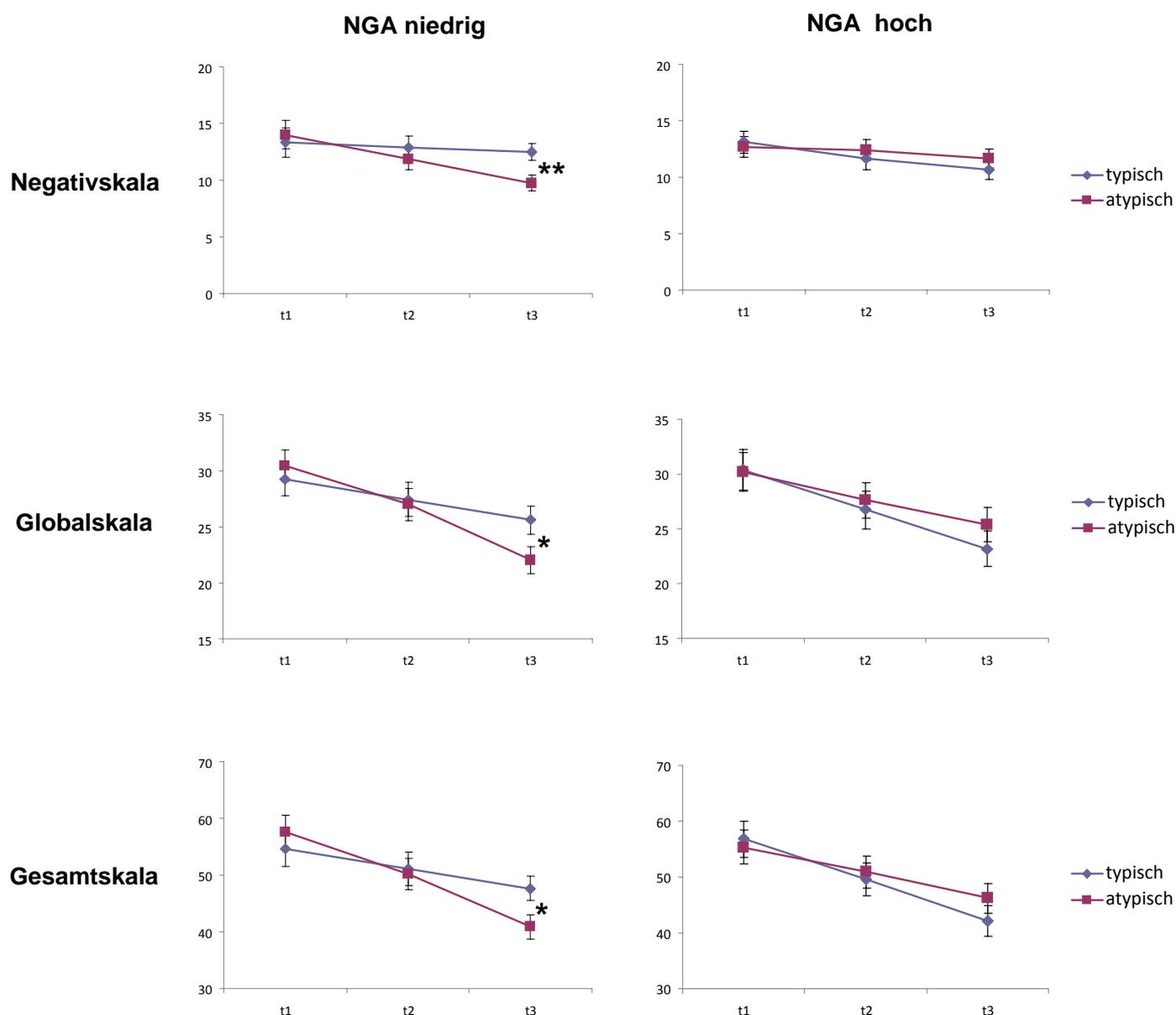


Abbildung 22: Entwicklung der Symptomscores in den vier Versuchsgruppen (Negativ- und Globalskala sowie Gesamtpunktwert der PANSS).

Symptomentwicklung im Verlauf einer Behandlung mit typischen (blaue Linien) vs. atypischen (rote Linien) Antipsychotika, abgebildet anhand der Negativskala (oben), Globalskala (Mitte) und des Gesamtpunktwertes (unten) der PANSS für Patienten mit initial niedriger (linke Spalte) vs. hoher (rechte Spalte) NGA. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes. Sterne markieren signifikante Unterschiede in post-hoc t-Tests (* $p < .05$; ** $p < .01$).

3.3.2 BPRS

Für die BPRS ergaben sich entsprechend ähnliche Befunde. Neben einem signifikanten **Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“** ($F_{2, 117} = 114.72$, $p < .001$) und einer signifikanten Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation x initiale Hypofrontalität“ ($F_{2, 117} = 14.86$, $p < .001$) fanden sich keine weiteren statistisch bedeutsamen Effekte ($F < 1.1$, $p > .35$; vgl. Tab. A-12 des Anhangs). Auch für das Maß der BPRS kam es in der Gesamtstichprobe der Patienten zu einer generellen Abnahme der Symptomwerte über die Zeit (t1: 35.3 ± 8.1 , t2: 31.1 ± 7.7 , t3: 27.3 ± 7.1), mit signifikanten Unterschieden in post-hoc t -Vergleichen zwischen allen Einzelmessungen ($t_{75} > 6.8$; $p < .001$; nicht-parametrisch Wilcoxon-Test: $-7.30 < Z < -5.85$; $p < .001$).

Die signifikante Interaktion **„Messzeitpunkt x Medikation x Hypofrontalität“** ergab sich wiederum aus der Tatsache, dass es zwar in beiden Mediengruppen zu einer Wechselwirkung der Faktoren „Messzeitpunkt“ und „Medikation“ kam (Mediengruppe 1: $F_{1, 48} = 10.52$, $p < .01$; Mediengruppe 2: $F_{2, 68} = 4.69$, $p < .05$), der Einfluss der Medikationsart auf die Entwicklung der Symptomatik aber erneut in beiden Gruppen gegenläufig ausfiel: Während es in Mediengruppe 1 (initial niedrige NGA) zu einem stärkeren Rückgang der Symptomatik unter einer Behandlung mit atypischen im Vergleich zu typischen Antipsychotika kam (t -Vergleich der Differenzscores „t3-t1“: $t_{36} = 3.52$, $p < .01$), fiel in Mediengruppe 2 (initial hohe NGA) ein deutlicherer Symptomrückgang in der Gruppe typisch behandelter Patienten auf (t -Vergleich der Differenzscores „t3-t1“: $t_{36} = 2.68$, $p < .05$; vgl. Abb. 23). Dieses Veränderungsmuster führte zu entsprechenden Unterschieden zwischen Patienten mit initial niedriger und hoher NGA innerhalb beider Medikationsgruppen (t -Vergleich der Differenz „t3-t1“ zwischen den Mediengruppen bei typisch medizierten Patienten: $t_{34} = 2.85$, $p < .01$; bei atypisch medizierten Patienten: $t_{38} = -3.44$, $p < .01$) mit wiederum gegenläufigen Tendenzen (vgl. Abb. 23). Dennoch kam es in allen vier Versuchsgruppen zu einer jeweils signifikanten Symptomreduktion über die Zeit ($F > 14.0$, $p < .001$). Auch der Gesamtpunktwert der BPRS korrelierte zu keinem

der drei Messzeitpunkte signifikant mit den Werten der NGA ($-.15 < \rho < -.05$, $p > .35$)⁴³.

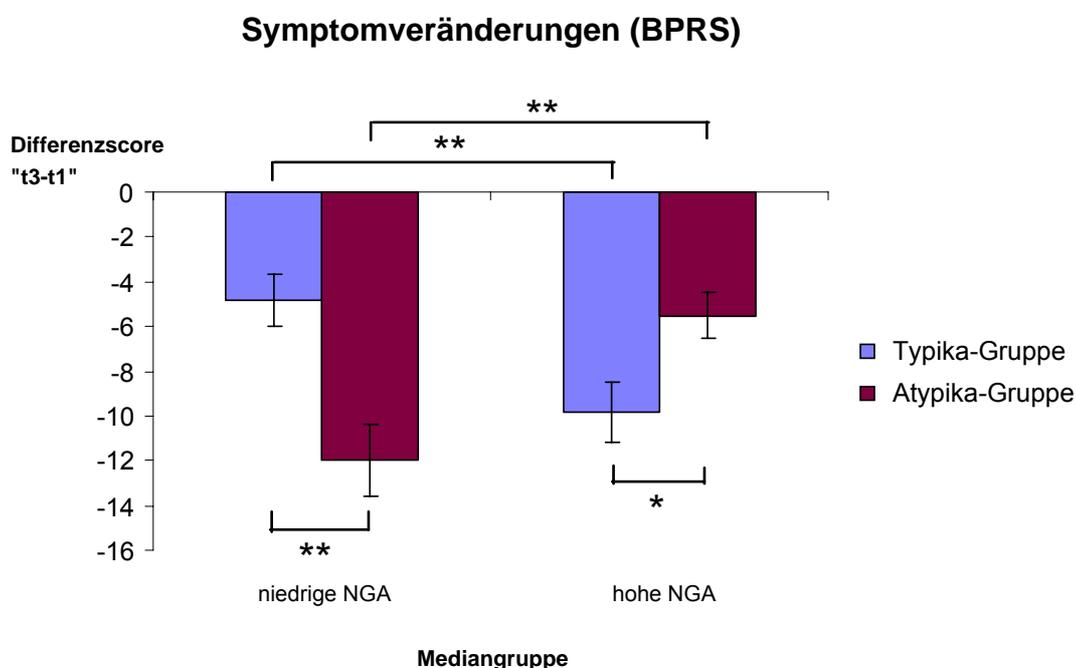


Abbildung 23: Veränderung der BPRS-Werte von der Baseline- zur follow-up Messung in den vier Versuchsgruppen.

*Veränderungsmaß „t3-t1“ des Summenscores der BPRS bei typisch (blau) vs. atypisch (rot) medizierten Patienten mit initial niedriger (links) vs. hoher (rechts) NGA. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes; Sterne markieren signifikante Gruppenunterschiede in post-hoc t-Vergleichen: * $p < .05$; ** $p < .01$)*

⁴³ Der Summenscore der BPRS war zu keinem der drei Messzeitpunkte normalverteilt ($1.40 < Z < 1.55$, $p < .05$).

3.3.3 HDRS

Für die HDRS ergab sich im Unterschied zu den bislang dargestellten psychometrischen Skalen lediglich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „**Messzeitpunkt**“ ($F_{2, 114} = 77.71, p < .001$) ohne weitere signifikante Haupteffekte oder Interaktionen ($F < 2.5, p > .12$; vgl. Tab. A-12 des Anhangs). Auch für den Summenwert dieser Skala zeigte sich ein genereller Rückgang der Symptomatik über die Zeit, der unabhängig von der Medikation und dem Ausmaß der initialen Hypofrontalität in der Gesamtstichprobe auftrat (vgl. Abb. 24).

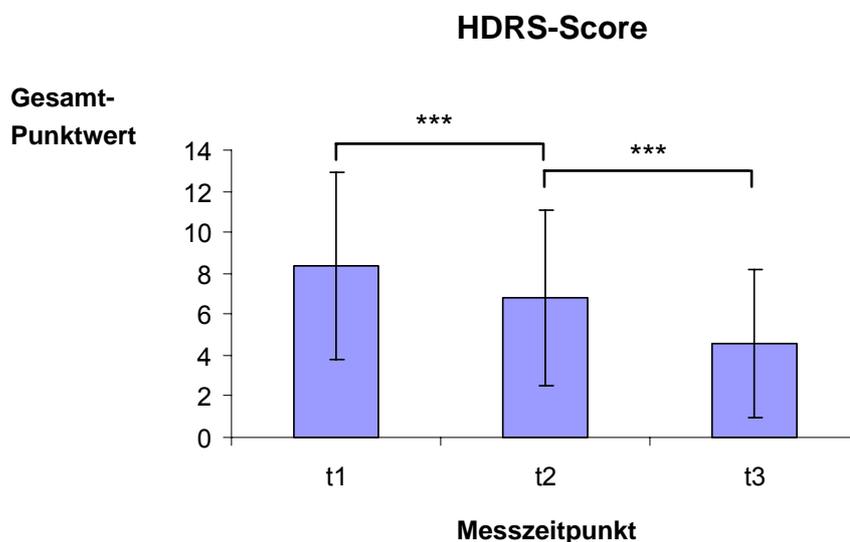


Abbildung 24: Entwicklung der HDRS-Werte in der Gesamtgruppe der Patienten ($n=76$) über die Zeit ($t1, t2, t3$).

(Sterne markieren signifikante post-hoc t -Vergleiche, nicht-parametrisch abgesichert durch Wilcoxon-Tests: *** $p < .001$; Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung)

3.4 Subjektiv erlebte Lebensqualität

3.4.1 Gesamtquotient des BeLP

Für den Gesamtquotienten des BeLP ergab die entsprechende 2 x 2 x 3 ANOVA („Medikation“ x „initiale Hypofrontalität“ x „Messzeitpunkt“) einen signifikanten Haupteffekt des Faktors „**Messzeitpunkt**“ ($F_{2, 115} = 17.67, p < .001$) sowie eine signifikante Wechselwirkung der Faktoren „Messzeitpunkt“ und „Medikation“ ($F_{2, 115} = 15.98, p < .001$). Die übrigen Haupteffekte und Interaktionen erreichten kein statistisch signifikantes Niveau (vgl. Tab. A-13 des Anhangs). Der BeLP-Quotient stieg im Verlauf des Untersuchungszeitraums in der Gesamtgruppe der Patienten signifikant an ($t_1: 0.65 \pm 0.11, t_2: 0.68 \pm 0.11, t_3: 0.69 \pm 0.11$), wobei post-hoc Vergleiche signifikante Unterschiede zwischen allen drei Messzeitpunkten anzeigten ($2.16 < t_{75} < 5.29; .001 < p < .05$). Die signifikante Interaktion „**Messzeitpunkt x Medikation**“ ergab sich aus der Tatsache, dass diese Zunahme des Lebensqualitäts-Quotienten über die Zeit nur in der Gruppe atypisch medizierter Patienten statistisch nachweisbar war ($F_{2, 64} = 29.47, p < .001$), während für die Typika-Gruppe kein signifikanter Effekt des Faktors „Messzeitpunkt“ auftrat ($F_{1, 48} = 1.49, p = .24$; vgl. Abb. 25). Beim direkten Vergleich der Veränderungswerte des Quotienten über die Zeit (Differenzmaß „ t_3-t_1 “) zeigte sich eine signifikant stärkere Zunahme der Gesamtlebensqualität bei atypisch im Vergleich zu typisch medizierten Patienten (t -Vergleich für die Differenzwerte zwischen den Medikationsgruppen: $t_{74} = 4.48; p < .001$).

3.4.2 Analyse der Einzelitems

Zusätzlich wurden zwei Einzelitems des BeLP statistisch analysiert, die für die aktuelle Fragestellung als besonders relevant erachtet wurden („Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Leben insgesamt?“; „Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer seelischen Gesundheit?“). In entsprechenden Varianzanalysen ergab sich für das Item *Lebenszufriedenheit* ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“

($F_{2, 122} = 14.56$, $p < .001$) sowie signifikante Interaktionen „Messzeitpunkt x Medikation“ ($F_{2, 122} = 13.00$, $p < .001$) und „Messzeitpunkt x Medikation x initiale Hypofrontalität“ ($F_{2, 122} = 5.21$, $p < .01$). Die übrigen Haupteffekte und Interaktionen erreichten kein statistisch signifikantes Niveau (vgl. Tab. A-13 des Anhangs). Für das Item *Zufriedenheit mit seelischer Gesundheit* ergab sich ein ähnliches Bild mit einem signifikanten Haupteffekt „Messzeitpunkt“ ($F_{2, 130} = 24.15$, $p < .001$) sowie einer signifikanten Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation“ ($F_{2, 130} = 11.05$, $p < .001$). Darüber hinaus traten auf dem korrigierten Signifikanzniveau von $p < .0167$ keine weiteren statistisch bedeutsamen Effekte auf ($F < 4.4$, $p > .04$).

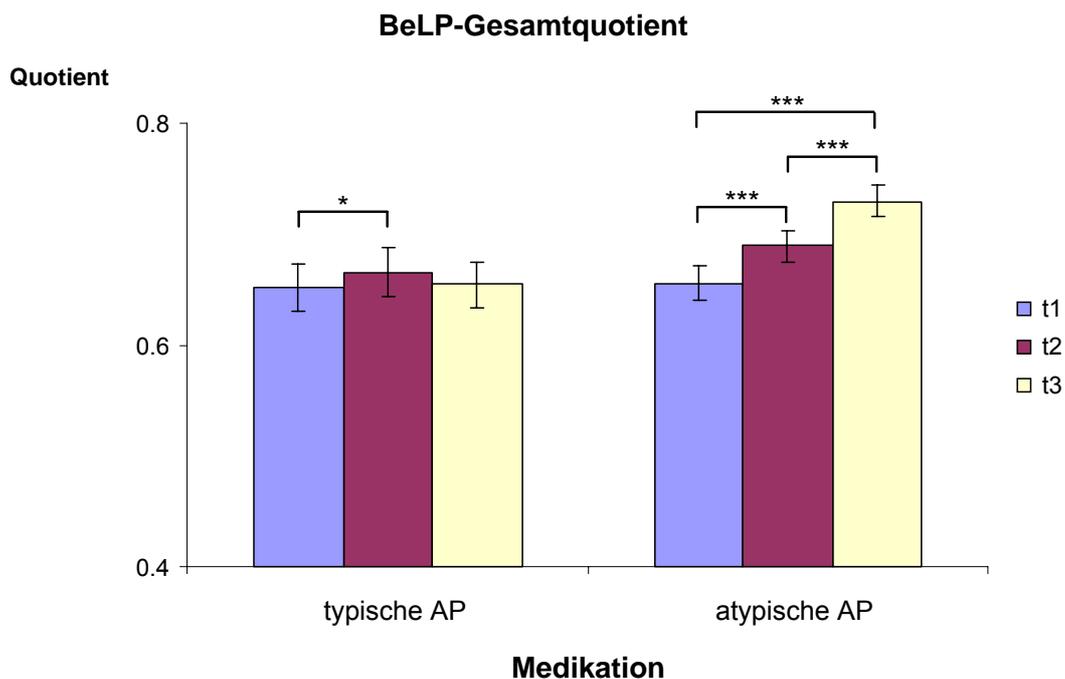
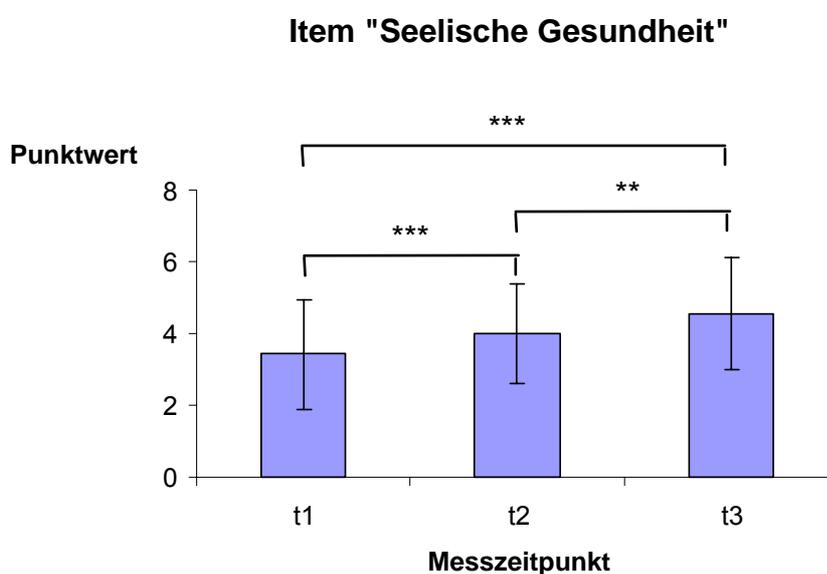


Abbildung 25: Entwicklung des BeLP-Gesamtquotienten unter Behandlung mit typischen vs. atypischen Antipsychotika (AP).

*(Sterne markieren signifikante post-hoc t-Vergleiche, abgesichert durch Wilcoxon-Tests: * $p < .05$; *** $p < .001$; Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes)*

Der **Haupteffekt** „Messzeitpunkt“ beruhte für beide Items auf einer signifikanten Zunahme der Punktwerte im Verlauf des Studienzeitraums (vgl. Abb. 26). Die **Interaktion** „Messzeitpunkt x Medikation“ schränkt diesen Befund allerdings insofern ein, als es – bei separater Betrachtung beider Medikationsgruppen – nur in der Gruppe atypisch medizierter Patienten zu einer signifikanten Zunahme der Punktwerte über die Zeit kam (Haupteffekt „Messzeitpunkt“ in Typika-Gruppe: $F_{2, 59} = .12$, $p = .86$ bzw. $F_{2, 61} = 1.84$, $p = .17$; Atypika-Gruppe: $F_{1, 56} = 26.38$, $p < .001$ bzw. $F_{2, 66} = 36.24$, $p < .001$; vgl. analoger Effekt für den BeLP-Gesamtquotienten, s. o.). Beim direkten Vergleich der Entwicklung der Itemwerte im Verlauf der Behandlung (Differenzmaß „t3-t1“) zeigte sich wiederum ein signifikant stärkerer Anstieg der Itemscores in der Atypika- im Vergleich zur Typika-Gruppe (t -Vergleich für die Differenzwerte zwischen den Behandlungsgruppen: $t_{74} = 3.73$ bzw. 3.92 ; $p < .001$).



*Abbildung 26: Entwicklung des BeLP-Items „Zufriedenheit mit seelischer Gesundheit“ in der Gesamtgruppe der Patienten (n=76) über die Zeit. (Sterne markieren signifikante post-hoc t-Vergleiche, nicht-parametrisch abgesichert durch Wilcoxon-Tests: ** $p < .01$; *** $p < .001$; Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung)*

Für das Item **Lebenszufriedenheit** ergab sich darüber hinaus eine signifikante Dreifach-Interaktion „**Messzeitpunkt x Medikation x initiale Hypofrontalität**“, wobei es innerhalb von Mediengruppe 1 zu einer signifikant deutlicheren Verbesserung dieses Items unter einer Behandlung mit atypischen im Vergleich zu typischen Antipsychotika kam ($t_{36} = 4.45, p < .001$). Weiter zeigte sich innerhalb der Atypika-Gruppe eine besonders deutlichere Besserung der Itemscores bei Patienten mit initial schwacher Frontalhirnfunktion (Mediengruppe 1 > Mediengruppe 2: $t_{38} = 3.02, p < .01$; vgl. Abb. 27).

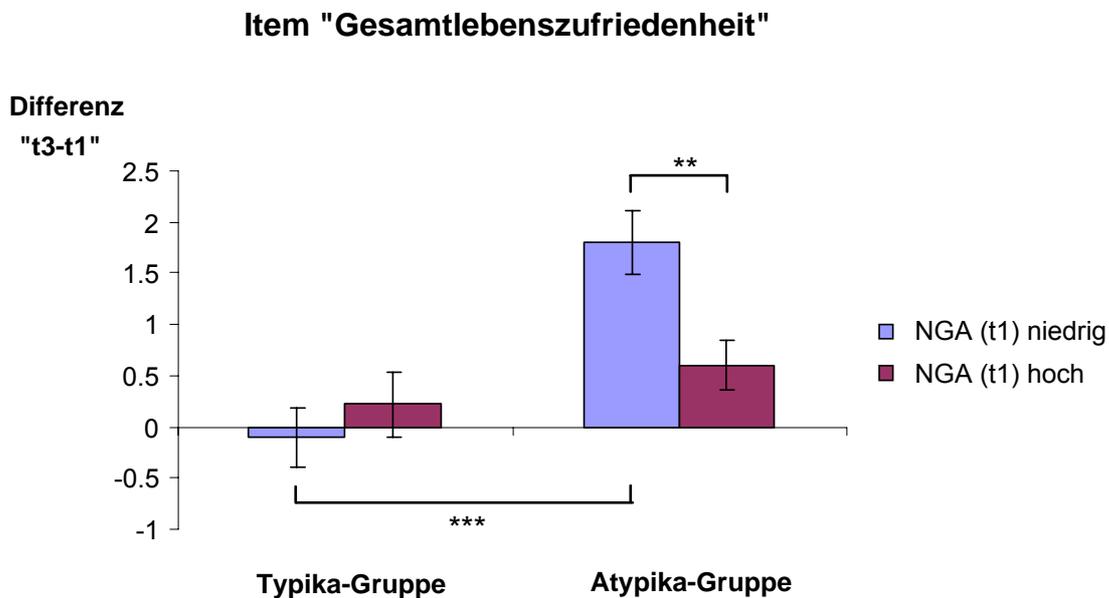


Abbildung 27: Entwicklung des Gesamtzufriedenheits-Items des BeLP (Differenzmaß „t3-t1“) in den vier Versuchsgruppen.

*(Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes; Sterne zeigen signifikante Gruppenunterschiede in post-hoc t-Vergleichen an: ** $p < .01$; *** $p < .001$)*

3.5 Regressionsanalysen

Um den Wert der NGA zu Beginn einer Behandlung für die Vorhersage der Therapie-Response unter bestimmten Arten antipsychotischer Medikation direkt zu untersuchen, wurden in einem abschließenden Analyseschritt lineare Regressionen berechnet. Hierfür wurde die initiale NGA (NGA zu t1) als Regressor (Unabhängige Variable, UV) verwendet, und ihre Qualität als Prädiktor für Veränderungen der Psychopathologie im Verlauf des Behandlungszeitraums analysiert. Als Maß für Veränderungen der Psychopathologie wurden dabei Differenzmaße („t3-t1“) der verschiedenen psychometrischen Testwerte als abhängige Variablen (AVs; Regressanden) verwendet. Geschätzt wurden die Regressionskoeffizienten der UV (NGA zu t1), die den Wert der verschiedenen AVs (Differenzwerte „t3-t1“ für die Positiv-, Negativ- und globale Symptomskala der PANSS sowie den Gesamtpunktwert der PANSS, der BPRS und des HDRS) am besten vorhersagten.

Im Rahmen der inferenz-statistischen Analysen wies die NGA zu t1 sowohl für die Typika- als auch für die Atpyika-Gruppe signifikante Regressionskoeffizienten für alle AVs, mit Ausnahme der HDRS-Symptomveränderung, auf (vgl. Tab. 11 und 12). Innerhalb beider Medikationsgruppen sagte die initiale NGA also die Symptomveränderung im Verlauf der 6-wöchigen stationären Behandlung für alle Maße, bis auf den Depressionsscore, signifikant voraus. Dabei fällt auf, dass das Vorzeichen der Regressionskoeffizienten in beiden Medikationsgruppen durchgängig gegenläufig war, was darauf hinweist, dass die initiale NGA in Abhängigkeit von der Art der antipsychotischen Behandlung eine gegensätzliche Vorhersage über den zu erwartenden Therapieerfolg macht. Genauer war im Rahmen der linearen Regressionsanalysen eine geringe initiale NGA (schwache Frontalhirnfunktion) bei einer nachfolgenden Behandlung mit *atypischen* Antipsychotika mit einem besonders *guten* Therapieerfolg verbunden, während eine geringe initiale NGA bei einer nachfolgenden Behandlung mit *typischen* Antipsychotika ein besonders *ungünstiges* Ergebnis der Therapie (im Sinne der Entwicklung psychopathologischer Maße) vorhersagte (positiver vs. negativer Zusammenhang zwischen initialer NGA und Symptomveränderung über die Zeit). Zu beachten ist hier, dass die Entwicklung der Symptomatik im Verlauf der

Behandlung als Differenz der Symptomwerte zu t3 minus der Symptomwerte zu t1 berechnet wurde, wobei hohe Punktwerte jeweils eine besonders stark ausgeprägte Symptomatik anzeigen. Somit spiegeln negative Differenzwerte ein günstiges Behandlungsergebnis im Sinne einer Symptomreduktion wider, während positive Differenzwerte eine Symptomverschlechterung anzeigen.

Tabelle 11 – Regressionsanalyse der Typika-Gruppe (UV: NGA zu t1)

AV Diff. „t3-t1“	Regressions- koeffizient (b)	SE	Beta	T	p	Korr. R²
PANSS (gesamt)	-8.81	2.53	-.51	-3.49	.001	0.24
PANSS (pos.)	-2.77	1.15	-.38	-2.41	.021	.12
PANSS (neg.)	-1.64	0.76	-.35	-2.16	.038	.095
PANSS (global)	-4.41	1.25	-.52	-3.53	.001	.25
BPRS	-5.52	1.88	-.45	-2.94	.006	.18
HDRS	-0.67	0.84	-.14	-0.80	.429	-.01

Anmerkungen. SE = Standardfehler des nicht-standardisierten Regressionskoeffizienten; Beta = standardisierter Regressionskoeffizient = R; Korr R² = Korrigiertes R-Quadrat; Diff. „t3-t1“ = Differenzmaße „t3-t1“.

Tabelle 12 – Regressionsanalyse der Atypika-Gruppe (UV: NGA zu t1)

AV Diff. „t3-t1“	Regressions- koeffizient (b)	SE	Beta	T	P	Korr. R²
PANSS (gesamt)	8.88	2.61	.48	3.40	.002	.21
PANSS (pos.)	1.59	0.91	.27	1.75	.089	.05
PANSS (neg.)	3.33	1.08	.45	3.09	.004	.18
PANSS (global)	3.96	1.43	.41	2.77	.009	.15
BPRS	7.20	1.68	.57	4.29	.000	.31
HDRS	0.32	1.15	.05	0.28	.781	-.02

Anmerkungen. SE = Standardfehler des nicht-standardisierten Regressionskoeffizienten; Beta = standardisierter Regressionskoeffizient = R; Korr R² = Korrigiertes R-Quadrat; Diff. „t3-t1“ = Differenzmaße „t3-t1“.

Abbildung 28 verdeutlicht nochmals beispielhaft den gegenläufigen Zusammenhang zwischen Regressor und Regressand (UV und AV) in beiden Medikationsgruppen.

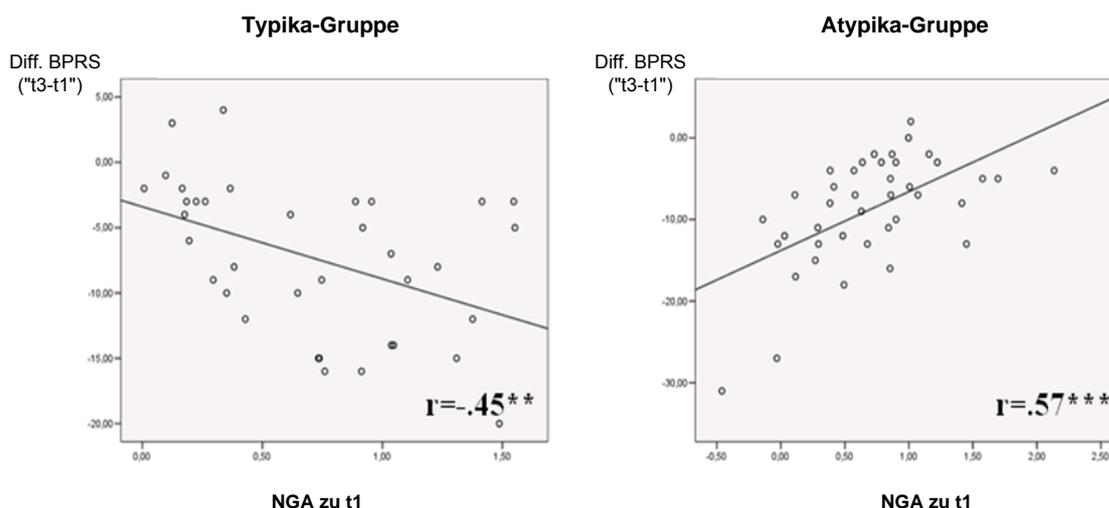


Abbildung 28: Zusammenhang zwischen der NGA zu t1 und Veränderungen des BPRS-Summscores (t3-t1) in der Typika- und der Atypika-Gruppe.

Weiterhin fanden sich bei atypisch – nicht aber bei typisch medizierten Patienten – zahlreiche signifikante Regressionskoeffizienten für Regressionen von Veränderungen neuropsychologischer Maße im Verlauf der Behandlung („t3-t1“) auf die NGA zu t1. Signifikante Zusammenhänge fanden sich insbesondere für die Buchstaben und Kategorienversion des VFT ($b = -9.00$, $t = -3.56$, $p < .01$ bzw. $b = -9.29$, $t = -3.48$, $p < .01$), für Teil B des TMT ($b = 12.66$, $t = 1.93$, $p < .1$), für die Stroop-Interferenzzeit ($b = 28.44$, $t = 4.02$, $p < .001$), für die Anzahl der Fehler im Stroop-Test ($b = 5.69$, $t = 3.84$, $p < .001$) sowie für die normalisierten Stroop-Interferenzmaße ($b = 26.68$, $t = 4.05$, $p < .001$ bzw. $b = 22.78$, $t = 3.59$, $p < .01$). In allen Fällen sagten initial geringe Werte der NGA eine besonders deutliche Verbesserung der Testleistungen im Verlauf der Behandlung mit atypischen Antipsychotika voraus. Außerdem war in dieser Gruppe auch eine signifikante

Prädiktion der Veränderung der Lebensqualitäts-Maße anhand der NGA zur Baseline-Messung möglich (*Lebensqualitätsitem* des BeLP: $b = -1.06$, $t = -2.79$, $p < .01$; Item *Seelische Gesundheit*: $b = -0.85$, $t = -2.05$, $p < .05$; Gesamtquotient: $b = -.04$, $t = -1.84$, $p < .1$), wobei niedrige Werte der NGA zu t1 wiederum mit besonders ausgeprägten Verbesserungen der subjektiv empfundenen Lebensqualität assoziiert waren.

Aufgrund der möglichen Konfundierung der initialen NGA mit den (neuropsychologischen und u. U. auch psychometrischen) Testwerten zum Zeitpunkt der Baseline-Messung, und der daraus folgenden möglichen Konfundierung hinsichtlich des Potentials für Veränderungen, wurden in einem weiteren Analyseschritt nochmals lineare Regressionen berechnet, wobei nun die entsprechenden Baseline-Werte der einzelnen Skalen als weiterer Prädiktor der Veränderungswerte in die Analysen mit einbezogen wurden. Die Baseline-Werte der psychometrischen Maße waren in allen Fällen ein zumindest tendenziell signifikanter Prädiktor der Veränderung der Werte im Verlauf der Behandlung ($t > 1.81$, $p < .1$), allerdings blieben auch für die initiale NGA alle oben beschriebenen signifikanten Ergebnisse erhalten. Im Bereich der neuropsychologischen Testleistungen blieben ebenfalls alle beschriebenen Effekte qualitativ erhalten, lediglich für die Anzahl der Fehler im Stroop-Test erlaubte die initiale NGA in der Atypika-Gruppe keine signifikante Prädiktion der Veränderung der Testwerte mehr, wenn die Anzahl der Fehler zu t1 als weiterer Prädiktor in die Analyse aufgenommen wurde. Auch im Bereich der subjektiv empfundenen Lebensqualität änderten sich die oben dargestellten Befunde insofern, als die NGA keine signifikante Prädiktion der Veränderung der Werte des Items *Seelische Gesundheit* mehr zuließ, wenn die entsprechenden Baseline-Werte als zusätzlicher Prädiktor eingeschlossen wurden. Regressionsanalysen über die Gesamtstichprobe (ohne Unterscheidung der Medikationsgruppen) mit der initialen NGA und den entsprechenden Baseline-Werten als UVs und der jeweiligen Werteänderung über die Zeit als AV ergaben keinerlei signifikante Prädiktionen der Therapie-Response aufgrund der NGA zur Baseline-Messung ($0.11 < t < 1.39$; $.17 < p < .95$).

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

3.6.1 Neurophysiologie

Tabelle 13 – Zusammenfassung der ANOVA-Ergebnisse zur NGA

ANOVA (Tests der Innersubjekteffekte)					
Quelle	Quadrat- summe	df	Mittel der Quadrate	F	p
Zeit	0.30	2	0.15	1.148	.32
Zeit x Medikation	0.14	2	0.07	0.545	.58
Zeit x Hypofr.	2.88	2	1.45	10.89	.000
Zeit x Medikation x Hypofrontalität	0.22	2	0.11	0.844	.43
Fehler (Zeit)	19.05	144	0.13		

Anmerkung. Korrigiertes Signifikanzniveau: $p < .025$

Entgegen den a-priori-Hypothesen (1a, 1b) veränderte sich die NGA im Verlauf der Behandlung unabhängig von der Medikation der Patienten. Der einzige Faktor, der Einfluss auf Ausmaß und Richtung entsprechender Veränderungen hatte (vgl. Tab. 13), war die initiale Gruppeneinteilung (niedrige vs. hohe NGA), wobei Patienten mit geringen Werten des Parameters zum Zeitpunkt der Baseline-Messung einen Anstieg über die Zeit verzeichneten, während es bei Patienten mit initial hohen Werten zu einem Abfall der NGA im Verlauf des 6-wöchigen Untersuchungszeitraums kam. Dabei traten signifikante Veränderungen jeweils nur für den Go-Centroiden (Frontalisierung in Mediangruppe 2, Verschiebung in posteriore Richtung in Mediangruppe 1), nicht aber den NoGo-Centroiden auf, so

dass entsprechenden Veränderungen der NGA letztendlich Veränderungen des Go-Centroiden zu Grunde lagen. Auf Verhaltensebene kam es – in Übereinstimmung mit Hypothese 1c – zu einer signifikanten Reduktion der Zahl der Falschalarme über die Zeit, und zwar nur in der mit atypischen Antipsychotika behandelten Patientengruppe (Interaktion „Messzeitpunkt x Medikation“). Die entsprechenden Veränderungsmaße waren demzufolge in der Atypika-Gruppe tendenziell (Gesamtanzahl der Falschalarme) bzw. signifikant (Zahl der Falschalarme nach NoGo-Reizen) stärker ausgeprägt als in der Typika-Gruppe.

3.6.2 Neuropsychologie

Tabelle 14 – Zusammenfassung der ANOVA-Ergebnisse zur Neuropsychologie

	Zeit	Zeit x Medikation	Zeit x Medik. x Median	df
VFT (Buchstaben)	7.57*	28.88***	2.84	2, 144
VFT (Kategorien)	2.28	17.67***	2.26	2, 144
TMT-b	6.10+	11.43**	1.87	1, 91
TMT-Quotient	0.66	9.34**	1.35	2, 144
Stroop-Interferenz	2.75	33.12***	4.29	2, 122
Stroop-Differenz a	2.25	36.81***	5.05+	2, 120
Stroop-Differenz b	1.65	35.31***	5.90*	2, 129
Stroop-Fehler	10.81**	14.83***	3.92	1, 99

*Anmerkungen. F-Werte der ANOVAs; df = Anzahl der Freiheitsgrade; korrigiertes Signifikanzniveau: $p < .0083$; Zeit = Faktor „Messzeitpunkt“, Medik. = Medikation; Median = Faktor „initiale Hypofrontalität“; * $p < .0083$, ** $p < .001$, *** $p < .0001$, + $p < .0166$*

In Übereinstimmung mit a-priori-Hypothese 2a gab es einen signifikanten Einfluss des Faktors „Medikation“ (typisch vs. atypisch) auf die Entwicklung der neuropsychologischen Leistungen in allen eingesetzten Tests frontaler Hirnfunktionen (vgl. Tab. 14). Dabei kam es durchgängig zu signifikanten Verbesserungen der Testleistungen unter atypischer, nicht aber unter typischer antipsychotischer Medikation. In der Typika-Gruppe ließen sich entweder signifikante Verschlechterungen der neurokognitiven Maße im Verlauf der Behandlung feststellen (Buchstaben- und Kategorienversion des VFT, TMT-Quotient, Stroop-Interferenzzeit, normalisierte Stroop-Interferenzmaße) oder es kam zu keiner signifikanten Veränderung der Testwerte über die Zeit (TMT-B, Anzahl der Stroop-Fehler). Diese gegenläufigen Trends in beiden Medikationsgruppen führten zu signifikanten Gruppenunterschieden zum Zeitpunkt der Abschlusstestung (t₃), wobei Patienten der Atypika-Gruppe für alle neurokognitiven Maße bessere Testwerte aufwiesen. Zum Zeitpunkt der Baseline-Messung fanden sich für keines der Testmaße signifikante Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen. Für die beiden neuropsychologischen Tests, die eine oder mehrere Kontrollaufgaben enthielten (TMT, Stroop-Test) trat der differenzielle Medikationseffekt jeweils nur für die tatsächliche Aufgabe, nicht aber die Kontrollbedingung(en) auf (vgl. Abb. 14).

Obwohl die Ergebnisse der Varianzanalysen nur für die normalisierten Stroop-Interferenzzeiten einen zusätzlichen Einfluss der initialen Hypofrontalität auf diese Tendenz andeuteten (vgl. Hypothese 2c),⁴⁴ ergaben Regressionsanalysen signifikante Regressionskoeffizienten bei einer Prädiktion der Veränderung neuropsychologischer Testleistungen im Verlauf der Behandlung durch die NGA zur Baseline-Messung, und zwar nur innerhalb der Gruppe atypisch behandelter Patienten. Hier waren für fast alle Maße niedrige Werte der NGA zu t₁ mit besonders deutlichen Verbesserungen neuropsychologischer Testleistungen assoziiert. Ein Großteil dieser Befunde blieb erhalten, wenn die Testleistungen der Baseline-Messung als zusätzlicher Prädiktor berücksichtigt wurden.

⁴⁴ Ein negativer Effekt typischer Antipsychotika zeigte sich hier nur in der Gruppe von Patienten mit initial relativ starker Frontalhirnfunktion (Mediengruppe 2), während die Verbesserung neuropsychologischer Testwerte über die Zeit in der Gruppe atypisch medizierter Patienten besonders deutlich für Patienten mit initial niedriger NGA (Mediengruppe 1) ausfiel.

Weiterhin fanden sich in der Gesamtgruppe der Patienten für alle neuropsychologischen Maße signifikante Korrelationen zwischen der NGA und den neuropsychologischen Testwerten zu allen drei Messzeitpunkten,⁴⁵ während dies für die Testleistung in den entsprechenden Kontrollaufgaben nie der Fall war. Diese signifikanten Korrelationen führten auch dazu, dass es a) für alle neuropsychologischen Testverfahren zu signifikanten Baseline-Unterschieden zwischen Patienten aus Mediengruppe 1 und 2 kam (vgl. Hypothese 2b) und dass sich b) in den entsprechenden Varianzanalysen teilweise ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „initiale Hypofrontalität“ zeigte (Patienten mit initial niedriger NGA wiesen in einigen Tests, wie z. B. dem VFT, insgesamt schlechtere neuropsychologische Testleistungen im Vergleich zu Patienten aus Mediengruppe 2 auf). Außerdem kam es teilweise zu signifikanten neuropsychologischen Verbesserungen im Verlauf des Untersuchungszeitraums bei Patienten aus Mediengruppe 1, nicht aber Mediengruppe 2 (z. B. für beide Versionen des VFT, die Stroop-Interferenzzeit, das Wörter-korrigierte Stroop-Interferenzmaß und die Zahl der Stroop-Fehler),⁴⁶ wobei durch diese Tendenz eine Annäherung beider Mediengruppen im Verlauf der Behandlung erfolgte (keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mediengruppen zum Zeitpunkt der Abschlussmessung). Beide Ergebnisse scheinen das dieser Untersuchung zu Grunde liegende inhaltliche Konzept der NGA als Marker präfrontaler Hirnfunktionen zu bestätigen.

3.6.3 Psychometrie/Psychopathologie

In Übereinstimmung mit Hypothese 3a kam es in der Gesamtgruppe der Patienten im Verlauf der stationären Behandlung zu einer signifikanten Symptomreduktion auf allen psychometrischen Skalen (vgl. Tab. 15). Darüber hinaus trat in den entsprechenden ANOVAs eine signifikante Dreifach-Interaktion der Faktoren „Messzeitpunkt“, „Medikation“ und „initiale Hypofrontalität“ für vier

⁴⁵ einzige Ausnahme: für Teil B des TMT ergab sich für t₃ kein signifikanter Zusammenhang

⁴⁶ vgl. Entwicklung der NGA selbst in dieser Gruppe

der sechs psychometrischen Maße auf (Ausnahmen: Gesamtpunktwert der HDRS und der Positivskala der PANSS; vgl. Tab. 15). Patienten mit initial schwacher Frontalhirnfunktion (Mediengruppe 1) profitierten hier jeweils signifikant stärker von einer Therapie mit atypischen Antipsychotika (deutlicherer Symptomrückgang über die Zeit), während genau das Gegenteil in Mediengruppe 2 zutraf (bessere Wirkung typischer Antipsychotika). Dieser Effekt zeigte sich insbesondere für Mediengruppe 1 und für die Negativskala der PANSS. Beide a-priori-Hypothesen (besseres Ansprechen von Patienten mit initial schwacher Frontalhirnfunktion auf atypische als auf typische Antipsychotika, Hypothese 3b; besseres Ansprechen auf Atypika in der Gruppe von Patienten mit initial schwacher vs. starker Frontalhirnfunktion, Hypothese 3c) spiegelten sich dabei direkt in der Datenlage wider (vgl. z. B. Abb. 21 und 23).

Tabelle 15 – Zusammenfassung der ANOVA-Ergebnisse zur Psychometrie

	Zeit	Zeit x Medikation	Zeit x Medik. x Median	df
HDRS	77.71***	2.20	0.67	2, 114
BPRS	114.72***	1.01	14.86***	2, 117
PANSSges	126.31***	1.18	13.31**	1, 96
PANSSpos	82.29***	0.002	4.39	2, 108
PANSSneg	28.76***	1.73	9.13**	2, 119
PANSSglob	107.57***	1.11	9.77**	2, 119

*Anmerkungen. F-Werte der ANOVAs; df = Anzahl der Freiheitsgrade; korrigiertes Signifikanzniveau: $p < .0083$; Zeit = Faktor „Messzeitpunkt“, Medik. = Medikation; Median=Faktor „initiale Hypofrontalität“; * $p < .0083$, ** $p < .001$, *** $p < .0001$*

Regressionsanalysen konnten schließlich den prädiktiven Wert der initialen NGA für die Therapie-Response der Patienten unter typischen bzw. atypischen Antipsychotika direkt bestätigen: Für alle psychometrischen Skalen außer der HDRS fanden sich signifikante (oder tendenziell signifikante) Regressionskoeffizienten für die Regression der Veränderung psychometrischer Symptomwerte auf die initiale NGA, und zwar sowohl in der Typika- als auch in der Atypika-Gruppe. Dabei war allerdings das Verhältnis der initialen NGA zu psychopathologischen Veränderungen im Verlauf der Behandlung in beiden Medikationsgruppen gegenläufig: In der atypisch behandelten Patientengruppe sagte eine niedrige NGA zu t₁ einen besonders ausgeprägten Rückgang der psychotischen Symptomatik voraus, während in der Typika-Gruppe besonders hohe Werte der NGA zu t₁ mit einem in diesem Sinne positiven Behandlungsergebnis assoziiert waren.

3.6.4 Lebensqualität

Im Bereich der subjektiv erlebten Lebensqualität kam es zunächst einmal zu einer signifikanten Verbesserung aller Lebensqualitätsmaße im Verlauf der Behandlung (vgl. Tab. 16). Außerdem fand sich – in Übereinstimmung mit Hypothese 4 – eine signifikant stärkere Verbesserung der entsprechenden Werte in der Gruppe atypisch medizierter Patienten im Vergleich zur Typika-Gruppe. Schließlich zeigte sich für eines der Items (*Lebenszufriedenheit*) eine signifikante Dreifach-Interaktion, die auf einen besonders günstigen Einfluss atypischer Antipsychotika in der Subgruppe von Patienten mit niedriger initialer Frontalhirnfunktion hinwies (vgl. Abb. 27). Außerdem war auch im Bereich der Lebensqualitätsmaße eine Prädiktion entsprechender Veränderungen aufgrund der NGA zur Baseline-Messung möglich⁴⁷, und zwar erneut ausschließlich in der Atypika-Gruppe. Dabei bestand ein negativer Zusammenhang zwischen beiden Maßen, so dass eine initial niedrige NGA mit besonders ausgeprägten Verbesserungen der subjektiv erlebten Lebensqualität assoziiert war.

⁴⁷ zumindest für das *Lebensqualitätsitem* sowie (tendenziell) für den Gesamtquotienten

Tabelle 16 – Zusammenfassung der ANOVA-Ergebnisse zur subjektiv erfassten Lebensqualität (BeLP)

	Zeit	Zeit x Medikation	Zeit x Medik. x Median	df
Gesamt- Quotient	17.67***	15.98***	0.73	2, 115
„Lebenszufr.“	14.56***	13.00***	5.21*	2, 122
„seel. Ges.“	24.15***	11.05***	1.87	2, 130

*Anmerkungen. F-Werte der ANOVAs; df = Anzahl der Freiheitsgrade; korrigiertes Signifikanzniveau: $p < .0167$; Zeit = Faktor „Messzeitpunkt“, Medik. = Medikation; Median=Faktor „initiale Hypofrontalität“; „Lebenszufr.“ = „Lebenszufriedenheit“; seel. = seelische; * $p < .0167$, ** $p < .001$, *** $p < .0001$*

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Gruppe von insgesamt 76 Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis zu jeweils drei Messzeitpunkten neurophysiologisch, neuropsychologisch und psychometrisch getestet, wobei die Messungen zu Beginn eines stationär-psychiatrischen Aufenthalts, nach 3- und nach 6-wöchiger Behandlung mit typischen oder atypischen Antipsychotika stattfanden. Die Gruppenzuweisung erfolgte dabei nicht-randomisiert durch den behandelnden Arzt. Die Untersucherin war zum Zeitpunkt der drei Testungen blind bezüglich der Studienmedikation. Neben dem Einfluss typischer und atypischer Antipsychotika auf neurophysiologische, neuropsychologische und psychometrische Maße wurde insbesondere die Frontalhirnfunktion zu Beginn der Behandlung hinsichtlich ihrer Prädiktoreignung bzgl. der Therapie-Response unter beiden Arten antipsychotischer Medikation untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Patienten anhand ihrer zur Baseline-Messung erhobenen NoGo-Anteriorisierung (NGA: ein mit Antwortinhibition bzw. Konfliktverarbeitung assoziiertes, neurophysiologisches Maß präfrontaler Hirnfunktion) in Patienten mit initial „starker“ vs. „schwacher“ Frontalhirnfunktion unterteilt. Daraufhin wurde der Einfluss der Medikationsart (typische vs. atypische Antipsychotika) sowie der initialen Hypofrontalität auf die Symptomänderungen bzw. die Entwicklung der neuropsychologischen Testleistungen im Verlauf des Studienzeitraums untersucht. Zusätzlich wurde in Regressionsanalysen die Güte der NGA als möglicher Prädiktor für das Ansprechen auf typische bzw. atypische Antipsychotika direkt überprüft. Die Hauptbefunde, die sich im Rahmen dieser Analysen ergeben haben, sollen im Folgenden in Hinblick auf theoretische Überlegungen und die bestehende Literaturlage diskutiert werden.

4.1 Atypische Antipsychotika und neuropsychologische Maße der Frontalhirnfunktion

In Übereinstimmung mit der entsprechenden a-priori-Hypothese (2a) und einem Großteil der aus der Literatur bekannten Vorbefunde (vgl. 1.2.3.3) zeigte sich in allen eingesetzten neuropsychologischen Testverfahren ein signifikanter Einfluss der neuroleptischen Medikation. Dabei unterschieden sich typische und atypische Antipsychotika grundsätzlich in ihrer Wirkung, da es unter atypischer Medikation durchgängig zu signifikanten Verbesserungen der Testleistungen kam, während konventionelle Antipsychotika entweder keinen signifikanten Effekt hatten oder – in der Mehrzahl der Fälle – mit Verschlechterungen entsprechender Maße einhergingen. Diese gegenläufigen Tendenzen führten dazu, dass sich beide Medikationsgruppen gegen Ende ihres stationär-psychiatrischen Aufenthalts (nach 6-wöchiger Behandlung) im Gruppenmittel signifikant hinsichtlich ihrer neurokognitiven Leistungen unterschieden, wobei atypisch medizierte Patienten durchgängig besser abschnitten. Zu Beginn des Untersuchungszeitraums (Baseline-Messung) waren keine Gruppenunterschiede bzgl. der neuropsychologischen Testwerte feststellbar, so dass a-priori-Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen weder die unterschiedliche Entwicklung der Testleistung über die Zeit noch den Gruppenunterschied zum Zeitpunkt der Abschlussmessung erklären können.

Die dargestellten Befunde stimmen mit den Ergebnissen zahlreicher früherer Untersuchungen überein. Studien zur kognitiven Leistungsfähigkeit schizophrener Patienten bestätigen weitgehend übereinstimmend eine überlegene Wirkung atypischer Antipsychotika auf neuropsychologische Testleistungen (vgl. 1.2.3.3; für entsprechende Übersichtsartikel bzw. Metaanalysen siehe Keefe et al., 1999; Meltzer und McGurk, 1999; Woodward et al., 2005). Dies scheint insbesondere für Tests exekutiver Funktionen, des Arbeitsgedächtnisses und der Wortflüssigkeit der Fall zu sein, Funktionsbereiche also, die auch in der vorliegenden Untersuchung im Mittelpunkt der neuropsychologischen Testungen standen. Darüber hinaus konnte in ersten funktionellen Bildgebungsstudien bereits direkt eine positive Wirkung atypischer Medikation (z. B. Braus et al.,

2001; Honey et al. 1999; Vaiva et al., 2002) und ein eher negativer Einfluss konventioneller Antipsychotika (z. B. Bartlett et al., 1994; Braus et al., 2001; Madsen et al., 1998; Miller et al., 2001) auf Metabolismus, Struktur und Funktion frontaler Hirnareale gezeigt werden.

Hinsichtlich der Frage der Spezifität der Befunde ist aufgrund der unterschiedlichen klinischen Wirkung beider Antipsychotika-Klassen nicht gänzlich auszuschließen, dass die gefundenen neurokognitiven Effekte nur sekundär zu Unterschieden im Nebenwirkungsprofil beider Substanzklassen oder als Folge einer unterschiedlichen Wirkung auf Negativ- und/oder depressive Symptomatik auftraten. Zahlreiche Argumente sprechen allerdings gegen einen solchen Erklärungsansatz und für einen primär neurokognitiven Effekt. Zunächst einmal ist festzustellen, dass sich typisch und atypisch medizierte Patienten nicht signifikant hinsichtlich ihrer Extrapyramidalsymptomatik unterscheiden (vgl. 2.2.2), so dass extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen, die insbesondere im Rahmen einer Therapie mit konventionellen Antipsychotika auftreten können, wahrscheinlich nicht die primäre Ursache der neuropsychologischen Gruppenunterschiede waren. Weiter fanden sich zum Zeitpunkt der Abschlussmessung keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich des Ausprägungsgrades von Negativ- und/oder depressiver Symptomatik⁴⁸. Auch hinsichtlich der Veränderung beider Symptomkategorien im Verlauf des Untersuchungszeitraums fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen⁴⁹. Aber auch wenn Veränderungen im Bereich depressiver oder negativer Symptome als Kovariate bei der Analyse der neuropsychologischen Daten berücksichtigt wurden, fanden sich nach wie vor für alle neurokognitiven Maße die o. g. Unterschiede zwischen typisch und atypisch medizierten Patienten⁵⁰. Der differenzielle Einfluss der Medikation auf die Entwicklung der neuropsychologischen Testleistungen trat somit offenbar unabhängig von ihrem Einfluss auf Negativ- und/oder depressive Symptomatik auf.

⁴⁸ HDRS: $t_{74} = 0.79$, $p = .43$; Negativskala der PANSS: $t_{74} = 1.11$; $p = .27$

⁴⁹ Veränderung der HDRS-Werte über die Zeit: $t_{66} = 1.28$, $p = .20$; Veränderung der PANSS-Negativskala über die Zeit: $t_{74} = 1.35$, $p = .18$

⁵⁰ $8.96 < F < 39.56$; $.001 < p < .01$

Hinsichtlich der in einigen Arbeiten angeführten Argumentation, die vermeintlich bessere Wirkung atypischer Antipsychotika auf neurokognitive Leistungen sei nur auf eine oftmals zu hohe Dosierung typischer Antipsychotika zurückzuführen (s. o.), ist anzumerken, dass in der vorliegenden Untersuchung die durchschnittliche Tagesdosis typischer und atypischer Antipsychotika zu allen drei Messzeitpunkten gut vergleichbar war (vgl. Tab. 2). Auch die bereits angedeutete Konstanz (ähnliche Ergebnisse für alle eingesetzten neuropsychologischen Tests) und Spezifität der Befunde (kein entsprechender Effekt für die verschiedenen Kontrollaufgaben) weist darauf hin, dass die Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen einen primär neurokognitiven Effekt widerspiegeln und nicht Ausdruck eines unspezifischeren Einflusses einer der beiden Antipsychotika-Klassen zum Beispiel auf die motorischen Fähigkeiten der Patienten waren. Auch einige frühere Studien konnten bereits eine überlegene Wirkung atypischer Präparate auf neurokognitive Funktionen bei vergleichbarer Dosierung der verschiedenen Antipsychotika (z. B. Keefe et al., 2004) und unabhängig vom spezifischen Nebenwirkungsprofil der Substanzen (Weiser et al., 2000; Bilder et al., 2002) und Veränderungen der klinischen Symptomatik (vgl. Potkin et al., 2001; Bilder et al., 2002; Harvey et al., 2003, 2004) zeigen.

Der hier gefundene Medikationseffekt stimmt somit weitgehend mit den aus der Literatur bekannten Vorbefunden überein und scheint auf der Ebene der Neurotransmission direkt die angenommenen Wirkmechanismen beider Klassen antipsychotisch wirksamer Substanzen widerzuspiegeln (vgl. auch Borison, 1996). Im Gegensatz zu typischen Antipsychotika gehen Atypika mit einer erhöhten Neurotransmitterfreisetzung im Bereich frontaler Hirnregionen einher (neben Acetylcholin v. a. Dopamin: Horacek et al., 2006; Ichikawa, Dai, O'Laughlin, Fowler & Meltzer, 2002; Kuroki et al., 1999; Moghaddam & Bunney, 1990; Pehek & Yamamoto, 1994). Da eine verringerte Dopaminaktivität an präfrontalen D₁-Rezeptoren mit kognitiven Störungen schizophrener Patienten in Verbindung gebracht wird (insbesondere in den Bereichen Exekutivfunktionen und Arbeitsgedächtnis: Abi-Dargham & Laruelle, 2005; Okubo, Suhara, Sudo et al., 1997; Okubo, Suhara, Suzuki et al., 1997), könnte das „präfrontale Wirkprofil“ atypischer Antipsychotika (vgl. auch 1.2.3.2 sowie 1.2.3.3) somit ihrer positiven Wirkung auf neurokognitive Maße der Frontalhirnfunktion zugrunde liegen. Dafür

sprechen unter anderem auch Befunde von Dolan et al. (1995), die mittels PET die regulatorische Rolle von Dopamin auf cortikale Hirnfunktionen untersuchten und zeigen konnten, dass die im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe verringerte kognitive Aktivierung des ACC schizophrener Patienten durch die Gabe von Apomorphin, einem D2-Rezeptor-Agonisten, signifikant erhöht werden konnte. Andererseits könnten die starken Dopamin-antagonistischen Eigenschaften typischer Antipsychotika (vgl. 1.2.3.2) zu einer weiteren Verschlechterung frontaler Hirnfunktionen führen, da der Dopaminstoffwechsel in diesem Bereich des Gehirns schizophrener Patienten im Sinne der modifizierten Dopaminhypothese (s. o.) ohnehin schon reduziert ist. Die unterschiedliche Wirkung beider Arten antipsychotischer Medikation auf die Neurotransmitterfreisetzung im PFC könnte somit die molekulare Ursache ihres unterschiedlichen Einflusses auf präfrontale Hirnfunktionen darstellen.

Aktuelle Befunde einer großangelegten, multizentrischen Studie aus den USA (CATIE Trial; Keefe et al., 2007) widersprechen allerdings in gewisser Hinsicht der Mehrzahl der aus der Literatur bekannten Vorbefunde und auch den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung. Hier zeigten sich beim Vergleich verschiedener atypischer Antipsychotika mit dem typischen Antipsychotikum Perphenazin nach Behandlungszeiträumen von zwei und sechs Monaten geringe, aber signifikante neurokognitive Verbesserungen in allen Medikationsgruppen ohne einen erkennbaren Unterschied zwischen den einzelnen Substanzen. Nach einem längeren Behandlungszeitraum von etwa 18 Monaten hingegen waren mit Perphenazin behandelte Patienten denen der Olanzapin- bzw. Risperidon-Gruppe hinsichtlich ihrer neurokognitiven Leistung überlegen. Die Befunde der vorliegenden Untersuchung widersprechen somit in zweifacher Hinsicht den Ergebnissen von Keefe et al. (2007): Zum einen fand sich hier eine durchgängig überlegene Wirkung atypischer Antipsychotika auf die Entwicklung der neuropsychologischen Testleistungen, zum anderen schien eine Behandlung mit typischen Antipsychotika einige der erhobenen Parameter sogar negativ zu beeinflussen. Eine Erklärung für diese scheinbar widersprüchlichen Befunde könnte die unterschiedliche Behandlungsdauer beider Studien sein: Selbst der kürzeste der drei Behandlungszeiträume des CATIE-Trials war länger als der Untersuchungszeitraum der vorliegenden Studie, so dass denkbar ist, dass sich im

Rahmen des CATIE-Trials Langzeiteffekte antipsychotischer Medikation gezeigt haben, die in der vorliegenden Untersuchung noch nicht eintreten konnten.⁵¹ Außerdem könnte das spezifische im CATIE-Trial verwendete typische Antipsychotikum das abweichende Ergebnis mit begründen. Wie von den Autoren selbst angemerkt, weist Perphenazin ein für konventionelle Antipsychotika ungewöhnliches pharmakologisches Profil auf, bei dem eine indirekte 5HT_{2a}-Rezeptorwirkung denkbar wäre. Ihr Einfluss auf den 5HT₂-Rezeptor ist wiederum einer der Mechanismen, der als Ursache für die ausgeprägte präfrontale Wirkung atypischer Antipsychotika diskutiert wird. In der vorliegenden Untersuchung kam Perphenazin nur bei einem einzigen Patienten zum Einsatz, und bei diesem auch nur in Kombination mit zwei weiteren typischen Antipsychotika (Melperon und Chlorprothixen). Somit ist die hier untersuchte „Typika-Gruppe“ in keiner Weise mit der Perphenazin-Gruppe des CATIE-Trials vergleichbar, da der möglicherweise mit Perphenazin verbundene „präfrontale Effekt“ in der vorliegenden Stichprobe typisch medizierter Patienten nicht auftreten sollte. Weiterhin wurde im Rahmen des CATIE-Trials ein sehr breiter Einschluss von Patienten vorgenommen, wobei multiple Komorbiditäten und Ko-Medikationen zulässig waren. Während letzteres für unsere Untersuchung ebenfalls zutrifft, waren psychiatrische und internistische Komorbiditäten in der vorliegenden Studie weitgehend ausgeschlossen. Außerdem war eine Vorbehandlung mit diversen Antipsychotika im CATIE-Trial zulässig, während in der vorliegenden Untersuchung lediglich eine akute Vorbehandlung mit typischen Antipsychotika im Rahmen des Studiendesigns möglich war. Somit ist nicht auszuschließen, dass eine unterschiedliche Behandlungsgeschichte der Patienten (v. a. in Hinblick auf frühere Therapieversuche mit atypischen Antipsychotika) dem unterschiedlichen Einfluss beider Antipsychotika-Klassen im CATIE-Trial und in der vorliegenden Studie zugrunde liegt.

⁵¹ Allerdings widersprechen die Befunde des CATIE-Trials nicht nur den hier dargestellten Ergebnissen, sie stimmen ebenso wenig mit einem Großteil entsprechender Vorarbeiten und den angenommenen Wirkmechanismen typischer und atypischer Antipsychotika überein.

Neben dem generell positiven Einfluss atypischer Antipsychotika auf die erhobenen neuropsychologischen Maße wiesen sowohl die berechneten Varianzanalysen also auch die regressionsanalytischen Befunde darauf hin, dass für einen Teil der neurokognitiven Maße niedrige Werte der NGA zu t1 mit besonders deutlichen Verbesserungen neuropsychologischer Testleistungen im Zuge einer Behandlung mit atypischen Antipsychotika einhergingen (vgl. Hypothese 2c). Die Interpretation dieser Befunde wird allerdings durch die Tatsache verkompliziert, dass sich Patienten mit initial niedriger vs. hoher NGA (Mediengruppe 1 und 2) zu t1 nicht nur hinsichtlich dieses neurophysiologischen Parameters, sondern auch in den meisten neurokognitiven Testmaßen signifikant unterschieden.⁵² Besonders ausgeprägte Leistungsdefizite zum Zeitpunkt der Baseline-Messung bei Patienten aus Mediengruppe 1 boten somit besonders viel Spielraum für positive Veränderungen der Testwerte, so dass die gefundenen Zusammenhänge zumindest teilweise auf einen „Deckeneffekt“ in Mediengruppe 2 zurückzuführen sein könnten. In diesem Fall würden die Befunde nur nochmals die bereits diskutierte positive neurokognitive Wirkung atypischer Antipsychotika widerspiegeln, die in Mediengruppe 1 aufgrund der ungünstigen Ausgangsbasis der Patienten zu besonders deutlichen Verbesserungen der entsprechenden Testwerte geführt haben könnte (vgl. auch Abschnitt 4.2.1 sowie 4.2.2).⁵³ Auf der anderen Seite war eine signifikante Prädiktion der Entwicklung der Testleistungen anhand der initialen NGA zumindest in der Atypika-Gruppe auch dann noch möglich, wenn die Baseline-Werte der neuropsychologischen Maße als weiterer Prädiktor in die Regressionsanalyse aufgenommen wurden. Dies scheint auf einen zusätzlichen Effekt hinzuweisen, der über eine ausschließliche Erklärung der Befunde anhand der Baseline-Unterschiede zwischen den Mediengruppen hinaus

⁵² was nicht unerwartet war (vgl. Hypothese 2b), die inhaltliche Auslegung der Befunde aber erschwert

⁵³ Ähnliches gilt für den, zumindest für die normalisierten Stroop-Interferenzmaße beobachteten (ANOVA-) Befund, dass sich ein negativer Effekt typischer Antipsychotika auf Neurokognition nur in der Gruppe von Patienten mit initial starker Frontalhirnfunktion zeigte. Auch hier wäre denkbar, dass durch einen „Bodeneffekt“ in Mediengruppe 1 der bereits beschriebene ungünstige Einfluss typischer Präparate auf die Funktion des Frontalcortex besonders deutlich bei Patienten mit initial gut ausgeprägter NGA (und Neurokognition) auftrat.

gehen könnte. Inhaltlich stimmen die gefundenen Zusammenhänge mit den a-priori-Annahmen der Untersuchung überein und könnten wiederum auf die spezifischen Wirkmechanismen atypischer Antipsychotika zurückzuführen sein (s. o.): Patienten mit besonders starken präfrontalen Funktionsdefiziten sollten besonders deutlich von einer Therapie mit atypischen Antipsychotika profitieren, da diese genau in diesem Bereich des Gehirns einen Großteil ihrer pharmakologischen Wirkung entfalten. Da typische Antipsychotika primär die Neurotransmission im Bereich des mesolimbischen Dopaminsystems beeinflussen, ist bei einer Typika-Behandlung kein solcher Effekt zu erwarten.

Auffällig ist, dass der genannte Zusammenhang zwischen dem Effekt atypischer Medikation und der Frontalhirnfunktion zu Beginn der Behandlung im Rahmen der Regressionsanalysen weitaus deutlicher auftrat als im Rahmen des „globaleren“ Modells der Varianzanalysen. Während innerhalb der Atypika-Gruppe die initiale NGA für *alle* neurokognitiven Maße eine signifikante Prädiktion der Entwicklung der Testwerte erlaubte, zeigte sich im Rahmen der ANOVAs nur für die verschiedenen Stroop-Interferenzmaße eine signifikante Wechselwirkung der Faktoren „Medikationsgruppe“, „initiale Frontalhirnfunktion“ und „Messzeitpunkt“ (vgl. z. B. Abb. 17 und Abb. 19). Diese scheinbare Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Regressions- und Varianzanalysen ist nicht gänzlich unerwartet. Da der im Rahmen der Regressionsanalysen beobachtete Zusammenhang der drei Faktoren nur einen Teil der Gesamtvarianz im Rahmen des „globalen“ ANOVA-Modells aufklärt, die Regressionsanalysen aber zur Testung einer sehr spezifischen Hypothese eingesetzt wurden, ist unmittelbar einsichtig, warum sich ein entsprechender Effekt im Rahmen des „spezifischen“ Testverfahrens zeigt, der im Rahmen der globalen Hypothesentestung der Varianzanalyse keine statistische Signifikanz erreicht. Genau aus diesem Grund wurde im Rahmen der vorliegenden Analysen im Anschluss an die allgemeine Testung durch die ANOVAs zusätzlich ein regressionsanalytischer Ansatz angewandt, um den erwarteten komplexen, und sehr spezifischen Zusammenhang der einzelnen Faktoren im Detail zu prüfen.

Warum hatte nun aber die Frontalhirnfunktion zu Beginn der Behandlung besonders hinsichtlich der verschiedenen Stroop-Maße Einfluss auf die therapeutische Wirkung atypischer Antipsychotika? Eine mögliche Erklärung

wäre, dass sowohl die NGA als auch die Leistung im Stroop-Interferenztest eng mit der Funktion des anterioren Cingulums zusammenhängen. Zusätzlich ist das anteriore Cingulum eine der Strukturen des PFC, die von einer Therapie mit atypischen Antipsychotika offenbar besonders günstig beeinflusst werden (z. B. Braus et al., 2001, 2002; Ende et al., 2000; Lahti et al., 2004; Snitz et al., 2005). Dieser gemeinsame Bezug der drei Faktoren zu ein und derselben präfrontalen Hirnstruktur könnte der Grund für den offenbar besonders engen Zusammenhang zwischen der Höhe der NGA zu Beginn der Behandlung und der Entwicklung der Leistung im Stroop-Interferenztest unter atypischer Medikation sein.

Zusammenfassend gibt es eine Vielzahl von Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass atypische Antipsychotika einen positiven Einfluss auf frontale Hirnfunktionen ausüben, während typische Antipsychotika keine, geringere oder sogar negative Effekte zeigen. Beides konnte in dieser Untersuchung repliziert werden und steht wahrscheinlich in direktem Zusammenhang zu den angenommenen Wirkmechanismen beider Substanzklassen. Kognitive Defizite schizophrener Patienten erwiesen sich in der vorliegenden Untersuchung als modifizierbar, allerdings nur unter einer Behandlung mit atypischen Antipsychotika. Diese Befunde stellen keinen direkten Widerspruch zu der Annahme dar, dass es sich bei kognitiven Funktionsstörungen um ein Kerndefizit schizophrener Erkrankungen handelt (vgl. Green, 2006), sie legen aber eine gewisse Modifizierbarkeit entsprechender Beeinträchtigungen nah (vgl. Befunde von Penadés et al., 2002; Abschnitt 1.2.2). Die Gesamtheit der Befunde weist außerdem darauf hin, dass es sich bei der positiven Wirkung atypischer Antipsychotika auf neuropsychologische Maße der Frontalhirnfunktion um einen intrinsischen (Primär-) Effekt handelt, der nicht allein auf Unterschiede im (Neben-) Wirkungsprofil beider Medikationsklassen zurückzuführen ist.

4.2 Die NGA als Maß präfrontaler Hirnfunktion bei schizophrenen Patienten und ihre Entwicklung unter antipsychotischer Medikation

4.2.1 Die NGA als Maß präfrontaler Hirnfunktion

In Übereinstimmung mit dem inhaltlichen Konzept der NGA fanden sich für die Gesamtgruppe der Patienten signifikante Korrelationen zwischen diesem elektrophysiologischen Parameter und den neuropsychologischen Testleistungen, und zwar zu jedem der drei Messzeitpunkte und für alle erhobenen neurokognitiven Maße⁵⁴. Für die Kontrollbedingungen der einzelnen Aufgaben traten keine signifikanten Korrelationen auf. Diese Befunde sprechen dafür, dass die NGA – wie auf der Grundlage der Vorbefunde vermutet – einen neurophysiologischen Parameter darstellt, der die Funktion präfrontaler Hirnareale in ähnlicher Weise widerspiegelt, wie dies auch für die eingesetzten neuropsychologischen Maße der Frontalhirnfunktion angenommen wird. Das Phänomen der NGA scheint seinen neuronalen Ursprung vor allem im Bereich medial-präfrontaler Hirnstrukturen (ACC) zu haben, während die o. g. neurokognitiven Tests typischerweise mit Aktivierung im Bereich des ACC (Stroop-Test), aber auch des lateralen PFC einhergehen (TMT, VFT; vgl. 2.3.5). Da ein breites Netzwerk von Strukturen, das insbesondere auch den medialen und lateralen PFC umfasst und in vielen Aufgabensituationen synchrone Aktivität aufweist, kognitiven Kontrollprozessen zugrunde zu liegen scheint (Cole & Schneider, 2007), sind die durchgängig positiven Korrelationen der NGA mit den neuropsychologischen Testbefunden unmittelbar einsichtig (vgl. auch Befunde zur engen neuroanatomischen Verbindung des ACC und lateralen PFC; Devinsky et al., 1995). Im Zusammenhang mit diesem korrelativen Befund sind auch Baseline-Unterschiede zwischen den Mediengruppen hinsichtlich neuropsychologischer Testleistungen und signifikante Haupteffekte des Faktors „initiale Hypofrontalität“ zu deuten, die in den entsprechenden Varianzanalysen einiger neurokognitiver

⁵⁴ mit Ausnahme des TMT-B, für den dies nur für t1 und t2 der Fall war

Maße (vgl. Hypothese 2b) sowie der Reaktionszeiten im CPT auftraten.⁵⁵

Weiterhin kam es für eine Reihe von Testmaßen zu signifikanten neuropsychologischen Verbesserungen im Verlauf des Untersuchungszeitraums in Mediengruppe 1 (initial niedrige NGA), nicht aber Mediengruppe 2. Auch dieser Befund lässt sich durch die signifikante Korrelation der NGA mit neurokognitiven Maßen zum Zeitpunkt der Baseline-Messung erklären: Patienten mit initial niedriger NGA – und entsprechend schlechten neuropsychologischen Testleistungen – haben mehr „Raum“ für neurokognitive Verbesserungen als Patienten mit initial gut ausgeprägter NGA und entsprechend besseren Testleistungen zu Beginn des Untersuchungszeitraums (vgl. 4.1). Diese Tendenz führte zu einer Annäherung beider Mediengruppen im Verlauf der Behandlung, so dass sich zum Zeitpunkt der Abschlussmessung für keines der neurokognitiven Maße mehr signifikante Gruppenunterschiede fanden. Dieser Verlauf entspricht der Entwicklung der NGA selbst in beiden Mediengruppen, wobei das statistische Phänomen der „Regression zur Mitte“ diesbezüglich allerdings keine inhaltliche Interpretation der Ergebnisse erlaubt (s. u.). Insgesamt bestätigen die dargestellten Befunde das dieser Untersuchung zu Grunde liegende inhaltliche Konzept der NGA als Marker präfrontaler Hirnfunktionen.

4.2.2 Beurteilung des Ausmaßes an Hypofrontalität und Entwicklung der NGA unter antipsychotischer Medikation

In beiden Mediengruppen wies der Vergleich der P300-Centroide auf eine signifikante Anteriorisierung des hirnelektrischen Feldes in der NoGo- im Vergleich zur Go-Bedingung hin, und zwar zu allen drei Messzeitpunkten. Im Vergleich zu früheren Studien zur kognitiven Handlungssteuerung bei Patienten mit chronischen Schizophrenien (Fallgatter & Müller, 2001) oder zykliden Psychosen (Ehlis et al., 2005) lagen die mittleren Werte der NGA in der

⁵⁵ Patienten mit initial niedriger NGA zeigten für alle neurokognitiven Maße zum Zeitpunkt der Baseline-Messung Leistungsdefizite im Vergleich zu Patienten mit relativ hohen Baseline-Werten der NGA; für einen Teil der Testmaße waren entsprechende Leistungsdefizite – im Sinne eines statistischen Haupteffekts – über die drei Messzeitpunkte hinweg nachweisbar.

vorliegenden Patientenstichprobe numerisch deutlich höher, und sogar eher im Bereich gesunder Kontrollprobanden (vgl. Fallgatter et al., 1997). Allerdings unterschied sich die in dieser Arbeit verwendete Analysestrategie für die NGA in einem wesentlichen Punkt von der früherer Untersuchungen: Statt der Globalen Feldstärke (GFP) wurde hier die Latenz der P300 an Elektrodenposition Pz (Go-Bedingung) bzw. Cz (NoGo-Bedingung) herangezogen, um den Zeitpunkt festzulegen, zu dem die Centroid-Positionen bestimmt wurden. Durch dieses Vorgehen ging also in die Ermittlung der Centroide bereits die Erwartung einer Anteriorisierung des Feldes von der Go- zur NoGo-Bedingung ein.⁵⁶ Dies könnte dazu geführt haben, dass das Ausmaß der Frontalisierung des NoGo-Feldes (d. h. die NGA) deutlicher ausfiel als dies bei Verwendung der GFP der Fall gewesen wäre, die den Verlauf der Gesamt-Feldstärke unter Berücksichtigung aller Einzelelektroden widerspiegelt. Da dasselbe Vorgehen für alle Patientengruppen der vorliegenden Arbeit angewandt wurde, ist ein Vergleich der NGA zwischen einzelnen Subgruppen innerhalb der Stichprobe *dieser* Studie möglich, ein numerischer Vergleich mit den Werten der NGA früherer Untersuchungen aber unzulässig.

Hinsichtlich der Frage, inwiefern nun die vorliegende Patientenstichprobe überhaupt Hypofrontalität im Sinne abnormer Werte der NGA aufwies, lässt sich zumindest konstatieren, dass die Varianz der NGA in der Gesamtgruppe der Patienten auffällig groß war. Die individuellen Werte variierten innerhalb eines sehr breiten Bereiches zwischen negativen Werten (negativster gemessener Wert: -0.71) und sehr hohen positiven Werten, die eine Verschiebung des NoGo-Centroiden in frontale Richtung um teilweise mehr als zwei Elektrodenpositionen anzeigten (positivster gemessener Wert: 2.25). Trotz der in dieser Arbeit verwendeten abweichenden Methodik lässt sich im Rahmen eines qualitativen Vergleichs feststellen, dass negative Werte der NGA (d. h. eine Verschiebung des NoGo-Centroiden in posteriore Richtung) in gesunden Kontrollpopulationen normalerweise nicht vorkommen (vgl. Fallgatter et al., 1997; Fallgatter et al., 2000). Die auffallend große Varianz der Werte in der vorliegenden

⁵⁶ durch die Wahl der Elektroden, die zur Bestimmung der Centroide herangezogen wurden; vgl. weiter anterior gelegene Lokalisation von Cz im Vergleich zu Pz

Patientenstichprobe stimmt in jedem Fall mit der Hypothese überein, dass sich bestimmte Subtypen schizophrener Erkrankungen stärker als andere durch eine verringerte Funktion frontaler Hirnareale auszeichnen (z. B. Davidson & Heinrichs, 2003; Ehlig et al., 2005). Sie könnte darüber hinaus ein Hinweis auf die Eignung der NGA zur Differenzierung solcher Subgruppen sein.

Entgegen unseren Hypothesen (1a, 1b) veränderte sich die NGA im Verlauf der Behandlung unabhängig von der Medikation der Patienten. Der einzige Faktor, der Einfluss auf Ausmaß und Richtung entsprechender Veränderungen hatte (vgl. Tab. 13), war die initiale Gruppeneinteilung (niedrige vs. hohe NGA), wobei Patienten mit initial geringen Werten des Parameters einen Anstieg über die Zeit verzeichneten, während es bei Patienten mit höheren Werten zum Zeitpunkt der Baseline-Messung zu einem Abfall der NGA im Verlauf des 6-wöchigen Untersuchungszeitraums kam. Dabei traten signifikante Veränderungen jeweils nur für den Go-Centroiden (Frontalisierung in Mediangruppe 2, Verschiebung in posteriore Richtung in Mediangruppe 1), nicht aber den NoGo-Centroiden auf, so dass entsprechenden Veränderungen der NGA letztendlich Veränderungen des Go-Centroiden zu Grunde lagen.

Da es sich bei den beiden Mediangruppen dieser Untersuchung in gewisser Hinsicht um Extremgruppen handelt, die spezifisch durch die Gruppierung von Patienten mit überdurchschnittlich hoher vs. niedriger NGA generiert wurden, erlaubt das erstmals von Francis Galton (1886) beschriebene statistische Phänomen der „Regression zur Mitte“ (vgl. Morton & Torgerson, 2005) keine inhaltliche Interpretation dieser Befunde. Im Rahmen von klinischen Studien ist die Regression zur Mitte ein häufig diskutierter Faktor, der eindeutige Aussagen zur Wirkung eines Treatments oftmals erschwert (z. B. Streiner, 2001; Yudkin & Stratton, 1996). Typischerweise tritt dieses Phänomen auf, wenn Patienten aufgrund eines bestimmten Kriteriums (z. B. HDRS-Score oberhalb eines Cutoff-Wertes) selektiert werden, um in der daraus resultierenden Stichprobe die Wirkung eines Medikaments (z. B. eines neuen Antidepressivums) zu testen. Geht man nun im Sinne der Testtheorie davon aus, dass jeder an einem Individuum erhobene Messwert sich aus dem „wahren Wert“ der Person und einem zufällig variierenden (und um 0 schwankenden) Fehlerterm zusammensetzt, so bedeutet

dies, dass bei einer Patientengruppe, die aufgrund von gemessenen Extremwerten selektiert wurde, einige der Patienten einen wahren Wert oberhalb des Kriteriums, andere aber auch einen wahren Wert unterhalb des Kriteriums aufweisen; letztere wären deshalb Teil der Extremgruppe, weil sie durch den Messfehler der Einzelmessung zufällig das Cutoff-Kriterium erreichten. In einer Extremgruppe ist außerdem der Anteil der Individuen, deren Messwert zufällig höher war als ihr wahrer Wert, disproportional hoch. Bei dieser Teilstichprobe selektierter Patienten wäre nun (aufgrund der Zufälligkeit des Messfehlers) die Wahrscheinlichkeit groß, dass ihr Messwert bei einer Wiederholungstestung (z. B. nach Abschluss der Behandlung) niedriger sein wird als der Wert der Baseline-Messung (da sie dazu neigen näher am „wahren Wert“, also am Langzeitmittelwert der Merkmalsausprägung bei dieser Person, zu liegen).

Da es sich bei den beiden Mediangruppen der vorliegenden Untersuchung in gewisser Hinsicht um Extremgruppen handelt (nämlich um die Gruppierung von Patienten in eine Gruppe mit überdurchschnittlicher und eine Gruppe mit unterdurchschnittlicher NGA), ist somit allein aufgrund des Phänomens der Regression zur Mitte eine Verringerung der NGA in Mediangruppe 2 und ein relativer Anstieg dieses Maßes in Mediangruppe 1 zu erwarten. Daher ist keine Rückführung der Änderung der Werte auf einen Treatment-Effekt möglich. Die Tatsache, dass die Veränderung der NGA über die Zeit in keiner Weise dem Einfluss antipsychotischer Medikation unterlag, spricht eher *gegen* einen systematischen Behandlungseffekt (besonders angesichts der Tatsache, dass alle anderen erhobenen Maße auf die ein oder andere Weise einen solchen Effekt aufwiesen). Auch die Tatsache, dass die mittlere NGA der Gesamtgruppe über die drei Messzeitpunkte hinweg relativ konstant blieb ($t_1: 0.71 \pm 0.50$; $t_2: 0.79 \pm 0.53$; $t_3: 0.73 \pm 0.52$; vgl. auch nicht signifikanter Haupteffekt „Messzeitpunkt“ für die ANOVA der NGA), spricht eher dafür, dass es sich beim beschriebenen Befund um eine Folge des Phänomens der Regression zur Mitte handeln könnte. Auch wäre im Sinne eines Behandlungseffektes inhaltlich kaum zu erklären, warum eine initial hohe NGA im Verlauf des Untersuchungszeitraums signifikant abfallen sollte; die Veränderung der NGA in Mediangruppe 2 wäre somit entgegen jeder

Hypothese.⁵⁷ Das einzige Argument, das letztlich überhaupt gegen einen rein statistischen Erklärungsansatz für die dargestellten Befunde zur NGA spricht, ist die in Voruntersuchungen erhobene hohe Test-Retest-Reliabilität des Parameters (je höher die Reliabilität eines Maßes, desto geringer ist die Gefahr des Auftretens von Regressionseffekten). Andererseits existiert bislang keine Schätzung der Reliabilität der NGA bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen, so dass die an gesunden Kontrollprobanden erhobenen Reliabilitätsmaße möglicherweise nicht einfach auf die vorliegende klinische Stichprobe übertragbar sind, zumal diese sich in einem akuten Erkrankungsstadium befand. Nicht einmal die Tatsache, dass es teilweise zu signifikanten neuropsychologischen Verbesserungen im Verlauf des Untersuchungszeitraums bei Patienten aus Mediengruppe 1, nicht aber Mediengruppe 2 kam (vgl. Entwicklung der NGA in beiden Gruppen), kann als Argument gegen eine rein statistische Interpretation der Daten verwendet werden, da die hohe Korrelation zwischen den Werten der NGA und entsprechenden neuropsychologischen Maßen wahrscheinlich indirekt dazu geführt hat, dass durch den Mediansplit nicht nur Extremgruppen hinsichtlich der NGA, sondern auch Extremgruppen hinsichtlich der neuropsychologischen Testleistungen gebildet wurden (auf die dann ebenfalls das Prinzip der Regression zur Mitte anwendbar wäre; s. o.).

Zusammenfassend ist die Entwicklung der NGA im Verlauf des Untersuchungszeitraums nicht eindeutig interpretierbar. Der über die Zeit mehr oder weniger konstante Gesamtgruppen-Mittelwert und der fehlende Einfluss der antipsychotischen Medikation scheinen eher dafür zu sprechen, dass hier keine systematische Veränderung des Parameters stattfand, sondern lediglich selektierte

⁵⁷ Inhaltlich sinnvoll wäre eine solche Entwicklung lediglich, wenn man davon ausginge, dass nicht nur eine *verringerte* NGA bei schizophrenen Patienten Ausdruck einer krankheitsbezogenen Pathologie (*Hypofrontalität*) ist, sondern dass auch zu *hohe* Werte der NGA einen pathologischen Prozess (*Hyperfrontalität*) widerspiegeln könnten. In diesem Fall könnte eine Verringerung der NGA in Mediengruppe 2, ebenso wie ein Anstieg dieses Maßes in Mediengruppe 1, Ausdruck einer sich im Verlauf der Behandlung normalisierenden Hirnfunktion sein. Tatsächlich gibt es Befunde, die auf eine erhöhte Aktivierung präfrontaler Hirnareale bei schizophrenen Patienten hinweisen, sowie Spekulationen, dass sowohl *Hypo-* als auch *Hyperfrontalität* eine Dysfunktion des PFC widerspiegeln können (vgl. z. B. Manoach, 2003).

Extremgruppen (Mediengruppe 1 und 2) eine Annäherung ihrer Werte an den Populationsmittelwert zeigten. *Wenn* es eine systematische Veränderung gab, dann betraf diese in erster Linie die mit der Go-Bedingung assoziierten hirnelektrophysiologischen Prozesse, während das mit Inhibition und dem Frontalcortex assoziierte (NoGo-) Potential über die Zeit hinweg relativ konstant bestehen blieb. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien überein, die aufgrund von überdauernden inhibitorischen Defiziten in unterschiedlichen Patientenpopulationen defizitäre Antwortinhibition als Kerndefizit schizophrener Erkrankungen postulierten, das im Sinne eines Vulnerabilitätsfaktors die Entstehung und den Verlauf der Störung beeinflusst (z. B. Wykes et al., 2000).

Die Befunde zur Entwicklung der NGA unter typischer und atypischer Neuroleptie widersprechen klar den Ergebnissen von Ehli et al. (2005), die eine signifikante positive Korrelation der Werte dieses Parameters mit der aktuellen Dosis atypischer (oder vorherrschend atypischer) antipsychotischer Medikation zeigen konnten.⁵⁸ Allerdings bestand die in dieser Arbeit untersuchte „Atypika-Gruppe“ nur zu einem Teil aus Patienten, die ausschließlich mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, während etwa ein Drittel der Stichprobe sowohl typische als auch atypische Präparate erhielt. Da ein zusätzlicher Einfluss der typischen Medikation, möglicherweise auch im Sinne eines synergistischen Effektes, nicht auszuschließen ist, sind die Ergebnisse beider Studien nicht gut vergleichbar. Außerdem war in der Untersuchung von Ehli et al. (2005) die aktuelle Behandlungsdauer der Patienten zum Zeitpunkt der Testung nicht kontrolliert (die Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten ihres aktuellen stationären Aufenthalts untersucht), was die Interpretation und den Vergleich der Befunde zusätzlich erschwert.

Anders als für die NGA, zeigte sich für die Zahl der Falschalarme im CPT – als *behaviorales* Maß der Antwortinhibition – ein signifikanter Einfluss der antipsychotischen Medikation: In Übereinstimmung mit Hypothese 1c konnte eine

⁵⁸ Auch eine solche Korrelation der NGA mit der neuroleptischen Tagesdosis fand sich zum Zeitpunkt der Abschlussmessung für keine der beiden Medikationsgruppen der vorliegenden Untersuchung (Typika-Gruppe: $r = -.03$, $p = .86$; Atypika-Gruppe: $r = -.14$, $p = .38$).

signifikante Reduktion der Zahl der Falschalarme im Verlauf der Behandlung beobachtet werden, allerdings erneut nur in der Gruppe atypisch medizierter Patienten (vgl. Ergebnisse zur Neuropsychologie). Auf Verhaltensebene zeigte sich somit der auch für die NGA erwartete differenzielle Einfluss konventioneller und atypischer Antipsychotika, wobei er aus den schon in Absatz 4.1 der Diskussion genannten Gründen den Erwartungen entspricht und mit der Literaturlage übereinstimmt (Inhibition als weitere Funktion des PFC). Dass sich für die übrigen behavioralen Maße (Reaktionszeiten, Zahl der Auslassungsfehler) kein deutlicher Effekt der antipsychotischen Medikation fand, entspricht ebenfalls den Erwartungen (vgl. 2.4) und stimmt mit dem aus der Literatur bekannten fehlenden Einfluss des Medikationsstatus auf Verhaltensmaße im CPT überein (z. B. Harvey et al., 1990). Lediglich für die Zahl der Auslassungsfehler deutete sich insofern ein Medikationseffekt an, als es einen tendenziellen Zusammenhang zwischen der Frontalhirnfunktion der Patienten zu Beginn der Behandlung und dem Einfluss der Medikation auf die Entwicklung der Fehlerdaten gab. Genauer zeigte sich ein Effekt der Medikation nur bei Patienten mit initial niedriger NGA (Mediangruppe 1), wobei typisch medizierte Patienten hier im Verlauf der Behandlung zunehmend mehr Auslassungsfehler aufwiesen, während die Zahl der Fehler in der Atypika-Gruppe über die Zeit zurückging.

4.3 Die NGA als Prädiktor der Therapie-Response unter typischen und atypischen Antipsychotika

In Übereinstimmung mit Hypothese 3a kam es im Verlauf des Untersuchungszeitraums zu einer signifikanten Symptomreduktion in der Gesamtgruppe der Patienten auf allen psychometrischen Skalen (vgl. Tab. 15). Darüber hinaus fand sich in Abhängigkeit von der Art der antipsychotischen Medikation (typisch vs. atypisch) und der Frontalhirnfunktion zu Beginn der Behandlung eine differenzielle Veränderung der Symptomatik über die Zeit: In Übereinstimmung mit Hypothese 3b und 3c zeigte sich, dass Patienten mit initial

schwacher Frontalhirnfunktion (niedrige NGA) hinsichtlich der Entwicklung ihrer psychotischen Symptomatik besonders gut von einer Therapie mit atypischen Antipsychotika profitierten, und zwar sowohl im Vergleich zu einer Behandlung mit typischen Antipsychotika als auch im Vergleich zu Patienten mit einer initial relativ starken Frontalhirnfunktion (hohe NGA; vgl. z. B. Abb. 21 und Abb. 23). Darüber hinaus fand sich ein gegenläufiger Effekt in der Gruppe von Patienten, die zum Zeitpunkt der Baseline-Messung relativ hohe Werte der NGA aufwiesen: Diese Patienten fielen durch einen besonders deutlichen Rückgang ihrer Symptomwerte unter einer Therapie mit konventionellen Antipsychotika auf, und zwar wiederum sowohl im Vergleich zu einer Behandlung mit atypischen Präparaten als auch im Vergleich zu Patienten mit initial schwacher Frontalhirnfunktion. Die NGA eignete sich im Rahmen von Regressionsanalysen darüber hinaus direkt als Prädiktor der Therapie-Response unter typischen und atypischen Antipsychotika: Dabei sagten innerhalb der Atypika-Gruppe niedrige Werte der NGA zum Zeitpunkt der Baseline-Messung einen besonders deutlichen Rückgang der Symptomatik voraus, während in der Gruppe typisch medizierter Patienten genau das Gegenteil der Fall war. Die genannten Zusammenhänge fanden sich für alle psychometrischen Skalen und Testwerte mit Ausnahme der HDRS und (was die Varianzanalyse betrifft) der Positivskala der PANSS (vgl. Tab. 15). Dies ist insofern interessant, als es sich hierbei um die beiden psychometrischen Maße handelt, die entweder nicht spezifisch für schizophrene Erkrankungen sind (Punktwert der HDRS) oder von allen Kategorien psychotischer Symptomatik am wenigsten mit dem PFC in Verbindung gebracht werden (Positivskala der PANSS).⁵⁹

Wie passen diese Ergebnisse nun zu den aus der Literatur bekannten Vorbefunden? Für kognitive Defizite – insbesondere im Bereich exekutiver Funktionen – konnte bereits in mehreren Studien ein Zusammenhang mit Prognose und Verlauf schizophrener Erkrankungen gezeigt werden (vgl. z. B. Green et al., 2004; Katz et al., 2007; Lysaker et al., 1995; Prouteau et al., 2005).

⁵⁹ Im Gegensatz zu Negativsymptomatik und kognitiven Funktionsstörungen scheint Positivsymptomatik vor allem mit einer subcortikalen Hyperaktivität des mesolimbischen Dopaminsystems zusammenzuhängen.

Dabei liegen bislang allerdings keine Untersuchungen zur entsprechenden Prognose in Abhängigkeit von unterschiedlichen antipsychotischen Behandlungsansätzen vor. In der Regel waren die Patienten im Rahmen dieser Studien stabil neuroleptisch mediziert, wobei die spezifische Art der antipsychotischen Medikation aber nicht kontrolliert und in den Analysen nicht berücksichtigt wurde. Die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten korrelierte in aller Regel positiv mit dem Behandlungsergebnis bzw. Langzeitverlauf der Erkrankung.

Obwohl hinsichtlich des prädiktiven Wertes neurokognitiver Störungen für den Langzeitverlauf der Erkrankung die Interpretation nahe liegt, dass diese sich deshalb negativ auswirken, weil sie das Wahrnehmen und Erleben von Stress bzw. den Umgang mit Copingstrategien beeinträchtigen, scheint diese Interpretation im Lichte der Ergebnisse der vorliegenden Studie unwahrscheinlich. Hier weist die gegenläufige Prädiktion der Therapie-Response in beiden Medikationsgruppen eher auf einen direkten neuro-pharmakologischen Effekt hin: Hypothesengemäß profitierten Patienten mit einem ausgeprägten präfrontalen Funktionsdefizit offenbar besonders von der Gruppe antipsychotischer Substanzen, die in diesem Bereich des Gehirns nachweislich einen Großteil ihrer pharmakologischen Wirkung entfaltet. Im Unterschied dazu zeigten Patienten, deren Frontalhirnfunktion weniger beeinträchtigt war, nicht nur keinen solchen Profit von atypischer Medikation, sondern sogar eine stärkere Besserung unter konventionellen Antipsychotika. Die vorliegenden Befunde widersprechen in jedem Fall der Schlussfolgerung o. g. kognitiver Ansätze, dass Hypofrontalität einen generellen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Vielmehr scheinen entsprechende Maße eine differenzielle Prädiktion der Therapie-Response in Abhängigkeit vom jeweiligen Behandlungsregime zu erlauben. Dabei ist allerdings auf der Grundlage der vorliegenden Befunde keine Aussage hinsichtlich des Langzeitverlaufs der Erkrankung möglich. Lediglich die Therapie-Response im Rahmen einer 6-wöchigen stationär-psychiatrischen Behandlung scheint sich in Abhängigkeit vom jeweiligen pharmakologischen Behandlungsprofil und der individuellen Frontalhirnfunktion in oben genannter Weise zu unterscheiden. Es ist aber durchaus denkbar, dass sich die im Rahmen kognitiver Ansätze gefundene generell negative Prognose bei ausgeprägten neuropsychologischen

Funktionsstörungen auch in der vorliegenden Untersuchung – im Rahmen des Langzeitverlaufs – für das Maß der NGA gezeigt hätte.

Im Unterschied zu den o. g. kognitions-orientierten Studien wurde im Zusammenhang mit hirnmorphologischen Aspekten schizophrener Erkrankungen der prädiktive Wert frontaler Auffälligkeiten bereits in Abhängigkeit von bestimmten Arten antipsychotischer Medikation untersucht. Bei einer insgesamt auffallend uneinheitlichen Befundlage widerspricht ein Teil der Studien klar den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung: Sowohl Friedman et al. (1991) als auch Honer et al. (1995) konnten zeigen, dass eine Erweiterung der präfrontalen kortikalen Sulci (als Zeichen präfrontaler Atrophie) einen negativen Prädiktor für das Ansprechen auf eine Behandlung mit dem atypischen Antipsychotikum Clozapin darstellt. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Befunde weisen ganz im Gegensatz dazu darauf hin, dass ausgeprägte präfrontale Funktionsdefizite mit einem besonders *guten* Ansprechen auf atypische Antipsychotika, u. a. auch Clozapin⁶⁰, einhergehen. Diese scheinbare Diskrepanz beider Ergebnisse lässt sich gut über den Unterschied zwischen strukturellen und funktionellen Frontalhirnmaßen erklären: Während *strukturelle* Defizite durch antipsychotische Medikation wahrscheinlich nicht reversibel sind, konnte in zahlreichen Untersuchungen bereits ein positiver Einfluss atypischer Antipsychotika auf *funktionelle* Aspekte des Frontalcortex nachgewiesen werden (s. o.). Daraus folgt, dass eine schwache Funktion des Frontalcortex zu Beginn der Therapie (aufgrund einer lokal beeinträchtigten Neurotransmission) viel „Raum für Verbesserungen“ durch atypische Medikation bietet, während strukturelle Defizite in diesem Bereich wahrscheinlich nicht mit einem entsprechenden Potential für positive Veränderungen einhergehen. Vielmehr gehen o. g. Autoren selbst davon aus, dass strukturelle Abnormitäten im Bereich des PFC die therapeutische Wirkung atypischer Antipsychotika deshalb einschränken, weil aufgrund von präfrontaler Atrophie die Verfügbarkeit von serotonergen Bindungsstellen in diesem Bereich des Gehirns so stark verringert ist, dass entsprechende Substanzen ihre

⁶⁰ Eine alleinige Behandlung mit Clozapin erfolgte bei fünf Patienten der Atypika-Gruppe; weitere acht Patienten wurden mit Clozapin in Kombination mit einem weiteren atypischen Antipsychotikum behandelt.

pharmakologische Wirkung nicht mehr hinreichend entfalten können (Friedman et al., 1991).⁶¹ Somit würden strukturelle Defizite im Bereich des PFC mit einer schlechten Wirkung atypischer Antipsychotika einhergehen, während funktionelle Defizite aufgrund einer gestörten präfrontalen Neurotransmission dem positiven Einfluss dieser Substanzklasse besonders zugänglich wären.

Zusammenfassend stimmen die Befunde der vorliegenden Untersuchung mit der Hypothese überein, dass Patienten mit ausgeprägten präfrontalen Funktionsstörungen besonders von einer Therapie mit atypischen Antipsychotika profitieren, während Patienten ohne ein solches Defizit eher auf eine Therapie mit konventionellen Antipsychotika ansprechen. Letzteres ist dabei wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass bei Patienten ohne auffällige Beeinträchtigungen im Bereich des PFC die primäre Pathophysiologie in einem anderen Bereich des Gehirns zu finden sein muss, möglicherweise im Bereich des mesolimbischen Dopaminsystems (vgl. Unterscheidung von Typ-I- und Typ-II-Schizophrenie, siehe 1.1.2). Da typische Antipsychotika ihre Wirkung bevorzugt in subcortikalen Arealen entfalten, scheint plausibel, warum sie gerade bei einer solchen Patientengruppe mit einer guten Therapie-Response einhergehen.

Abschließend ist zu diskutieren, warum die genannten Effekte atypischer Antipsychotika nicht ausschließlich für eng mit dem Frontalcortex assoziierte Funktionsbereiche (Neurokognition, Negativsymptomatik), sondern auch für globale Maße der Psychopathologie (z. B. den Gesamtpunktwert der BPRS oder die Skala globaler Symptomatik der PANSS) auftraten. Hier bieten erneut Friedman et al. (1991) einen möglichen Erklärungsansatz, indem sie spekulieren, dass Clozapin seine therapeutische Wirkung auf Positivsymptomatik über die Beeinflussung von Neuronen im PFC entfaltet, die zu den Basalganglien und limbischen Regionen projizieren und dort im Sinne einer negativen Rückkopplung den Dopamin-Stoffwechsel regulieren (vgl. auch Pycock, Carter & Kerwin, 1980; Pycock, Kerwin et al., 1980; Scatton, Worms, Lloyd & Bartholini, 1982). Somit wäre eine sekundär subcortikale Wirkung atypischer Antipsychotika (z. B. im Bereich des mesolimbischen Dopaminsystems) bei primärem Einfluss auf präfrontale Neurone

⁶¹ Atypische Antipsychotika wie z. B. Clozapin weisen ein starkes Bindungsverhalten im Bereich des Frontalcortex auf (Lundberg et al., 1989).

denkbar. Dies wiederum passt zu neueren Ansätzen zur Pathophysiologie schizophrener Erkrankungen, die von einem primär cortikalen Defizit ausgehen, das eine verringerte Aktivität im Bereich des PFC verursacht, welches wiederum zu einer geschwächten Feedback-Kontrolle über Neurone der VTA und somit einer pathologisch erhöhten subcortikalen Dopamintransmission führt (vgl. Nanitsos, Nguyen, St'astny & Balcar, 2005).

Für die Entwicklung der subjektiv erlebten Lebensqualität im Verlauf des Studienzeitraums konnten zum einen frühere Befunde zu einem positiven Effekt atypischer Antipsychotika repliziert werden (vgl. Hypothese 4: Burton, 2006; Karow & Naber, 2002; Mortimer & Al-Agib, 2007; Voruganti et al., 2000), zum anderen fielen hier deutliche Parallelen zur Entwicklung der generellen Psychopathologie auf: Es zeigte sich sowohl eine signifikante Verbesserung aller Lebensqualitätsmaße über die Zeit (vgl. Tab. 16) als auch ein gewisser Zusammenhang mit der Frontalhirnfunktion zu Beginn der Behandlung (z. B. fand sich für das Item *Lebenszufriedenheit* ein besonders günstiger Einfluss atypischer Antipsychotika in Mediengruppe 1; vgl. Abb. 27). Die zuletzt genannten Befunde könnten ein Hinweis darauf sein, dass sich die subjektiv erlebte Lebensqualität parallel zur psychotischen Symptomatik im Verlauf des Untersuchungszeitraums änderte. Ein Rückgang der akuten Symptomatik war dabei offenbar mit einer Verbesserung der wahrgenommenen Lebensqualität verbunden, wobei das Ausmaß der Veränderung beider Bereiche der Psychometrie signifikant miteinander korrelierte.⁶² Die plausibelste Erklärung für diesen Zusammenhang ist wohl, dass eine Besserung der akut-psychotischen Symptomatik sekundär die subjektiv erlebte Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst. Dabei scheinen

⁶² Es fanden sich signifikante Korrelationen zwischen den Veränderungswerten des Gesamtpunktwerts der BPRS und der PANSS und allen Lebensqualitätsmaßen ($-.43 < r < -.27$; $.001 < p < .05$). Bei Betrachtung der einzelnen Symptombereiche der PANSS fanden sich entsprechende Korrelationen nur für die Negativskala und die Skala globaler Symptomatik ($-.42 < r < -.31$; $.001 < p < .01$), während keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Veränderungen der Werte der Positivskala und Veränderungen der Lebensqualitätsmaße auftraten ($p > .17$). Zu den drei Messzeitpunkten fanden sich ebenfalls fast ohne Ausnahme signifikante negative Korrelationen zwischen den erhobenen Symptom-Scores und den drei Lebensqualitätsmaßen.

insbesondere negative und globale Symptome ins Gewicht zu fallen (vgl. Korrelationsbefunde, Fußnote 62), die häufig mit affektiven Symptomen (Angst, Schuldgefühle, Gespanntheit, Depression) sowie sozialen Beeinträchtigungen (z. B. passiv-apathische Isolation) einhergehen. Der positive Einfluss atypischer Antipsychotika auf entsprechende Maße könnte darüber hinaus darauf zurückzuführen sein, dass im Zuge der Behandlung weniger unangenehme Nebenwirkungen auftreten als bei einer Therapie mit konventionellen Präparaten.

4.4 Schlussfolgerungen, Kritikpunkte und Ausblick

Die Befunde der vorliegenden Untersuchung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis unterscheiden sich hinsichtlich des Ausmaßes präfrontaler Funktionsstörungen. Es scheint eine Subgruppe von Patienten zu geben, die ein primär-pathologisches Defizit in diesem Bereich des Gehirns aufweist, während bei anderen Patienten ein solches Defizit weniger stark ausgeprägt erscheint. Das Ausmaß der Hypofrontalität zu Beginn einer medikamentösen Behandlung korreliert dabei positiv mit der Therapie-Response unter atypischer antipsychotischer Medikation und negativ mit dem Ansprechen auf eine konventionelle antipsychotische Behandlung.
2. Atypische Antipsychotika zeichnen sich darüber hinaus durch einen generell positiven Einfluss auf neurokognitive Maße der Frontalhirnfunktion und auf die wahrgenommene Lebensqualität der Patienten aus.
3. Trotz ihres prädiktiven Wertes für eine Vorhersage der Therapie-Response unter typischen bzw. atypischen Antipsychotika weist die NGA selbst im Verlauf eines Behandlungszeitraums von sechs Wochen keine klaren systematischen Veränderungen auf. Insbesondere unterliegt sie (im Gegensatz zu den erhobenen neurokognitiven Maßen der Frontalhirnfunktion) keinem differenziellen Einfluss typischer und atypischer Antipsychotika, was auch

dazu führt, dass Korrelationen zwischen der NGA und neuropsychologischen Testwerten im Verlauf der Behandlung geringer werden. Die NGA scheint somit Ausdruck eines Systems zu sein, das eine Beurteilung der Frontalhirnfunktion der Patienten zu Beginn der Behandlung und eine Vorhersage entsprechender Medikationseffekte in diesem Bereich des Gehirns erlaubt, ohne dabei selbst solchen Behandlungseffekten direkt zugänglich zu sein. Obwohl sie also Aussagen über den funktionellen Zustand von Strukturen erlaubt, die offenbar dem Einfluss antipsychotischer Medikation unterliegen, zeigt sich kein entsprechender Effekt für die NGA selbst. Die NGA scheint somit entweder Ausdruck eines spezifischen Funktionsbereiches (z. B. Antwortinhibition) zu sein, der relativ konstant und unabhängig von der Art der antipsychotischen Medikation und der Ausprägung akut-psychotischer Symptomatik bestehen bleibt, oder sie spiegelt Aktivierung in bestimmten neuronalen Strukturen wider, die antipsychotischen Behandlungseffekten nicht gut zugänglich sind. Da die NGA aber v. a. mit einer erhöhten Aktivierung im Bereich des ACC in Verbindung gebracht wird und gerade diese Struktur den Behandlungseffekten atypischer Antipsychotika offenbar *gut* zugänglich ist (vgl. 1.2.3.3), scheint die zuerst genannte Alternative wahrscheinlicher. Möglicherweise handelt es sich bei der Funktion der Antwortinhibition tatsächlich um einen Bereich kognitiver Kontrolle, der bei schizophrenen Patienten im Sinne eines Kerndefizits beeinträchtigt ist und der als Vulnerabilitätsmarker der Erkrankung in erster Linie Trait-Charakteristika aufweist (vgl. 1.3.2.3 sowie 2.3.2). Problematisch wäre dann allerdings, dass die Zahl der Falschalarme – als *behaviorales* Maß inhibitorischer Kontrolle – in der vorliegenden Untersuchung *durchaus* dem Effekt antipsychotischer Medikation unterlag, wobei eine Atypika-Behandlung – wie in den a-priori-Hypothesen formuliert – mit einer Abnahme der Zahl der Falschalarme im Verlauf der Behandlung einherging. Nun ist die NGA ein Differenzmaß, in das sowohl die Topographie der Go- als auch der NoGo-P300 gleichermaßen eingeht. Sie spiegelt somit neben der Funktion der Antwortinhibition weitere kognitive Kontrollprozesse wider, die u. a. mit Prozessen motorischer Exekution assoziiert sind. Daher wäre denkbar, dass die komplexen Handlungssteuerungsprozesse, die die Ausprägung der NGA in ihrem

Zusammenspiel beeinflussen, bei schizophrenen Patienten im Sinne eines Traitmerkmals defizitär sind und sich im Gegensatz zu einfachen Inhibitionsmaßen durch antipsychotische Medikation nur schlecht modulieren lassen. Eine Diskrepanz zwischen dem Maß der NGA und der Funktion der Antwortinhibition zeigt sich auch darin, dass Patienten aus Mediangruppe 2 (hohe initiale Frontalhirnfunktion/NGA) insgesamt durch eine höhere Zahl an Falschalarmen auffielen als Patienten aus Mediangruppe 1. In jedem Fall scheint die Ausprägung der NGA zu Beginn einer antipsychotischen Behandlung Informationen zu enthalten, auf deren Basis eine signifikante Vorhersage des Ansprechens schizophrener Patienten auf eine Therapie mit typischen und atypischen Antipsychotika möglich ist.

Der Hauptkritikpunkt der durchgeführten Studie betrifft sicherlich die nicht-randomisierte Zuweisung der Patienten zu den beiden Medikationsgruppen. Da alle medikationsbezogenen Entscheidungen vom behandelnden Arzt gemäß den klinischen Erfordernissen getroffen wurden, ist nicht auszuschließen, dass bestimmte Patientenmerkmale bei der Auswahl der Antipsychotika-Kategorie von Bedeutung waren, die zu einem entsprechenden Unterschied zwischen beiden Medikationsgruppen bereits zu Beginn des Untersuchungszeitraums geführt haben könnten (Gefahr von selektionsbedingten a-priori-Unterschieden zwischen den Versuchsgruppen). Gegen diesen Kritikpunkt spricht allerdings die Tatsache, dass es für keine der erhobenen Variablen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt der Baseline-Messung gab. Insbesondere unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant hinsichtlich ihrer kognitiven Symptomatik, negativen Symptome, Depressionsscores oder der Ausprägung der akut-psychotischen Symptomatik. Auch hinsichtlich des globalen Funktionsniveaus waren keine Gruppenunterschiede zu Beginn der Behandlung erkennbar, ebenso wenig wie für allgemeine sozio-demographische (Alter, Geschlecht, Schulbildung) oder krankheitsbezogene Variablen (Dauer der Erkrankung, Anzahl stationär-psychiatrischer Aufenthalte in der Vergangenheit, Verteilung der DSM-IV Diagnosen in beiden Versuchsgruppen etc.; vgl. Tab. 2 und 3). Somit ist – zumindest was die im Rahmen dieser Untersuchung erfassten Variablen betrifft – trotz der fehlenden Randomisierungsprozedur von einer

hinreichend guten Vergleichbarkeit beider Medikationsgruppen auszugehen.

Kritisch anzumerken ist hingegen, dass sich hinsichtlich der Vergleichbarkeit der beiden *Mediengruppen* ein Unterschied andeutete, der die Verteilung der Berufsausbildungen betraf. In der Gruppe von Patienten mit schwacher Frontalhirnfunktion zu Beginn der Behandlung waren weniger Akademiker und mehr Lehrberufler vertreten als in der Gruppe von Patienten, die zu Beginn der Behandlung eine relativ starke Frontalhirnfunktion (im Sinne von hohen Werten der NGA) aufwiesen. Es ist somit nicht auszuschließen, dass Unterschiede im Bildungsstand der Patienten die Ergebnisse der Studie mit beeinflusst haben. Insbesondere wäre denkbar, dass die neurokognitiven Auffälligkeiten, die in Mediengruppe 1 vor allem zum Zeitpunkt der Baseline-Messung beobachtet wurden, teilweise durch eine entsprechende Konfundierung mit begründet waren. Andererseits ist ebenso denkbar, dass die Unterschiede zwischen beiden Mediengruppen hinsichtlich des Berufsausbildungs-Profiles als *Folge* der Unterschiede im Bereich der Frontalhirnfunktion auftraten. In diesem Fall sollten sie weniger als konfundierender Faktor und vielmehr als ein weiteres „Korrelat“ der Hypofrontalität betrachtet werden. Der genaue Zusammenhang zwischen den einzelnen Faktoren lässt sich auf der Basis der vorliegenden Daten allerdings nicht klären, so dass der beschriebene Gruppenunterschied bei der Interpretation der Daten zumindest nicht außer Acht gelassen werden sollte.

Ein weiterer Kritikpunkt, den die vorliegende Untersuchung mit vielen klinischen Studien teilt, betrifft die hohe Dropout-Rate der Patienten. Von ursprünglich 123 rekrutierten Versuchsteilnehmern konnten nur 76 Patienten letztendlich in die Analysen eingeschlossen werden. Die Gründe für einen Ausschluss aus dem Studienkollektiv waren vielfältig, wobei vor allem eine vorzeitige Entlassung der Patienten aus der Klinik, ein Wechsel der Antipsychotika-Kategorie im Verlauf des Studienzeitraums sowie ein Abbruch der Studienteilnahme durch den Patienten zu einem Ausschluss aus der Datenanalyse führte. Da nicht auszuschließen ist, dass bestimmte Patientenmerkmale systematisch in der Gruppe der Dropouts vertreten waren, könnte diese hohe Rate an Studienausfällen zu einer entsprechenden Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Allerdings ist anzumerken, dass sich die aus dem Studienkollektiv herausgefallenen Patienten recht gleichmäßig auf beide Medikations- und

Mediangruppen verteilen (vgl. 2.2.2), so dass zumindest davon auszugehen ist, dass alle Versuchsgruppen gleichermaßen von Studienausfällen und deren Folgen betroffen waren. Des Weiteren ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken, dass im Design der Untersuchung keine unbehandelte Kontrollgruppe vorgesehen war, so dass Übungseffekte⁶³ von Effekten der antipsychotischen Behandlung letztlich kaum zu trennen sind. Zwar wurden durch den Vergleich zweier *unterschiedlicher* Behandlungsstrategien konfundierende Faktoren, die allein durch die Wiederholungsmessung gegeben waren, weitestgehend kontrolliert, Varianzanteile der Daten, die durch die medikamentöse Behandlung *insgesamt* entstanden (d. h. unabhängig von spezifischen Effekten beider Medikationsklassen), sind aber vom Varianzanteil, der alleinig auf Übungseffekte zurückgeht, im vorliegenden Datensatz nicht zu differenzieren.

Eine weitere Einschränkung der Generalisierbarkeit der Befunde liegt in der Kürze des Studienzeitraums begründet. Wie bereits angedeutet sind auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lediglich Schlussfolgerungen über den Kurzzeit-Verlauf der Erkrankung möglich, während nicht abschätzbar ist wie beide Antipsychotika-Klassen den Therapie-Erfolg in Abhängigkeit von der Frontalhirnfunktion zu Beginn der Behandlung *langfristig* beeinflussen würden. Um differenziertere Aussagen zum Langzeitverlauf der Erkrankung in Abhängigkeit beider Variablen treffen zu können, wären weiterführende Studien vonnöten, die über einen längeren Untersuchungszeitraum hinweg Follow-up Messungen vornehmen. Außerdem sollte in zukünftigen Untersuchungen eine genauere Unterscheidung verschiedener Antipsychotika erfolgen, da die dichotome Unterteilung in Substanzen mit einem „typischem“ und einem „atypischem“ Wirkprofil pharmakologisch sicherlich recht „grob“ und ungenau ist. Gerade Antipsychotika der 2. Generation zeichnen sich durch sehr unterschiedliche Rezeptorwirkprofile aus, so dass hier eine differenziertere Betrachtung der Unterschiede zwischen einzelnen Substanzen von großem Interesse wäre.

⁶³ in Hinblick auf die neuropsychologischen Testungen sowie die Durchführung des CPT

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, dass die NGA – als neurophysiologisches Maß der Frontalhirnfunktion – ein geeigneter Prädiktor der Therapie-Response unter typischer und atypischer antipsychotischer Medikation ist. Obwohl sie als Marker für die *Wirkung* eines pharmakologischen Behandlungsansatzes weniger geeignet erscheint, könnte sie somit einen nützlichen Parameter im Rahmen der individuellen Entscheidungsfindung bei der Auswahl eines antipsychotischen Präparats darstellen. Da sie im Rahmen eines standardisierten Vorgehens schnell, kostengünstig und nebenwirkungsfrei bestimmbar ist, wäre sie im klinischen Alltag realistisch einsetzbar, um individualisierte Behandlungsmaßnahmen auf der Basis putativer pathophysiologischer Mechanismen zu begründen.

5 Literaturverzeichnis

- Abbruzzese, M., Ferri, S. & Scarone, S. (1997). The selective breakdown of frontal functions in patients with obsessive-compulsive disorder and in patients with schizophrenia: a double dissociation experimental finding. *Neuropsychologia*, *35*, 907-912.
- Abi-Dargham, A. (2004). Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*, *7 Suppl 1*, S1-5.
- Abi-Dargham, A. & Laruelle, M. (2005). Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry*, *20*, 15-27.
- Allman, J. M., Hakeem, A., Erwin, J. M., Nimchinsky, E. & Hof, P. (2001). The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann NY Acad Sci*, *935*, 107-117.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Flaum, M., Nopoulos, P., Watkins, G. L., Boles Ponto, L. L. & Hichwa, R. D. (1997). Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet*, *349*, 1730-1734.
- Andreasen, N. C., Rezaei, K., Alliger, R., Swayze, V. W., 2nd, Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G. & O'Leary, D. S. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry*, *49*, 943-958.
- Angrist, B. & Van Kammen, D. P. (1984). CNS stimulants as a tool in the study of schizophrenia. *Trends Neurosci*, *7*, 388-390.
- APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Arce, E., Leland, D. S., Miller, D. A., Simmons, A. N., Winternheimer, K. C. & Paulus, M. P. (2006). Individuals with schizophrenia present hypo- and hyperactivation during implicit cueing in an inhibitory task. *Neuroimage*, *32*, 704-713.
- Asarnow, R. F. & McCrimmon, D. J. (1978). Residual performance deficit in remitted schizophrénics: A marker of schizophrenia? *J Abnorm Psychol*, *87*, 597-608.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O. & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)*. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Assaf, M., Rivkin, P. R., Kuzu, C. H., Calhoun, V. D., Kraut, M. A., Groth, K. M., Yassa, M. A., Hart, J., Jr. & Pearlson, G. D. (2006). Abnormal object recall and anterior cingulate overactivation correlate with formal thought disorder in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *59*, 452-459.

- Badcock, J. C., Michie, P. T., Johnson, L. & Combrinck, J. (2002). Acts of control in schizophrenia: dissociating the components of inhibition. *Psychol Med*, *32*, 287-297.
- Barch, D. M., Braver, T. S., Akbudak, E., Conturo, T., Ollinger, J. & Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of response modality and processing domain. *Cereb Cortex*, *11*, 837-848.
- Barch, D. M., Carter, C. S., Braver, T. S., Sabb, F. W., MacDonald, A., 3rd, Noll, D. C. & Cohen, J. D. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *58*, 280-288.
- Bartlett, E. J., Brodie, J. D., Simkowitz, P., Dewey, S. L., Rusinek, H., Wolf, A. P., Fowler, J. S., Volkow, N. D., Smith, G., Wolkin, A. et al. (1994). Effects of haloperidol challenge on regional cerebral glucose utilization in normal human subjects. *Am J Psychiatry*, *151*, 681-686.
- Baumann, U. (1976). Methodische Untersuchungen zur Hamilton-Depression-Skala. *Arch Psychiat Nervenkr*, *222*, 359-375.
- Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Beckmann, H., Jakob, H. & Senitz, D. (2006). The development concept of "endogenous psychoses". *Dialogues Clin Neurosci*, *8*, 101-108.
- Bekker, E. M., Kenemans, J. L. & Verbaten, M. N. (2004). Electrophysiological correlates of attention, inhibition, sensitivity and bias in a continuous performance task. *Clin Neurophysiol*, *115*, 2001-2013.
- Bekker, E. M., Kenemans, J. L. & Verbaten, M. N. (2005). Source analysis of the N2 in a cued Go/NoGo task. *Brain Res Cogn Brain Res*, *22*, 221-231.
- Bench, C. J., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., Paulesu, E., Frackowiak, R. S. & Dolan, R. J. (1993). Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia*, *31*, 907-922.
- Berman, K. F., Zec, R. F. & Weinberger, D. R. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch Gen Psychiatry*, *43*, 126-135.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Volavka, J., Czobor, P., Hoptman, M., Sheitman, B., Lindenmayer, J. P., Citrome, L., McEvoy, J., Kunz, M., Chakos, M., Cooper, T. B., Horowitz, T. L. & Lieberman, J. A. (2002). Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, *159*, 1018-1028.
- Bilder, R. M., Wu, H., Chakos, M. H., Bogerts, B., Pollack, S., Aronowitz, J., Ashtari, M., Degreef, G., Kane, J. M. & Lieberman, J. A. (1994). Cerebral morphometry and clozapine treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, *55 Suppl B*, 53-56.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (1995). Allgemeine Physiologie der Großhirnrinde. In R. F. Schmidt (Ed.), *Neuro- und Sinnesphysiologie* (pp. 369-385). Berlin: Springer.
- Biver, F., Goldman, S., Luxen, A., Delvenne, V., De Maertelaer, V., De La Fuente, J., Mendlewicz, J. & Lotstra, F. (1995). Altered frontostriatal relationship in unmedicated schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, *61*, 161-171.
- Blasi, G., Goldberg, T. E., Weickert, T., Das, S., Kohn, P., Zolnick, B., Bertolino, A., Callicott, J. H., Weinberger, D. R. & Mattay, V. S. (2006). Brain regions

- underlying response inhibition and interference monitoring and suppression. *Eur J Neurosci*, *23*, 1658-1664.
- Bokura, H., Yamaguchi, S. & Kobayashi, S. (2001). Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clin Neurophysiol*, *112*, 2224-2232.
- Borison, R. L. (1996). The role of cognition in the risk--benefit and safety analysis of antipsychotic medication. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, *389*, 5-11.
- Bortz, J. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* (6. ed.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Braff, D. L. (1993). Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *19*, 233-259.
- Braus, D. F., Ende, G., Weber-Fahr, W., Demirakca, T. & Henn, F. A. (2001). Favorable effect on neuronal viability in the anterior cingulate gyrus due to long-term treatment with atypical antipsychotics: an MRSI study. *Pharmacopsychiatry*, *34*, 251-253.
- Braus, D. F., Ende, G., Weber-Fahr, W., Demirakca, T., Tost, H. & Henn, F. A. (2002). Functioning and neuronal viability of the anterior cingulate neurons following antipsychotic treatment: MR-spectroscopic imaging in chronic schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, *12*, 145-152.
- Braver, T. S., Barch, D. M., Gray, J. R., Molfese, D. L. & Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. *Cereb Cortex*, *11*, 825-836.
- Bruin, K. J. & Wijers, A. A. (2002). Inhibition, response mode, and stimulus probability: a comparative event-related potential study. *Clin Neurophysiol*, *113*, 1172-1182.
- Bruin, K. J., Wijers, A. A. & van Staveren, A. S. (2001). Response priming in a go/nogo task: do we have to explain the go/nogo N2 effect in terms of response activation instead of inhibition? *Clin Neurophysiol*, *112*, 1660-1671.
- Brunello, N., Masotto, C., Steardo, L., Markstein, R. & Racagni, G. (1995). New insights into the biology of schizophrenia through the mechanism of action of clozapine. *Neuropsychopharmacology*, *13*, 177-213.
- Buchanan, R. W., Strauss, M. E., Kirkpatrick, B., Holstein, C., Breier, A. & Carpenter, W. T., Jr. (1994). Neuropsychological impairments in deficit vs nondescribed forms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *51*, 804-811.
- Buchsbaum, M. S., Cappelletti, J., Ball, R., Hazlett, E., King, A. C., Johnson, J., Wu, J. & DeLisi, L. E. (1984). Positron emission tomographic image measurement in schizophrenia and affective disorders. *Ann Neurol*, *15 Suppl*, S157-165.
- Buchsbaum, M. S., Haier, R. J., Potkin, S. G., Nuechterlein, K., Bracha, H. S., Katz, M., Lohr, J., Wu, J., Lottenberg, S., Jerabek, P. A. et al. (1992). Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, *49*, 935-942.
- Buchsbaum, M. S. & Hazlett, E. A. (1998). Positron emission tomography studies of abnormal glucose metabolism in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *24*, 343-364.
- Buchsbaum, M. S., Ingvar, D. H., Kessler, R., Waters, R. N., Cappelletti, J., van Kammen, D. P., King, A. C., Johnson, J. L., Manning, R. G., Flynn, R. W., Mann, L. S., Bunney, W. E., Jr. & Sokoloff, L. (1982). Cerebral glucography

- with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *39*, 251-259.
- Bullmore, E., Brammer, M., Williams, S. C., Curtis, V., McGuire, P., Morris, R., Murray, R. & Sharma, T. (1999). Functional MR imaging of confounded hypofrontality. *Hum Brain Mapp*, *8*, 86-91.
- Burton, S. (2006). Symptom domains of schizophrenia: the role of atypical antipsychotic agents. *J Psychopharmacol*, *20*, 6-19.
- Bush, G., Luu, P. & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, *4*, 215-222.
- Bush, G., Vogt, B. A., Holmes, J., Dale, A. M., Greve, D., Jenike, M. A. & Rosen, B. R. (2002). Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*, 523-528.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, *12*, 1-47.
- Cannon, T. D., van Erp, T. G., Huttunen, M., Lonnqvist, J., Salonen, O., Valanne, L., Poutanen, V. P., Standertskjold-Nordenstam, C. G., Gur, R. E. & Yan, M. (1998). Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry*, *55*, 1084-1091.
- Carpenter, W. T., Jr., Heinrichs, D. W. & Wagman, A. M. (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*, *145*, 578-583.
- Carter, C. S., Botvinick, M. M. & Cohen, J. D. (1999). The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Rev Neurosci*, *10*, 49-57.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D. & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, *280*, 747-749.
- Carter, C. S., Macdonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D. & Cohen, J. D. (2000). Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *97*, 1944-1948.
- Carter, C. S., MacDonald, A. W., 3rd, Ross, L. L. & Stenger, V. A. (2001). Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry*, *158*, 1423-1428.
- Carter, C. S., Mintun, M., Nichols, T. & Cohen, J. D. (1997). Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [¹⁵O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry*, *154*, 1670-1675.
- Carter, C. S., Perlstein, W., Ganguli, R., Brar, J., Mintun, M. & Cohen, J. D. (1998). Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *155*, 1285-1287.
- Choi, J. S., Kang, D. H., Kim, J. J., Ha, T. H., Roh, K. S., Youn, T. & Kwon, J. S. (2005). Decreased caudal anterior cingulate gyrus volume and positive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res*, *139*, 239-247.
- Clementz, B. A., McDowell, J. E. & Zisook, S. (1994). Saccadic system functioning among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *J Abnorm Psychol*, *103*, 277-287.

- Cole, M. W. & Schneider, W. (2007). The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions. *Neuroimage*, *37*, 343-360.
- Cornblatt, B. A. & Keilp, J. G. (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*, *20*, 31-46.
- Cornblatt, B. A., Lenzenweger, M. F. & Erlenmeyer-Kimling, L. (1989). The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Res*, *29*, 65-85.
- Corrigan, P. W., Reinke, R. R., Landsberger, S. A., Charate, A. & Toombs, G. A. (2003). The effects of atypical antipsychotic medications on psychosocial outcomes. *Schizophr Res*, *63*, 97-101.
- Coyle, J. T. (1996). The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry*, *3*, 241-253.
- Creese, I., Burt, D. R. & Snyder, S. H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, *192*, 481-483.
- Crow, T. J. (1985). The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull*, *11*, 471-486.
- Csibra, G., Czigler, I. & Ambro, A. (1994). Effects of stimulus alternation, repetition and response requirements on event-related potentials to patterned visual stimuli. *Biol Psychol*, *37*, 115-132.
- Cuenod, C. A., Bookheimer, S. Y., Hertz-Pannier, L., Zeffiro, T. A., Theodore, W. H. & Le Bihan, D. (1995). Functional MRI during word generation, using conventional equipment: a potential tool for language localization in the clinical environment. *Neurology*, *45*, 1821-1827.
- Davidson, L. L. & Heinrichs, R. W. (2003). Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, *122*, 69-87.
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G. & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, *148*, 1474-1486.
- Dean, B. & Scarr, E. (2004). Antipsychotic drugs: evolving mechanisms of action with improved therapeutic benefits. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, *3*, 217-225.
- Desco, M., Gispert, J. D., Reig, S., Sanz, J., Pascau, J., Sarramea, F., Benito, C., Santos, A., Palomo, T. & Molina, V. (2003). Cerebral metabolic patterns in chronic and recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res*, *122*, 125-135.
- Deutch, A. Y., Moghaddam, B., Innis, R. B., Krystal, J. H., Aghajanian, G. K., Bunney, B. S. & Charney, D. S. (1991). Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs. Implications for novel therapeutic strategies for schizophrenia. *Schizophr Res*, *4*, 121-156.
- Devinsky, O., Morrell, M. J. & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, *118* (Pt 1), 279-306.
- Diaz-Mataix, L., Scorza, M. C., Bortolozzi, A., Toth, M., Celada, P. & Artigas, F. (2005). Involvement of 5-HT_{1A} receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. *J Neurosci*, *25*, 10831-10843.

- Dickins, D. W., Singh, K. D., Roberts, N., Burns, P., Downes, J. J., Jimmieson, P. & Bentall, R. P. (2001). An fMRI study of stimulus equivalence. *Neuroreport*, *12*, 405-411.
- Dolan, R. J., Fletcher, P., Frith, C. D., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. & Grasby, P. M. (1995). Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature*, *378*, 180-182.
- Duncan-Johnson, C. C. & Donchin, E. (1977). On quantifying surprise: the variation of event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiology*, *14*, 456-467.
- Duncan, G. E., Zorn, S. & Lieberman, J. A. (1999). Mechanisms of typical and atypical antipsychotic drug action in relation to dopamine and NMDA receptor hypofunction hypotheses of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, *4*, 418-428.
- Durston, S., Thomas, K. M., Worden, M. S., Yang, Y. & Casey, B. J. (2002). The effect of preceding context on inhibition: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, *16*, 449-453.
- Earle-Boyer, E. A., Serper, M. R., Davidson, M. & Harvey, P. D. (1991). Continuous performance tests in schizophrenic patients: stimulus and medication effects on performance. *Psychiatry Res*, *37*, 47-56.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Gscheidle, T., Weirich, M., Rawlings, R., Hyde, T. M., Bigelow, L. & Weinberger, D. R. (2001). Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *50*, 98-107.
- Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Pauli, P., Stoeber, G., Pfuhlmann, B. & Fallgatter, A. J. (2007). Improvement of prefrontal brain function in endogenous psychoses under atypical antipsychotic treatment. *Neuropsychopharmacology*, *32*, 1669-1677.
- Ehlis, A. C., Zielasek, J., Herrmann, M. J., Ringel, T., Jacob, C. & Fallgatter, A. J. (2005). Beneficial effect of atypical antipsychotics on prefrontal brain function in acute psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *255*, 299-307.
- Ehlis, A. C., Zielasek, J., Herrmann, M. J., Ringel, T., Jacob, C., Wagener, A. & Fallgatter, A. J. (2005). Evidence for unaltered brain electrical topography during prefrontal response control in cycloid psychoses. *Int J Psychophysiol*, *55*, 165-178.
- Eimer, M. (1993). Effects of attention and stimulus probability on ERPs in a Go/Nogo task. *Biol Psychol*, *35*, 123-138.
- Ende, G., Braus, D. F., Walter, S., Weber-Fahr, W., Soher, B., Maudsley, A. A. & Henn, F. A. (2000). Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia. *Schizophr Res*, *41*, 389-395.
- Erkwoh, R., Sabri, O., Willmes, K., Steinmeyer, E. M., Bull, U. & Sass, H. (1999). Active and remitted schizophrenia: psychopathological and regional cerebral blood flow findings. *Psychiatry Res*, *90*, 17-30.
- Everett, J., Lavoie, K., Gagnon, J. F. & Gosselin, N. (2001). Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *J Psychiatry Neurosci*, *26*, 123-130.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J. & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing

- in choice reaction tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *78*, 447-455.
- Falkenstein, M., Hoormann, J. & Hohnsbein, J. (1999). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychol (Amst)*, *101*, 267-291.
- Falkenstein, M., Koshlykova, N. A., Kiroj, V. N., Hoormann, J. & Hohnsbein, J. (1995). Late ERP components in visual and auditory Go/Nogo tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *96*, 36-43.
- Fallgatter, A. J. (2001). Electrophysiology of the prefrontal cortex in healthy controls and schizophrenic patients: a review. *J Neural Transm*, *108*, 679-694.
- Fallgatter, A. J., Aranda, D. R., Bartsch, A. J. & Herrmann, M. J. (2002). Long-term reliability of electrophysiologic response control parameters. *J Clin Neurophysiol*, *19*, 61-66.
- Fallgatter, A. J., Bartsch, A. J. & Herrmann, M. J. (2002). Electrophysiological measurements of anterior cingulate function. *J Neural Transm*, *109*, 977-988.
- Fallgatter, A. J., Bartsch, A. J., Strik, W. K., Mueller, T. J., Eisenack, S. S., Neuhauser, B., Aranda, D. & Herrmann, M. J. (2001). Test-retest reliability of electrophysiological parameters related to cognitive motor control. *Clin Neurophysiol*, *112*, 198-204.
- Fallgatter, A. J., Bartsch, A. J., Zielasek, J. & Herrmann, M. J. (2003). Brain electrical dysfunction of the anterior cingulate in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, *124*, 37-48.
- Fallgatter, A. J., Brandeis, D. & Strik, W. K. (1997). A robust assessment of the NoGo-anteriorisation of P300 microstates in a cued Continuous Performance Test. *Brain Topogr*, *9*, 295-302.
- Fallgatter, A. J., Eisenack, S. S., Neuhauser, B., Aranda, D., Scheuerpflug, P. & Herrmann, M. J. (2000). Stability of late event-related potentials: topographical descriptors of motor control compared with the P300 amplitude. *Brain Topogr*, *12*, 255-261.
- Fallgatter, A. J., Mueller, T. J. & Strik, W. K. (1999). Age-related changes in the brain electrical correlates of response control. *Clin Neurophysiol*, *110*, 833-838.
- Fallgatter, A. J. & Müller, T. J. (2001). Electrophysiological signs of reduced prefrontal response control in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, *107*, 19-28.
- Fallgatter, A. J. & Strik, W. K. (1999). The NoGo-anteriorization as a neurophysiological standard-index for cognitive response control. *Int J Psychophysiol*, *32*, 233-238.
- Faraone, S. V., Seidman, L. J., Kremen, W. S., Pepple, J. R., Lyons, M. J. & Tsuang, M. T. (1995). Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a diagnostic efficiency analysis. *J Abnorm Psychol*, *104*, 286-304.
- Faraone, S. V., Seidman, L. J., Kremen, W. S., Toomey, R., Pepple, J. R. & Tsuang, M. T. (2000). Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: the effect of genetic loading. *Biol Psychiatry*, *48*, 120-126.

- Farde, L., Nordström, A. L., Wiesel, F. A., Pauli, S., Halldin, C. & Sedvall, G. (1992). Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, *49*, 538-544.
- Farkas, T., Wolf, A. P., Jaeger, J., Brodie, J. D., Christman, D. R. & Fowler, J. S. (1984). Regional brain glucose metabolism in chronic schizophrenia. A positron emission transaxial tomographic study. *Arch Gen Psychiatry*, *41*, 293-300.
- Finkelstein, J. R., Cannon, T. D., Gur, R. E., Gur, R. C. & Moberg, P. (1997). Attentional dysfunctions in neuroleptic-naive and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings. *J Abnorm Psychol*, *106*, 203-212.
- Fleming, K., Goldberg, T. E., Binks, S., Randolph, C., Gold, J. M. & Weinberger, D. R. (1997). Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *41*, 43-49.
- Ford, J. M., Gray, M., Whitfield, S. L., Turken, A. U., Glover, G., Faustman, W. O. & Mathalon, D. H. (2004). Acquiring and inhibiting prepotent responses in schizophrenia: event-related brain potentials and functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, *61*, 119-129.
- Franke, P., Maier, W., Hardt, J. & Hain, C. (1993). Cognitive functioning and anhedonia in subjects at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *10*, 77-84.
- Franzen, M. D., Tishelman, A. C., Sharp, B. H. & Friedman, A. G. (1987). An investigation of the test-retest reliability of the Stroop Color-Word Test across two intervals. *Arch Clin Neuropsychol*, *2*, 265-272.
- Freeman, G. H. & Halton, J. H. (1951). Note on exact treatment of contingency, goodness of fit and other problems of significance. *Biometrika*, *38*, 141-149.
- Freitas, A. L., Azizian, A., Leung, H. C. & Squires, N. K. (2007). Resisting recently acted-on cues: compatibility of Go/NoGo responses to response history modulates (frontal P3) event-related potentials. *Psychophysiology*, *44*, 2-10.
- Friedman, D., Cornblatt, B., Vaughan, H., Jr. & Erlenmeyer-Kimling, L. (1986). Event-related potentials in children at risk for schizophrenia during two versions of the continuous performance test. *Psychiatry Res*, *18*, 161-177.
- Friedman, L., Knutson, L., Shurell, M. & Meltzer, H. Y. (1991). Prefrontal sulcal prominence is inversely related to response to clozapine in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *29*, 865-877.
- Fu, C. H., Suckling, J., Williams, S. C., Andrew, C. M., Vythelingum, G. N. & McGuire, P. K. (2005). Effects of psychotic state and task demand on prefrontal function in schizophrenia: an fMRI study of overt verbal fluency. *Am J Psychiatry*, *162*, 485-494.
- Gaillard, W. D., Hertz-Pannier, L., Mott, S. H., Barnett, A. S., LeBihan, D. & Theodore, W. H. (2000). Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology*, *54*, 180-185.
- 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. *Eur Neuropsychopharmacol*, *6 Suppl 2*, S13-20.

- Galton, F. (1886). Regression toward mediocrity in hereditary stature. *Journal of Anthropological Institute*, *15*, 246-263.
- Galyunker, II, Cai, J., Ongseng, F., Finestone, H., Dutta, E. & Serseni, D. (1998). Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med*, *39*, 608-612.
- Galyunker, II, Dutta, E., Vilkas, N., Ongseng, F., Finestone, H., Gallagher, R., Serseni, D. & Rosenthal, R. N. (2000). Hypofrontality and negative symptoms in patients with dementia of Alzheimer type. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, *13*, 53-59.
- Ganguli, R., Carter, C., Mintun, M., Brar, J., Becker, J., Sarma, R., Nichols, T. & Bennington, E. (1997). PET brain mapping study of auditory verbal supraspan memory versus visual fixation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *41*, 33-42.
- Garavan, H., Ross, T. J., Murphy, K., Roche, R. A. & Stein, E. A. (2002). Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction. *Neuroimage*, *17*, 1820-1829.
- Garavan, H., Ross, T. J. & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *96*, 8301-8306.
- Gehring, W. J., Goss, B., Coles, M. G. H., Meyer, D. E. & Donchin, E. (1993). A neural system for error detection and compensation. *Psychological Science*, *4*, 385-390.
- Gerez, M. & Tello, A. (1995). Selected quantitative EEG (QEEG) and event-related potential (ERP) variables as discriminators for positive and negative schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *38*, 34-49.
- Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E. & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, *25*, 60-69.
- Gogtay, N., Sporn, A., Clasen, L. S., Greenstein, D., Giedd, J. N., Lenane, M., Gochman, P. A., Zijdenbos, A. & Rapoport, J. L. (2003). Structural brain MRI abnormalities in healthy siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *160*, 569-571.
- Gold, J. M. (2004). Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res*, *72*, 21-28.
- Goldman-Rakic, P. S., Muly, E. C., 3rd & Williams, G. V. (2000). D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev*, *31*, 295-301.
- Gottesman, II, McGuffin, P. & Farmer, A. E. (1987). Clinical genetics as clues to the "real" genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time). *Schizophr Bull*, *13*, 23-47.
- Gratton, G. & Coles, M. G. H. (1989). Generalization and evaluation of eye-movement correction procedures. *J Psychophysiol*, *3*, 1-50.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, *153*, 321-330.
- Green, M. F. (2006). Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, *67 Suppl 9*, 3-8; discussion 36-42.

- Green, M. F., Kern, R. S. & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*, *72*, 41-51.
- Guich, S. M., Buchsbaum, M. S., Burgwald, L., Wu, J., Haier, R., Asarnow, R., Nuechterlein, K. & Potkin, S. (1989). Effect of attention on frontal distribution of delta activity and cerebral metabolic rate in schizophrenia. *Schizophr Res*, *2*, 439-448.
- Häger, F., Volz, H. P., Gaser, C., Mentzel, H. J., Kaiser, W. A. & Sauer, H. (1998). Challenging the anterior attentional system with a continuous performance task: a functional magnetic resonance imaging approach. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *248*, 161-170.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *23*, 56-62.
- Harrison, J. E., Buxton, P., Husain, M. & Wise, R. (2000). Short test of semantic and phonological fluency: normal performance, validity and test-retest reliability. *Br J Clin Psychol*, *39 (Pt 2)*, 181-191.
- Harrison, P. J. & Owen, M. J. (2003). Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*, *361*, 417-419.
- Harvey, P. D., Green, M. F., McGurk, S. R. & Meltzer, H. Y. (2003). Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)*, *169*, 404-411.
- Harvey, P. D. & Keefe, R. S. (2001). Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, *158*, 176-184.
- Harvey, P. D., Keefe, R. S., Moskowitz, J., Putnam, K. M., Mohs, R. C. & Davis, K. L. (1990). Attentional markers of vulnerability to schizophrenia: performance of medicated and unmedicated patients and normals. *Psychiatry Res*, *33*, 179-188.
- Harvey, P. D., Meltzer, H., Simpson, G. M., Potkin, S. G., Loebel, A., Siu, C. & Romano, S. J. (2004). Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res*, *66*, 101-113.
- Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Jeu, L. A., Nenadic, I., Fleischman, M. B., Shihabuddin, L., Haznedar, M. M. & Harvey, P. D. (2000). Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophr Res*, *43*, 33-46.
- Heckers, S., Goff, D., Schacter, D. L., Savage, C. R., Fischman, A. J., Alpert, N. M. & Rauch, S. L. (1999). Functional imaging of memory retrieval in deficit vs nondéficit schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *56*, 1117-1123.
- Henn, F. A. & Braus, D. F. (1999). Structural neuroimaging in schizophrenia. An integrative view of neuromorphology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *249 Suppl 4*, 48-56.
- Higashima, M., Kawasaki, Y., Urata, K., Sakai, N., Nagasawa, T., Koshino, Y., Sumiya, H., Tonami, N., Tsuji, S. & Matsuda, H. (2000). Regional cerebral blood flow in male schizophrenic patients performing an auditory discrimination task. *Schizophr Res*, *42*, 29-39.
- Hoffman, R. E., Buchsbaum, M. S., Escobar, M. D., Makuch, R. W., Nuechterlein, K. H. & Guich, S. M. (1991). EEG coherence of prefrontal areas in normal

- and schizophrenic males during perceptual activation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *3*, 169-175.
- Holroyd, C. B. & Coles, M. G. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev*, *109*, 679-709.
- Holroyd, C. B., Nieuwenhuis, S., Yeung, N. & Cohen, J. D. (2003). Errors in reward prediction are reflected in the event-related brain potential. *Neuroreport*, *14*, 2481-2484.
- Honer, W. G., Smith, G. N., Lapointe, J. S., MacEwan, G. W., Kopala, L. & Altman, S. (1995). Regional cortical anatomy and clozapine response in refractory schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *13*, 85-87.
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., Soni, W., Varatheesan, M., Williams, S. C. & Sharma, T. (1999). Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *96*, 13432-13437.
- Horacek, J., Bubenikova-Valesova, V., Kopecek, M., Palenicek, T., Dockery, C., Mohr, P. & Hoschl, C. (2006). Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*, *20*, 389-409.
- Horn, N. R., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J. F. & Woodruff, P. W. (2003). Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia*, *41*, 1959-1966.
- Ichikawa, J., Dai, J. & Meltzer, H. Y. (2001). DOI, a 5-HT_{2A/2C} receptor agonist, attenuates clozapine-induced cortical dopamine release. *Brain Res*, *907*, 151-155.
- Ichikawa, J., Dai, J., O'Laughlin, I. A., Fowler, W. L. & Meltzer, H. Y. (2002). Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacology*, *26*, 325-339.
- Ichikawa, J. & Meltzer, H. Y. (1999). Relationship between dopaminergic and serotonergic neuronal activity in the frontal cortex and the action of typical and atypical antipsychotic drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *249 Suppl 4*, 90-98.
- Ingvar, D. H. & Franzen, G. (1974). Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet*, *2*, 1484-1486.
- Jakab, R. L. & Goldman-Rakic, P. S. (1998). 5-Hydroxytryptamine_{2A} serotonin receptors in the primate cerebral cortex: possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*, 735-740.
- Jakob, H. & Beckmann, H. (1986). Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm*, *65*, 303-326.
- Jakob, H. & Beckmann, H. (1989). Gross and histological criteria for developmental disorders in brains of schizophrenics. *J R Soc Med*, *82*, 466-469.
- Jasper, H. (1958). Report of committee on methods of clinical exam in EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *10*, 370-375.
- Jodo, E. & Inoue, K. (1990). Effects of practice on the P300 in a Go/NoGo task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *76*, 249-257.

- Jodo, E. & Kayama, Y. (1992). Relation of a negative ERP component to response inhibition in a Go/No-go task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *82*, 477-482.
- Kaiser, S., Weiss, O., Hill, H., Markela-Lerenc, J., Kiefer, M. & Weisbrod, M. (2006). N2 event-related potential correlates of response inhibition in an auditory Go/Nogo task. *Int J Psychophysiol*, *61*, 279-282.
- Kandel, E. R. (1991). Disorders of thought: Schizophrenia. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of neural Science* (3. ed.). New York: Elsevier.
- Kapur, S. & Remington, G. (2001). Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med*, *52*, 503-517.
- Kapur, S., Remington, G., Jones, C., Wilson, A., DaSilva, J., Houle, S. & Zipursky, R. (1996). High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry*, *153*, 948-950.
- Kapur, S. & Seeman, P. (2000). Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci*, *25*, 161-166.
- Kapur, S. & Seeman, P. (2001). Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry*, *158*, 360-369.
- Kapur, S., Zipursky, R. B. & Remington, G. (1999). Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *156*, 286-293.
- Karlin, L., Martz, M. J. & Mordkoff, A. M. (1970). Motor performance and sensory-evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *28*, 307-313.
- Karow, A. & Naber, D. (2002). Subjective well-being and quality of life under atypical antipsychotic treatment. *Psychopharmacology (Berl)*, *162*, 3-10.
- Kasper, S., Tauscher, J., Kufferle, B., Barnas, C., Hesselmann, B., Asenbaum, S., Podreka, I. & Brucke, T. (1998). Sertindole and dopamine D2 receptor occupancy in comparison to risperidone, clozapine and haloperidol - a 123I-IBZM SPECT study. *Psychopharmacology (Berl)*, *136*, 367-373.
- Katz, N., Tadmor, I., Felzen, B. & Hartman-Maeir, A. (2007). The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) in schizophrenia and its relation to functional outcomes. *Neuropsychol Rehabil*, *17*, 192-205.
- Kawasaki, Y., Maeda, Y., Suzuki, M., Urata, K., Higashima, M., Kiba, K., Yamaguchi, N., Matsuda, H. & Hisada, K. (1993). SPECT analysis of regional cerebral blood flow changes in patients with schizophrenia during the Wisconsin Card Sorting Test. *Schizophr Res*, *10*, 109-116.
- Kay, S. R., Opler, L. A. & Fiszbein, A. (1992). *Positive and Negative Syndrome Scale Manual*. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems, Inc.
- Kay, S. R., Opler, L. A. & Lindenmayer, J. P. (1989). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry Suppl*, 59-67.
- Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M., Meltzer, H. Y., Green, M. F., Capuano, G., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Davis, C. E., Hsiao, J. K. & Lieberman, J. A. (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic

- medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, *64*, 633-647.
- Keefe, R. S., Silva, S. G., Perkins, D. O. & Lieberman, J. A. (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, *25*, 201-222.
- Kendler, K. S. & Diehl, S. R. (1993). The genetics of schizophrenia: A current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull*, *19*, 261-285.
- Kern, R. S., Green, M. F., Cornblatt, B. A., Owen, J. R., McQuade, R. D., Carson, W. H., Ali, M. & Marcus, R. (2006). The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)*, *187*, 312-320.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., 3rd, Johnson, M. K., Stenger, V. A., Aizenstein, H. & Carter, C. S. (2005). Decreased conflict- and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *162*, 1833-1839.
- Kety, S. S., Wender, P. H., Jacobsen, B., Ingraham, L. J., Jansson, L., Faber, B. & Kinney, D. K. (1994). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry*, *51*, 442-455.
- Kiefer, M., Marzinzik, F., Weisbrod, M., Scherg, M. & Spitzer, M. (1998). The time course of brain activations during response inhibition: evidence from event-related potentials in a go/no go task. *Neuroreport*, *9*, 765-770.
- Kiehl, K. A., Smith, A. M., Hare, R. D. & Liddle, P. F. (2000). An event-related potential investigation of response inhibition in schizophrenia and psychopathy. *Biol Psychiatry*, *48*, 210-221.
- Klemm, S., Schmidt, B., Knappe, S. & Blanz, B. (2006). Impaired working speed and executive functions as frontal lobe dysfunctions in young first-degree relatives of schizophrenic patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *15*, 400-408.
- Kopp, B., Mattler, U., Goertz, R. & Rist, F. (1996). N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *99*, 19-27.
- Krabbendam, L., Marcelis, M., Delespaul, P., Jolles, J. & van Os, J. (2001). Single or multiple familial cognitive risk factors in schizophrenia? *Am J Med Genet*, *105*, 183-188.
- Kuroki, T., Meltzer, H. Y. & Ichikawa, J. (1999). Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther*, *288*, 774-781.
- Kutas, M., McCarthy, G. & Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, *197*, 792-795.
- Lahti, A. C., Holcomb, H. H., Medoff, D. R., Weiler, M. A., Tamminga, C. A. & Carpenter, W. T., Jr. (2001). Abnormal patterns of regional cerebral blood flow in schizophrenia with primary negative symptoms during an effortful auditory recognition task. *Am J Psychiatry*, *158*, 1797-1808.
- Lahti, A. C., Holcomb, H. H., Weiler, M. A., Medoff, D. R., Frey, K. N., Hardin, M. & Tamminga, C. A. (2004). Clozapine but not haloperidol Re-establishes normal task-activated rCBF patterns in schizophrenia within the anterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology*, *29*, 171-178.

- Lauriello, J., Mathalon, D. H., Rosenbloom, M., Sullivan, E. V., Faustman, W. O., Ringo, D. L., Lim, K. O. & Pfefferbaum, A. (1998). Association between regional brain volumes and clozapine response in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *43*, 879-886.
- Laux, G., Dietmaier, O. & König, W. (2000). *Pharmakopsychiatrie* (3rd ed.). München: Urban & Fischer.
- Lavric, A., Pizzagalli, D. A. & Forstmeier, S. (2004). When 'go' and 'nogo' are equally frequent: ERP components and cortical tomography. *Eur J Neurosci*, *20*, 2483-2488.
- Lee, M. A., Thompson, P. A. & Meltzer, H. Y. (1994). Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, *55 Suppl B*, 82-87.
- Lehmann, D. (1987). Principles of spatial analysis. In A. Gevins & A. Remond (Eds.), *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 1: Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals* (pp. 309-354). Amsterdam: Elsevier.
- Lehmann, D. & Skrandies, W. (1980). Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *48*, 609-621.
- Lehmann, D. & Skrandies, W. (1984). Spatial analysis of evoked potentials in man - a review. *Prog Neurobiol*, *23*, 227-250.
- Liddle, P. F., Kiehl, K. A. & Smith, A. M. (2001). Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum Brain Mapp*, *12*, 100-109.
- Lieberman, J. A., Kane, J. M. & Alvir, J. (1987). Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, *91*, 415-433.
- Liston, C., Matalon, S., Hare, T. A., Davidson, M. C. & Casey, B. J. (2006). Anterior cingulate and posterior parietal cortices are sensitive to dissociable forms of conflict in a task-switching paradigm. *Neuron*, *50*, 643-653.
- Lundberg, T., Lindstrom, L. H., Hartvig, P., Eckernas, S. A., Ekblom, B., Lundqvist, H., Fath, K. J., Gullberg, P. & Langstrom, B. (1989). Striatal and frontal cortex binding of 11-C-labelled clozapine visualized by positron emission tomography (PET) in drug-free schizophrenics and healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, *99*, 8-12.
- Lutzenberger, W., Elbert, T., Rockstroh, B. & Birbaumer, N. (1985). *Das EEG*. Heidelberg: Springer.
- Lysaker, P. H., Bell, M. D. & Bioty, S. M. (1995). Cognitive deficits in schizophrenia. Prediction of symptom change for participants in work rehabilitation. *J Nerv Ment Dis*, *183*, 332-336.
- Ma, X., Wang, Q., Sham, P. C., Liu, X., Rabe-Hesketh, S., Sun, X., Hu, J., Meng, H., Chen, W., Chen, E. Y., Deng, W., Chan, R. C., Murray, R. M., Collier, D. A. & Li, T. (2007). Neurocognitive deficits in first-episode schizophrenic patients and their first-degree relatives. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *144*, 407-416.
- MacDonald, A. W., 3rd & Carter, C. S. (2003). Event-related FMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, *112*, 689-697.
- Maier, W., Franke, P., Hain, C., Kopp, B. & Rist, F. (1992). Neuropsychological indicators of the vulnerability to schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *16*, 703-715.

- Maier, W., Lichtermann, D., Rietschel, M., Held, T., Falkai, P., Wagner, M. & Schwab, S. (1999). [Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings]. *Nervenarzt*, *70*, 955-969.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res*, *60*, 285-298.
- Manoach, D. S., Press, D. Z., Thangaraj, V., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B. & Warach, S. (1999). Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry*, *45*, 1128-1137.
- Maß, R., Burmeister, J. & Krausz, M. (1997). Dimensionale Struktur der deutschen Version der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). *Nervenarzt*, *68*, 239-244.
- McCarley, R. W., Wible, C. G., Frumin, M., Hirayasu, Y., Levitt, J. J., Fischer, I. A. & Shenton, M. E. (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *45*, 1099-1119.
- McCarthy, G. & Donchin, E. (1981). A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, *211*, 77-80.
- Meltzer, H. Y., Matsubara, S. & Lee, J. C. (1989). The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull*, *25*, 390-392.
- Meltzer, H. Y. & McGurk, S. R. (1999). The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *25*, 233-255.
- Menon, V., Adleman, N. E., White, C. D., Glover, G. H. & Reiss, A. L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp*, *12*, 131-143.
- Menon, V., Anagnoson, R. T., Mathalon, D. H., Glover, G. H. & Pfefferbaum, A. (2001). Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Neuroimage*, *13*, 433-446.
- Meyer-Lindenberg, A., Miletich, R. S., Kohn, P. D., Esposito, G., Carson, R. E., Quarantelli, M., Weinberger, D. R. & Berman, K. F. (2002). Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci*, *5*, 267-271.
- Miller, D. D., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Watkins, G. L., Boles Ponto, L. L. & Hichwa, R. D. (2001). Comparison of the effects of risperidone and haloperidol on regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *49*, 704-715.
- Mitelman, S. A., Shihabuddin, L., Brickman, A. M., Hazlett, E. A. & Buchsbaum, M. S. (2005). Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia. *Schizophr Res*, *72*, 91-108.
- Moghaddam, B. & Bunney, B. S. (1990). Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem*, *54*, 1755-1760.
- Mohanty, A., Engels, A. S., Herrington, J. D., Heller, W., Ho, M. H., Banich, M. T., Webb, A. G., Warren, S. L. & Miller, G. A. (2007). Differential engagement

- of anterior cingulate cortex subdivisions for cognitive and emotional function. *Psychophysiology*, *44*, 343-351.
- Molina, V., Sanz, J., Reig, S., Martinez, R., Sarramea, F., Luque, R., Benito, C., Gispert, J. D., Pascau, J. & Desco, M. (2005). Hypofrontality in men with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*, *186*, 203-208.
- Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Moll, F. T., Bramati, I. E. & Andreiuolo, P. A. (2002). The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arq Neuropsiquiatr*, *60*, 900-905.
- Möller, H.-J., Laux, G. & Deister, A. (2001). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Möller, H. J. (2000). [New i.e. atypical neuroleptic agents for negative symptoms of schizophrenia: results and methodological problems of evaluation]. *Nervenarzt*, *71*, 345-353.
- Morey, R. A., Inan, S., Mitchell, T. V., Perkins, D. O., Lieberman, J. A. & Belger, A. (2005). Imaging frontostriatal function in ultra-high-risk, early, and chronic schizophrenia during executive processing. *Arch Gen Psychiatry*, *62*, 254-262.
- Mortimer, A. M. & Al-Agib, A. O. (2007). Quality of life in schizophrenia on conventional versus atypical antipsychotic medication: a comparative cross-sectional study. *Int J Soc Psychiatry*, *53*, 99-107.
- Morton, V. & Torgerson, D. J. (2005). Regression to the mean: treatment effect without the intervention. *J Eval Clin Pract*, *11*, 59-65.
- Nanitsos, E. K., Nguyen, K. T., St'astny, F. & Balcar, V. J. (2005). Glutamatergic hypothesis of schizophrenia: involvement of Na⁺/K⁺-dependent glutamate transport. *J Biomed Sci*, *12*, 975-984.
- Nativ, A., Lazarus, J. A., Nativ, J. & Joseph, J. (1992). Potentials associated with the initiation and inhibition of visually triggered finger movement in humans: the "no-go potential" in the go/no-go paradigm. *Int J Neurosci*, *66*, 107-118.
- Nieuwenhuis, S., Holroyd, C. B., Mol, N. & Coles, M. G. (2004). Reinforcement-related brain potentials from medial frontal cortex: origins and functional significance. *Neurosci Biobehav Rev*, *28*, 441-448.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W. & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *3*, 17-26.
- Nordström, A. L., Farde, L., Nyberg, S., Karlsson, P., Halldin, C. & Sedvall, G. (1995). D1, D2, and 5-HT₂ receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, *152*, 1444-1449.
- Nordström, A. L., Farde, L., Wiesel, F. A., Forslund, K., Pauli, S., Halldin, C. & Uppfeldt, G. (1993). Central D₂-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, *33*, 227-235.
- Norman, D. & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R. Davidson, G. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and Self Regulation: Advances in Research and Theory* (Vol. 4, pp. 1-18). New York, NY: Plenum.

- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., Ventura, J., Fogelson, D., Gitlin, M. & Mintz, J. (1991). Testing vulnerability models: Stability of potential vulnerability indicators across clinical state. In H. Hafner & W. F. Gattaz (Eds.), *Search for the causes of schizophrenia* (pp. 177-191). Heidelberg: Springer.
- Okubo, Y., Suhara, T., Sudo, Y. & Toru, M. (1997). Possible role of dopamine D1 receptors in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, *2*, 291-292.
- 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.
- Olbrich, H. M. (1989). Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP). In J. D. M. Stöhr, H. C. Diener, U. W. Buettnner (Ed.), *Evozierte Potentiale: SEP - VEP - AEP - EKP - MEP* (pp. 513-587). Berlin: Springer.
- Olbrich, H. M., Maes, H., Valerius, G., Langosch, J. M. & Feige, B. (2005). Event-related potential correlates selectively reflect cognitive dysfunction in schizophrenics. *J Neural Transm*, *112*, 283-295.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*, 97-113.
- Overall, J. E. & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rev*, *10*, 799-812.
- Parellada, E., Catafau, A. M., Bernardo, M., Lomena, F., Catarineu, S. & Gonzalez-Monclus, E. (1998). The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biol Psychiatry*, *44*, 787-790.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M. & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, *18*, 49-65.
- Pearlson, G. D. & Marsh, L. (1999). Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. *Biol Psychiatry*, *46*, 627-649.
- Pehek, E. A. & Yamamoto, B. K. (1994). Differential effects of locally administered clozapine and haloperidol on dopamine efflux in the rat prefrontal cortex and caudate-putamen. *J Neurochem*, *63*, 2118-2124.
- Penades, R., Boget, T., Lomena, F., Mateos, J. J., Catalan, R., Gasto, C. & Salamero, M. (2002). Could the hypofrontality pattern in schizophrenia be modified through neuropsychological rehabilitation? *Acta Psychiatr Scand*, *105*, 202-208.
- Pfefferbaum, A. & Ford, J. M. (1988). ERPs to stimuli requiring response production and inhibition: effects of age, probability and visual noise. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *71*, 55-63.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., Weller, B. J. & Kopell, B. S. (1985). ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *60*, 423-434.
- Picard, N. & Strick, P. L. (1996). Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex*, *6*, 342-353.
- Pickar, D. (1995). Prospects for pharmacotherapy of schizophrenia. *Lancet*, *345*, 557-562.
- Pilowsky, L. S., Busatto, G. F., Taylor, M., Costa, D. C., Sharma, T., Sigmundsson, T., Ell, P. J., Nohria, V. & Kerwin, R. W. (1996). Dopamine D2 receptor

- occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine--a ^{123}I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)*, *124*, 148-153.
- Posner, M. I. & Dehaene, S. (1994). Attentional networks. *Trends Neurosci*, *17*, 75-79.
- Posner, M. I., Petersen, S. E., Fox, P. T. & Raichle, M. E. (1988). Localization of cognitive operations in the human brain. *Science*, *240*, 1627-1631.
- Potkin, S. G., Fleming, K., Jin, Y. & Gulasekaram, B. (2001). Clozapine enhances neurocognition and clinical symptomatology more than standard neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol*, *21*, 479-483.
- Priebe, S., Gruyters, T., Heinze, M. & Hoffmann, C. (1995). Subjektive Evaluationskriterien in der psychiatrischen Versorgung - Ergebnungsmethoden für Forschung und Praxis. *Psychiatr Prax*, *22*, 140-144.
- Prouteau, A., Verdoux, H., Briand, C., Lesage, A., Lalonde, P., Nicole, L., Reinhartz, D. & Stip, E. (2005). Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in a rehabilitation program. *Schizophr Res*, *77*, 343-353.
- Purdon, S. E., Jones, B. D., Stip, E., Labelle, A., Addington, D., David, S. R., Breier, A. & Tollefson, G. D. (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. *Arch Gen Psychiatry*, *57*, 249-258.
- Purdon, S. E., Malla, A., Labelle, A. & Lit, W. (2001). Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci*, *26*, 137-149.
- Pycock, C. J., Carter, C. J. & Kerwin, R. W. (1980). Effect of 6-hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex on neurotransmitter systems in subcortical sites in the rat. *J Neurochem*, *34*, 91-99.
- Pycock, C. J., Kerwin, R. W. & Carter, C. J. (1980). Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature*, *286*, 74-76.
- Quintana, S. M. & Maxwell, S. E. (1994). A Monte Carlo comparison of seven ϵ -adjustment procedures in repeated measures designs with small sample sizes. *Journal of Statistics Education*, *19*, 57-71.
- Raichle, M. E., Fiez, J. A., Videen, T. O., MacLeod, A. M., Pardo, J. V., Fox, P. T. & Petersen, S. E. (1994). Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb Cortex*, *4*, 8-26.
- Ramsey, N. F., Koning, H. A., Welles, P., Cahn, W., van der Linden, J. A. & Kahn, R. S. (2002). Excessive recruitment of neural systems subserving logical reasoning in schizophrenia. *Brain*, *125*, 1793-1807.
- Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test. Manual for Administration and Scoring*. South Tucson, AZ: Reitan Neuropsychological Laboratory.
- Remington, G. (2003). Understanding antipsychotic "atypicality": a clinical and pharmacological moving target. *J Psychiatry Neurosci*, *28*, 275-284.
- Riehemann, S., Volz, H. P., Stutzer, P., Smesny, S., Gaser, C. & Sauer, H. (2001). Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test--a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *251*, 66-71.

- Riley, E. M., McGovern, D., Mockler, D., Doku, V. C., S, O. C., Fannon, D. G., Tennakoon, L., Santamaria, M., Soni, W., Morris, R. G. & Sharma, T. (2000). Neuropsychological functioning in first-episode psychosis--evidence of specific deficits. *Schizophr Res*, *43*, 47-55.
- Roberts, L. E., Rau, H., Lutzenberger, W. & Birbaumer, N. (1994). Mapping P300 waves onto inhibition: Go/No-Go discrimination. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *92*, 44-55.
- Rodriguez-Sanchez, J. M., Crespo-Facorro, B., Perez-Iglesias, R., Gonzalez-Blanch, C., Alvarez-Jimenez, M., Llorca, J. & Vazquez-Barquero, J. L. (2005). Prefrontal cognitive functions in stabilized first-episode patients with schizophrenia spectrum disorders: a dissociation between dorsolateral and orbitofrontal functioning. *Schizophr Res*, *77*, 279-288.
- Rollema, H., Lu, Y., Schmidt, A. W., Sprouse, J. S. & Zorn, S. H. (2000). 5-HT(1A) receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*, *48*, 229-237.
- Rösler, F. (1982). *Hirnelektrische Korrelate kognitiver Prozesse*. Berlin: Springer.
- Ross, R. G., Harris, J. G., Olincy, A., Radant, A., Adler, L. E. & Freedman, R. (1998). Familial transmission of two independent saccadic abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Res*, *30*, 59-70.
- Rosvold, H. E., Mirsky, A., Sarason, I., Bransome, E. D. & Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology* *20*, 343-350.
- Rubia, K., Russell, T., Bullmore, E. T., Soni, W., Brammer, M. J., Simmons, A., Taylor, E., Andrew, C., Giampietro, V. & Sharma, T. (2001). An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophr Res*, *52*, 47-55.
- Rubia, K., Russell, T., Overmeyer, S., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Sharma, T., Simmons, A., Williams, S. C., Giampietro, V., Andrew, C. M. & Taylor, E. (2001). Mapping motor inhibition: conjunctive brain activations across different versions of go/no-go and stop tasks. *Neuroimage*, *13*, 250-261.
- Ruff, C. C., Woodward, T. S., Laurens, K. R. & Liddle, P. F. (2001). The role of the anterior cingulate cortex in conflict processing: evidence from reverse stroop interference. *Neuroimage*, *14*, 1150-1158.
- Sabri, O., Erkwow, R., Schreckenberger, M., Owega, A., Sass, H. & Buell, U. (1997). Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet*, *349*, 1735-1739.
- Salisbury, D. F., Griggs, C. B., Shenton, M. E. & McCarley, R. W. (2004). The NoGo P300 'anteriorization' effect and response inhibition. *Clin Neurophysiol*, *115*, 1550-1558.
- Santos, J. F. & Montgomery, J. R. (1962). Stability of performance on the Color-Word Test. *Percept Mot Skills*, *15*, 397-398.
- Saperstein, A. M., Fuller, R. L., Avila, M. T., Adami, H., McMahon, R. P., Thaker, G. K. & Gold, J. M. (2006). Spatial working memory as a cognitive endophenotype of schizophrenia: assessing risk for pathophysiological dysfunction. *Schizophr Bull*, *32*, 498-506.
- Sarfati, Y. & Hardy-Bayle, M. C. (2002). Could cognitive vulnerability identify high-risk subjects for schizophrenia? *Am J Med Genet*, *114*, 893-897.

- Sawaguchi, T. & Goldman-Rakic, P. S. (1991). D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science*, *251*, 947-950.
- Scatton, B., Worms, P., Lloyd, K. G. & Bartholini, G. (1982). Cortical modulation of striatal function. *Brain Res*, *232*, 331-343.
- Schandry, R. (2006). *Biologische Psychologie* (2. ed.). Weinheim: Beltz Verlag.
- Schröder, J., Buchsbaum, M. S., Siegel, B. V., Geider, F. J., Lohr, J., Tang, C., Wu, J. & Potkin, S. G. (1996). Cerebral metabolic activity correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, *19*, 41-53.
- Seeman, P. (2002). Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*, *47*, 27-38.
- Seeman, P., Chau-Wong, M., Tedesco, J. & Wong, K. (1975). Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proc Natl Acad Sci USA*, *72*, 4376-4380.
- Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M. & Wong, K. (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, *261*, 717-719.
- Seeman, P. & Tallerico, T. (1998). Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry*, *3*, 123-134.
- Seeman, P. & Tallerico, T. (1999). Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry*, *156*, 876-884.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M. & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, *49*, 1-52.
- Siegel, B. V., Jr., Buchsbaum, M. S., Bunney, W. E., Jr., Gottschalk, L. A., Haier, R. J., Lohr, J. B., Lottenberg, S., Najafi, A., Nuechterlein, K. H., Potkin, S. G. et al. (1993). Cortical-striatal-thalamic circuits and brain glucose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, *150*, 1325-1336.
- Simpson, G. M. & Angus, J. W. (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, *212*, 11-19.
- Simson, R., Vaughan, H. G., Jr. & Ritter, W. (1977). The scalp topography of potentials in auditory and visual Go/NoGo tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *43*, 864-875.
- Smith, J. L., Johnstone, S. J. & Barry, R. J. (2007). Response priming in the Go/NoGo task: the N2 reflects neither inhibition nor conflict. *Clin Neurophysiol*, *118*, 343-355.
- Snitz, B. E., MacDonald, A., 3rd, Cohen, J. D., Cho, R. Y., Becker, T. & Carter, C. S. (2005). Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naive state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, *162*, 2322-2329.
- Snyder, S. H. (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry*, *133*, 197-202.
- Spence, S. A., Hirsch, S. R., Brooks, D. J. & Grasby, P. M. (1998). Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. Evidence from positron emission tomography for remission of 'hypofrontality' with recovery from acute schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *172*, 316-323.
- Stockmeier, C. A., DiCarlo, J. J., Zhang, Y., Thompson, P. & Meltzer, H. Y. (1993). Characterization of typical and atypical antipsychotic drugs based on in vivo

- occupancy of serotonin₂ and dopamine₂ receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, *266*, 1374-1384.
- Strauss, G. P., Allen, D. N., Jorgensen, M. L. & Cramer, S. L. (2005). Test-retest reliability of standard and emotional stroop tasks: an investigation of color-word and picture-word versions. *Assessment*, *12*, 330-337.
- Streiner, D. L. (2001). Regression toward the mean: its etiology, diagnosis, and treatment. *Can J Psychiatry*, *46*, 72-76.
- Strik, W. K., Fallgatter, A. J., Brandeis, D. & Pascual-Marqui, R. D. (1998). Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *108*, 406-413.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*, *18*, 643-662.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J. & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, *150*, 1187-1188.
- Swick, D. & Jovanovic, J. (2002). Anterior cingulate cortex and the Stroop task: neuropsychological evidence for topographic specificity. *Neuropsychologia*, *40*, 1240-1253.
- Szeszko, P. R., Bilder, R. M., Lencz, T., Ashtari, M., Goldman, R. S., Reiter, G., Wu, H. & Lieberman, J. A. (2000). Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, *43*, 97-108.
- Tamminga, C. A. (1998). Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit Rev Neurobiol*, *12*, 21-36.
- Tamminga, C. A., Buchanan, R. W. & Gold, J. M. (1998). The role of negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia outcome. *Int Clin Psychopharmacol*, *13 Suppl 3*, S21-26.
- Tamminga, C. A. & Holcomb, H. H. (2005). Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol Psychiatry*, *10*, 27-39.
- Tamminga, C. A., Thaker, G. K., Buchanan, R., Kirkpatrick, B., Alphas, L. D., Chase, T. N. & Carpenter, W. T. (1992). Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, *49*, 522-530.
- Taylor, S. F., Kornblum, S., Minoshima, S., Oliver, L. M. & Koeppe, R. A. (1994). Changes in medial cortical blood flow with a stimulus-response compatibility task. *Neuropsychologia*, *32*, 249-255.
- Teasdale, J. D., Howard, R. J., Cox, S. G., Ha, Y., Brammer, M. J., Williams, S. C. & Checkley, S. A. (1999). Functional MRI study of the cognitive generation of affect. *Am J Psychiatry*, *156*, 209-215.
- Tekok-Kilic, A., Shucard, J. L. & Shucard, D. W. (2001). Stimulus modality and Go/NoGo effects on P3 during parallel visual and auditory continuous performance tasks. *Psychophysiology*, *38*, 578-589.
- Turetsky, B. I., Cannon, T. D. & Gur, R. E. (2000). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: III. Deficits in unaffected siblings of schizophrenic probands. *Biol Psychiatry*, *47*, 380-390.
- Turetsky, B. I., Colbath, E. A. & Gur, R. E. (1998a). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: I. Physiological evidence for gender and

- subtype specific differences in regional pathology. *Biol Psychiatry*, *43*, 84-96.
- Turetsky, B. I., Colbath, E. A. & Gur, R. E. (1998b). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: II. Longitudinal stability and relationship to symptom change. *Biol Psychiatry*, *43*, 31-39.
- Vaiva, G., Cottencin, O., Llorca, P. M., Devos, P., Dupont, S., Mazas, O., Rasclé, C., Thomas, P., Steinling, M. & Goudemand, M. (2002). Regional cerebral blood flow in deficit/nondeficit types of schizophrenia according to SDS criteria. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *26*, 481-485.
- Vaiva, G., Thomas, P., Llorca, P. M., Dupont, S., Cottencin, O., Devos, P., Mazas, O., Rasclé, C., Steinling, M. & Goudemand, M. (2002). SPECT imaging, clinical features, and cognition before and after low doses of amisulpride in schizophrenic patients with the deficit syndrome. *Psychiatry Res*, *115*, 37-48.
- van Veen, V. & Carter, C. S. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiol Behav*, *77*, 477-482.
- Velligan, D. I., Newcomer, J., Pultz, J., Csernansky, J., Hoff, A. L., Mahurin, R. & Miller, A. L. (2002). Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophr Res*, *53*, 239-248.
- Velligan, D. I., Prihoda, T. J., Sui, D., Ritch, J. L., Maples, N. & Miller, A. L. (2003). The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings. *J Clin Psychiatry*, *64*, 524-531.
- Verleger, R., Paehge, T., Kolev, V., Yordanova, J. & Jaskowski, P. (2006). On the relation of movement-related potentials to the go/no-go effect on P3. *Biol Psychol*, *73*, 298-313.
- Vogt, B. A., Finch, D. M. & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex*, *2*, 435-443.
- Volz, H., Gaser, C., Hager, F., Rzanny, R., Mentzel, H. J., Kreitschmann-Andermahr, I., Kaiser, W. A. & Sauer, H. (1997). Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test--a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatry Res*, *75*, 145-157.
- Volz, H., Gaser, C., Hager, F., Rzanny, R., Ponisch, J., Mentzel, H., Kaiser, W. A. & Sauer, H. (1999). Decreased frontal activation in schizophrenics during stimulation with the continuous performance test--a functional magnetic resonance imaging study. *Eur Psychiatry*, *14*, 17-24.
- Voruganti, L., Cortese, L., Oyewumi, L., Cernovsky, Z., Zirul, S. & Awad, A. (2000). Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res*, *43*, 135-145.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *44*, 660-669.
- Weinberger, D. R. & Berman, K. F. (1996). Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *351*, 1495-1503.
- Weinberger, D. R., Berman, K. F. & Illowsky, B. P. (1988). Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new

- cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry*, *45*, 609-615.
- Weinberger, D. R. & Lipska, B. K. (1995). Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res*, *16*, 87-110.
- Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F. & Spitzer, M. (2000). Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biol Psychiatry*, *47*, 51-60.
- Weiser, M., Shneider-Beeri, M., Nakash, N., Brill, N., Bawnik, O., Reiss, S., Hocherman, S. & Davidson, M. (2000). Improvement in cognition associated with novel antipsychotic drugs: a direct drug effect or reduction of EPS? *Schizophr Res*, *46*, 81-89.
- Weissman, D. H., Gopalakrishnan, A., Hazlett, C. J. & Woldorff, M. G. (2005). Dorsal anterior cingulate cortex resolves conflict from distracting stimuli by boosting attention toward relevant events. *Cereb Cortex*, *15*, 229-237.
- Whalen, P. J., Bush, G., McNally, R. J., Wilhelm, S., McInerney, S. C., Jenike, M. A. & Rauch, S. L. (1998). The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biol Psychiatry*, *44*, 1219-1228.
- WHO. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1997). *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Woods, S. W. (2003). Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, *64*, 663-667.
- Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y. & Zald, D. H. (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, *8*, 457-472.
- Wykes, T., Reeder, C. & Corner, J. (2000). The prevalence and stability of an executive processing deficit, response inhibition, in people with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, *46*, 241-253.
- Yücel, M., Pantelis, C., Stuart, G. W., Wood, S. J., Maruff, P., Velakoulis, D., Pipingas, A., Crowe, S. F., Tochon-Danguy, H. J. & Egan, G. F. (2002). Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *159*, 251-254.
- Yudkin, P. L. & Stratton, I. M. (1996). How to deal with regression to the mean in intervention studies. *Lancet*, *347*, 241-243.
- Zhang, P. L., Santos, J. M., Newcomer, J., Pelfrey, B. A., Johnson, M. C. & de Erausquin, G. A. (2004). Impact of atypical antipsychotics on quality of life, self-report of symptom severity, and demand of services in chronically psychotic patients. *Schizophr Res*, *71*, 137-144.

6 Anhang

**Tabelle A-1 – Verteilung der Begleitmedikation in
beiden Antipsychotika-Gruppen**

Begleitmedikation	Typische AP	Atypische AP	Test-Statistik (<i>df</i> = 1)
Benzodiazepine	<i>n</i> =24	<i>n</i> =31	$\chi^2 = 1.11$ <i>p</i> = .29
Antidepressiva	<i>n</i> =14	<i>n</i> =17	$\chi^2 = 0.10$ <i>p</i> = .75
Antiepileptika	<i>n</i> =11	<i>n</i> =12	$\chi^2 = 0.003$ <i>p</i> = .96
Lithium	<i>n</i> =7	<i>n</i> =6	$\chi^2 = 0.26$ <i>p</i> = .61
Biperiden	<i>n</i> =7	<i>n</i> =8	$\chi^2 = 0.004$ <i>p</i> = .95

Anmerkungen. AP = Antipsychotika; df = Anzahl der Freiheitsgrade.

**Tabelle A-2 – Verteilung der Berufsgruppen in beiden
Medikationsgruppen**

Beruf	Typische Antipsychotika	Atypische Antipsychotika
Akademiker	<i>n</i> =9	<i>n</i> =9
Lehrberuf	<i>n</i> =20	<i>n</i> =26
Ungelernt	<i>n</i> =7	<i>n</i> =5

Tabelle A-3 – Weitere klinische und familien-anamnestische Charakteristika der Medikationsgruppen

	Typische AP	Atypische AP	Test-Statistik
Familie			
Positiv Sz	<i>n</i> =5	<i>n</i> =5	$\chi^2 = 0.03$ <i>df</i> = 1; <i>p</i> = .56 #
Positiv psych.	<i>n</i> =14	<i>n</i> =18	$\chi^2 = 0.29$ <i>df</i> = 1; <i>p</i> = .59
Auffällig			
EEG	<i>n</i> =6	<i>n</i> =11	$\chi^2 = 1.28$ <i>df</i> = 1; <i>p</i> = .26
CT/MRT	<i>n</i> =4	<i>n</i> =2	$\chi^2 = 0.97$ <i>df</i> = 1; <i>p</i> = .29 #

Anmerkungen. AP = Antipsychotika; Positiv Sz = positive Familiengeschichte für Schizophrenien; Positiv psych. = positive Familiengeschichte für andere psychiatrische Erkrankungen; df = Anzahl der Freiheitsgrade; # = Signifikanzniveau nach Fishers exaktem Test (1-seitig), da die erwartete Häufigkeit einzelner Zellen <5 war.

Tabelle A-4 – Verteilung der Berufsgruppen und der Begleitmedikation in den vier Versuchsgruppen

	Typische Antipsychotika		Atypische Antipsychotika		Test-Statistik/ Signifikanz
	NGA niedrig	NGA hoch	NGA niedrig	NGA hoch	
Beruf					
Akademiker	<i>n</i> =3	<i>n</i> =6	<i>n</i> =2	<i>n</i> =7	<i>p</i> = .18 ##
Lehrberuf	<i>n</i> =13	<i>n</i> =7	<i>n</i> =14	<i>n</i> =12	$\chi^2 = 5.31, df = 3; p = .15$
Ungelernt	<i>n</i> =2	<i>n</i> =5	<i>n</i> =4	<i>n</i> =1	<i>p</i> = .23 ##
Begleitmed.					
Benzodiazepine	<i>n</i> =12	<i>n</i> =12	<i>n</i> =15	<i>n</i> =16	<i>p</i> = .74 ##
Antidepressiva	<i>n</i> =7	<i>n</i> =7	<i>n</i> =8	<i>n</i> =9	$\chi^2 = 0.21, df = 3; p = .98$
Antiepileptika	<i>n</i> =7	<i>n</i> =4	<i>n</i> =7	<i>n</i> =5	$\chi^2 = 1.66, df = 3; p = .65$
Lithium	<i>n</i> =3	<i>n</i> =4	<i>n</i> =5	<i>n</i> =1	<i>p</i> = .31 ##
Biperiden	<i>n</i> =1	<i>n</i> =6	<i>n</i> =4	<i>n</i> =4	<i>p</i> = .22 ##

Anmerkungen. Begleitmed. = psychotrope Begleitmedikation; ## = Signifikanzniveau nach der Freeman-Halton Erweiterung des exakten Fisher-Tests für 2 x k – Kontingenztafeln (Freeman & Halton, 1951).

Tabelle A-5 – Weitere klinische und familien-anamnestische Charakteristika der vier Versuchsgruppen

	Typische Antipsychotika		Atypische Antipsychotika		Test-Statistik/ Signifikanz
	NGA niedrig	NGA hoch	NGA niedrig	NGA hoch	
Familie					
Positiv Sz	<i>n</i> =1	<i>n</i> =4	<i>n</i> =4	<i>n</i> =1	<i>p</i> = .27 ##
Positiv psych.	<i>n</i> =8	<i>n</i> =6	<i>n</i> =8	<i>n</i> =10	$\chi^2 = 1.16, df = 3;$ <i>p</i> = .76
Auffällig					
EEG	<i>n</i> =4	<i>n</i> =2	<i>n</i> =5	<i>n</i> =6	<i>p</i> = .56 ##
CT/MRT	<i>n</i> =2	<i>n</i> =2	<i>n</i> =0	<i>n</i> =2	<i>p</i> = .52 ##

Anmerkungen. Positiv Sz = positive Familiengeschichte für Schizophrenien; Positiv psych. = positive Familiengeschichte für andere psychiatrische Erkrankungen; ## = Signifikanzniveau nach der Freeman-Halton Erweiterung des exakten Fisher-Tests für 2 x k – Kontingenztafeln (Freeman & Halton, 1951).

Tabelle A-6 – Befunde zur Normalverteilung (EEG & Psychometrie; Kolmogorov-Smirnov-Z)

		Typische Antipsychotika						Atypische Antipsychotika					
		<u>Niedrige NGA</u>			<u>Hohe NGA</u>			<u>Niedrige NGA</u>			<u>Hohe NGA</u>		
		t1	t2	t3	t1	t2	t3	t1	t2	t3	t1	t2	t3
Centroid	Go	0.61	0.64	0.71	0.76	0.59	0.87	0.74	0.61	0.75	0.82	0.50	0.44
	NoGo	0.68	1.07	0.54	0.77	0.53	0.58	0.54	0.72	0.99	0.66	0.76	0.46
NGA		0.58	0.64	0.67	0.64	0.54	1.08	0.58	0.73	0.90	0.94	0.70	0.54
HDRS		0.81	0.74	0.64	0.85	1.04	1.24	1.12	0.87	1.09	0.98	0.93	0.98
BPRS		0.61	0.49	0.59	0.96	1.08	1.46	1.31	1.18	0.61	0.62	0.80	0.94
PANSS	Positiv	0.49	0.73	0.73	0.65	0.73	1.49	0.65	0.78	1.10	0.90	0.71	0.85
	Negativ	0.63	0.69	0.50	0.99	1.24	1.26	1.29	1.18	1.11	0.77	1.26	1.20
	Global	0.73	0.66	1.15	1.31	1.12	1.45	1.18	1.11	0.86	0.72	0.89	0.87
	Gesamt	0.88	0.51	0.64	1.02	0.97	1.24	1.20	1.25	0.90	0.70	0.92	1.03
EPS		1.27	1.19	0.93	1.06	1.03	0.83	1.31	1.50	1.48	2.15	2.09	1.82
BeLP	Item <i>Lebenszufriedenheit</i>	1.14	0.77	0.92	0.86	0.64	0.94	1.22	0.99	0.73	1.15	1.07	1.38
	Item <i>Seel. Gesundheit</i>	0.85	1.06	0.85	0.61	0.76	0.85	0.90	1.25	1.19	0.69	0.86	1.17
	Gesamt-Quotient	0.61	0.72	0.88	0.53	0.71	0.65	0.41	0.41	0.49	0.56	0.54	0.63

Anmerkungen. Fett gedruckte Werte markieren eine signifikante Kolmogorov-Smirnov Teststatistik ($p < .1$).

Tabelle A-7 – Befunde zur Normalverteilung (Neuropsychologie; Kolmogorov-Smirnov-Z)

		Typische Antipsychotika						Atypische Antipsychotika					
		<u>Niedrige NGA</u>			<u>Hohe NGA</u>			<u>Niedrige NGA</u>			<u>Hohe NGA</u>		
		t1	t2	t3	t1	t2	t3	t1	t2	t3	t1	t2	t3
VFT	Buchstaben	0.69	0.49	0.76	0.60	0.51	0.50	0.71	0.75	0.73	0.57	0.52	0.58
	Kategorien	0.54	0.60	0.82	0.78	0.35	0.65	0.61	0.79	0.80	0.47	0.57	0.45
TMT	Teil A	1.02	0.72	0.80	1.06	0.70	0.79	0.96	0.66	0.90	0.81	0.76	0.87
	Teil B	0.70	1.10	1.20	1.16	1.13	0.67	1.19	1.23	1.15	0.75	0.69	0.66
	Quotient	0.60	1.00	0.93	1.41	1.14	1.13	0.58	1.07	0.54	0.78	0.92	1.00
Stroop	Wörter	0.75	0.71	0.58	0.54	0.47	0.40	1.06	0.85	0.80	0.59	0.71	1.09
	Farbstriche	1.06	0.65	0.58	0.68	0.65	0.58	1.10	1.13	0.72	0.70	0.58	0.68
	Interferenz	0.85	0.76	1.03	1.08	0.94	0.45	0.44	0.53	0.63	0.63	0.74	0.83
	Fehler	0.93	1.13	0.48	1.36	1.52	0.69	1.32	1.14	2.13	1.06	1.64	2.08
	Differenz (a)	0.71	0.80	0.78	0.65	0.66	0.43	0.62	0.46	0.61	0.82	0.70	0.85
	Differenz (b)	0.93	0.90	0.76	1.17	1.30	0.52	0.79	0.54	0.47	0.64	0.93	0.75
CPT	Reaktionszeit	0.40	0.54	0.80	0.53	0.67	0.50	0.79	0.67	0.42	0.88	0.86	0.80
	Auslassungsfehler	1.07	0.73	0.63	1.20	1.09	1.07	0.95	0.83	1.08	1.19	1.04	1.04
	Falschalarme	1.56	1.29	1.44	1.19	1.74	1.56	1.15	1.34	1.32	1.45	1.47	1.34
	Falschalarme (NoGo)	2.28	2.19	2.28	2.07	1.83	1.68	2.33	2.41	2.36	1.50	2.41	2.36

Anmerkungen. Fett gedruckte Werte markieren eine signifikante Kolmogorov-Smirnov Teststatistik ($p < .1$).

Tabelle A-8 – ANOVA-Ergebnisse für die Gesamtanzahl der Falschalarme sowie Falschalarme in der NoGo-Bedingung des CPT

		Gesamtanzahl Falschalarme	Falschalarme nach NoGo
Haupteffekte	„Medikation“	$F_{1,72} = 0.16$ $p = .69$	$F_{1,72} = 0.04$ $p = .84$
	„Hypofrontalität“	$F_{1,72} = 5.07$ $p < .05$	$F_{1,72} = 3.77$ $p = .06$
	„Messzeitpunkt“	$F_{2,119} = 3.07$ $p = .06$	$F_{2,143} = 1.55$ $p = .22$
Interaktionen	„Med. x HF“	$F_{1,72} = 0.16$ $p = .70$	$F_{1,72} = .03$ $p = .88$
	„Med. x Zeit“	$F_{2,119} = 4.38$ $p < .05$	$F_{2,143} = 4.11$ $p < .05$
	„HF x Zeit“	$F_{2,119} = 2.46$ $p = .10$	$F_{2,143} = 2.25$ $p = .11$
	„Med. x HF x Zeit“	$F_{2,119} = 2.08$ $p = .14$	$F_{2,143} = 1.88$ $p = .16$

Anmerkungen. „Med.“ = Medikation; „HF“ = Hypofrontalität; „Zeit“ = Messzeitpunkt (t1, t2, t3). Fett gedruckt: Signifikante Ergebnisse bzw. statistische Trends auf Bonferroni-korrigiertem Signifikanzniveau $p < .025$ bzw. $.05$; vgl. Methodenteil.

Tabelle A-9 – ANOVA-Ergebnisse für die Anzahl genannter Wörter in beiden Versionen des VFT

		Buchstaben- Version	Kategorien- Version
Haupteffekte	„Medikation“	$F_{1,72} = 0.73$ $p = .40$	$F_{1,72} = 0.11$ $p = .74$
	„Hypofrontalität“	$F_{1,72} = 7.77$ $p < .0166$	$F_{1,72} = 10.94$ $p < .001$
	„Messzeitpunkt“	$F_{2,144} = 7.57$ $p < .001$	$F_{2,144} = 2.28$ $p = .11$
Interaktionen	„Med. x HF“	$F_{1,72} = 3.598$ $p = .06$	$F_{1,72} = 2.86$ $p = .095$
	„Med. x Zeit“	$F_{2,144} = 28.88$ $p < .001$	$F_{2,144} = 17.67$ $p < .001$
	„HF x Zeit“	$F_{2,144} = 8.65$ $p < .001$	$F_{2,144} = 9.48$ $p < .001$
	„Med. x HF x Zeit“	$F_{2,144} = 2.84$ $p = .06$	$F_{2,144} = 2.26$ $p = .11$

Anmerkungen. „Med.“ = Medikation; „HF“ = Hypofrontalität; „Zeit“ = Messzeitpunkt (t1, t2, t3). Fett gedruckt: Signifikante Ergebnisse bzw. statistische Trends auf Bonferroni-korrigiertem Signifikanzniveau $p < .0083$ bzw. $.0166$; vgl. Methodenteil.

Tabelle A-10 – ANOVA-Ergebnisse für den TMT-Quotienten

		Test-Statistik
Haupteffekte	„Medikation“	$F_{1,72} = 2.17$ $p = .15$
	„Hypofrontalität“	$F_{1,72} = 0.20$ $p = .66$
	„Messzeitpunkt“	$F_{2,144} = 0.66$ $p = .52$
Interaktionen	„Med. x HF“	$F_{1,72} = 0.02$ $p = .88$
	„Med. x Zeit“	$F_{2,144} = 9.34$ $p < .001$
	„HF x Zeit“	$F_{2,144} = 4.23$ $p < .0166$
	„Med. x HF x Zeit“	$F_{2,144} = 1.35$ $p = .26$

Anmerkungen. „Med.“ = Medikation; „HF“ = Hypofrontalität; „Zeit“ = Messzeitpunkt (t1, t2, t3). Fett gedruckt: Signifikante Ergebnisse bzw. statistische Trends auf Bonferroni-korrigiertem Signifikanzniveau $p < .0083$ bzw. $.0166$; vgl. Methodenteil.

Tabelle A-11 – ANOVA-Ergebnisse für die normalisierten Stroop-Interferenzmaße

		Differenz- maß (a)	Differenz- maß (b)
Haupteffekte	„Medikation“	$F_{1,72} = 2.32$ $p = .13$	$F_{1,72} = 1.27$ $p = .26$
	„Hypofrontalität“	$F_{1,72} = 4.54$ $p = .04$	$F_{1,72} = 3.52$ $p < .065$
	„Messzeitpunkt“	$F_{2,120} = 2.25$ $p = .12$	$F_{2,129} = 1.65$ $p = .20$
Interaktionen	„Med. x HF“	$F_{1,72} = 2.95$ $p = .09$	$F_{1,72} = 2.66$ $p = .11$
	„Med. x Zeit“	$F_{2,120} = 36.81$ $p < .001$	$F_{2,129} = 35.31$ $p < .001$
	„HF x Zeit“	$F_{2,120} = 6.24$ $p < .0083$	$F_{2,129} = 4.25$ $p = .02$
	„Med. x HF x Zeit“	$F_{2,120} = 5.05$ $p < .0166$	$F_{2,129} = 5.90$ $p = .0083$

Anmerkungen. „Med.“ = Medikation; „HF“ = Hypofrontalität; „Zeit“ = Messzeitpunkt (t1, t2, t3). Fett gedruckt: Signifikante Ergebnisse bzw. statistische Trends auf Bonferroni-korrigiertem Signifikanzniveau $p < .0083$ bzw. $.0166$; vgl. Methodenteil.

Tabelle A-12 – ANOVA-Ergebnisse für den Gesamtpunktwert der BPRS und HDRS

		BPRS	HDRS
Haupteffekte	„Medikation“	$F_{1,72} = 0.05$ $p = .82$	$F_{1,72} = 2.45$ $p = .12$
	„Hypofrontalität“	$F_{1,72} = 0.000$ $p = .98$	$F_{1,72} = 1.55$ $p = .22$
	„Messzeitpunkt“	$F_{2,117} = 114.72$ $p = .001$	$F_{2,114} = 77.71$ $p < .001$
Interaktionen	„Med. x HF“	$F_{1,72} = 0.36$ $p = .55$	$F_{1,72} = 1.55$ $p = .22$
	„Med. x Zeit“	$F_{2,117} = 1.01$ $p = .35$	$F_{2,114} = 2.20$ $p = .13$
	„HF x Zeit“	$F_{2,117} = 0.26$ $p = .72$	$F_{2,114} = 0.31$ $p = .68$
	„Med. x HF x Zeit“	$F_{2,117} = 14.86$ $p < .001$	$F_{2,114} = 0.67$ $p = .48$

Anmerkungen. „Med.“ = Medikation; „HF“ = Hypofrontalität; „Zeit“ = Messzeitpunkt (t1, t2, t3). Fett gedruckt: Signifikante Ergebnisse bzw. statistische Trends auf Bonferroni-korrigiertem Signifikanzniveau $p < .0083$ bzw. $.0166$; vgl. Methodenteil.

Tabelle A-13 – ANOVA-Ergebnisse für den BeLP-Quotienten sowie das Item *Lebenszufriedenheit*

		BeLP-Quotient	Item <i>Lebenszufr.</i>
Haupteffekte	„Medikation“	$F_{1,72} = 2.06$ $p = .16$	$F_{1,72} = 2.31$ $p = .13$
	„Hypofrontalität“	$F_{1,72} = 2.53$ $p = .12$	$F_{1,72} = 0.02$ $p = .88$
	„Messzeitpunkt“	$F_{2,115} = 17.67$ $p < .001$	$F_{2,122} = 14.56$ $p < .001$
Interaktionen	„Med. x HF“	$F_{1,72} = 2.91$ $p = .09$	$F_{1,72} = 2.54$ $p = .12$
	„Med. x Zeit“	$F_{2,115} = 15.98$ $p < .001$	$F_{2,122} = 13.00$ $p < .001$
	„HF x Zeit“	$F_{2,115} = 2.09$ $p = .14$	$F_{2,122} = 1.69$ $p = .19$
	„Med. x HF x Zeit“	$F_{2,115} = 0.73$ $p = .46$	$F_{2,122} = 5.21$ $p < .0167$

Anmerkungen. „Med.“ = Medikation; „HF“ = Hypofrontalität; „Zeit“ = Messzeitpunkt (t_1 , t_2 , t_3); *Item Lebenszufr.* = Lebenszufriedenheits-Item des BeLP. *Fett gedruckt:* Signifikante Ergebnisse bzw. statistische Trends auf Bonferroni-korrigiertem Signifikanzniveau $p < .0167$ bzw. $p < .0334$; vgl. Methodenteil.

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Prof. Dr. Paul Pauli, der mir die Möglichkeit zur Promotion am Lehrstuhl für Psychologie I in Würzburg gegeben hat.

Ich danke Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter für die kontinuierliche und engagierte Betreuung und Unterstützung der vergangenen Jahre, sowie für viele theoretische und praktische Anregungen und Hilfestellungen bei der Versuchsdurchführung und der Fertigstellung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt ferner Inge Gröbner und Barbara Neuhauser, die mich geduldig in die Labortätigkeiten eingewiesen haben und mir bei der Datenerhebung und –verwaltung tatkräftig zur Seite standen. Ich danke allen Ärzten des Psychiatrischen Universitätsklinikums, die mich bei der Rekrutierung der Patienten unterstützt haben.

Dr. Martin Herrmann danke ich für seine Beteiligung an der Konzeption dieser Studie und für den regen wissenschaftlichen Austausch der vergangenen Jahre. Mit seiner fachlichen Kompetenz und Diskussionsbereitschaft war er wesentlich am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Kollegen und Freunden bedanken, die auf die ein oder andere Weise an diesem Projekt beteiligt waren und mich bei der Durchführung der Studie und dem Schreiben der Arbeit unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt: Melany Richter, für ihren fachlichen und freundschaftlichen Beistand und den gelegentlichen Akt praktischer Lebenshilfe; Michael Plichta, ohne dessen statistische Eingebungen viele Seiten noch zu füllen wären; Julia Langer, deren geduldige und zeitnahe Korrekturen die Abgabe dieser Arbeit erst möglich gemacht haben; Wolfgang Zeller, der mich in die Geheimnisse der Trigonometrie eingeweiht hat; Thomas Dresler, für seine bereitwillige und zuverlässige Unterstützung bei der Überarbeitung des Manuskripts; Tim Hahn, für anregende Kommentare, Diskussionen und Videospiele; sowie Thomas Wulsch, für seinen moralischen Beistand und sprachliche Verbesserungsvorschläge.

Mein besonderer Dank gilt ferner Dr. Tobias Renner, der durch seine Zuneigung und Unterstützung der vergangenen Jahre großen Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit hat. Ich danke außerdem Dr. Annika Wagener für fortwährenden moralischen Beistand und ihre Freundschaft; und für den besten Tag der Woche...

Außerdem gilt mein besonderer Dank meinen lieben Freunden Kerstin und Torsten, deren bedingungslose Unterstützung und Zuneigung Grundlage der Bewältigung zahlreicher Krisen war; ohne euch gäbe es diese Arbeit nicht. Ich danke Sabine für ihre Freundschaft.

Schließlich danke ich meiner Familie für ihren Rückhalt und ihre Liebe. Ohne eure fortwährende Unterstützung wäre ein Abschluss dieser Arbeit ebenfalls nicht möglich gewesen...

Lebenslauf

Persönliche Daten

Adresse	Ann-Christine Ehlis Ernst-Reuter-Straße 11 97080 Würzburg
E-Mail Adresse	Ehlis_A@klinik.uni-wuerzburg.de
Geburtsdatum	25.08.1977
Geburtsort	Düsseldorf
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1983 – 1987	Suitbertus Grundschule, Ratingen
1987 – 1996	Geschwister-Scholl-Gymnasium, Ratingen Abschluss: Abitur

Hochschulstudium

1996 – 2001	Studium der Psychologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Abschluss: Diplom
-------------	--

Wissenschaftliche Tätigkeiten

seit 2002	wissenschaftliche Mitarbeiterin am Klinikum der Universität Würzburg (Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie)
-----------	---

Würzburg, 27.02.2008