

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,  
Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Deckert

Einfluss von Quetiapin und Flupentixol  
auf die Funktion des anterioren cingulären Cortex (ACC)  
bei schizophrenen Patienten:  
elektrophysiologische Messungen zur Fehlerverarbeitung  
und neuropsychologische Testleistungen

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

vorgelegt von  
Thomas Bahmer  
aus Hammelburg

Würzburg, November 2010

Referent: Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter

Korreferent: Prof. Dr. Ernst Conzelmann

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.05.2011

Der Promovend ist Arzt

*Und wo lebt man als Sohn Gottes?*

-

*In Frankreich?!*

*Leben wie Gott in Frankreich!*

Den Patienten dieser Studie,  
gewidmet in Dankbarkeit

# Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG .....	1
1.1	Schizophrene Erkrankungen .....	1
1.1.1	Epidemiologie, Symptomatik und Verlauf schizophrener Erkrankungen .....	1
1.1.2	Klassifikationssysteme schizophrener Erkrankungen.....	3
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese schizophrener Erkrankungen .....	4
1.1.4	Schizophrene Erkrankungen und Lebensqualität .....	7
1.2	Antipsychotika und schizophrene Erkrankungen - gesonderte Betrachtung von Quetiapin und Flupentixol .....	8
1.2.1	Grundlagen typischer und atypischer Antipsychotika .....	8
1.2.2	Wirkmechanismen typischer und atypischer Antipsychotika .....	9
1.2.3	Einflüsse antipsychotischer Medikamente auf die Frontalhirnfunktion 14	
1.2.4	Subjektive Lebensqualität unter antipsychotischer Therapie.....	16
1.2.5	Therapeutische Medikamentenspiegelbestimmung von Antipsychotika .....	18
1.3	Schizophrene Erkrankungen und Frontalhirnfunktion .....	20
1.3.1	Grundlagen des Hypofrontalitätskonzepts .....	20
1.3.2	Entstehung und Entwicklung von Hypofrontalität .....	23
1.3.3	Lokalisation dysfunktioneller Areale .....	24
1.4	Frontalhirnfunktion und ereigniskorrelierte Potenziale .....	26
1.4.1	Der anteriore cinguläre Cortex (ACC).....	26
1.4.2	Allgemeine Charakterisierung fehlerassoziierter ereigniskorrelierter Potenziale.....	28
1.4.3	Theoretische Grundlagen fehlerassoziierter elektrophysiologischer Potenziale.....	31
	(1) ERN .....	32
	(2) Pe .....	33
1.4.4	Error-related negativity und Error-positivity bei Schizophrenen.....	34
	(1) ERN .....	35
	(2) Pe .....	36
1.5	Zusammenfassung der Inhalte und Formulierung der Arbeitsziele und Hypothesen .....	37
2	METHODE .....	40
2.1	Studiendesign.....	40
2.2	Stichprobe .....	42
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	42
2.2.2	Stichprobenbeschreibung .....	43
2.3	Versuchsdurchführung und Messinstrumente .....	48
2.3.1	Untersuchungssituation .....	48
2.3.2	Eriksen-Flanker Test.....	48
2.3.3	Elektrophysiologische Methodik .....	50
2.3.4	Neuropsychologische Testverfahren .....	53
	(1) Verbal Fluency Test (VFT).....	53
	(2) Stroop Color Word Test .....	54

(3) Trail Making Test (TMT) .....	54
2.3.5 Psychometrische Untersuchungsinstrumente .....	55
(1) Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) .....	55
(2) Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) .....	56
(3) Hamilton Depression Rating Scale / 21 Items (HDRS).....	56
(4) Global Assessment of Function (GAF) Scale .....	57
(5) Berliner Lebensqualitätsprofil (BeLP) .....	57
(6) SKID-I .....	58
2.3.6 Weitere Testverfahren .....	59
2.4 Statistik .....	60
2.4.1 Allgemeines Vorgehen.....	60
2.4.2 Normalverteilung.....	61
3 ERGEBNISSE.....	63
3.1 Psychopathologie .....	63
3.1.1 PANSS.....	63
(1) Positiv-, Negativ- und Globalskala.....	63
(2) PANSS Gesamtwert .....	64
3.1.2 BPRS .....	66
3.1.3 HDRS.....	67
3.1.4 BeLP .....	68
(1) Gesamtquotient .....	68
(2) Einzelitems .....	69
3.2 Neuropsychologie.....	71
3.2.1 VFT .....	71
3.2.2 Stroop Color Word Test.....	72
(1) Wörter-, Farben-, und Interferenzbedingung .....	72
(2) Differenzbedingung.....	73
3.2.3 TMT .....	75
3.3 Medikamentenspiegel .....	78
3.4 Neurophysiologie.....	80
3.4.1 Verhaltensdaten.....	85
(1) Antwortbedingung .....	85
(2) Reaktionszeiten .....	86
3.4.2 ERN .....	89
(1) Amplitude.....	89
(2) Latenz .....	94
3.4.3 Pe .....	99
(1) Amplitude.....	99
(2) Latenz .....	106
3.4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	109
4 DISKUSSION.....	114
4.1 Vergleich des Wirk- und Nebenwirkungsprofils von Quetiapin und Flupentixol.....	115
4.1.1 Psychopathologie .....	115
4.1.2 Neuropsychologie .....	117
4.2 Lebensqualität im Behandlungsverlauf .....	122
4.3 Medikamentenblutspiegel und klinisches Wirkprofil von Quetiapin und Flupentixol.....	126

4.4	Elektrophysiologische Untersuchung der ACC-Aktivität.....	130
4.4.1	Verhaltensdaten des Eriksen-Flanker Test.....	130
4.4.2	ERN – Amplitude .....	131
4.4.3	Pe – Amplitude .....	135
4.4.4	Frontalhirnfunktion und Hypofrontalität.....	141
4.5	Kritikpunkte.....	143
5	ZUSAMMENFASSUNG .....	146
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	149

# Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Grand Average der reaktions-gemittelten Epochen für die Gesamtstichprobe zum Zeitpunkt t<sub>1</sub>.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 2: Veränderung Gesamtwertes der PANSS zwischen dem ersten Messtag und der Follow-up Messung an Tag 30. ....</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 3: Entwicklung des BPRS über die Zeit (t<sub>1</sub> bis t<sub>4</sub>). ....</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 4: Entwicklung des Gesamtquotienten (in Prozent) des Berliner Lebensqualitätsprofils zwischen t<sub>1</sub> und t<sub>4</sub>.....</i>	<i>69</i>
<i>Abbildung 5: Entwicklung des Einzelitems „Zufriedenheit mit der seelischen Gesundheit“ zwischen t<sub>1</sub> und t<sub>4</sub>.....</i>	<i>70</i>
<i>Abbildung 6: Differenzmaß1 des Stroop Tests: Zeit der Intereferenzbedingung - Zeit der Wörterbedingung (in s) an t<sub>1</sub> und t<sub>4</sub>. ....</i>	<i>74</i>
<i>Abbildung 7: Differenzmaß2 des Stroop Tests: Zeit der Intereferenzbedingung - Zeit der Farbbedingung (in s) an t<sub>1</sub> und t<sub>4</sub>. ....</i>	<i>74</i>
<i>Abbildung 8: Zeit für die Bewältigung des Trail Making Tests – Teil B (in s) an den Untersuchungstagen t<sub>1</sub> und t<sub>4</sub>. ....</i>	<i>76</i>
<i>Abbildung 9: Grand Average der reaktions-gemittelten Epochen zum Zeitpunkt t<sub>1</sub> an Elektrodenposition FCz. ....</i>	<i>81</i>
<i>Abbildung 10: Grand Average der reaktions-gemittelten Epochen zum Zeitpunkt t<sub>1</sub> an Elektrodenposition Cz.....</i>	<i>82</i>
<i>Abbildung 11: Grand Average der reaktions-gemittelten Epochen zum Zeitpunkt t<sub>4</sub> an Elektrodenposition FCz. ....</i>	<i>83</i>
<i>Abbildung 12: Grand Average der reaktions-gemittelten Epochen zum Zeitpunkt t<sub>4</sub> an Elektrodenposition Cz.....</i>	<i>84</i>

# Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Stichprobenbeschreibung I</i> .....	44
<i>Tabelle 2 Stichprobenbeschreibung II - Medikamentendosis</i> .....	46
<i>Tabelle 3 Stichprobenbeschreibung III - Diagnosen</i> .....	47
<i>Tabelle 4 Positiv-, Negativ-, und Globalskalenwerte der PANSS</i> .....	63
<i>Tabelle 5 Gesamtwerte der PANSS</i> .....	65
<i>Tabelle 6 Gesamtwerte der BPRS</i> .....	66
<i>Tabelle 7 Gesamtwerte der HDRS</i> .....	67
<i>Tabelle 8 Zufriedenheitswerte der Items "Leben Allgemein" und "Seelische Gesundheit"</i> .....	69
<i>Tabelle 9 Anzahl der Worte im VFT</i> .....	71
<i>Tabelle 10 Wörter-, Farben- und Interferenzbedingung des Stroop Tests</i> .....	72
<i>Tabelle 11 TMT A und B</i> .....	75
<i>Tabelle 12 Medikamentenspiegel in ng/ml in der Quetiapingruppe</i> .....	78
<i>Tabelle 13 Medikamentenspiegel in ng/ml in der Flupentixolgruppe</i> .....	78
<i>Tabelle 15 Antworthäufigkeiten Eriksen-Flanker Test</i> .....	85
<i>Tabelle 16 Reaktionszeiten im Eriksen-Flanker Test</i> .....	86
<i>Tabelle 17 2x2x2 ANOVA der Reaktionszeit: Zeitpunkt x Bedingung x Medikationsgruppe</i> .....	87
<i>Tabelle 18 2x2x2 ANOVA der Post-error- beziehungsweise Post-correct-Reaktionen: Zeitpunkt x Bedingung x Medikationsgruppe</i> .....	88
<i>Tabelle 19 Mittelwerte der relativen ERN-Amplitude in <math>\mu</math>V</i> .....	90
<i>Tabelle 20 Mittelwerte der Latenzen der ERN in ms</i> .....	95
<i>Tabelle 21 Mittelwerte und Standardabweichungen der über <math>t_1</math> und <math>t_4</math> gemittelten Latenzen der ERN</i> .....	98
<i>Tabelle 22: Mittelwerte der Pe-Amplitude in <math>\mu</math>V</i> .....	100
<i>Tabelle 23 2 x 2 x 2 ANOVA für Pe an FCz: Zeitpunkt x Bedingung<sub>1</sub> x Medikationsgruppe</i> .....	102
<i>Tabelle 24 2 x 2 x 2 ANOVA für Pe an Cz: Zeitpunkt x Bedingung<sub>1</sub> x Medikationsgruppe</i> .....	102
<i>Tabelle 25 Mittelwerte der Latenzen der Pe in ms</i> .....	107
<i>Tabelle 26 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Psychopathologie und Lebensqualität</i> .....	109
<i>Tabelle 27 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Neuropsychologie</i> .....	110
<i>Tabelle 28 Zusammenfassung der Untersuchungen zum Medikamentenspiegel</i> .....	111
<i>Tabelle 29 Zusammenfassung der ERN-Verhaltensdaten</i> .....	111
<i>Tabelle 30 Zusammenfassung der Ergebnisse zur ERN</i> .....	111
<i>Tabelle 31 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Pe</i> .....	112

# Abkürzungsverzeichnis

ABKÜRZUNG	DEUTSCH	ENGLISCH
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex	Anterior cingulate cortex
ANOVA	Varianzanalyse	Analysis of variance
BeLP	Berliner Lebensqualitäts-Profil	
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI	Clinical Global Impression Scale	Clinical Global Impression Scale
CRN	Correct response-related negativity	Correct response-related negativity
CT	Computer-Tomographie	Computed Tomography
dACC	Dorsaler anteriorer cingulärer Cortex	Dorsal anterior cingulate cortex
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Cortex	Dorsolateral prefrontal cortex
DLSt	Dorsolaterales Striatum	Dorsolateral striatum
DOTES	Dose Record and Treatment Emergent Symptom Scale	Dose Record and Treatment Emergent Symptom Scale
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Vierte Edition	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition
EEG	Elektroenzephalogramm	Electroencephalogram
EKP	Ereigniskorreliertes Potenzial	Event-related potential
EPS	Extrapyramidalsymptomatik	Extrapyramidal symptoms
ERN	Error-related negativity	Error-related negativity
FGA	First generation antipsychotic	First generation antipsychotic
GAF	Global Assessment of Functioning	Global Assessment of Functioning
GCP	Good Clinical Practice	Good Clinical Practice
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale	Hamilton Depression Rating Scale
ICH	International Conference on Harmonisation	International Conference on Harmonisation
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie	Magnetic Resonance Tomography
fMRT	Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie	Functional Magnetic Resonance Tomography
NAc	Nucleus Accumbens	Nucleus accumbens
Ne	Error-negativity	Error-negativity
NGA	NoGo-Anteriorisierung	NoGo-Anteriorization
NIDS	Neuroleptikainduziertes Defizitsyndrom	Neuroleptic-induced deficit syndrom
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie	Near-infrared spectroscopy

PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	Positive and Negative Syndrome Scale
Pe	Error-positivity	Error-positivity
PET	Positronen-Emissions-Tomographie	Positron Emission Tomography
PFC	Präfrontalcortex	Prefrontal cortex
rCBF	Regionaler cerebraler Blutfluss	regional cerebral blood-flow
RT	Reaktionszeit	Reaction time
SGA	Second generation antipsychotic	Second generation antipsychotic
SKID-I	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV Achse I: Psychische Störungen	Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie	Single Photon Emission Computed Tomography
TMT	Trail-Making Test	Trail-Making-Test
TDM	Therapeutische Medikamentenspiegelbestimmung	Therapeutic Drug-Monitoring
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie	Single Photon Emission Computed Tomography
vACC	Ventraler anteriorer cingulärer Cortex	Ventral anterior cingulate cortex
VFT	Verbal Fluency Test	Verbal Fluency Task

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Schizophrene Erkrankungen

### 1.1.1 Epidemiologie, Symptomatik und Verlauf schizophrener Erkrankungen

Schizophrene Erkrankungen weisen ein interessantes Verhältnis zwischen Häufigkeit und sozioökonomischer Bedeutung auf. Die Einjahresprävalenz der Erkrankung liegt bei 0,5 %. Die Einjahresprävalenz aller psychischen Störungen liegt bei 25 %, was Schizophrenien selbst innerhalb dieses Sektors verhältnismäßig selten erscheinen lässt (Jenkins und Meltzer 1995; Andrews 1999). Die Behandlung schizophrener erkrankter Patienten braucht jedoch ein verhältnismäßig hohes Budget: im Schnitt 2 % der Gesundheitsausgaben eines entwickelten Industrielandes. Der Anteil psychiatrischer Erkrankungen am gesamten Gesundheitsbudget beträgt 5-10 % (Knapp 1997; Knapp et al. 2004). Im Verhältnis zur Häufigkeit ist die Behandlung der Schizophrenie also teuer. Trotz der geringen Prävalenz sind Schizophrenien für 1,1 % der Disability-Adjusted Lifyears DALY und 2,8 % der Years lived with disability YLD verantwortlich (Mancevski et al. 2007). Diese Zahlen deuten zum einen auf die gesundheitsökonomische Bedeutung der Krankheit hin. Zum anderen geben sie auch einen Hinweis auf den häufig schweren und langen Verlauf der Erkrankung.

Das klinische Bild schizophrener Erkrankungen stellt sich ausgesprochen bunt dar. Eine diagnoserelevante Charakterisierung ist deshalb nicht einfach. Es hat sich durchgesetzt, die krankheitsspezifischen Symptome in zwei wesentliche Gruppen zu differenzieren: Positiv- und Negativsymptome.

Positivsymptome sind von produktivem Charakter. Dazu zählen Halluzinationen, vorrangig akustischer und teilweise optischer Art. Einen

zweiten Komplex stellen Störungen des Ich-Erlebens dar, zum einen durch Phänomene wie Gedankeneingebung, Gedankenentzug und Gedankenausbreitung, zum anderen durch Depersonalisation und Derealisation. Des Weiteren spielen inhaltliche Denkstörungen in Form von Wahnvorstellungen eine wichtige Rolle bei der Charakterisierung. Wahngedanken haben häufig Verfolgungs- oder Überwertigkeitsideen sowie religiöse oder schuldbeladene Themen zum Inhalt. Schließlich zählen zu den Positivsymptomen noch formale Denkstörungen, die sich als Zerfahrenheit und Inkohärenz, häufig mit gelockerter Assoziation, Paralogik und Neologismen zeigen.

Negativsymptome zeigen ein defizitäres Muster im Vergleich zu normalem Erleben und Verhalten. Der Affekt ist häufig verflacht, der Antrieb vermindert, die Stimmung kann deprimiert und ängstlich oder euphorisch sein. Es können außerdem apathische und Rückzugstendenzen zu explorieren sein.

Kognitive Beeinträchtigungen stellen sich in Form von Konzentrations-, Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen dar, zudem als Probleme beim Lernen neuer Inhalte und beim Lösen bekannter Fragestellungen. Diese Konstellation kann unter dem Überbegriff der formalen Denkstörung zu den Positivsymptomen gezählt werden. Häufiger ist jedoch eine Betrachtung als eigenständige Einheit. Eine weitere eigenständige Einheit stellt der Bereich der Psychomotorik dar: katatoner Stupor oder Erregung, maniert-bizarres Verhalten mit Stereotypen, verbaler Perseveration und Negativismus. Die kognitive Leistungsfähigkeit verläuft, unabhängig vom aktuellen Krankheitsstadium, konstant. Dies spricht dafür, die kognitive Leistungsfähigkeit als eigenständigen Komplex zu betrachten (Rund et al. 1997; Tamminga et al. 1998; Gur et al. 2003; Gold 2004). Die deutlichsten kognitiven Beeinträchtigungen zeigen sich im Bereich der exekutiven Funktion, der (Dauer-) Aufmerksamkeit und des verbalen Gedächtnisses.

Bei psychotischen Patienten mit einer akuten Störung des Ich-Erlebens kann eine beeinträchtigte Überwachung und Steuerung eigenständiger Gedanken und Handlungen beobachtet werden (Rossler et al. 2005). In Fehlerverarbeitungsaufgaben und Tests zur Feststellung der Selbststeuerung

korrigieren diese Patienten ihre gemachten Fehler signifikant seltener als gesunde Vergleichspersonen (Mlakar et al. 1994; Johns et al. 2001). Diese Erkenntnisse spielen im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine entscheidende Rolle, da ein Fehlerverarbeitungstest Grundlage der elektrophysiologischen Untersuchungen zur kognitiven Leistungsfähigkeit bei schizophrenen Patienten darstellt.

### 1.1.2 Klassifikationssysteme schizophrener Erkrankungen

Unterschiedliche Klassifikationssysteme schizophrener Erkrankungen berücksichtigen unterschiedliche Aspekte, wie Ätiologie oder Prognose der Erkrankung, unterschiedlich gut. Durchgesetzt haben sich die Klassifikationen nach ICD-10 beziehungsweise DSM-IV (WHO 1992; APA 1994). Dabei werden fünf klinische Typen unterschieden. Beim paranoiden Typ prägen positive Symptome wie Wahnhaftigkeit und Halluzination das klinische Bild. Der katatone Typ ist durch eine prominente Psychomotorik gekennzeichnet. Beim desorganisierten oder hebephrenen Typ stehen affektive Störungen im Vordergrund. Des Weiteren werden noch ein undifferenzierter und ein Residualtyp beschrieben.

Differentialdiagnostisch ist zum einen das Zeitkriterium, zum anderen die Ausprägung affektiver Symptome von Bedeutung. Je nachdem, ob die Störung weniger als 30 Tage oder weniger als 6 Monate andauert, spricht man entweder von einer akut polymorph psychotischen Störung (ICD-10), beziehungsweise einer kurzen psychotischen Störung (DSM-IV), oder aber von einer akuten schizophreniformen psychotischen Störung (ICD-10), beziehungsweise einer schizophreniformen Störung (DSM-IV). Treten im Krankheitsverlauf während wiederholter Episoden mehrheitlich eindeutig psychotische und eindeutig affektive Symptome gleichzeitig auf, kann die Diagnose einer schizoaffectiven Störung in Betracht gezogen werden. Sowohl bei den eigentlichen Schizophrenien als auch bei den schizophrenen Spektrumserkrankungen handelt es sich nicht um ätiologisch oder pathogenetisch orientierte

Krankheitsentitäten. Vielmehr stellen sie ein auf symptomatischer Ebene beschreibendes System dar.

Eine weitere, für die vorliegende Arbeit bedeutende Herangehensweise ist die Unterscheidung in Schizophrenien vom Defizit- oder Non-Defizit-Typ (Carpenter et al. 1988), beziehungsweise in Typ-I und Typ-II Schizophrenie (Crow 1985). Die Unterscheidung zwischen den jeweiligen Typen ist abhängig davon, ob eher die Positiv- oder eher die Negativsymptomatik klinisch im Vordergrund steht. Eine ausgeprägte Negativsymptomatik scheint dabei mit einer stärkeren funktionellen Beeinträchtigung im Bereich des Frontalkortex assoziiert zu sein (Buchanan et al. 1994; Heckers et al. 1999; Lahti et al. 2001; Vaiva et al. 2002). Somit lässt sich beim Defizittyp oder Typ-II eine Verbindung der Diagnose zu einem hirn- und elektrophysiologischen Korrelat herstellen.

### 1.1.3 Ätiologie und Pathogenese schizophrener Erkrankungen

Zur Klärung der Ätiologie der Schizophrenie wird derzeit ein multifaktorielles Konzept verfolgt. Dabei spielen die individuelle genetische Vulnerabilität, biologisch wirksame Noxen und psychosoziale Faktoren eine Rolle (Vulnerabilitäts-Stress-Modell).

Genetische Faktoren und Gen-Umweltinteraktionen sind gemeinsam in 80% der Fälle für die Entstehung einer schizophrenen Erkrankung verantwortlich. Neben Zwillings und Adoptionsstudien weist die signifikante Häufung schizophrener Erkrankungen innerhalb einer Familie auf den genetischen Ursprung hin (Kendler und Diehl 1993; Cardno und Gottesman 2000; Sullivan et al. 2003; Tandon et al. 2008). Ursächliche Genloci sind multipel im Genom verteilt und weisen jeweils nur geringe Veränderungen im Vergleich zu Gesunden auf. Es lässt sich auf einen komplexen, polygenen Vererbungsmodus schließen (Risch 1990; Maier et al. 1999; Harrison und Owen 2003; Fallgatter et al. 2006). Mit anderen Erkrankungen aus dem schizophrenen Spektrum – schizophreniformen und schizoaffektiven Störungen – existieren neben symptomatischen auch genetische Überschneidungen (Owen et al. 2007). Der Einfluss von Umweltfaktoren und –konstellationen ist

noch nicht hinreichend geklärt. Diskutiert werden unter anderem pränatale Infektion oder Malnutrition, perinatale Komplikationen, sowie eine Geburt in den Wintermonaten (Tandon et al. 2008). Die komplexe Struktur der Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen erschwert zum heutigen Datum noch ein besseres Verständnis der Ätiopathogenese der Erkrankung.

Um nach ätiologisch relevanten Genen (Kandidaten-/Risikogene) suchen zu können, ist die Identifikation von pathogenetisch involvierten Proteinen nötig.

Eine Störung der Dopamintransmission und daran beteiligter Proteine bei schizophrenen Patienten wird aufgrund zweier Beobachtungen angenommen. Erstens können Dopaminagonisten, wie Amphetamine, schizophrenieähnliche Psychosen auslösen (Lieberman et al. 1984). Zweitens ist der Wirkmechanismus von Antipsychotika hauptsächlich auf deren Dopaminantagonismus zurückzuführen (s.u.). Unter anderem waren es diese zwei Beobachtungen, die Snyder (1976) zur Dopaminhypothese der Schizophrenie führten. Vorwiegend dopaminerge Projektionen im menschlichen Gehirn werden zu vier Systemen zusammengefasst.

Das tuberoinfundibuläre Dopaminsystem steuert die hypophysäre Prolaktinausschüttung, was einen Teil des Nebenwirkungsspektrums im Rahmen der antipsychotischen Therapie erklärt.

Die Neurone des nigrostriatalen Systems ziehen von der Substantia nigra zum dorsalen Striatum. Eine Blockade unter Behandlung mit vorwiegend typischen Antipsychotika (s.u.) führt zu extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen.

Die Neurone des mesolimbischen Systems projizieren von der Area tegmentalis ventralis zu limbischen Strukturen, wie Hippocampus und Amygdala, sowie zu basalgangliären Strukturen, wie dem ventralen Striatum. Neurone des mesocorticalen Pfads ziehen aus eben dieser Area tegmentalis ventralis zu orbitofrontalen, medial präfrontalen und cingulären corticalen Regionen. Beide Systeme scheinen in Prozesse von Motivation, Aufmerksamkeit und Belohnung integriert zu sein.

Das Konzept der Dopaminhypothese, das von Davis und Kahn (1991) aktualisiert und adaptiert wurde, stellt sich wie folgt dar. Die Positivsymptomatik

schizophrener Erkrankungen wird auf eine dopaminerge Hyperaktivität in subkortikalen Regionen zurückgeführt. Die Entstehung von Negativsymptomatik lässt sich mit einer dopaminergen Hypoaktivität präfrontaler corticaler Hirnregionen in Verbindung bringen. Die Verknüpfung zwischen diesen primär isoliert scheinenden Phänomenen gestaltet sich derart, dass die präfrontale dopaminerge Hypoaktivität gerade die Ursache für den exzessiven Anstieg der subcorticalen Dopamintransmission zu sein scheint - eine Hypothese mit entscheidenden Konsequenzen für die Behandlung schizophrener Erkrankungen.

Um die Entwicklung des beschriebenen Transmitterungleichgewichts und anderer Veränderungen in den neuronalen Strukturen schizophrener Erkrankter zu erklären, hat Weinberger (1987) ein Konzept entwickelt, in dessen Zentrum eine pränatale cerebrale Reifungsstörung steht, welche für die Entstehung einer Schizophrenie prädisponiert (siehe auch Jakob und Beckmann 1989; Beckmann et al. 2006). Die Pathogenese ließe sich also nicht auf klassische metabolische, posttraumatische oder neurodegenerative Modelle der Entstehung psychiatrischer Krankheiten zurückführen, sondern eben auf eine angelegte neuronale Entwicklungsstörung. Für die tatsächliche Auslösung der Krankheit im späten Jugend- oder jungen Erwachsenenalter wären noch ungeklärte äußere Faktoren verantwortlich zu machen. Der Verlauf der Erkrankung wäre dann auch davon abhängig, wie gut sich die unterschiedlichen dopaminergen Systeme, vor allem das mesocorticale, trotz angelegter Störung entwickeln.

Unter der Prämisse schizophrene Erkrankungen als Krankheiten des Gehirns betrachten zu können, lassen sich neben funktionellen auch strukturelle Veränderungen vermuten. Eine abnormale Struktur der weißen Substanz kann sowohl bei schizophrenen Patienten als auch bei gesunden alten Menschen gefunden werden. Der strukturell verfrühte Alterungsprozess könnte bei schizophrenen Patienten also zu einem vorzeitigen kognitiven Abbau führen. Die reduzierte N-Acetyl Konzentration als Marker für reduzierte neuronale Aktivität und reduziertes Zellvolumen sowie die verringerte Myo-Inositol Konzentration als Marker für gliale Dysfunktion, jeweils im Vergleich zu

gesunden Probanden gleichen Alters, sprechen für diese Annahme (Szeszko et al. 2000). Eine bedeutsame strukturelle Veränderung stellt außerdem die Volumenreduktion des anterioren Cingulums dar (Choi et al. 2005; van Nimwegen et al. 2005; Baiano et al. 2007). Auf diese Struktur und deren Einfluss auf funktionelle Veränderungen in Denken, Fühlen und Handeln wird in den Kapiteln zur Frontalhirnfunktion noch genauer eingegangen.

#### 1.1.4 Schizophrene Erkrankungen und Lebensqualität

Chronische Schizophrenien sind, wie man unter anderem aus den anfangs dargestellten ökonomischen Kennzahlen schließen kann, durchaus als eine schwere Erkrankung einzustufen. Klinik, Verlauf und Prognose lassen den Außenstehenden die innere Belastung, die diese Krankheit darstellt, erahnen und eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität vermuten. Definiert ist Lebensqualität international einheitlich als „die vom Patienten berichtete subjektive Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit in körperlicher, mentaler und sozialer Hinsicht“ (Purdon et al. 2001). Häufig schätzen chronisch schizophrene und langzeithospitalisierte Patienten selbst ihre Lebensqualität jedoch erstaunlich hoch ein, ohne Quellen nennen zu können, aus denen sie ihre Lebensfreude schöpfen (Katschnig 2000; Karow und Naber 2002; Lambert et al. 2003; Ritsner et al. 2003; Awad und Voruganti 2004; Lambert und Naber 2004). Trotzdem besteht eine negative Korrelation zwischen Schweregrad der Erkrankung und empfundener Lebensqualität (Franz et al. 2002). Positive Symptome wie Wahn oder Halluzination beeinträchtigen die Lebensqualität dabei weniger stark als depressive oder negative Symptome (Lambert et al. 2003; Lambert und Naber 2004). Zusammenhänge zwischen kognitiven Symptomen, vor allem Gedächtnis- und Exekutivfunktionen, und Lebensqualität ließen sich in neueren Studien ebenfalls nachweisen (Dickerson et al. 1998; Bow-Thomas et al. 1999; Ritsner et al. 2000; Hofer et al. 2004; Sim et al. 2004).

## 1.2 Antipsychotika und schizophrene Erkrankungen - gesonderte Betrachtung von Quetiapin und Flupentixol

### 1.2.1 Grundlagen typischer und atypischer Antipsychotika

Antipsychotisch wirkende Medikamente (Antipsychotika; Neuroleptika) entfalten bei schizophrenen Personen ihre Wirkung dahingehend, dass sie zum einen psychotische Symptome lindern, zum anderen Dauer und Häufigkeit psychotischer Episoden reduzieren. Diese Medikamentengruppe lässt sich entsprechend ihres Wirkprofils in zwei Subgruppen untergliedern: typische und atypische Antipsychotika.

Typische Antipsychotika (First Generation Antipsychotics, FGAs) zeigen ihre Effektivität vor allen Dingen bei der Behandlung positiver Symptomatik. Lindernde Einflüsse auf die Negativsymptomatik sind geringer ausgeprägt, auf kognitive Funktionen praktisch nicht vorhanden (s.u.). Für Flupentixol, den in dieser Arbeit wichtigen Vertreter der Typika, sind lindernde Einflüsse auf die Negativsymptomatik bekannt (Parent und Toussaint 1983; Pach et al. 1998). Eine Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade ist als Wirkmechanismus typischer Antipsychotika allgemein anerkannt. Die Blockade der Rezeptoren im mesolimbischen Dopaminsystem wird dabei für die antipsychotische Wirkung verantwortlich gemacht. Blockaden im nigrostriatalen und tubero-infundibulären System führen zu den vergleichsweise häufigen unerwünschten Wirkungen. Im nigrostriatalen Bereich sind dies die charakteristischen extrapyramidalmotorischen Veränderungen (Extrapyramidalsymptomatik, EPS) mit Akathisie, Tremor, Akinesie, Rigidität und im weiteren Verlauf tardiver Dyskinesie. Veränderungen des tubero-infundibulären Systems zeigen sich als Hyperprolaktinämie.

Atypische Antipsychotika (Second Generation Antipsychotics, SGAs) sind eine neuere Entwicklung, die sich von den typischen Antipsychotika vor allen Dingen durch die geringere, beziehungsweise fehlende

Extrapyramidalsymptomatik auszeichnet (z.B. Chang et al. 2007). Des Weiteren scheinen Atypika effektiver im Bereich der Negativsymptomatik zu wirken (Deutch et al. 1991; Duncan et al. 1999; Remington 2003; Dean und Scarr 2004; Abi-Dargham und Laruelle 2005). Der günstige Einfluss auf kognitive Defizite wird ebenfalls verhältnismäßig konstant beschrieben (Gallhofer et al. 1996; Moller 2000; Corrigan et al. 2003; Meltzer und Sumiyoshi 2003; Weickert et al. 2003; Woodward et al. 2005). Zu diesen kognitiven Funktionen zählen Arbeitsgedächtnis und Wortflüssigkeit sowie diverse exekutive Funktionen – Aufgaben des Frontalhirns. Um diesen Effekt verstehen und begründen zu können, ist es wichtig, die Wirkmechanismen antipsychotischer Medikamente genauer zu untersuchen.

### 1.2.2 Wirkmechanismen typischer und atypischer Antipsychotika

Über lange Zeit hinweg war eine Theorie zur Erklärung des Wirkmechanismus und der Potenz antipsychotisch wirkender Medikamente allgemein akzeptiert und scheinbar hinreichend evaluiert: die Dopamin D<sub>2</sub>-Antagonismus-Hypothese. Der Dopaminantagonismus als primärer pharmakologischer Wirkmechanismus stellt die charakteristische Gemeinsamkeit der typischen Antipsychotika dar. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass schizophrene Erkrankungen mit einer Hyperaktivität eines dopaminergen Systems einhergehen, welche sich durch entsprechend antagonisierende Medikamente behandeln lässt. Bei genauerer Untersuchung zeigt sich das mesolimbische dopaminerge System als hyperaktiv (s.o. Dopaminhypothese Snyder 1976; Davis et al. 1991). Ein klinisch relevantes pharmakologisches Unterscheidungskriterium der Typika ist deren unterschiedlich starke Affinität zu D<sub>1</sub>- oder D<sub>2</sub>-Dopaminrezeptoren. Flupentixol weist eine ebenso starke D<sub>2</sub>- wie D<sub>1</sub>-Rezeptorblockade auf (Hyttel und Christensen 1983; Murrin 1983).

Die Entwicklung der SGAs brachte Zweifel an der D<sub>2</sub>-Antagonismus-Hypothese in ihrer ursprünglichen Form auf. Die Atypizität der SGAs kann nicht nur klinisch durch das Fehlen von Extrapyramidalsymptomatik beschrieben

werden, sondern auch pharmakologisch, durch das Fehlen des D<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonismus als vorrangigem Wirkmechanismus. Es zeigt sich innerhalb dieser Gruppe ein heterogenes Rezeptorbindungsprofil, an dem neben D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-artigen Dopaminrezeptoren auch Serotoninrezeptoren (5HT<sub>1</sub>/5HT<sub>2</sub>), Histaminrezeptoren (H<sub>1</sub>), Adrenalinrezeptoren ( $\alpha_1/\alpha_2$ ) und muscarinische Acetylcholinrezeptoren (M<sub>1</sub>) beteiligt sind. Zwar ist mit einer Ausnahme (Aripiprazol) jedes Atypikum immer auch ein D<sub>2</sub>-Antagonist, es fehlt jedoch ein einheitliches Wirkprofil mit einer spezifischen Rezeptordominanz, wie sie bei den Typika regelhaft vorzufinden ist.

Eine Übersicht über die D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade im Striatum bei klinisch effektiver Dosierung antipsychotisch wirkender Medikamente zeigt, dass Typika im Schnitt 60 bis 80 % der Rezeptoren belegen (Jones et al. 2004), was man entsprechend als „therapeutisches Fenster“ bezeichnen kann. Clozapin, als prototypisches Atypikum, belegt jedoch sowohl in niedriger als auch in hoher Dosierung signifikant weniger striatale D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Das Fehlen extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen bei gleichzeitig erhaltener antipsychotischer Wirkung wird auf die geringere D<sub>2</sub>-Bindung zurückgeführt (Farde et al. 1992). Quetiapin verhält sich in der Kinetik bezüglich D<sub>2</sub>-Rezeptoren sehr ähnlich wie Clozapin. Beide Substanzen zeigen nicht nur eine geringe maximale D<sub>2</sub>-Rezeptorbindung, sondern auch eine rasche Abdissoziation im Zeitverlauf (Kapur et al. 1999; Nyberg et al. 1999).

Diese Erkenntnisse trugen zur Entwicklung der „loose binding“ oder „fast-off“/ „fast-dissociation“ Theorie durch Kapur und Seeman (2000) bei. Sie gehen von folgender pharmakologischer Basis aus: Ein atypisches Wirkprofil entsteht bei rascher molekularer Dissoziation der Substanz vom D<sub>2</sub>-Rezeptor. Die kurzzeitige Bindung soll für die antipsychotische Wirkung ausreichen, ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen in anderen dopaminergen Neuronensystemen zu erzeugen. Der Übergang typisch-atypisch ist dabei fließend. Je kürzer die Bindung am D<sub>2</sub>-Rezeptor, desto geringer die Wahrscheinlichkeit extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen und desto atypischer das Wirkprofil.

Neben den Erkenntnissen bezüglich der Reaktionskinetik am D<sub>2</sub>-Rezeptor spielt die hohe Affinität zu anderen Rezeptorsystemen eine Rolle in der Erklärung des Wirkmechanismus der Atypika. Die zweite wichtige Theorie bezieht die Effekte der Atypika auf das serotonerge (5HT) System und den Präfrontalen Cortex mit ein: die Dopamin-Serotonin-Antagonismus-Theorie von Meltzer (2001). Das Rezeptorbindungsprofil von Clozapin mit seiner stärkeren Affinität zum 5HT<sub>2</sub>- im Vergleich zum D<sub>2</sub>-Rezeptor gilt hierbei als prototypischer Mechanismus atypischer Wirkungsentfaltung. Quetiapin zeigt eine mit Clozapin vergleichbar starke antagonistische Wirkung am 5HT<sub>2</sub>-Rezeptor (Saller und Salama 1993). Im Verlauf kommt es durch Quetiapin zu einer Reduktion der präfrontal verfügbaren 5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren (Saller und Salama 1993; Jones et al. 2001; Tarazi et al. 2002b). Für die antipsychotische Wirkung ist die ausgeprägte Serotoninrezeptorbindung dabei nicht verantwortlich zu machen, wohl aber für eine Modulation des gesamten Wirkprofils. Ein Effekt, der bei gleichzeitiger 5HT<sub>2</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade auftritt und das Wirkprofil in Richtung Atypizität verschieben könnte, ist ein sekundär ausgelöster Anstieg der präfrontalen Dopaminkonzentration im mesocorticalen System. Günstige Einflüsse auf Negativ- und kognitive Symptomatik könnten die Folge der normalisierten präfrontalen Dopaminsituation sein (Diaz-Mataix et al. 2005; Horacek et al. 2006).

Für einige Atypika konnte außerdem gezeigt werden, dass sie präferenziell Neurone des mesolimbischen statt des nigrostriatalen Dopaminsystems blockieren (Meltzer et al. 1989). Eine Möglichkeit die lokale Wirkung zu differenzieren ist die Bestimmung des Fos-Proteins als Marker zellulärer Aktivität. Dabei lassen sich Unterscheidungen zwischen Präfrontalem Cortex, Nucleus accumbens als Teil des limbischen Systems und dorsolateralem Striatum treffen. Clozapin als Vertreter der Atypika steigert das Fos-Protein im PFC ohne wesentliche Effekte im Striatum – im Gegensatz zu Haloperidol. Beide steigern das Fos-Protein im limbischen System und reduzieren so die positiven Symptome (Horacek et al. 2006). Diese Effekte unterstreichen das günstige Verhältnis der Atypika in Bezug auf antipsychotische Wirkung vs. Extrapiramidalsymptomatik.

Der Einfluss atypischer Antipsychotika auf die schizophrene Erkrankung ist dabei von kurz- und langfristiger Natur. Kurzfristig wird nach oben beschriebenem Wirkmechanismus eine Symptomreduktion herbeigeführt und die ineffiziente Kommunikation frontaler Neurone normalisiert (Braus et al. 2002). Langfristig werden Synaptisches Remodelling und neuronale Plastizität des Präfrontalen Cortex durch Atypika gefördert. Eine Zunahme der 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im Präfrontalen Kortex unter atypischer Medikation, speziell unter Quetiapin, wird diskutiert (Skarsfeldt 1995), was wiederum positive Einflüsse auf das präfrontale dopaminerge Gleichgewicht hat. Ein erhöhter N-Acetylaspartat Gehalt im ACC schizophrener Patienten unter atypischer Medikation ist als Marker für die neuronale Entwicklungsfähigkeit zu sehen (Braus et al. 2002; Horacek et al. 2006). Dadurch ergeben sich auf lange Sicht günstige Effekte bezüglich der Entwicklung von Negativsymptomatik als auch bezüglich der Kognition beziehungsweise Frontalhirnfunktion (Ichikawa et al. 2002; Tarazi et al. 2002a). Es besteht somit ein Einfluss auf die Symptome, die die Residualsymptomatik und somit den Verlauf der Erkrankung entscheidend prägen.

Flupentixol und Quetiapin sind die Wirkstoffe, die in dieser Arbeit die zentrale Rolle spielen. Im Folgenden werden einige relevante Charakteristika dieser beiden Wirkstoffe dargestellt.

Flupentixol wird neben der Behandlung von akuten und chronischen Schizophrenien in nicht antipsychotischer Dosierung auch zur Behandlung von Angst- und depressiven Verstimmungszuständen eingesetzt (z.B. Poldinger und Sieberns 1983). Der stimmungshobende Effekt wirkt sich auch unter antipsychotischer Behandlung aus (Parent und Toussaint 1983). Eine häufig verwendete Applikationsform ist die Depotinjektion. Studien zur Therapie- und Dosierentscheidung der Depotmedikation sind jedoch rar (Quraishi und David 2000). Die mittlere Dosierung im ambulanten Bereich liegt bei 9,2 mg/d i.m. und 6,3 mg/d p.o. (Kuhn et al. 2004). Versuche, die Dosierung von Flupentixol auf 50% der Erhaltungsdosis zu reduzieren, führten nicht zu einer signifikanten Reduktion von Nebenwirkungen (Johnson et al. 1987), wohl aber zu einem Symptomanstieg und einer erhöhten Rückfallquote (Cookson 1987). Die am

stärksten beeinträchtigende Nebenwirkung ist die relativ früh auftretende Extrapyramidalsymptomatik (Parent und Toussaint 1983).

Quetiapin wird zur Behandlung schizophrener Erkrankungen und bipolarer Störungen eingesetzt und ist bis zu einer Dosierung von 800 mg/d zugelassen. Im klinischen Alltag kommen auch höhere Dosen zum Einsatz (Ascher-Svanum et al. 2006), speziell in der Akutbehandlung (Kane et al. 2003). In Kurzzeitstudien zeigt sich Quetiapin bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis gleichwirksam wie Chlorpromazin (bis 750 mg/d) oder Haloperidol (bis 16 mg/d) (Arango und Bobes 2004). In Langzeitstudien zeigt sich eine mit anderen Antipsychotika vergleichbare Rezidivprophylaxe (Cheer und Wagstaff 2004). Extrapyramidalmotorische Störungen treten nicht häufiger auf als unter Placebo (Sajatovic et al. 2002). Für das Fehlen von Extrapyramidalsymptomatik, gerade bei Quetiapin, ist der fehlende Einfluss auf die D2-Rezeptordichte im Striatum verantwortlich. Andere Atypika führen hier durchaus zu Veränderungen, was im Langzeitverlauf zu Spätdyskinesien führen kann (Gerhard Gründer in: Möller 2005). Die Gefahr der Hyperprolactinämie ist unter Quetiapin geringer als unter Risperidon (Cheer und Wagstaff 2004). Die Gefahr der Gewichtszunahme und Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz ist in der Langzeittherapie (> 52 Wochen) nicht höher als unter Haloperidol (Tandon 2003). Kurzzeitstudien (< 6 Wochen) zeigten jedoch eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 0,9 bis 5,5 kg unter Quetiapintherapie (Emsley et al. 2005). Sedierung und orthostatische Hypotonie sind Nebenwirkungen, die vor allem am Anfang einer Behandlung auftreten können (Cheer und Wagstaff 2004).

Diese Nebenwirkungen kann man, mehr oder weniger stark ausgeprägt, in der gesamten Gruppe der Atypika beobachten. Am häufigsten finden sich Gewichtszunahme und damit assoziiert die Gefahr der Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Hypertonie (Paz et al. 2008). Generell ist jedoch die Nebenwirkungsrate geringer als unter typischer antipsychotischer Medikation, was mit einer besseren Compliance einhergeht. Eine gute Compliance sichert den Langzeitbehandlungserfolg und verbessert die Prognose, was unter

anderem mit einem geringeren Risiko für psychiatrische Hospitalisation und Retardierung mentaler Funktionen einhergeht (Kroeze et al. 2003).

### 1.2.3 Einflüsse antipsychotischer Medikamente auf die Frontalhirnfunktion

Die Retardierung kognitiver Funktionen stellt ein suboptimales Behandlungsergebnis dar. Günstige Effekte auf Kognition und Frontalhirnfunktion sind deshalb ein entscheidendes Kriterium antipsychotischer Langzeitmedikation.

Typische Antipsychotika wie Flupentixol zeigen generell einen gering ausgeprägten positiven Effekt auf die defizitäre präfrontale Hirnfunktion (Lee et al. 1994; Gallhofer et al. 1996; Keefe et al. 1999; Meltzer und McGurk 1999; Purdon et al. 2000; Potkin et al. 2001; Purdon et al. 2001; Velligan et al. 2002; Velligan et al. 2003; Harvey et al. 2004b; Kern et al. 2006) oder können diese sogar weiter beeinträchtigen (Li et al. 1998; Green et al. 2002; Ichikawa et al. 2002; Keefe et al. 2004). Die mangelhafte kognitive Leistungsfähigkeit dieser Patienten lässt sich mit der reduzierten Dopaminaktivität des mesocorticalen Dopaminsystems im präfrontalen Cortex in Verbindung bringen. Der Wirkmechanismus der Typika mit seiner Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade sowohl im mesolimbischen als auch im mesocorticalen System ist unter dieser Voraussetzung als ursächlich für die Leistungsverschlechterung zu verstehen. Ein Teil des schlechten Leistungsvermögens unter typischer antipsychotischer Medikation ist jedoch auch auf die schlechte motorische Fähigkeit im Sinne der Extrapyramidalmotorik zurückzuführen (Hans-Peter Volz in: Möller 2005, pp.235-243). Antipsychotika mit zusätzlicher anticholinergischer Aktivität oder anticholinerge Medikamente, eingesetzt, um extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen typischer Antipsychotika zu behandeln, verstärken die nachteilige Beeinflussung der Frontalhirnfunktion (Borison 1996; Madsen et al. 1998; Braus et al. 2001; Miller et al. 2001; Harvey et al. 2004).

Eine Steigerung der Acetylcholinübertragung hingegen, welche teilweise durch atypische Antipsychotika hervorgerufen wird, führt zu einer Besserung kognitiver Symptome (Borison 1996). Außerdem sind Atypika, wie oben

beschrieben, durch die geringere und kürzere D2-Rezeptorblockade gekennzeichnet.

Der sich unterscheidende Wirkmechanismus und der geringere Bedarf an Anticholinergika beim Einsatz atypischer Antipsychotika stellen dementsprechend zwei positive Einflüsse auf die neurokognitive Situation schizophrener Patienten dar. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine initial nachweisbare Hypofrontalität (s.u.) unter atypischer Antipsychotikabehandlung signifikant gebessert werden kann (Green et al. 1997; Keefe et al. 1999; Meltzer und McGurk 1999; Kim et al. 2001; Watanabe und Kato 2004; Ehlis et al. 2005b). Die exakten Effekte auf die Kognition und Frontalhirnfunktion sind jedoch auch innerhalb der Gruppe der Atypika unterschiedlich stark ausgeprägt (Pehek und Yamamoto 1994; Honey et al. 1999; Ende et al. 2000; Braus et al. 2001; Ichikawa et al. 2002; Gur et al. 2003).

Die unterschiedlichen Befunde zum Einfluss antipsychotischer Medikamente auf die Frontalhirnfunktion weisen, wie gerade beschrieben, vornehmlich in eine Richtung (zu beachten ist allerdings der widersprüchliche Befund des CATIE Trials; vgl. Diskussion). Neurophysiologische Daten zum Einfluss typischer und atypischer Antipsychotika auf die Frontalhirnfunktion sind jedoch rar. In einer Studie von Ehlis et al. (2007a) wurden Patienten mit atypischen oder typischen Antipsychotika behandelt und über sechs Wochen neuropsychologisch, psychopathologisch und neurophysiologisch mittels der NoGo-Anteriorisierung (NGA) untersucht. Die NoGo-Anteriorisierung ist ein neurophysiologisches Korrelat der Frontalhirnfunktion (Fallgatter et al. 2000; Fallgatter et al. 2001; Fallgatter et al. 2002b). Die Resultate der NGA zeigten für Atypika eine Stabilisierung der Frontalhirnfunktion bis hin zu einer Verbesserung, für typische Antipsychotika hingegen eher eine Verschlechterung. Die Daten der neuropsychologischen Leistungstests waren mit diesen Erkenntnissen in Einklang zu bringen. Die Ausprägung der Symptomstärke in den durchgeführten psychopathologischen Untersuchungen besserte sich hingegen in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen.

Eine Studie von Jones (2004), die mittels funktioneller MRT-Untersuchungen den speziellen Einfluss von Quetiapin auf die Frontalhirnfunktion untersuchte,

zeigte Folgendes: Während der Durchführung eines Verbal Fluency Tests (VFT) ähnelte das Aktivitätsmuster des Gehirns der Quetiapin-behandelten schizophrenen Patienten eher dem der gesunden Vergleichsgruppe als dem der schizophrenen, aber antipsychotika-naiven Gruppe. Die positive Wirkung von Quetiapin auf kognitive Prozesse könnte also durch eine Änderung der Hirnaktivität und Normalisierung neuronaler Kommunikation hervorgerufen sein.

Speziell über den Einfluss von Quetiapin auf die kognitive Leistungsfähigkeit existieren des Weiteren doppelblinde Vergleichsstudien sowohl mit typischen (Velligan et al. 2002) als auch mit atypischen Antipsychotika (Harvey, 2004). In den für diese Arbeit relevanten Untersuchungen - dem Trial Making Test A/B und dem Verbal Fluency Test - konnte zwischen den zwei atypischen Wirkstoffen Quetiapin und Risperidon kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Beide führten zu einer Verbesserung der kognitiven Situation, was auch mit einer Besserung der alltagsrelevanten sozialen Fertigkeiten einherging (Harvey, 2004). Der Vergleich von Quetiapin mit Haloperidol zeigte im VFT und im Stroop-Test nur unter Quetiapin einen signifikant positiven Einfluss. Der Trial Making Test A/B konnte diese Ergebnisse, allerdings auf nicht signifikantem Niveau, stützen (Velligan et al. 2002).

#### 1.2.4 Subjektive Lebensqualität unter antipsychotischer Therapie

Die Untersuchung der Lebensqualität ist ein Kriterium der Behandlungseffektivität, das gängige Maßstäbe wie Symptomreduktion, Rückfallprophylaxe und Frontalhirnfunktion immer häufiger ergänzt und somit als evaluativer Index zunehmend an Bedeutung gewinnt (Bullinger und Hasford 1991). Steigerung der Lebensqualität sollte Ziel ärztlichen Handelns sein und stellt einen Versuch dar, Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit des Patienten aus eigener Sicht messbar zu machen (Purdon et al. 2001).

Der Einfluss der medikamentösen Therapie auf die Lebensqualität ist nicht einheitlich, ein Trend jedoch deutlich zu erkennen. In diversen Studien konnte für atypische Antipsychotika ein deutlich größerer positiver Einfluss auf die Lebensqualität gezeigt werden als für Typika (Lader 1994; Revicki et al. 1999;

Voruganti et al. 2000; Naber et al. 2001; Cook et al. 2002; Voruganti et al. 2002; Ritchie et al. 2003; Kaneda et al. 2004; Ritsner et al. 2004; Haro et al. 2005). Es existieren jedoch auch Studien, die diesen positiven Effekt der Atypika nicht replizieren konnten (Rosenheck et al. 2003; Kilian et al. 2004; Watanabe et al. 2004).

Eine Studie speziell über den Einfluss von Quetiapin auf die Lebensqualität wurde zum Beispiel von Hellewell (1999) durchgeführt. Nach sechsmonatiger Behandlung gaben die Patienten eine deutlich gesteigerte Lebensqualität an, was sie neben der Symptomreduktion auf das faktische Fehlen von Nebenwirkungen zurückführten. Fast das gesamte untersuchte Kollektiv (96,6%) sprach sich nach Ablauf des Untersuchungszeitraums für eine Weiterbehandlung mit Quetiapin aus. Lambert und Kollegen (1998) konnten in einer Anwendungsbeobachtung zeigen, dass Quetiapin zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität führt, sowohl bei antipsychotika-naiven Ersterkrankten als auch bei Patienten mit schizophrenem Residuum oder hohem Schweregrad der Erkrankung.

Flupentixol scheint ebenfalls einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität zu haben (Kuhn et al. 2004). Ein besonders positiver Einfluss lässt sich bezüglich des Umgangs mit Stress, der Überzeugung etwas erreichen zu können und des Gefühls der Entspannung messen. Ein signifikanter Unterschied zu dem Atypikum Risperidon war in der Untersuchung von Hertling (2003) nicht feststellbar.

Nebenwirkungen antipsychotischer Medikation führen zu einer konstanten Beeinträchtigung der Lebensqualität. Es ist allerdings noch nicht klar, welche Nebenwirkungen am meisten einschränken (Heslegrave et al. 1997; Alptekin et al. 2005). Neben den physischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – EPS, Gewichtszunahme, Sedation, sexuelle Dysfunktion – kann es unter antipsychotischer Therapie auch zu psychischen Nebenwirkungen kommen. Unter „Neuroleptic Induced Deficit Syndrom NIDS“ (Voruganti et al. 1997; Ritsner et al. 2002; Lambert und Naber 2004) fasst man alle emotionalen und kognitiven Patientenempfindungen zusammen, die man auf die Therapie

zurückführen kann. Beide, psychische und physische, Nebenwirkungen schränken die Lebensqualität ein.

#### 1.2.5 Therapeutische Medikamentenspiegelbestimmung von Antipsychotika

Therapeutische Medikamentenspiegelbestimmung TDM (Therapeutic Drug-Monitoring) kann eine klinische Hilfestellung bei der Therapieoptimierung sein. Subtherapeutische oder toxische Plasmaspiegel können trotz Medikamentengabe in Standarddosierung durch interindividuelle Unterschiede, unter anderem in der Metabolisierung, zustande kommen (Eilers 1995). Bei typischen Antipsychotika besteht die Rechtfertigung für TDM in der Kontrolle von Compliance und der Vermeidung von Extrapyramidalsymptomatik (Hiemke et al. 2004). Bei Atypika ist die Rechtfertigung Gegenstand aktueller Debatten. Dafür sprechen zum einen die Möglichkeit, Behandlungsresistenzen abklären zu können, zum anderen die Chance, toxische Effekte, vornehmlich bei Patienten, die durch andere Krankheiten oder Medikamenteninteraktionen besonders gefährdet sind, zu vermeiden (Eilers 1995; Freeman und Oyewumi 1997; Perry 2001; Mauri et al. 2007).

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und Wirkstärke bestehen vor allen Dingen für Haloperidol und Clozapin (Eilers 1995). Neben der klinischen Untersuchung besteht die Möglichkeit die Besetzung der Dopaminrezeptoren mittels PET zu bestimmen und mit dem Plasmaspiegel in Verbindung zu bringen (Hiemke 2008).

Die Studienlage für Flupentixol bezieht sich allerdings hauptsächlich auf die Depotmedikation und ist bislang von geringem Umfang. Eine Korrelation zwischen Dosierung und Plasmaspiegel scheint relativ konstant (Jrgensen und Overo 1980). Ein Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und klinischen Symptomen oder Nebenwirkungsintensität kann jedoch nicht gefunden werden (Johnstone et al. 1979; Lipska et al. 1987). Ein optimales therapeutisches Fenster scheint es nicht zu geben. Vielmehr zeigt sich eine Abhängigkeit der optimalen Konzentration vom aktuellen Krankheitsstatus (Dencker et al. 1980).

Für Quetiapin existieren ebenfalls kaum Studien, sodass ein therapeutisches Fenster optimaler Konzentration nicht angegeben werden kann (Perry 2001; Mauri et al. 2007). Lediglich eine mittlere Konzentration von 68 µg/L bei klinisch effektiver Dosierung lässt sich den existierenden Studien entnehmen (Hiemke et al. 2004).

Zur optimalen Anwendung von TDM in der klinischen Praxis hat die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) eine wissenschaftlich fundierte Leitlinie verfasst (Baumann et al. 2004).

## 1.3 Schizophrene Erkrankungen und Frontalhirnfunktion

### 1.3.1 Grundlagen des Hypofrontalitätskonzepts

Schizophrene Erkrankungen als heterogene Krankheitsentität weisen eine Vielzahl zerebraler Funktionsstörungen auf. Je regelmäßiger sich eine bestimmte Funktionsstörung nachweisen lässt, desto wahrscheinlicher kann man diese als krankheitstypisch, unter Umständen sogar krankheitsspezifisch, ansehen.

Eine dieser zerebralen Funktionsstörungen betrifft das Frontalhirn. Erste neurophysiologische Hinweise auf das Vorhandensein einer Dysfunktion frontaler Hirnareale bei schizophrenen Patienten lieferten Ingvar und Franzén (1974). Die Untersuchung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) zeigte eine veränderte Verteilung des Blutflussmusters mit einer Reduktion in frontalen im Vergleich zu posterioren Regionen. Dieses Phänomen wurde als Hypofrontalität bezeichnet.

Zur Darstellung von Hypofrontalität haben sich im Laufe der Zeit verschiedene Methoden als sinnvoll erwiesen wie z. B. Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) (z.B. Moreno-Iniguez et al. 2007), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (z.B. Dolan et al. 1995; Haznedar et al. 1997; Hazlett et al. 2000) und funktionelle Magnet-Resonanztomographie (fMRT) (z.B. Wolf et al. 2007). Die Verschiedenheit dieser Methoden lässt vermuten, dass die Definition der Hypofrontalität nicht ausschließlich an das Vorhandensein eines verringerten Blutflusses geknüpft ist. Auch ein Signalabfall des Frontalhirns im fMRT als Folge verringerter Oxygenierung des Blutes kann als Hypofrontalität gewertet werden. Seltener Methoden wie die <sup>31</sup>P-Spektroskopie, welche Veränderungen des Metabolismus der Phospholipide und energiereichen Phosphate anzeigt (z.B. Yacubian et al. 2002), oder die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), welche den Sauerstoffgehalt des Blutes misst, sind ebenfalls in der Lage, die Hypothese der Hypofrontalität bei

schizophrenen Patienten zu untersuchen (z.B. Watanabe und Kato 2004, Ehlis et al. 2007b).

Erstmals wurde Hypofrontalität im Ruhezustand entdeckt (Ingvar und Franzen 1974) und konnte in der Folgezeit in diesem Zustand auch wiederholt gezeigt werden (Buchsbaum et al. 1982; Goldberg et al. 1993a; Biver et al. 1995; Riley et al. 2000; Moreno-Iniguez et al. 2005; Hoshi et al. 2006; Ortuno et al. 2006; Knyazeva et al. 2008). Das neurophysiologische Phänomen Hypofrontalität wurde später auch während neurokognitiver, das Frontalhirn betreffender Aufgaben untersucht und erfolgreich nachgewiesen (Yurgelun-Todd et al. 1996; Carter et al. 1998b; Volz et al. 1999; Higashima et al. 2000; Fallgatter et al. 2003; Moreno-Iniguez et al. 2005; Ortuno et al. 2006; Moreno-Iniguez et al. 2007; Pachou et al. 2008). Darunter waren auch Aufgaben zu Prozessen der Fehlerverarbeitung und des Verhaltensmonitorings zu finden (Carter et al. 2001; Kerns et al. 2005). Dieser Funktionsbereich ist auch Grundlage der vorliegenden Arbeit (s.u.).

Die Beschreibung von Hypofrontalität während kognitiver Aufgaben setzt voraus, dass sich die erreichte Leistung in einem bestimmten kognitiven Test auf die Funktionstüchtigkeit eines spezifischen Hirnareals - eines neuroanatomischen Korrelats - zurückführen lässt (hierfür siehe Cabeza und Nyberg 2000). Die erreichbare kognitive Leistung von schizophrenen Patienten ist sowohl in den Bereichen exekutiver Funktionen und Gedächtnisleistungen eingeschränkt (Buchanan et al. 1994; Riley et al. 2000; Ornstein et al. 2008) als auch bei Aufmerksamkeitsprüfungen (Cornblatt und Keilp 1994).

Hypofrontalität ist kein unumstrittenes Phänomen. Die Konstanz früher Untersuchungsergebnisse in Bezug auf Hypofrontalität konnte in jüngerer Zeit nicht uneingeschränkt aufrechterhalten werden. Sowohl in Ruhe (Ebmeier et al. 1995; Gur et al. 1995) als auch unter kognitiver Belastung (Manoach et al. 1999; Honey et al. 2002) war Hypofrontalität teilweise nicht aufzeigbar. Andere Autoren proklamierten sogar Hyperfrontalität (Cleghorn et al. 1989; Ebmeier et al. 1993; Catafau et al. 1994).

Eine mit kognitiver Leistungsminderung einhergehende Hyperfrontalität ließe sich zum Beispiel mit einer übersteigerten, aber ineffektiven Aktivierung des

Präfrontalen Cortex erklären (Callicott et al. 2000; Ramsey et al. 2002) oder allgemeiner mit fehlorganisierten frontostriatalen Regelkreisen (Manoach et al. 1999; Manoach et al. 2000; Glahn et al. 2005). Schizophrene Patienten scheinen generell, selbst bei nicht eingeschränkter kognitiver Leistung, andere neuronale Pfade zur Aufgabenbearbeitung zu verwenden als gesunde Personen (Weiss et al. 2006).

Trotz der genannten Kritikpunkte und teilweise widersprechenden Untersuchungsergebnisse kann Hypofrontalität bei schizophrenen Patienten unter Beachtung methodischer Vorgaben und Verwendung bewährter Aufgabentypen nach wie vor gezeigt werden. Während kognitiver Aufgaben scheint der Nachweis insgesamt regelmäßiger zu sein als in Ruhe (Berman et al. 1986; Weinberger et al. 1986; Weinberger et al. 1988; Semkovska et al. 2001), da der so genannte Ruhezustand ein physiologisch und psychologisch uneinheitlicher Zustand ist (Weinberger und Berman 1996a). Die Konstanz der aufgabenbezogenen Hypofrontalität kann noch gesteigert werden, indem man innerhalb der schizophrenen Patienten Subgruppen mit vorwiegend negativen oder vorwiegend positiven Symptomen unterscheidet. Das Vorhandensein von Hypofrontalität und deren Ausprägung scheinen stärker an das Vorliegen von negativen, affektiven Symptomen geknüpft zu sein als an positive, psychotische Symptome (Andreasen et al. 1992; Ebmeier et al. 1993; Chua und McKenna 1995; Semkovska et al. 2001; Vaiva et al. 2002; Wang et al. 2003; Moreno-Iniguez et al. 2005; Zhao et al. 2006; Whalley et al. 2008). Es lässt sich dadurch zwischen der ursprünglich syndromorientierten Einteilung der Subtypen chronischer Schizophrenien und charakteristischen Mustern cerebraler elektrischer Erregung eine Verbindung erkennen (Schroder et al. 1996; Erkwow et al. 1997). Die rein klinische Basis des Klassifikationssystems schizophrener Erkrankungen ließe sich mit Hilfe dieser neurophysiologischen Daten nachträglich sichern und erweitern.

### 1.3.2 Entstehung und Entwicklung von Hypofrontalität

Um die Entstehung des Phänomens Hypofrontalität klären zu können, ist es wichtig, alle Subtypen schizophrener Erkrankungen während aller Stadien ihrer Krankheit zu untersuchen, sowie gesunde Verwandte ersten Grades, am besten Zwillingsgeschwister, in die Betrachtung mit einzubeziehen.

Beeinträchtigungen frontaler Hirnfunktionen können bei Menschen ohne klinische Symptome, aber mit genetischer Belastung für Schizophrenie, gezeigt werden, was einen Marker für das Erkrankungsrisiko darstellen könnte (Park et al. 1995). Hypofrontalität mit reduziertem CBF lässt sich teilweise bereits bei ersterkrankten antipsychotika-naiven schizophrenen Patienten finden (Catafau et al. 1994; Barch et al. 2001b), was darauf hinweist, dass Hypofrontalität nicht medikamenteninduziert ist (Riehemann et al. 2001). Durch das im Krankheitsverlauf frühe Auftreten könnten Untersuchungen und Befunde zu Frontalhirnfunktion und Hypofrontalität nicht nur klinisch, sondern auch ätiopathogenetisch wegweisend sein (Cornblatt und Keilp 1994b; Saykin et al. 1994; Davidson et al. 1999; Bilder et al. 2000), besonders bei einer differenzierten Betrachtung der einzelnen Subtypen (Zielasek et al. 2005).

Eine Längsschnittstudie von Molina und Sanz (2005) zeigte, dass zwei Jahre nach einer ersten Psychose genau die Patienten eine manifeste Schizophrenie nach DSM-IV Kriterien entwickelten, welche initial eine signifikante Minderaktivierung im Bereich des DLPFC aufwiesen. Eine Studie von Ehli et al. (2005c) lieferte Hinweise, dass Patienten mit zyklischer Psychose im Gegensatz zu Patienten mit chronischer Schizophrenie weniger stark ausgeprägte präfrontale Defizite aufweisen. Die Stärke der Hypofrontalität als Marker für die Verlaufsform einer schizophrenen Erkrankung anzunehmen, deutet zugleich auf eine unterschiedliche biologische Ursache der Erkrankung hin.

Unabhängig von der Bedeutung der Hypofrontalität für Entstehung und Verlauf schizophrener Erkrankungen kann das klinische Erscheinungsbild teilweise auf die beeinträchtigte Frontalhirnfunktion zurückgeführt werden. Mangelhafte Leistungen des Arbeitsgedächtnisses als Zeichen frontaler

Hirnfunktionsminderung scheinen mit einem Verhalten verknüpft zu sein, das eher stimulusgebunden ist und sich weniger am Kontext oder an Stereotypen orientiert (Green et al. 2000). Die Fähigkeit Kontextinformationen zu verarbeiten und zu speichern, um situationsangepasste Handlungen durchführen zu können, ist gestört (Barch et al. 2001b).

### 1.3.3 Lokalisation dysfunktioneller Areale

Der Begriff Hypofrontalität beschreibt messbar veränderte frontale Hirnareale. Der Begriff „frontale Hirnareale“ ist durch strukturbasierte Bildgebungsstudien genauer zu definieren, um die anatomische Lokalisation der Veränderungen exakt benennen zu können.

Zu den bekannten strukturellen Veränderungen des Frontalhirns schizophrener Patienten zählen ein geringeres Volumen des Frontalhirns insgesamt (Doran et al. 1987; Shelton et al. 1988; Andreasen et al. 1994) und der limbischen Strukturen Amygdala und Hippocampus (Breier et al. 1992) im Speziellen. Eine Abnahme der grauen Substanz im posterioren Cingulum ist charakteristisch und mit einer schlechten Prognose assoziiert (Mitelman et al. 2005). Postmortem-Studien konnten außerdem Veränderungen der präfrontalen Hirnstruktur bezüglich ihrer synaptischen Integrität zeigen (Karson et al. 1999).

Genauere Funktionsanalysen haben innerhalb des Frontalhirns zwei Bereiche als besonders charakteristisch für Funktionsdefizite bei schizophrenen Patienten bezeichnet: Den dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) und den anterioren cingulären Cortex (ACC) (Weinberger und Berman 1988; Barch et al. 2001b; Rubia et al. 2001; MacDonald und Carter 2003; Glahn et al. 2005; Snitz et al. 2005). Der ACC stellt während kognitiver Aufgaben eine Schlüsselregion innerhalb des Präfrontalen Cortex dar (s.u.), was auch mit Hilfe der LORETA-Methode (Pascual-Marqui et al. 1994; Fallgatter et al. 2003) gezeigt werden konnte. Die Beteiligung des DLPFC bei Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis ist ebenfalls gut etabliert (Petrides et al. 1993; Friedman und Goldman-Rakic 1994). Die Leistung des Arbeitsgedächtnisses wird gestützt durch ein neurales Netzwerk, dessen Hauptbestandteil, neben dem Präfrontalen Cortex (PFC), der

Posteriore Parietale Cortex (PPC) darstellt. Präfrontale Aufgaben können bei Dysfunktion teilweise durch alternative Regionen des PFC-PPC Netzwerks übernommen werden. Abhängig vom Muster der alternativen Aktivierung kann sich in verschiedenen Bereichen ein Bild frontaler Hypo- aber auch Hyperaktivität zeigen (Quintana et al. 2003).

Die teilweise uneinheitlichen Befunde zum Thema Hypofrontalität auf der einen Seite und die Bedeutung eines ausgereiften Hypofrontalitätskonzepts für die Beschreibung von Ätiologie, Pathogenese, Verlauf und Prognose schizophrener Erkrankungen auf der anderen Seite lassen eine weitere Erforschung dieses Phänomens grundlegend und sinnvoll erscheinen.

## 1.4 Frontalhirnfunktion und ereigniskorrelierte Potenziale

### 1.4.1 Der anteriore cinguläre Cortex (ACC)

Im vorangegangenen Kapitel wurde der anteriore cinguläre Cortex (ACC) bereits als bedeutsame Struktur im Rahmen des Hypofrontalitätskonzepts eingeführt. Der ACC ist ein zentraler Pfeiler dieser Arbeit. Seine funktionelle Struktur und die Folgen einer Funktionseinschränkung werden im Folgenden herausgearbeitet.

Das Cingulum (lat. „Gürtel“) oder der Gyrus Cinguli (lat. „Gürtelwindung“) ist eine wesentliche Struktur im Netzwerk des limbischen Systems. Es liegt an der medialen Oberfläche des Frontalhirns, dem Corpus callosum in der Form verwandt und in der Lage benachbart. Der anteriore Teil – vor allem Brodman Areae 24 und 25 – ist wohl vorrangig mit emotional-exekutiven Aufgaben betraut. Die funktionelle Verbindung mit der Amygdala ist, neben den Verbindungen zu präfrontalen und motorischen Arealen, besonders wichtig. Der posteriore Teil – Brodman Areae 23, 29, 30, 31 – übernimmt hingegen vorwiegend überwachende und bewertende, rational-evaluative Funktionen im Auftrag von Orientierung und Gedächtnis. Neben exekutiven und evaluativen Aufgaben werden auch motorische, nozizeptive und visuell-räumliche Funktionen mit dem Cingulären Cortex in Verbindung gebracht (Vogt et al. 1992; Bush et al. 2000).

Der anteriore Teil des Cingulären Cortex, der ACC, kann aufgrund seiner Verbindungen, Funktionen und strukturellen Besonderheiten noch in zwei weitere Regionensubdivisionen aufgeteilt werden: einen stärker affektiven rostralen rACC und einen vornehmlich kognitiven dorsalen dACC (Bush et al. 1998; Whalen et al. 1998; Bush et al. 2000; Allman et al. 2001; Mohanty et al. 2007). Von übergeordneter Bedeutung ist jedoch die Involvierung des gesamten ACC in exekutive Prozesse.

Der ACC ist Teil des präfrontalen Cortex. Die Beteiligung des präfrontalen Cortex an der Antwortkontrolle („response control“) ist in den letzten Jahrzehnten mittels anatomischer (Brown 1977), neuropathologischer (Senitz und Winkelmann 1991), neurochemischer (Simpson et al. 1996), elektrophysiologischer (Deecke et al. 1985) und diverser Bildgebungsstudien (Weinberger und Berman 1996b) ausreichend belegt worden. Neuropsychologische Untersuchungen konnten diese Erkenntnis weiter stützen (Kopp et al. 1996). Das anteriore Cingulum ist innerhalb des präfrontalen Cortex für komplexe Aufgaben zuständig, die ein hohes Maß an Antwortkontrolle erfordern (Corbetta et al. 1991; Carter et al. 1998a). Besonders sind dies Aufgaben bei denen zwischen unterschiedlichen Antwortmöglichkeiten ausgewählt werden muss. Die Verbindungen und Funktionen des ACC münden insgesamt in einem Funktionskonzept, in dessen Zentrum das Prinzip der Selbst-Regulation (Posner et al. 2007) beziehungsweise der Verhaltensüberwachung (Bush et al. 2000; Paus 2001) und Entscheidungsfindung (Walton und Mars 2007) steht. Im Rahmen dieser kontinuierlichen Überwachung des eigenen Verhaltens („performance monitoring“) können konfligierende Antwort- oder Entscheidungsmöglichkeiten entdeckt werden („conflict detection“). Dieser interne Konflikt, der durch widersprüchliche Antwortmöglichkeiten entsteht („response conflict“), wird im ACC nicht nur entdeckt, sondern auch weiter bearbeitet (Liston et al. 2006). Ziel ist die Anpassung des Verhaltens an sich verändernde Umstände. Der ACC zeigt sich demnach als eine zentrale Koordinationseinheit sowohl bei der Verhaltensüberwachung und Aufmerksamkeitsfokussierung (Falkenstein et al. 1991; Gehring et al. 1993) als auch bei der Entdeckung und Bearbeitung von Handlungskonflikt (Carter et al. 1998; van Veen und Carter 2002a).

Unter Laborbedingungen lässt sich eine Aktivierung des ACC unter anderem dann hervorrufen, wenn in den zu bearbeitenden Aufgaben ein hohes Maß an Antwortkonflikt enthalten ist. Das bedeutet konkret, dass zum Beispiel ablenkende Faktoren und ein hoher Zeitdruck die Entscheidung zwischen zwei Reaktionsalternativen erschweren. Eine diesbezüglich etablierte Methode, die auch die Grundlage dieser Arbeit darstellt, ist der Eriksen-Flanker Test. Eine

verstärkte ACC-Aktivierung konnte in zahlreichen Studien, auch bei verschiedenen Formen des Eriksen-Flanker Tests, gefunden werden (Botvinick et al. 1999; Casey et al. 2000; Hazeltine et al. 2000; van Veen et al. 2001; Bunge et al. 2002; Durston et al. 2003). Der exakte Ablauf dieses Tests wird im Verlauf noch beschrieben werden.

Je höher der Entscheidungskonflikt, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers. Gerade fehlerhaftes Verhalten gilt es besonders gut zu überwachen, um daraus zu lernen und zukünftiges Verhalten anzupassen. Überlegungen zu fehlerhaftem Verhalten und dessen Folgen allgemein und speziell im Rahmen eines Eriksen-Flanker-Tests werden im folgenden Kapitel dargestellt.

#### 1.4.2 Allgemeine Charakterisierung fehlerassoziierter ereigniskorrelierter Potenziale

Um Frontalhirnfunktionen vergleichbar machen zu können, bedarf es präziser und standardisierter Untersuchungsmethoden. Eine Möglichkeit dies zu erreichen ist die Analyse von Fehlern bei der Lösung spezieller Aufgaben, wie dem Eriksen-Flanker-Test. In der kognitiven Psychologie war lange Zeit das Interesse an Fehleruntersuchungen gering. Rabbitt war einer der ersten, der das Auftreten und die Verarbeitung von Fehlern während kognitiver Aufgaben untersuchte (z.B. Rabbitt 1966).

Ein möglicher Ansatz dieser Fehleruntersuchungen ist es, damit assoziierte Ereigniskorrelierte Potenziale (EKPs) zu analysieren.

Ereigniskorrelierte Potenziale sind alle elektrokortikalen Potenziale, die vor, während oder nach einem sensorischen, motorischen oder psychologischen Ereignis im EEG messbar sind (Birbaumer und Schmidt 2006). Sie stellen hirnelektrische Korrelate konzentrierter neuronaler Spannungsfluktuationen über die Zeit dar und setzen sich zusammen aus diversen positiven und negativen Spannungsänderungen, relativ zu einer Ruhespannung vor Beginn des Ereignisses (Gerloff 2005).

Aufgrund ihrer geringen Amplitude (5-10  $\mu\text{V}$ ) werden EKPs vom Rauschen des höheramplitudigen Spontan-EEGs (30-60  $\mu\text{V}$ ) überlagert. Erst eine Summation der auf identische Stimuli folgenden Hirnaktivitätsmuster - Mittelung oder „averaging“ genannt - ermöglicht es, die eigentlichen Potenziale von ihrer unsystematischen Hintergrundaktivität zu dissoziieren. Danach lässt sich solch ein Potenzial anhand des Kurvenverlaufs noch weiter in einzelne Komponenten zerlegen und so genauer beschreiben. Die ersten auftretenden Potentialschwankungen treten in einem umschriebenen Areal, dem kortikalen Projektionsfeld, auf. Diese zum Beispiel somatosensorisch (SEP), visuell (VEP) oder akustisch (AEHP) evozierten Potenzialkomponenten stellen mit ihrer kurzen Latenz in Bezug auf den auslösenden Reiz eine einfache Analyse der physikalischen Eigenheiten des auslösenden Reizes dar. Aufgrund der direkten Verbindung zum auslösenden Stimulus werden sie als exogene Potenziale bezeichnet. Die sich daran anschließenden Komponenten entsprechen vergleichenden und einordnenden Prozessen in assoziativen und folglich räumlich stärker ausgedehnten Hirnarealen. Jene späten Potenzialanteile, welche überwiegend von psychologisch-subjektiven Eigenheiten und weniger von den Charakteristika des auslösenden Reizes abhängen, werden als endogene Potenziale bezeichnet (Birbaumer und Schmidt 2006).

Endogene Komponenten werden dabei als neuronale Korrelate kognitiver oder emotionaler Prozesse aufgefasst. Unter der Annahme, dass die Latenz eines solchen Potenzials den zeitlichen Aspekt des Verarbeitungsprozesses repräsentiert und die Amplitude die Intensivität der Auseinandersetzung, lassen sich spezifische Aspekte des Ablaufs der Informationsverarbeitung im Potenzialverlauf ablesen (Rösler 1982). Von der Topographie einer Komponente lassen sich Rückschlüsse auf die neuronalen Generatoren eines Potenzials ziehen. Eine Änderung der Topographie ist Folge eines räumlich veränderten Informationsverarbeitungsprozesses (Rösler 1982).

Kognitive Aufgaben, wie der in dieser Arbeit verwendete Eriksen-Flanker-Test (s.u.), erfordern vom Individuum das Treffen schneller und gleichzeitig korrekter Entscheidungen. Im Rahmen solcher Reaktionszeitaufgaben, die mehrere Reaktionsalternativen umfassen, kommt es in Folge von inkorrekten

Reaktionen zur Auslösung eines negativen Potentials mit einem Maximum über frontozentralen Ableitorten. Diese error-related negativity (ERN) (Gehring et al. 1993) oder error-negativity (Ne) (Falkenstein et al. 1990; Falkenstein et al. 1991) erreicht ihr Maximum etwa 80 ms nach einer falschen Antwort und kann Amplituden von bis zu 10  $\mu$ V erreichen (Vidal et al. 2000). Auf diese negative Potentialkomponente folgt regelhaft ein positives Potential mit einem Maximum binnen 200-450 ms, die Error-positivity (Pe). ERN und Ne scheinen aller Erfahrung nach nur unterschiedliche Bezeichnungen für dasselbe Phänomen zu sein. Im Folgenden wird ausschließlich der Begriff ERN verwendet.

Während der beschriebenen kognitiven Aufgaben werden jedoch nicht ausschließlich Fehler produziert. Ereigniskorrelierte Potentiale mit ebenfalls negativem Potential, die mit korrekten Antworten assoziiert sind, werden als Correct response-related negativity (CRN) bezeichnet (Falkenstein et al. 2000). Die Amplitude der CRN ist jedoch deutlich geringer als die der ERN.

Nach einem begangenen Fehler kann die Tendenz beobachtet werden, diesen Fehler korrigieren zu wollen, auch wenn dazu keine Aufforderung besteht (Rabbitt 1966). Die Amplitude der ERN ist bei korrigierten und nicht korrigierten Fehlern nicht signifikant unterschiedlich (Falkenstein et al. 1996; Endrass et al. 2007). Aus der Amplitudenkonstanz lässt sich schließen, dass die ERN keine Reflexion fehlerkorrigierenden Verhaltens darstellt, sondern anderer Natur sein muss (Falkenstein et al. 2000). Auf die Entstehungstheorien der ERN wird im nächsten Kapitel noch genauer eingegangen. Fehlerkorrigierendes Verhalten bezieht sich jedoch nicht nur auf die angestrebte Korrektur der aktuell getroffenen Antwort. Das Verhalten bei den Antworten, die auf einen begangenen Fehler (Laming 1979) oder eine Antwort mit hohem Entscheidungskonflikt folgen (Botvinick et al. 2001), wird ebenfalls korrigiert und adaptiert. Diese Adaptation bezieht sich unter anderem auf die Antwortgeschwindigkeit. Bis zum Auftreten eines Fehlers kann eine stete Verkürzung der Antwortzeit beobachtet werden. Im Anschluss daran wird sie vorerst länger (Laming 1979). Diese Steigerung der Antwortlatenz wird als „Post-error slowing“ bezeichnet.

Eine bezüglich der Studiendurchführung wichtige Frage ist, ob die Bewusstwerdung von Fehlern oder die Amplitude der ERN und anderer fehlerassoziierter Potenziale von der Vigilanz des Probanden abhängen. Untersuchungen am Morgen oder am Abend beziehungsweise vor oder nach einer anstrengenden Arbeit könnten die Untersuchungsergebnisse verfälschen. In einer Studie von Murphy (2006) zeigte sich die ERN jedoch unabhängig vom Wachheitszustand der Versuchspersonen. In einer Untersuchung von Mathewson (2005) zeigte sich jedoch ein anderer studienrelevanter Effekt auf die ERN- und Pe-Amplitude: Ein Absinken kann mit steigendem Alter der Versuchspersonen in Verbindung gebracht werden.

Fallgatter (2004) konnte zeigen, dass eine Längenvariation des Serotonintransportergens 5-HTTLPR Einflüsse auf die ERN-Amplitudengröße und die Frontalhirnfunktion gesunder Probanden besitzt. Diese Verbindung zwischen dem Ereigniskorrelierten Potenzial ERN und der Frontalhirnfunktion, die wie oben bereits beschrieben bei schizophrenen Patienten charakteristischerweise eingeschränkt ist, soll im folgenden Kapitel genauer beschrieben werden.

#### 1.4.3 Theoretische Grundlagen fehlerassoziierter elektrophysiologischer Potenziale

Die Verbindung zwischen dem Anterioren Cingulären Cortex und der error-related negativity ergibt sich daraus, dass sich in zahlreichen Lokalisationsanalysen der ACC als Ursprungsort der ERN und der Pe erkennen ließ (Dehaene et al. 1994; Kiehl et al. 2000; van Veen und Carter 2002a). Aus der bereits beschriebenen Funktion des ACC und den Charakteristika der ERN und Pe lassen sich verschiedene Funktions- und Erklärungstheorien entwickeln, die im Folgenden erklärt, interpretiert und gegeneinander abgewogen werden sollen.

## (1) ERN

Ein grundlegendes Charakteristikum menschlichen Denkens und Handelns ist deren Fehlerhaftigkeit. Es ist nicht möglich alle Aufgaben stets perfekt zu lösen, obwohl die Kosten für diesen Mangel an Perfektion sehr hoch sein können (Reason 1990). Um diese Kosten zu minimieren ist es naheliegend im menschlichen Gehirn ein System anzunehmen, welches richtiges Verhalten überwacht und Fehler zum einen erkennt, aber auch zu korrigieren oder kompensieren versucht (Gehring et al. 1993). Um Fehler zu erkennen, ist ein Vergleich zwischen einer Signalstruktur „erwartete richtige Antwort“ und einem Signal „getätigte Antwort“ nötig. Die ERN könnte das Ergebnis eines solchen Vergleichs darstellen und eine fehlerhaft getätigte Antwort symbolisieren. Die Information für die getätigte Antwort scheint dabei nicht auf einer propriozeptiven Rückmeldung zu beruhen, da die ERN in unmittelbarer zeitlicher Nähe zur fehlerhaften Reaktion auftritt und zudem bereits fehlerhafte EMG-Aktivität (bei letztendlich korrekt ausgeführter Reaktion) mit einer ERN-ähnlichen Negativierung einhergeht. Daher scheint eher eine Efferenzkopie der initiierten Antwort verwendet zu werden, um deren Richtigkeit zu prüfen (Gehring et al. 1993). Basis dieser Gedankengänge ist also ein System zur Fehlerentdeckung („error-detection“) (Coles et al. 1995; Falkenstein et al. 1995).

Eine andere Theorie steht allerdings nach wie vor in Konkurrenz zur Fehlerentdeckungs-Theorie. Sie fußt auf der Überlegung, dass bei der Entscheidung für eine Antwort ein System zur Konfliktwahrnehmung („conflict-detection“) aktiv ist (Carter et al. 1998a; Carter et al. 1999; Gehring und Fencsik 2001). Konfliktwahrnehmung bedeutet hier, dass die ACC-Aktivität – und mit ihr die Amplitude der ERN – steigt, je größer der Antwortkonflikt ist, je ähnlicher sich also richtige und falsche Antwort sind (Gehring und Fencsik 2001). Eine Analyse des zeitlichen Verlaufs der ACC-Aktivität bei falschen Antworten und bei richtigen Antworten mit hohem Antwortkonflikt stützt die Konfliktentdeckungstheorie. Lokalisationsanalysen zeigen, dass in beiden Fällen der ACC, insbesondere sein caudaler Teil, aktiv ist. Van Veen und Carter

(2002a) folgern daraus, dass in beiden Fällen dieselben konfliktwahrnehmenden Prozesse grundlegend sind.

Die beiden oben genannten Theorien zu Funktion und Bedeutung der ACC-Aktivität bei einer ERN können nach wie vor nicht eindeutig be- oder widerlegt werden. Die Fülle an vorhandenen Daten, die jeweils die eine oder die andere Theorie unterstützen, macht es schwierig eben eine Theorie anstelle der anderen zu favorisieren. Eine mögliche Herangehensweise, das Problem zweier sich gegenüberstehender Theorien zu lösen, ist es, diese beiden in eine dritte einzubetten: die Theorie des Vermeidungslernens „avoidance learning“ (Botvinick 2007). Sieht man das Treffen von Entscheidungen unter Kosten-Nutzen Gesichtspunkten, ist das Auftreten von Konflikt als Kostenaufwand zu sehen. Der entsprechende Nutzen ist es, diesen entstandenen Konflikt als Grundlage für das Lernen neuer, effizienter Antwortstrategien zu verwenden, um in Zukunft Antwortkonflikt zu vermeiden. Dieser Ansatz stellt die Konfliktentdeckungstheorie in einen größeren Zusammenhang und integriert die Ideen der Fehlerentdeckungstheorie. Diese Überlegungen stellen einen neuen Ansatz dar, den es noch genau zu untersuchen und abzuwägen gilt.

## (2) Pe

Zur Interpretation der Pe zieht Falkenstein (2000) drei Theorien in Betracht: Die Pe könnte in eine Anpassung der Verhaltensstrategie nach einem begangenen Fehler involviert sein, sie könnte aber auch die emotionale Beurteilung des Fehlers widerspiegeln oder ein Korrelat für bewusste Fehlerwahrnehmung sein. Die erste Möglichkeit wird vor dem Hintergrund diskutiert, dass man das Post-error slowing als sicheres Äquivalent einer Anpassungsstrategie auf begangene Fehler betrachtet. Eine Korrelation von Post-error slowing und Pe-Amplitude wäre ein Hinweis auf die Richtigkeit dieser Erklärung. Eine Korrelation des Post-error slowings mit der Amplitude der ERN ist unabhängig davon eine notwendige Voraussetzung, um diesen ersten Erklärungsansatz der Pe verifizieren zu können. Tatsächlich war das Post-error slowing zwar in einigen Studien mit der Pe korreliert (Nieuwenhuis et al. 2001;

Hajcak et al. 2003), in anderen allerdings wiederum nicht (Debener et al. 2005). Bezüglich der zweiten Erklärungsmöglichkeit existieren diskrete Hinweise, die diesen Ansatz zu stützen vermögen. Negativer Affekt scheint mit einer verringerten Pe einherzugehen (Hajcak et al. 2004) und auch Patienten, die sich weniger für ihre Fehler interessieren, scheinen eine verringerte Pe-Amplitude aufzuweisen (Falkenstein et al. 2000). Für die dritte Interpretationsmöglichkeit der Pe lassen sich jedoch die überzeugendsten Hinweise finde. In einer Studie von Shalgi und Kollegen (2009) sollten die Patienten einen zusätzlichen Tastendruck tätigen, wenn ihnen bewusst wurde, dass sie einen Fehler gemacht hatten. Die Amplitude der ERN war für bewusste und unbewusste Fehler nicht unterschiedlich groß. Die Amplitude der Pe war hingegen für bewusste Fehler signifikant größer als für unbewusste. Im Einklang mit anderen Autoren (Nieuwenhuis et al. 2001; Endrass et al. 2007) schlugen Shalgi und Kollegen vor, die Pe als Korrelat bewusster Fehlerverarbeitung anzusehen.

Ein umfassendes und für jeden Versuchsaufbau uneingeschränkt zutreffendes Modell zu Entstehung und Bedeutung von ERN und Pe existiert bisher nicht. Es bedarf noch weiterer Forschung, um diese Phänomene weiter zu erklären und deren Bedeutung zu erfassen.

#### 1.4.4 Error-related negativity und Error-positivity bei Schizophrenen

Die Überlegungen des vorigen Kapitels beschäftigten sich mit den theoretischen Grundlagen der ERN und Pe sowie deren Zusammenhang mit der ACC-Aktivität. Bei schizophrenen Patienten ist das anteriore Cingulum im Rahmen der häufig anzutreffenden und bereits beschriebenen Hypofrontalität funktionell defizitär (für eine Übersicht siehe Fallgatter 2001). Die Folgenden Überlegungen und Befunde beschäftigen sich mit den Besonderheiten der ACC-Aktivierung bei schizophrenen Patienten und dem damit einhergehenden Einfluss auf ERN und Pe.

Die verminderte kognitive Leistungsfähigkeit schizophrener Patienten, zurückführbar auf die eingeschränkte Frontalhirnfunktion, geht mit einer

größeren Fehlerhäufigkeit in entsprechenden Aufgaben einher (s.o.). Das Begehen von Fehlern scheint bei schizophrenen Patienten mit einer relativen Unteraktivität, vor allem des rostralen ACC (Alain et al. 2002; Mathalon et al. 2002; Laurens et al. 2003), sowie einem dysfunktionalen DLPFC (Mathalon et al. 2002) assoziiert zu sein. Wenn man den ACC als Generator von ERN und Pe annimmt, lässt sich aus dessen Dysfunktionalität bei schizophrenen Patienten schlussfolgern, dass auch Amplitude und Verlauf der beiden Potenzialkomponenten verändert sein sollten.

#### (1) ERN

Die Amplitude der ERN scheint bei schizophrenen Patienten generell reduziert zu sein (Alain et al. 2002; Bates et al. 2002b; Mathalon et al. 2002; Laurens et al. 2003; Kim et al. 2006). Das Ausmaß dieser Veränderungen schwankt mit der Schwere der Erkrankung. Im Rahmen einer antipsychotischen Behandlung nimmt die initial stark erniedrigte ERN wieder an Größe zu. Durch die Veränderung der ERN-Amplitude im Verlauf der Behandlung könnte dieser Potenzialkomponente eine Bedeutung als Verlaufs-Marker zukommen (Bates et al. 2004). Unabhängig von diesen verlaufsbedingten Änderungen kann die Amplitude der Fehlerpotenziale auch durch Anweisungen des Versuchsleiters variiert werden. Eine Erhöhung des Zeitdrucks führt dabei zu einer Abflachung der ERN (Falkenstein et al. 1990). Bei einer Betonung der Richtigkeit gegenüber der Geschwindigkeit ist die Amplitude größer, die Fehlerrate jedoch geringer (Gehring et al. 1993). Ein Vergleich zwischen gesunden Probanden und schizophrenen Patienten zeigt, dass auch bei Betonung der Richtigkeit der Antwort signifikante Unterschiede zwischen den beiden Experimentalgruppen bestehen (Morris et al. 2006a). Die ERN-Amplitude ist bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden auch unter Aufgabenbedingungen reduziert, die einen maximalen Ausschlag hervorrufen sollten.

## (2) Pe

Unabhängig von ERN-Veränderungen bei schizophrenen Patienten schien die error positivity (Pe) in entsprechenden Kollektiven bisher unverändert zu sein (Morris et al. 2006b). Wenn man davon ausgeht, dass Shalgi und Kollegen (2009) recht haben und die Pe ein Korrelat bewusster Fehlerverarbeitung darstellt, würde dies bedeuten, dass schizophrene Patienten, obwohl sie mehr Fehler begehen, sich ihrer Fehler nicht weniger bewusst sind als gesunde Probanden. Außerdem ließe sich daraus eine Dissoziation zwischen Fehlerbeziehungsweise Konflikterkennung (ERN) und Fehlerbewusstsein (Pe) bei schizophrenen Patienten bedeuten (Mathalon et al. 2002).

Die beeinträchtigte Frontalhirnfunktion und die veränderte Wahrnehmung bewusster und unbewusster Fehler könnte eine Rolle bei der Entstehung von Symptomen der Schizophrenie spielen. Welcher Zusammenhang dabei zwischen dieser Beeinträchtigung und einem bestimmten Symptomprofil besteht, ist noch nicht abschließend geklärt. Frith und Done (1988) sind zum Beispiel der Meinung, dass mangelnde Handlungsüberwachung die Entstehung von positiven Symptomen begünstigt. In einem entsprechenden Versuch sollten die Probanden begangene Fehler ohne das Vorhandensein eines visuellen Feedbacks korrigieren. Im Einklang mit ihrer Hypothese konnten sie zeigen, dass schizophrene Patienten mit Ich-Störungen, als Subgruppe aller schizophrenen Patienten, ihre Fehler signifikant seltener korrigierten (Frith und Done 1989). Diese Studie verdeutlicht zum einen die klinische Relevanz der bisherigen Forschungsergebnisse und zum anderen den noch bestehenden Forschungsbedarf, um die Zusammenhänge zwischen Fehlerwahrnehmung, Fehlerbewusstsein und fehlerkorrigierendem Verhalten bei gesunden Probanden und schizophrenen Patienten besser verstehen zu können.

## 1.5 Zusammenfassung der Inhalte und Formulierung der Arbeitsziele und Hypothesen

Die in den vorangegangenen Kapiteln dargestellten Befunde lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis sind häufig schwerwiegende und chronisch verlaufende Erkrankungen des Gehirns, die mit einer deutlichen Beeinträchtigung sozialer Funktionen und einer Einschränkung der Lebensqualität einhergehen (1.1.1 und 1.1.4). Theorien zur Ätiopathogenese weisen auf eine genetisch bedingte Vulnerabilität cerebraler Neurotransmittersysteme hin (1.1.3).
- Strukturelle und funktionelle Defizite des Frontalhirns sind ein der Erkrankung in vielen Fällen innewohnendes Charakteristikum. Unter dem Hypofrontalitätskonzept (1.3.1) werden entsprechende Befunde zusammengefasst. Das funktionelle Defizit bezieht sich auf kognitive Bereiche, die exekutive Funktionen, Gedächtnisleistung und Aufmerksamkeit miteinschließen (1.3.2). Lokalisationsanalysen lassen auf die Frontalhirnstrukturen ACC und DLPFC als Ursprung der Dysfunktionalität schließen (1.3.3). Der ACC ist eine wichtige Struktur in Bezug auf Handlungssteuerung und -überwachung (1.4.1).
- Der Einsatz von Antipsychotika zielt darauf ab, das erkrankungstypische Transmitterungleichgewicht auszugleichen. Der vorrangig antipsychotische Wirkmechanismus ist eine Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade (1.2.1). Die grundsätzlich unterschiedenen Klassen der typischen und atypischen Antipsychotika gehen entsprechend ihrem extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungsprofil fließend ineinander über. Atypischen Antipsychotika wird generell ein günstigeres Wirkprofil in Bezug auf Negativsymptomatik und kognitive Defizite nachgesagt (1.2.2 und 1.2.3). Außerdem scheinen sie einen stärkeren Einfluss auf die Zufriedenheit beziehungsweise Lebensqualität der Patienten zu haben (1.2.4). Die günstige Wirkung,

speziell von Quetiapin, auf den anterioren cingulären Cortex und frontale Hirnfunktionen und damit assoziierte Krankheitssymptome ist wahrscheinlich, jedoch in prospektiven klinischen Studien nicht hinreichend belegt (1.2.3). Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Plasmaspiegelkonzentration und schizophrener Symptomatik sind sowohl für Typika als auch für Atypika rar (1.2.5).

- ERN und Pe sind ereigniskorrelierte Potenzialkomponenten, die nach Reaktionsfehlern auftreten und deren Ursprung das anteriore Cingulum zu sein scheint. Die Funktion des Frontalhirns im Allgemeinen und des ACC im Speziellen können anhand dieser neurophysiologischen Parameter untersucht werden (1.4.2 und 1.4.3). Die eingeschränkte Frontalhirnfunktion bei schizophrenen Patienten lässt sich mit Hilfe der ERN quantifizieren und im Zeitverlauf verfolgen (1.4.4).

#### Primäres Arbeitsziel

Elektrophysiologische Untersuchung der ACC-Aktivität als Marker der Frontalhirnfunktion in einer Gruppe schizophrener Patienten unter Behandlung mit dem atypischen Antipsychotikum Quetiapin im Vergleich zu dem typischen Antipsychotikum Flupentixol.

Hypothese: Die Amplitude der ERN nimmt unter Behandlung mit Quetiapin stärker zu als unter Behandlung mit Flupentixol.

#### Sekundäre Arbeitsziele

(1) Quantifizierung und Vergleich des Wirk- und Nebenwirkungsprofils von Quetiapin und Flupentixol inklusive der Untersuchung positiver Symptomatik, negativer Symptomatik und kognitiver Funktionen anhand neuropsychologischer und psychometrischer Methoden.

Hypothese: Quetiapin hat einen stärkeren Einfluss als Flupentixol auf die Linderung der Negativsymptomatik und Besserung der kognitiven Funktionen.

(2) Untersuchung der Lebensqualität im Verlauf der Behandlung.

Hypothese: Die Steigerung der Lebensqualität ist unter Behandlung mit Quetiapin stärker ausgeprägt als unter Flupentixol.

(3) Untersuchung des Verhältnisses zwischen Medikamentenblutspiegel und klinischem Wirkprofil von Quetiapin und Flupentixol und Einordnung in die aktuelle Befundlage.

## 2 METHODE

### 2.1 Studiendesign

Die oben formulierten Arbeitsziele und Hypothesen bedürfen eines geeigneten Studiendesigns zur Überprüfung. Entworfen wurde eine prospektive, randomisierte einfach-blinde Studie mit zwei Medikamentenarmen für die Wirkstoffe Quetiapin und Flupentixol. Vor Behandlungsbeginn wurde die Eignung der Patienten für die Randomisierung durch den behandelnden Arzt geprüft. Konnte dieser keinen Einklang herstellen zwischen seinem ärztlichen Ziel einer individuellen, patientenzentrierten, pharmakologischen Optimaltherapie und den Erfordernissen einer Randomisierung, war es in Einzelfällen statthaft, die Behandlung mit einem der beiden Wirkstoffe vorzuschlagen und den Patienten ohne Randomisierung in die Studie aufzunehmen. Die Ausgabe des randomisierten Medikaments und notwendige Anpassungen von Dosis oder Comedikation wurden durch den behandelnden Arzt vorgenommen und bis Studienende dokumentiert. Weder Arzt noch Patient waren blind bezüglich des verwendeten Wirkstoffs. Der Dissertant in seiner Funktion als Untersucher kannte hingegen zu keinem Zeitpunkt der laufenden Studie die Medikation der Patienten. Neben dem Dissertanten selbst wurde noch ein zweiter Mitarbeiter des Instituts als Untersucher eingesetzt. Die einzelnen Patienten wurden dabei jeweils von der Baseline-Messung bis zum Follow-up von ein und demselben Untersucher betreut, sodass die klinische Entwicklung des Patienten stets auf dieselbe Art und Weise eingeschätzt und dokumentiert wurde. Die zulässige tägliche Gesamtdosis für Quetiapin lag zwischen 400 und 800 mg, für Flupentixol zwischen 5 und 20 mg.

Insgesamt wurden 20 Patienten, davon 11 in der Quetiapin- und 9 in der Flupentixol-Gruppe, an jeweils vier Messterminen untersucht. Der erste Messtag ( $t_1$ ) lag innerhalb der ersten drei Tage nach stationär-psychiatrischer

Aufnahme auf eine offene oder überwachte Station der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg. Die sich anschließenden drei Messtermine ( $t_2$ ,  $t_3$ ,  $t_4$ ) lagen jeweils im Abstand von zehn Tagen, was sich zu einem Gesamtuntersuchungszeitraum von 30 Tagen addiert. Die neurophysiologischen Untersuchungen (modifizierter Erkisen-Flanker Test zur Untersuchung der ERN anhand einer EEG-Aufzeichnung, s.u.) wurden während der Baseline-Messung ( $t_1$ ) erstmals erhoben und dann in einer Follow-up ( $t_4$ ) Messung nach 30 Tagen wiederholt. Neuropsychologische Testleistungen (VFT, Stroop Color Word Test, TMT, s.u.) wurden ebenfalls ausschließlich an diesen beiden Terminen ( $t_1$ ,  $t_4$ ) untersucht. Der klinische Verlauf des Patienten wurde mit Hilfe psychopathologischer Skalen (PANSS, BPRS, HDRS, GAF, EPS, s.u.) über den gesamten Messzeitraum hinweg untersucht ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ,  $t_4$ ). Ebenso wurde der Medikamentenspiegel (TDM) zu allen vier Terminen erhoben und die Entwicklung der Lebensqualität anhand eines entsprechenden Fragebogens (BeLP, s.u.) nachverfolgt. Das strukturierte klinische Interview zur Diagnosesicherung nach DSM-IV (SKID, s.u.) wurde mit jedem Patienten einmal zu einem individuell vereinbarten Zeitpunkt durchgeführt. 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

Die Patientenrekrutierung dieser Studie begann am 01.12.2007 und endete am 31.06.2009. Nach stationär-psychiatrischer Aufnahme stellte die Verdachtsdiagnose einer Psychose aus dem schizophrenen (F20.) oder schizoaffektiven (F25.) Formenkreis nach ICD-10 das Haupteinschlusskriterium dar. Diese Verdachtsdiagnose wurde im Rahmen des SKID (s.u.) überprüft. Bei mangelnder Übereinstimmung wurde fallbezogen über die weitere Studienteilnahme und Datenanalyse entschieden (s. Kap. 2.2.2).

Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 50 Jahren, bei Frauen im gebärfähigen Alter der Ausschluss einer Schwangerschaft sowie das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung nach Prüfung von Einwilligungsfähigkeit und Studientauglichkeit (keine juristische Betreuung, gesichertes Verständnis der Studienanforderungen).

Ausschlusskriterien waren eine zweite DSM-IV Achse I Störung, der Missbrauch illegaler Drogen bis vier Wochen vor Studieneinschluss oder akute Suizidgefahr. Von somatischer Seite durften keine Erkrankungen bestehen, die ungenügend behandelt waren und eine erhebliche Beeinträchtigung für den Patienten darstellten (z.B. Angina Pectoris). Ein schlecht eingestellter manifester Diabetes Mellitus oder eine Neutropenie waren ebenfalls nicht erlaubt. Außerdem durften keine Patienten eingeschlossen werden, die innerhalb der letzten drei Monate mit Quetiapin oder Flupentixol vorbehandelt wurden, oder bei denen eine Intoleranz oder Resistenz gegenüber einer der beiden Substanzen bekannt war. Des Weiteren waren die aktuelle Anwendung eines Depotantipsychotikums, die Applikation anderer Antipsychotika außer Quetiapin beziehungsweise Flupentixol sowie die Einnahme starker Cytochrom P450-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Fluconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Ritonavir, Indinavir) oder -Induktoren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin,

Barbiturate, Rifampicin, Johanniskraut und Glukokortikoide) nicht erlaubt. Von organisatorischer Seite waren eine frühere Teilnahme an dieser Studie oder die aktuelle Teilnahme an einer anderen Medikamentenstudie klare Ausschlusskriterien. Ein Studienabbruch auf Wunsch des Patienten war jederzeit und ohne nachteilige Folgen möglich.

Die Dokumentation von Nebenwirkungen wurde genau geregelt. Zum einen, um ein wirksames Sicherheitsinstrument einzubauen, zum anderen, um deren Kausalität nachvollziehen zu können. Regelmäßige schriftliche Befragungen der Befindlichkeit ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ,  $t_4$ ) wurden ebenso durchgeführt wie die Dokumentation spontan geäußerter oder beobachteter Beschwerden.

Die Einhaltung des Studienprotokolls und die korrekte Dokumentation der durchgeführten Untersuchungen und erhobenen Befunde wurde durch einen externen Studienmonitor sichergestellt. Das Protokoll wurde entsprechend des *Good Clinical Practice (GCP)* und der Richtlinien der *International Conference on Harmonisation* durchgeführt.

### 2.2.2 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt wurden nach Prüfung und Erfüllung der Einschlusskriterien 35 Patienten in die Studie eingeschlossen. In die letztendliche Datenauswertung konnten 20 Patienten aufgenommen werden. Fünf der 15 nicht ausgewerteten Patienten fielen aufgrund einer nachträglichen klinischen Verschlechterung aus, die eine weitere Teilnahme an der Studie verhinderte und teilweise auch eine Änderung des therapeutischen Regimes nach sich zog. Drei Patienten wurden auf eigenen Wunsch ausgeschlossen, vier weitere aufgrund einer zu geringen Anzahl auswertbarer, artefaktfreier Epochen im EEG (weniger als 10 Epochen „Fehler – einfache Antwort“, s.u.). Aus Gründen der Stichprobenvergleichbarkeit zum Zeitpunkt der Baseline-Messung („matching“) wurden nachträglich noch drei Patienten aus der Quetiapin-Gruppe ausgeschlossen. Die Studienausfälle (Dropouts) verteilten sich gleichmäßig auf die beiden Medikationsgruppen (Quetiapin  $n=8$ , Flupentixol  $n=7$ ), so dass eine Verzerrung der Ergebnisse – zumindest hinsichtlich direkter Gruppenvergleiche – nicht auftreten sollte. Die

verbliebenen 20 Patienten teilten sich mit 11 Patienten in die Quetiapin- und 9 Patienten in die Flupentixolgruppe auf.

*Tabelle 1 Stichprobenbeschreibung I*

	Quetiapin- gruppe (n=11)	Flupentixol- gruppe (n=9)	Test-Statistik (Gruppenvergleich)
Alter	33,8 ± 8,8	37,9 ± 15,0	t <sub>12</sub> = 1,23 p = 0,49
Altersspanne	23 - 49	21 - 49	
Geschlecht	7m / 4w	5m / 4w	χ <sup>2</sup> = 0,14 p = 0,54 #
Händigkeit	10RH / 1LH	8RH / 1LH	χ <sup>2</sup> = 2,72 p = 0,19 #
Schulbildung (Jahre)	9,7 ± 1,6	10,1 ± 1,2	t <sub>18</sub> = -0,60 p = 0,56
Berufsgruppe	Hochschule n=2 Lehrberuf n=6 ungelernt n=3	Hochschule n=0 Lehrberuf n=8 ungelernt n=1	χ <sup>2</sup> = 3,12 p = 0,21
Erkrankungsdauer (Monate)	102,6 ± 90,8 (1 - 250)	69,4 ± 72,8 (1 - 180)	t <sub>18</sub> = 0,89 p = 0,39
Anzahl stationärer Aufenthalte	2,3 ± 2,6 (0 - 10)	3,9 ± 4,1 (0 - 10)	t <sub>13</sub> = -1,03 p = 0,32
Diagnosegruppen	chronisch n=8 phasisch n=3	chronisch n=7 phasisch n=2	χ <sup>2</sup> = 0,02 p = 0,63 #

*Anmerkungen. Mittelwert ± Standardabweichung; m = männlich, w = weiblich; RH = Rechtshänder, LH = Linkshänder; # = Signifikanzniveau nach Fischers exaktem Test, da die erwartete Häufigkeit einzelner Zellen <5 war.*

Die beiden Stichproben wurden hinsichtlich folgender soziokultureller Faktoren miteinander verglichen: Alter, Geschlecht, Händigkeit, Schulbildung (in Jahren), Berufsgruppe, Erkrankungsdauer (in Monaten), Anzahl stationärer

Aufenthalte und Diagnosegruppe. Die exakten Angaben diesbezüglich sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die beiden Medikationsgruppen in keinem der Bereiche signifikant unterschieden.

In der Quetiapingruppe wurden durchschnittlich die in Tabelle 2 zusammengefassten Tagesdosen Quetiapin angewendet. Zusätzlich zu dieser studienbedingten antipsychotischen Medikation erhielten sechs Patienten der Quetiapingruppe an  $t_1$  zusätzlich noch Benzodiazepine, vier wurden mit Antidepressiva komediziert. Ein Patient erhielt Lithium als Dauertherapie, ein anderer wurde mit einem Antiepileptikum dauerhaft behandelt. Bei drei Patienten fand an  $t_1$  noch eine - meist überlappende - Behandlung mit einem anderen Antipsychotikum statt. Zwei Patienten erhielten jedoch - entgegen dem Studiendesign - auch an  $t_4$  noch eine antipsychotische Komedikation. Diese Komedikation war zwar gemäß Studienprotokoll nicht statthaft, trotzdem wurde in diesen Einzelfällen von einem Studienausschluss abgesehen. An  $t_4$  wurden außerdem fünf Patienten noch mit Benzodiazepinen und vier mit Antidepressiva therapiert. Aufgrund des durchgeführten SKID-Interviews konnten in der Gruppe der quetiapinbehandelten Patienten die in Tabelle 3 zusammengefassten Diagnosen festgestellt werden. An psychiatrischen Komorbiditäten ließ sich bei einem Patienten eine Cannabisabhängigkeit (F12.2) diagnostizieren, bei einem weiteren ein schädlicher Konsum (F12.1). Bei zwei Patienten ließ sich eine positive Familienanamnese für schizophrene Erkrankungen nachweisen, fünf Patienten zeigten eine familiäre Belastung für andere psychische Krankheiten. Auffälligkeiten im Routine-EEG waren bei keinem der Quetiapinpatienten zu finden. CT- und/oder MRT-Aufnahmen ließen bei drei Patienten leichte Auffälligkeiten erkennen: Atrophien im Bereich des Frontallappens, erweiterte äußere Liquorräume sowie ein erweiterter 4. Ventrikel und erweiterte Kleinhirnfurchen. Bei vier Patienten war keine Bildgebung des Schädels vorhanden.

Die in der Flupentixolgruppe durchschnittlich verschriebenen Tagesdosen sind ebenfalls in Tabelle 2 zusammengefasst. Zusätzlich wurden in dieser Medikationsgruppe an  $t_1$  sieben Patienten mit einem Benzodiazepin therapiert, vier mit einem Antidepressivum. Ein Patient erhielt Carbamazepin, einer

Valproat und zwei Lithium als Dauermedikation. Ein zweites Antipsychotikum wurde bei zwei Patienten verwendet. An  $t_4$  war noch bei drei Patienten ein begleitendes Benzodiazepin nötig, bei vieren nach wie vor ein Antidepressivum. Drei Patienten erhielten ein zweites Antipsychotikum, wobei nur einer dieses auch an  $t_1$  schon bekommen hatte. Von einem Studienausschluss wurde aufgrund der hauptsächlich überlappenden Verwendung des zweiten Antipsychotikums ebenfalls abgesehen. Biperiden zur Behandlung auftretender Extrapyramidalsymptomatik war bei drei Patienten zum Zeitpunkt  $t_4$  notwendig. Die aufgrund des SKID-I-Interviews in dieser Patientengruppe erhobenen Diagnosen sind ebenfalls in Tabelle 3 zusammengefasst. Eine Familienanamnese für schizophrene Erkrankungen war nicht nachweisbar, andere psychische und psychiatrische Erkrankungen konnten jedoch in der Familie von sechs der Patienten nachgewiesen werden. Auffälligkeiten im Routine-EEG konnten bei drei Patienten beobachtet werden: Allgemeinveränderungen, teilweise mit Theta-Aktivität, die unter Umständen als medikamentenbedingt zu verstehen sind. In den vorhandenen CT-/MRT-Aufnahmen (n=5) wurden keine Veränderungen beobachtet.

*Tabelle 2 Stichprobenbeschreibung II - Medikamentendosis*

	Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe	Test-Statistik
CPZ (mg/Tag) zu $t_1$	270,4 ± 259,3	566,7 ± 315,2	$t_{18} = -2,31$ $p = 0,03$
CPZ (mg/Tag) zu $t_2$	297,2 ± 144,9	600,0 ± 271,6	$t_{12} = -2,95$ $p = 0,01$
CPZ (mg/Tag) zu $t_3$	312,5 ± 99,1	605,5 ± 415,7	$t_9 = -2,05$ $p = 0,07$
CPZ (mg/Tag) zu $t_4$	436,4 ± 237,8	533,3 ± 457,6	$t_{11} = -0,58$ $p = 0,58$

*Anmerkungen. CPZ = Chlorpromazinäquivalente (siehe Text)*

Beim Vergleich der beiden Medikationsgruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Händigkeit, Schulbildung, Berufsgruppe, Erkrankungsdauer, Anzahl stationärer Aufenthalte und der Diagnosegruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied (s. Tab. 1). Für die mittlere Dosis antipsychotischer

Medikation ließ sich jedoch an den ersten beiden Messterminen ( $t_1$  und  $t_2$ ) ein signifikanter Unterschied feststellen: Die Patienten der Flupentixolgruppe erhielten initial eine höhere Dosis. Dieser Effekt verschwand im Laufe der Behandlung, war an  $t_3$  noch als Trend, an  $t_4$  nicht mehr nachweisbar (s. Tab. 2).

*Tabelle 3 Stichprobenbeschreibung III – Diagnosen*

ICD-10 Diganose	Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
Paranoide Schizophrenie F20.0	n=5	n=4
Desorganisierte Schizophrenie F20.1	n=3	n=2
Katatone Schizophrenie F20.2	n=0	n=1
Akut polymorph psychotische Störung F23.1	n=1	n=0
schizoaffektive Störung, depressiver Typus F25.1	n=1	n=1
Schizoaffektive Störung, bipolarer Typus F25.2	n=0	n=1
bipolar affektive Störung mit psychotischen Symptomen F31.5	n=1	n=0
Anzahl auffälliger Routine-EEGs	n=0	n=3
Anzahl kortikaler Atrophien	n=3	n=0

Der Global Assessment of Functioning (GAF) Score weist auf einen vergleichbaren Funktionsgrad der beiden Gruppen zu Behandlungsbeginn hin: Quetiapingruppe GAF  $t_1 = 57,40 \pm 15,62$ ; Flupentixolgruppe GAF  $t_1 = 49,14 \pm 11,87$ . Die Werte unterscheiden sich nicht signifikant ( $t_{15} = 1,18$ ;  $p = 0,26$ ). Für den Wert des EPS-Scores zur Erfassung der Extrapyramidalsymptomatik ergab sich in der Quetiapingruppe zwischen den Messzeitpunkten  $t_1$  ( $0,37 \pm 0,67$ ) und  $t_4$  ( $1,64 \pm 3,35$ ) ein Anstieg von geringerem Ausmaß als in der Flupentixolgruppe mit Werten von  $2,00 \pm 3,46$  ( $t_1$ ) und  $6,71 \pm 3,63$  ( $t_4$ ). An  $t_1$  sind die Werte des EPS-Scores nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ( $t_{16} = -1,24$ ;  $p = 0,26$ ). An  $t_4$  unterscheiden sich die EPS-Werte jedoch signifikant zwischen beiden Gruppen ( $t_{16} = -3,03$ ;  $p = 0,01$ ).

## 2.3 Versuchsdurchführung und Messinstrumente

### 2.3.1 Untersuchungssituation

Alle Patienten wurden, wie oben beschrieben, an insgesamt vier Messzeitpunkten im Abstand von je zehn Tagen untersucht. Psychometrische Erhebungen fanden zu jedem Messzeitpunkt statt, neurophysiologische und neuropsychologische Untersuchungen jeweils am ersten und am letzten Messtag. Die Gesamtuntersuchungszeit für alle drei Module belief sich auf etwa 2,5 bis 3 Stunden. Der klinische Zustand der Patienten ließ es jedoch häufig nicht zu, alle Untersuchungen in einer Sitzung durchzuführen. Psychometrische und neuropsychologische Untersuchungen wurden deshalb zeitversetzt erhoben, wobei der Abstand nicht mehr als 24 Stunden betrug. Die Untersuchungsdauer für das ausschließlich psychometrische Modul an  $t_3$  und  $t_4$  belief sich auf 30 - 40 Minuten. Das SKID-I (s.u.) wurde im Verlauf einmal und so früh wie möglich durchgeführt, ebenfalls abhängig von der klinischen Situation. Die neurophysiologischen Untersuchungen fanden in einem Laborraum der psychiatrischen Universitätsklinik Würzburg statt. Die Probanden saßen in einem Abstand von etwa 1,2 m zum Computerbildschirm. Zwischen den Untersuchungsverfahren waren je nach Belastbarkeit des Patienten beliebig lange Pausen möglich. Neuropsychologische und psychopathologische Untersuchungen wurden je nach Gegebenheit in verschiedenen Räumen der Klinik unter ungestörten Bedingungen durchgeführt.

### 2.3.2 Eriksen-Flanker Test

In dieser Arbeit wurde ein modifizierter Eriksen-Flanker Test zur Untersuchung der ERN verwendet. Auf dem Bildschirm wurden vier verschiedene Kombinationen aus jeweils fünf Pfeilen (<<><<, >>>>, ><><, <><><) randomisiert und für jeweils 125 ms präsentiert. Die

Auftretenswahrscheinlichkeit der einzelnen Kombinationen war gleich hoch. Die Versuchspersonen wurden instruiert ihre Zeigefinger auf die linke beziehungsweise rechte Shift-Taste zu legen. Zeigte der mittlere der fünf Pfeile nach rechts, sollten sie so schnell wie möglich die rechte Taste drücken, zeigte er nach links, entsprechend die linke Taste. Die Rückmeldung über Korrektheit und Schnelligkeit der getätigten Antwort erfolgte 750 ms nach dem Tastendruck mit den Zeichen ⊕ , ⊖ und ⊕↓ , die für jeweils 500 ms dargeboten wurden. Bei einer richtigen Antwort innerhalb der vorgegebenen Antwortzeit wurde ein ⊕ als Rückmeldung gegeben. Falsche Antworten hatten ein ⊖ , richtige, aber zu langsame ein ⊕↓ zur Folge. Wurde überhaupt keine Taste gedrückt, erschien 1750 ms nach Reizdarbietung der Text „Taste drücken!“, um die Probanden an den Tastendruck nach der nächsten Aufgabe zu erinnern. 1250 ms nach dem Feedback-Signal wurde eine neue Pfeilkombination präsentiert. Der eigentlichen Untersuchung ging eine Übungseinheit von 42 Aufgaben voraus. Diese Einheit diente zum einen dazu, das korrekte Verständnis der Aufgabenanforderung zu überprüfen. Zum anderen wurde das fixe Reaktionszeitkriterium der Übung (500 ms) in der darauf folgenden Hauptuntersuchung durch individuelle Werte ersetzt. Eine korrekte Antwort musste innerhalb einer individuell bestimmten Reaktionszeit getätigt werden, um als richtig gewertet und mit ⊕ belohnt zu werden. Eine Anpassung an den jeweiligen Patienten scheint nötig, um bei schnell antwortenden Patienten die Fehlerrate zu erhöhen und bei langsam antwortenden Demotivierung zu vermeiden (Stemmer et al. 2001). Der spezifisch verwendete Wert war der Medianwert der korrekt beantworteten Aufgaben des Übungsteils (die ersten 10 Übungstrials wurden nicht in die Berechnung mit einbezogen). Bei der Erläuterung der Aufgabe durch den Untersuchungsleiter lag die Betonung stets darauf, die Aufgaben so schnell wie möglich und so richtig wie möglich durchzuführen, da eine übermäßige Betonung der Schnelligkeit die ERN-Amplitude abflachen (Falkenstein et al. 1990) und eine übermäßige Betonung der Korrektheit die Amplitude ansteigen lassen kann. Des Weiteren wird durch eine Betonung der Schnelligkeit und den damit verbundenen Zeitdruck auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fehlern erhöht (Gehring et al. 1993). Es

wurden zwei Durchgänge der Hauptuntersuchung durchgeführt, die jeweils 200 Pfeilkombinationen enthielten und ca. 13 Minuten dauerten. Zwischen den beiden Blöcken war eine Pause möglich. Die vier verschiedenen Stimuli, drei Rückmeldungszeichen und zwei Antworttasten wurden im aufgezeichneten EEG mit spezifischen Markern kodiert und registriert.

### 2.3.3 Elektrophysiologische Methodik

Die Untersuchung ereigniskorrelierter Potenziale im EEG erfordert eine exakte Elektrodenapplikation. Gemäß des Internationalen 10/20-Systems wurden einzelne Messpunkte auf der Kopfoberfläche der jeweiligen Patienten markiert und anschließend 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 die Elektroden (Goldcup; 3mm) platziert. Des Weiteren wurden eine Referenzelektrode (REF = FCz) zwischen Fz und Cz, eine Erdungselektrode (GND) zwischen Pz und O2, zwei weitere Referenzelektroden an den Mastoiden (A1, A2) und drei Elektroden seitlich der Augen beziehungsweise unterhalb des rechten Auges appliziert (EOGL, EOGR, EOGRU), letztere zur nachträglichen Augenartefaktkorrektur. Die Aufnahmefrequenz des verwendeten 32-Kanal-Verstärkers (Brain-Star System) betrug 1000 Hz, der Bandpassfilter lag bei 0,1 bis 70 Hz, die Impedanzen bei weniger als 5 k $\Omega$ . Zur Aufzeichnung wurde die Vision Recorder Software (Brain Products, München) verwendet.

Die Analyse der EEG-Daten erfolgte mit dem Programm Vision Analyzer (Version 1.05; Brain Products, München). Nach Re-Referenzierung bezüglich einer Durchschnittsreferenz (*Average Reference*) wurde eine erneute Filterung der Bandbreite 0,1 (Hochpassfilter) bis 50 Hz (Tiefpassfilter) durchgeführt. Blinzelartefakte wurden entsprechend dem Algorithmus von Gratton und Coles (1983) nachträglich korrigiert. Segmente mit Amplituden von mehr oder weniger als  $\pm 50 \mu\text{V}$  sowie Spannungsanstiege von mehr als  $50 \mu\text{V}$  von einem Abtastpunkt zum nächsten wurden von der automatischen Artefakt-Detektion erfasst und aus der Analyse ausgeschlossen. Die verbliebenen artefaktfreien Epochen von 750 ms Länge (150 ms vor bis 600 ms nach Reizdarbietung)

wurden anschließend einer Baselinekorrektur unterzogen und für die verschiedenen Bedingungen des Eriksen-Flanker Tests (korrekte Antwort / zu langsam / falsche Antwort mit einfachem oder zweifachem Tastendruck) gemittelt. „Korrekt“ bedeutet richtiger Tastendruck bezüglich der Pfeilrichtung innerhalb der vorgegebenen Reaktionszeit, „zu langsam“ bedeutet richtiger Tastendruck bezüglich der Richtung aber außerhalb der vorgegebenen Reaktionszeit, „falsch“ bedeutet falsche Antwort bezüglich der Pfeilrichtung unabhängig von der Reaktionszeit. Entscheidend für das Feedback war der erste in einem Intervall getätigte Tastendruck. Wie bereits weiter oben beschrieben besteht nach falschen Antworten die Tendenz, den begangenen Fehler korrigieren zu wollen. Bei der Analyse der Fehlerpotenziale (ERN, Pe) wurden Epochen von Fehlern mit einfachem Tastendruck („Fehler – einfache Antwort“) und Epochen aller Fehler, inklusive solcher mit versuchter Fehlerkorrektur („Fehler – zweifacher Tastendruck“), getrennt betrachtet. Patienten mit weniger als zehn artefaktfreien Epochen des Ereignisses „Fehler - einfache Antwort“ wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

In jeder dieser individuell gemittelten Epochen wurde das Maximum der negativen oder positiven Erregung ermittelt. Diese *Peak Detection* wurde semiautomatisch durchgeführt, und zwar separat für die Kanäle Fz, FCz, Cz und Pz. In einem Intervall von 0 ms vor bis 100 ms nach Tastendruck wurde für alle Ereignisse nach dem maximalen negativen Ausschlag, der ERN (beziehungsweise CRN), gesucht. Zeigten sich direkt benachbart, aber außerhalb dieses Intervalls, eindeutige ERN-förmige Peaks, wurde eine manuelle Korrektur vorgenommen. In einem zweiten Schritt wurde der der ERN beziehungsweise CRN vorausgehende positive Peak bestimmt, um die durch die ERN (CRN) abgebildete Negativierung relativ zu ihrem Ausgangspunkt berechnen zu können (Differenzmaße: ERN/CRN – vorausgehende Positivierung). Die Pe wurde nach Bestimmung der ERN getrennt detektiert. Aufgrund von Latenzunterschieden zwischen den Bedingungen wurde die Pe für Fehler mit einfachem oder doppeltem Tastendruck in einem Zeitbereich von 80 ms bis 250 ms nach der Reaktion, für die Bedingungen „korrekt“ und „zu langsam“ im Intervall von 120 ms bis 300 ms nach dem Tastendruck detektiert.

Aufgrund von klaren negativen (ERN) beziehungsweise positiven Peaks (Pe) ausschließlich an den frontozentralen Elektrodenpositionen FCz und Cz (vgl. Abb. 1, linke Seite) wurden nur diese schließlich in die statistische Analyse der Daten aufgenommen (s.u.).

**Grand Average**  
**Gesamtstichprobe - t1**

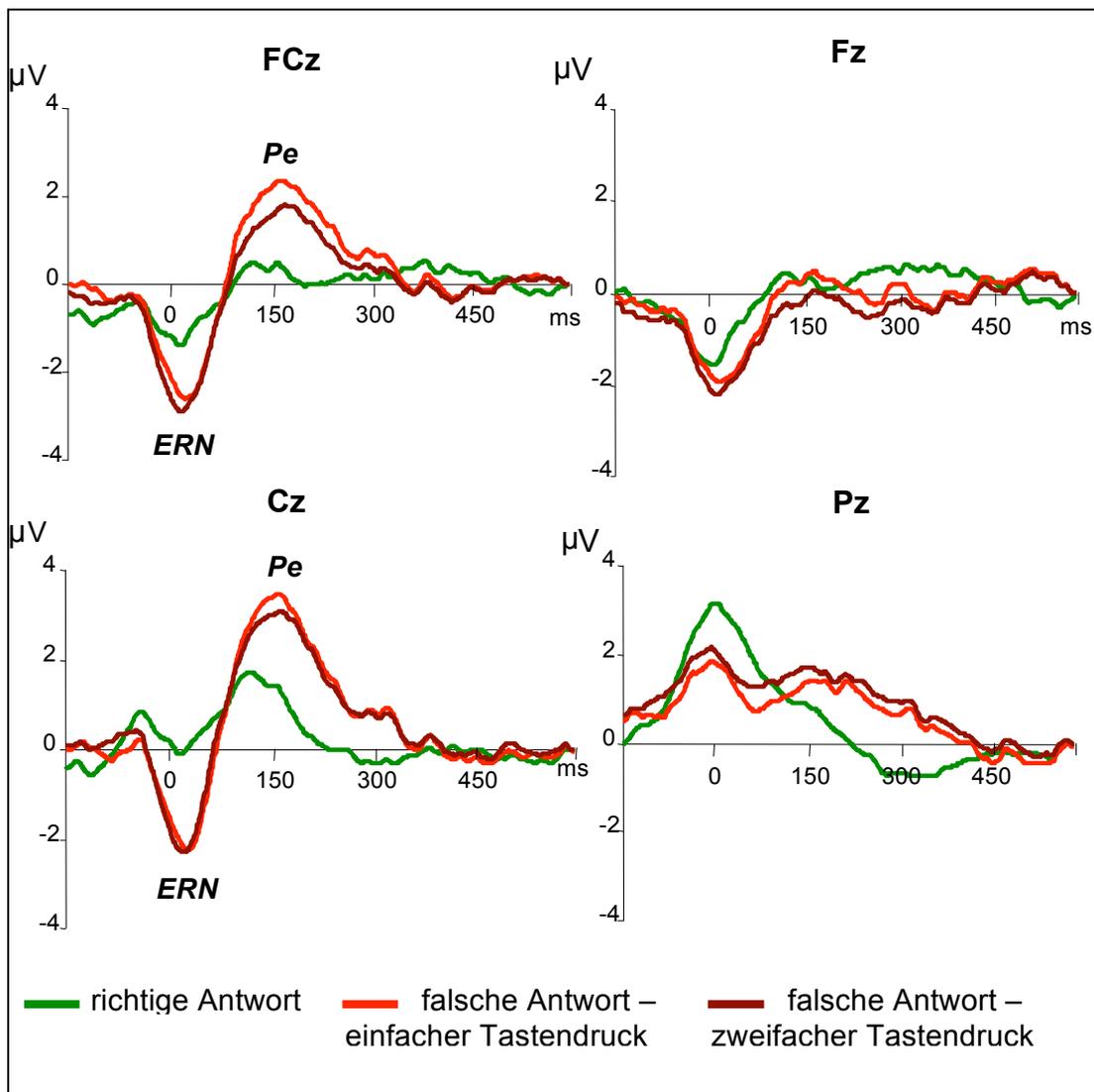


Abbildung 1: Grand Average der reaktions-gemittelten Epochen für die Gesamtstichprobe zum Zeitpunkt t1.

Separate Darstellung der Potenziale der vier Elektrodenpositionen (Fz, FCz, Cz und Pz) und der drei Antwortbedingungen (richtige Antwort, falsche Antwort – einfacher Tastendruck, falsche Antwort – zweifacher Tastendruck).

Die ermittelten Werte der maximalen positiven und negativen Amplituden sowie der entsprechenden Latenzen wurden exportiert und mit den Programmen *Excel* und *SPSS für Windows* weiterverarbeitet. Die Amplitude errechnete sich aus der Differenz des Maximums (beziehungsweise Minimums) mit der Nulllinie beziehungsweise dem vorhergehenden Tal oder Peak (s.o.). Die Latenz bezieht sich auf die Zeitspanne vom Tastendruck bis zum Auftreten des jeweiligen (positiven oder negativen) Peaks.

### 2.3.4 Neuropsychologische Testverfahren

#### (1) Verbal Fluency Test (VFT)

Der Verbal Fluency Test ist eine Methode, um die Wortflüssigkeit zu prüfen. Bei dieser Aufgabe hat der Patient oder Proband jeweils eine Minute Zeit, um so viele Wörter wie möglich aufzusagen, die mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben (A, F, S; Buchstabenversion) beginnen oder zu einer bestimmten thematischen Kategorie gehören (Tiere, Früchte, Blumen; Kategorienversion). Es sind ausschließlich Substantive erlaubt, die Doppelnennung von Begriffen und Verwendung von Eigennamen (Vornamen, geographische Begriffe) sind verboten. Bewertet wird die vom Untersucher mitgezählte Anzahl korrekter Begriffe.

Während des Verbal Fluency Tests zeigt sich eine Aktivierung präfrontaler Hirnregionen inklusive des Broca-Zentrums (Gaillard et al. 2000; Dickins et al. 2001; Weiss et al. 2004), ein Befund, der sich auch unter Verwendung der Nahinfrarotspektroskopie replizieren ließ (Herrmann et al. 2003). Die Buchstabenversion führt im Allgemeinen zu einer stärkeren Aktivierung als die Kategorienversion (Ehlis et al. 2007b). Die Test-Retest Reliabilität ist für die Beobachtung von Veränderungen des kognitiven Status ausreichend (Harrison et al. 2000; Bird et al. 2004).

## (2) Stroop Color Word Test

Der Stroop-Test (Stroop 1935) wurde in einer klassischen, papiergestützten Version durchgeführt. Verwendet wurden zwei Kontrollbedingungen und eine Interferenzbedingung. In der ersten Kontrollbedingung sollten eine Reihe schwarz auf weiß gedruckter Kontrollwörter (GELB, ROT, BLAU, GRÜN) in möglichst kurzer Zeit abgelesen werden (Wörterlesen). In der zweiten Kontrollbedingung wurden die Patienten aufgefordert die Farben einer abgedruckten Reihe an Balken (gelb, rot, blau, grün) zu benennen (Farbbenennung). Die Interferenz- oder Stroopbedingung war derart konstruiert, dass die Patienten bei einer Reihe von Wörtern (GELB, ROT, BLAU, GRÜN) jeweils die Farbe sagen mussten, in der das Wort gedruckt stand (gelb, rot, blau, oder grün), ohne das Wort selbst vorzulesen. Die Worte waren dabei jeweils gerade nicht in der Farbe gedruckt, die sie selbst beschreiben (Beispiel: ist das Wort ROT in der Farbe gelb gedruckt, lautet die richtige Antwort: gelb). Die individuelle Leistung wurde zum einen durch die absolut benötigte Zeit in den einzelnen Bedingungen gemessen, zum anderen mittels zweier Differenzmaße: Differenzmaß a = Interferenzbedingung – Wörterlesen; Differenzmaß b = Interferenzbedingung – Farbbenennung. Für die zwei durchgeführten Testungen wurden zwei Parallelversionen dieser Stroop-Aufgabe eingesetzt.

Während des inkongruenten Teils des Stroop-Tests sind präfrontale Hirnregionen besonders aktiv, darunter auch das Anteriore Cingulum (Bench et al. 1993; Vendrell et al. 1995; Barch et al. 2001a; Kato 2001; Ehlis et al. 2005; Leon-Carrion et al. 2008). Die Test-Retest-Reliabilität ist als ausreichend hoch zu bewerten (Siegrist 1997; Strauss et al. 2005).

## (3) Trail Making Test (TMT)

Der Trail Making Test (TMT: Reitan 1955) besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil A sollen die Patienten die zufällig auf einem Testbogen verteilten Zahlen 1 bis 15 so schnell wie möglich mit einem durchgehenden Strich verbinden. Der

zweite Teil B besteht aus einer randomisierten Anordnung von Zahlen (1 bis 8) und Buchstaben (A bis D). Die Zahlen und Buchstaben sollen abwechselnd und so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden (Beispiel: 1-A-2-B-3-C-...). Leistungsmaß stellen jeweils die absolut benötigte Zeit dar, sowie der Quotient aus der Bearbeitungszeit für Teil A im Verhältnis zu Teil B. Bei der Verwendung dieses Tests wurden für die erste und zweite Untersuchung unveränderte Formen verwendet. Bei Tests ohne Alternativform ist generell mit Übungseffekten zu rechnen (Lemay et al. 2004). Präfrontale Hirnareale sind auch hier von entscheidender Bedeutung für die erfolgreiche Durchführung (Moll et al. 2002).

### 2.3.5 Psychometrische Untersuchungsinstrumente

Zu allen vier Messterminen erfolgte eine ausführliche psychometrische Untersuchung der Patienten mit Hilfe verschiedener Testverfahren. Ziel war es, die klinische Symptomatik und das Nebenwirkungsprofil zu quantifizieren und deren Entwicklung während des Beobachtungszeitraums zu dokumentieren.

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

Basis der PANSS (Kay et al. 1987) ist ein etwa 30-minütiges, semistrukturiertes klinisches Interview. Bewertet werden 30 Items (Symptome) auf einer 7-stufigen Skala (1 = nicht vorhanden bis 7 = extrem ausgeprägt). Positiv- und Negativsymptome werden differenziert betrachtet. Zusätzlicher Bestandteil ist eine Globalskala. 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. Auf der Globalskala werden 16 weitere psychopathologische Items untersucht. Untersuchungsziel ist hier die allgemeine Symptomatik, unter anderem mit den Bereichen Angst, mangelnder Impulskontrolle, Desorientierung und

Aufmerksamkeitsschwäche. Die erreichbaren Subskalen-Testwerte liegen für die Positiv- und Negativskala zwischen 7 und 49 Punkten, für die Globalskala zwischen 16 und 112 Punkten. Der mögliche Gesamtscore addiert sich zu Werten zwischen 30 und 210.

Die einzelnen Subskalen und der Gesamtscore zeigen insgesamt eine gute Interrater-Reliabilität (Peralta und Cuesta 1994), welche durch gründliche Schulung des Interviewers noch gesteigert werden kann (Muller und Wetzel 1998). Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen PANSS-Scores und Lebensqualität ergaben eine deutliche Assoziation zu dem Symptom Angst und dem Syndrom Depression. Kognitive und negative Symptome im Allgemeinen zeigten eine Assoziation zur Lebensqualität, positive Symptome hingegen nicht (Karow et al. 2005).

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

Die BPRS (Overall und Gorham 1962) ist ebenfalls ein Instrument zur Einschätzung der psychopathologischen Situation des Patienten. Mit insgesamt 18 Items ist sie kürzer als die PANSS, die Gradeinteilung (1 = nicht vorhanden bis 7 = extrem ausgeprägt) ist jedoch gleich. Der Gesamtpunktwert liegt zwischen 18 und 126. Die BPRS wurde nicht ausschließlich für schizophrene Patienten entwickelt, ist jedoch international anerkannt zur Quantifizierung des Therapieerfolgs einer antipsychotischen Behandlung. Die Interrater-Reliabilität scheint auch in der deutschen Übersetzung gut zu sein (Mombour et al. 1975).

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

Die HDRS (Hamilton 1960) ist ein bekanntes und weltweit eingesetztes Instrument, um den Schweregrad einer Depression zu quantifizieren. Die 21 Items umfassen depressive Symptome wie z.B. Schlaf-, Appetit-, und Antriebsstörung, Schuldgefühle und körperliche Beeinträchtigung. Die vom Untersucher zu verwendende Skala reicht von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (stark

ausgeprägt). Der vom Untersucher zu vergebende Punktwert ist bei jeder Frage durch eine kurze Erläuterung klar definiert. Trotz an und für sich guter Interrater-Reliabilität, wird auch für diesen Test in mehreren Studien die Sinnhaftigkeit einer Schulung des Interviewers betont (Kobak et al. 2003; Muller und Dragicevic 2003; Rosen et al. 2008).

#### (4) Global Assessment of Function (GAF) Scale

Die GAF Scale (Jones et al. 1995) ist eine schnelle und einfache Methode, um das psychosoziale Funktionsniveau, was nach DSM-IV der Achse V psychischer Störungen entspricht, zu erfassen und zu kodieren. Abhängig von definierten Wortlauten können Funktionswerte zwischen 0 (maximale Beeinträchtigung) und 100 (uneingeschränkte Funktionsfähigkeit) vom Untersucher vergeben werden. Die Beeinträchtigung sozialer Funktionen muss nicht unbedingt mit der Schwere der Symptome korrelieren. Eine ungenaue Trennung dieser beiden Faktoren durch den Untersucher stellt eine mögliche Fehlerquelle bei der Beurteilung des Patienten dar (Roy-Byrne et al. 1996).

#### (5) Berliner Lebensqualitätsprofil (BeLP)

Das Berliner Lebensqualitätsprofil (Priebe et al. 1995) lässt sich in zwei Teile untergliedern. Der erste Teil erfasst die individuellen Lebensumstände des Patienten rein dokumentativ. In die Dokumentation fließen unter anderem psychosoziale, finanzielle und gesundheitliche Faktoren ein. Der zweite Teil besteht aus der subjektiven Bewertung des Patienten bezüglich der Zufriedenheit mit dem zuvor behandelten Lebensbereich (Arbeit/Ausbildung, Freizeit, Finanzen, Wohnsituation, persönliche Sicherheit, familiäre Beziehungen, Partnerschaft, Sozialkontakte, körperliche und seelische Gesundheit). Die Einschätzung der Zufriedenheit erfolgt anhand einer 7-stufigen Skala (1 = *völlig unzufrieden* bis 7 = *völlig zufrieden*). Maximal können 20 Items bewertet werden. Fragen, welche sich z.B. auf die Zufriedenheit mit

der Partnerbeziehung oder der ausgeübten beruflichen Tätigkeit beziehen, können nicht von jedem beantwortet werden. Für diesen Fall ist eine Nullkodierung vorgesehen. Trotzdem soll eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Patienten hergestellt werden. Zum einen geschieht dies durch die gesonderte Betrachtung einzelner, untersuchungsrelevanter Items: „Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer seelischen Gesundheit?“ oder „Wie zufrieden sind Sie zur Zeit allgemein mit Ihrem Leben?“. Zum anderen wird Vergleichbarkeit durch die Verwendung eines Gesamtquotienten hergestellt. Hierbei wird die Summe der einzelnen Zufriedenheitswerte mit dem individuellen Maximalwert in Zusammenhang gebracht (Beispiel: bei drei nicht beantworteten Fragen wird der Summenscore von z.B. 85 Punkten durch Maximalwert von  $(20-3) \times 7 = 119$  Punkten dividiert; der Gesamtquotient beträgt somit  $85/119 = 0,71$ ). Je höher der Quotient, desto größer die subjektive Lebensqualität. Aus Gründen der Anschaulichkeit wird der Quotient im Folgenden als Prozentwert angegeben.

#### (6) SKID-I

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV Achse I (Psychische Störungen) dient zur Erfassung, Sicherung und Differentialdiagnose psychischer Störungen und Syndrome. Erfasst wird das gesamte Spektrum affektiver und psychotischer Störungen sowie substanzinduzierte Störungen, Essstörungen, Angststörungen, Anpassungsstörungen und somatoforme Störungen. Die Durchführung des semistrukturierten Interviews benötigt etwa 45 Minuten. Für ein erfolgreiches und zielführendes Interview ist die Mitarbeit des Patienten eine nötige Voraussetzung. Der Zeitpunkt für die einmalige Durchführung wurde deshalb mit dem Patienten vereinbart. Diese fand am häufigsten zum zweiten oder dritten Messzeitpunkt statt.

### 2.3.6 Weitere Testverfahren

Extrapyramidalmotorische Störungen stellen eine häufige Nebenwirkung unter typischer antipsychotischer Therapie dar und sind ein klinisch wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen Typika und Atypika. Eine Überprüfung der Extrapyramidalsymptomatik wurde anhand einer Skala von Simpson und Angus (1970) im Studienverlauf alle zehn Tage durchgeführt. Gleichmaßen wurde mit den psychometrischen Tests zur Symptomquantifizierung verfahren. Den Anweisungen der Instruktion folgend, lässt sich das beobachtbare Verhalten des Patienten auf einer Skala von 0 (= unauffälliger Untersuchungsbefund) bis 4 (= maximale Symptomausprägung) vermerken. Erfasst werden zehn Items. Bewertet wird der addierte Gesamtscore.

## 2.4 Statistik

### 2.4.1 Allgemeines Vorgehen

Für die statistische Auswertung aller Daten wurde das Programm *SPSS für Windows* (Version 17.0) verwendet. Bezüglich der neurophysiologischen Daten waren Amplitude und Latenz der auftretenden ERN von primärem statistischem Interesse. Des Weiteren wurden Amplitude und Latenz der Pe untersucht. Analysiert wurden die Reaktionskurven über den fronto-zentralen Elektroden FCz und Cz (vgl. Abb. 1). Die Auswertung erfolgte über Varianzanalysen (ANOVAs) mit Messwiederholung, wobei der Zwischensubjektfaktor „Behandlungsgruppe“ (Quetiapin vs. Flupentixol) und die Innersubjektfaktoren „Messzeitpunkt“ ( $t_1$  vs.  $t_4$ ), „Elektrodenposition“ (FCz vs. Cz) und „Bedingung“ (falsch Antwort – einfacher Tastendruck, falsche Antwort – zweifacher Tastendruck, richtige Antwort) unterschieden wurden. An Verhaltensdaten wurden die Fehlerhäufigkeit, die Anzahl zu langsamer Antworten und die Reaktionszeit analysiert. Die Daten der Varianzanalysen wurden mit Hilfe des Mauchly-Tests auf Sphärizität getestet. Bei einem Chi-Quadrat Wert  $p < 0,1$  wurde die Sphärizitätsannahme als verletzt angesehen und eine Korrektur der Freiheitsgrade in der F-Statistik durchgeführt. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen von Quintana und Maxwell (1994) wurde bei einem Huynh-Feldt Epsilon  $\geq 0,75$  die Huynh-Feldt Korrektur verwendet, bei einem Huynh-Feldt Epsilon  $< 0,75$  die Greenhouse-Geisser Korrektur. Post-Hoc Analysen wurden im Falle signifikanter Haupteffekte oder Interaktionen mit univariaten Varianzanalysen sowie t-Tests für gepaarte und unabhängige Stichproben durchgeführt. Wies der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest einer abhängigen Variablen in einzelnen Versuchsgruppen auf eine Verletzung der Normalverteilungsannahme hin ( $p < 0,1$ ), so wurden im Rahmen der post-hoc Analysen zur Absicherung der t-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 Normalverteilungsannahme (Bortz 2005 S.328) – in allen Fällen dennoch durchgeführt.

Die Werte der einzelnen neuropsychologischen und psychopathologischen Testskalen, des Lebensqualitätsprofils sowie die Ergebnisse der TDM-Analyse (Blutspiegel der aktiven Komponenten von Quetiapin und Flupentixol) wurden in ähnlicher Weise zwischen den beiden Medikamentengruppen verglichen. Dabei wurden wiederum Varianzanalysen mit Messwiederholung gerechnet, die den Innersubjektfaktor „Zeitpunkt“ ( $t_1$  vs.  $t_4$ ) sowie den Zwischensubjektfaktor „Medikationsgruppe“ (Quetiapin vs. Flupentixol) enthielten. Bei Testverfahren mit mehreren Aufgabenbedingungen (TMT; Stroop) wurde zusätzlich der Faktor „Bedingung“ (z.B. TMT-A vs. TMT-B) in die entsprechende ANOVA eingeführt. Für die Untersuchungen, die mehr als nur zweimal erhoben wurden (Psychopathologie, Lebensqualität, TDM zusätzlich an  $t_2$  und  $t_3$ ), wurden 4x2 ANOVAs für wiederholte Messungen durchgeführt.

Im Rahmen einer explorativen Analyse wurden des Weiteren die neuropsychologischen und psychopathologischen Daten mit den Werten der ERN-Analyse korreliert, um deren Zusammenhang 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:  $\rho$ ).

#### 2.4.2 Normalverteilung

Weder für die Amplitude der ERN noch für deren Latenz ließ sich in den beiden Versuchsgruppen eine Verletzung der Normalverteilungsannahme feststellen. Die Fehleranzahl, Häufigkeit zu langsamer Antworten und Reaktionszeiten im Eriksen-Flanker Test, die Anzahl der genannten Wörter in beiden VFT-Kategorien, die einzelnen Stroop-Zeiten und die Stroop-Differenzmaße a und b sowie die im TMT-A und -B benötigte Zeit waren in allen Gruppen annähernd normalverteilt. Für die übrigen psychometrischen Maße

finden sich allerdings immer wieder Verletzungen der Normalverteilungsannahme in einzelnen Versuchsgruppen. Diese veränderte Verteilung wurde bei der Auswahl der Tests im Zusammenhang mit post-hoc- und Korrelations-Analysen berücksichtigt.

# 3 ERGEBNISSE

## 3.1 Psychopathologie

### 3.1.1 PANSS

#### (1) Positiv-, Negativ- und Globalskala

In der folgenden Tabelle sind die Einzelwerte der Positiv-, Negativ-, und Globalskala getrennt für die beiden Medikationsgruppen aufgelistet.

*Tabelle 4 Positiv-, Negativ-, und Globalskalenwerte der PANSS*

		Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
Positivsymptomatik	t <sub>1</sub>	13,45 (±5,30)	14,89 (±5,73)
	t <sub>4</sub>	11,82 (±4,82)	11,67 (±4,24)
Negativsymptomatik	t <sub>1</sub>	15,00 (±5,14)	22,22 (±7,26)
	t <sub>4</sub>	11,45 (±3,24)	18,11 (±6,27)
Globalsymptomatik	t <sub>1</sub>	32,55 (±4,92)	45,22 (±12,71)
	t <sub>4</sub>	26,09 (±6,98)	31,22 (±11,81)

*Übersicht über die Subskalenwerte der PANSS getrennt für die beiden Medikationsgruppen und Messzeitpunkte (Mittelwert ± Standardabweichung)*

Für die Positivskala der PANSS (s. Tab. 4) zeigte sich in der entsprechenden 2 × 2 ANOVA ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“ ( $F_{1, 18} = 5,39$ ;  $p = 0,03$ ), wobei über die Medikationsgruppen hinweg eine signifikante Abnahme der Positivsymptomatik von t<sub>1</sub> (14,17 ±1,24) zu t<sub>4</sub> (11,74 ±1,03) zu verzeichnen war. Es ließ sich allerdings keine Interaktion zwischen der Symptomentwicklung über die Zeit und der Zugehörigkeit zu einer

bestimmten Medikamentengruppe feststellen ( $F_{1, 18} = 0,57$ ;  $p = 0,46$ ). Die Medikationsgruppe an sich hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Symptomstärke ( $F_{1, 18} = 0,10$ ;  $p = 0,75$ ).

Für die Negativsymptomatik (s. Tab. 4) war ebenfalls eine signifikante Abnahme der Symptomatik im Verlauf des 30-tägigen Beobachtungszeitraums festzustellen ( $t_1: 18,61 \pm 1,39$ ;  $t_4: 14,78 \pm 1,09$ ;  $F_{1, 18} = 13,98$ ;  $p = 0,002$ ). In den beiden Medikationsgruppen war das Ausmaß der Symptomreduktion über die Zeit jedoch nicht unterschiedlich stark (Interaktion Medikationsgruppe  $\times$  Messzeitpunkt:  $F_{1, 18} = 0,08$ ;  $p = 0,79$ ). Allerdings ist zu beachten, dass sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Medikationsgruppe fand ( $F_{1, 18} = 9,34$ ;  $p = 0,007$ ), der auf höhere Werte der PANSS-Negativskala in der Flupentixol- ( $20,17 \pm 1,68$ ) im Vergleich zur Quetiapingruppe ( $13,23 \pm 1,52$ ) unabhängig vom Messzeitpunkt hinwies (s.Tab. 4).

In der Skala „Globalsymptomatik“ (s. Tab. 4) zeigte sich ein ähnliches Bild wie für die Negativsymptomatik. Die Symptome reduzierten sich über beide Gruppen hinweg deutlich im Laufe der Zeit ( $t_1: 38,88 \pm 2,08$ ;  $t_4: 28,66 \pm 2,12$ ;  $F_{1, 18} = 14,98$ ;  $p = 0,001$ ), die Zugehörigkeit zu einer der beiden Medikationsgruppen hatte auf diese zeitliche Änderung jedoch keinen signifikanten Einfluss ( $F_{1, 18} = 2,04$ ;  $p = 0,17$ ) und die globale Symptomatik war bei den Flupentixolpatienten zeitpunktunabhängig ausgeprägter als bei den Quetiapinpatienten (Flupentixol:  $38,22 \pm 2,42$ ; Quetiapin:  $29,32 \pm 2,19$ ;  $F_{1, 18} = 7,47$ ;  $p = 0,014$ ) (s. Tab. 4).

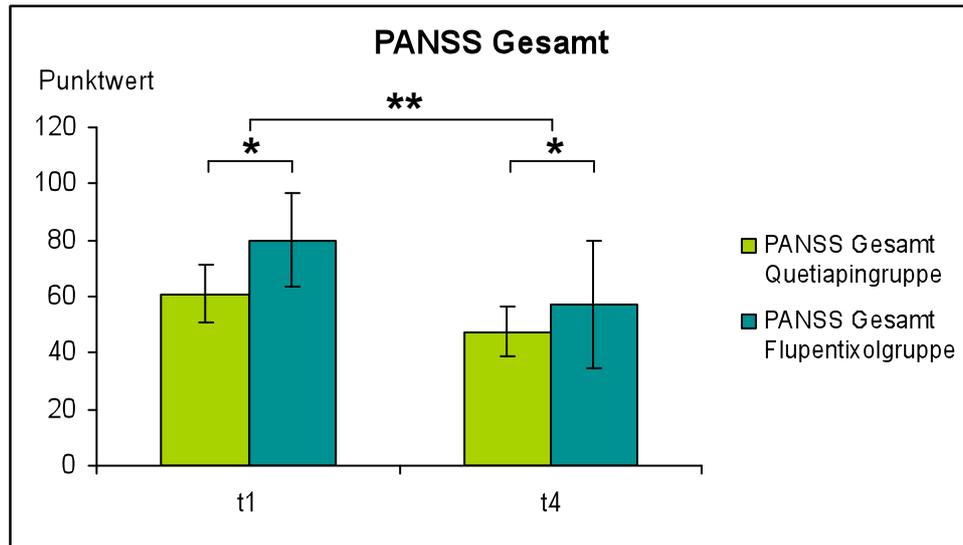
## (2) PANSS Gesamtwert

Für den Gesamtwert der PANSS zeigte sich im Zeitverlauf für die beiden Medikamentengruppen die in der folgenden Tabelle und in Abbildung 2 zusammengefasste Entwicklung.

*Tabelle 5 Gesamtwerte der PANSS*

		Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
Gesamtwert	t <sub>1</sub>	60,82 (±10,34)	80,11 (±16,91)
	t <sub>4</sub>	47,55 (±8,76)	57,33 (±22,70)

*Übersicht über die Gesamtwerte der PANSS getrennt für die beiden Medikationsgruppen und Messzeitpunkte*



*Abbildung 2: Veränderung Gesamtwertes der PANSS zwischen dem ersten Messtag und der Follow-up Messung an Tag 30.*

*Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes. Sterne markieren signifikante Unterschiede in den post-hoc t-Vergleichen (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ).*

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen für die Einzelskalen der PANSS zeigte sich auch für den Gesamtwert eine signifikante Abnahme der Symptomatik über die Zeit unabhängig von den Medikationsgruppen (mittlerer PANSS-Gesamtwert t<sub>1</sub>: 70,47 ± 3,07; t<sub>4</sub>: 52,44 ± 3,70;  $F_{1, 18} = 36,42$ ;  $p < 0,001$ ; s. Tab. 5, Abb.2). Auch für den Gesamtwert zeigte sich weiterhin eine unterschiedlich starke, zeitunabhängige Symptomausprägung in den beiden Medikationsgruppen ( $F_{1, 18} = 5,66$ ;  $p = 0,03$ ) mit einer insgesamt stärkeren Beeinträchtigung der Flupentixolpatienten (Flupentixol: 68,72 ± 4,53; Quetiapin: 54,18 ± 4,10). Die Interaktion zwischen den beiden Faktoren Zeitpunkt und Medikationsgruppe war nicht signifikant ( $F_{1, 18} = 2,53$ ;  $p = 0,13$ ). Wie bereits für die Subskalen beschrieben, war also auch für den Gesamtwert der PANSS kein

Unterschied in der Stärke der Symptomreduktion zwischen den beiden Medikationsgruppen über den Beobachtungszeitraum erkennbar.

### 3.1.2 BPRS

Die Brief Psychiatric Rating Scale bildet in Kürze das ab, was der PANSS-Gesamtwert in aller Länge abbildet: eine Gesamteinschätzung der aktuellen Krankheitsintensität. Die Werte der BPRS sind in der folgenden Tabelle und in Abbildung 3 zusammengefasst.

*Tabelle 6 Gesamtwerte der BPRS*

		Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
BPRS	t <sub>1</sub>	40,30 (±7,76)	53,44 (±10,77)
	t <sub>4</sub>	32,70 (±6,57)	43,78 (±12,26)

*Übersicht über die Gesamtwerte der BPRS getrennt für die beiden Medikationsgruppen und Messzeitpunkte (Mittelwert ± Standardabweichung)*

Wie bei den Skalen der PANSS zeigte sich auch in der BPRS eine signifikante Symptomreduktion über die Zeit und über beide Gruppen hinweg (t<sub>1</sub>: 46,87 ± 2,14; t<sub>4</sub>: 38,24 ± 2,22; F<sub>1, 17</sub> = 11,88; p = 0,003). Außerdem bestand ein vom Zeitpunkt unabhängiger Effekt der Medikationsgruppe. Bei den Patienten der Flupentixolgruppe wurde die aktuelle Krankheitsintensität signifikant stärker eingeschätzt (Flupentixol: 48,61 ± 2,59; Quetiapin: 36,50 ± 2,46; F<sub>1, 17</sub> = 11,53; p = 0,003). Die Interaktion Zeitpunkt x Medikationsgruppe zeigte sich nicht signifikant (F<sub>1, 17</sub> = 0,17; p = 0,69), die Symptomreduktion verlief also in beiden Gruppen nicht unterschiedlich stark.

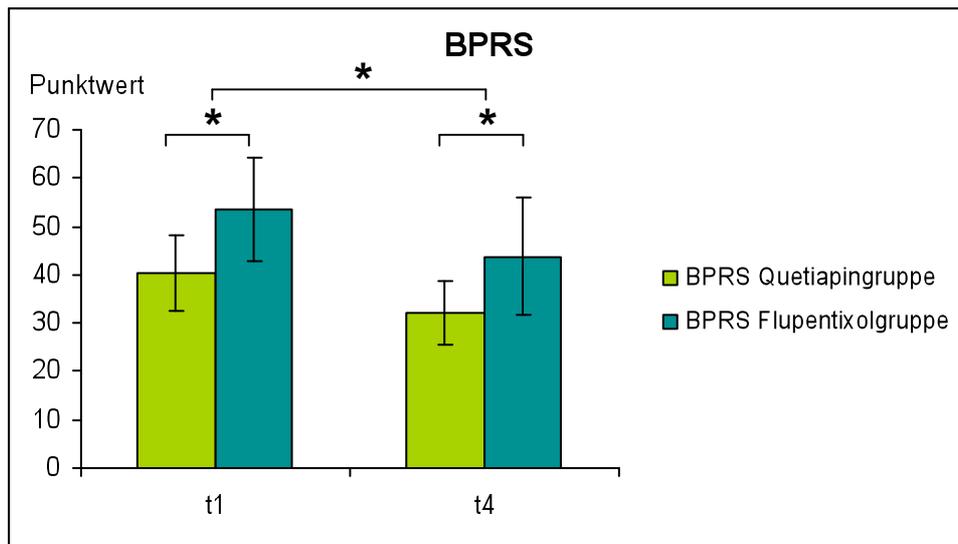


Abbildung 3: Entwicklung des BPRS über die Zeit (t<sub>1</sub> bis t<sub>4</sub>).

Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes. Sterne markieren signifikante Unterschiede in den post-hoc t-Vergleichen (\* p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001).

### 3.1.3 HDRS

Der HDRS-Wert gibt Auskunft über die aktuelle Depressionssymptomatik. Eine Zusammenfassung der erhobenen Werte gibt Tabelle 7.

Für den HDRS-Gesamtwert zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“ ( $F_{1, 17} = 24,02$ ;  $p < 0,001$ ), der über beide Gruppen hinweg eine signifikante Abnahme der Depressionssymptomatik im Verlauf des Behandlungszeitraums anzeigte (t<sub>1</sub>:  $16,29 \pm 1,68$ ; t<sub>4</sub>:  $10,72 \pm 1,74$ ). Dabei zeigte sich keine Interaktion zwischen den Faktoren Medikationsgruppe und Zeitpunkt ( $F_{1, 17} = 0,88$ ;  $p = 0,36$ ) und auch kein Effekt der Medikationsgruppe an sich ( $F_{1, 17} = 0,72$ ;  $p = 0,41$ ; s. Tab. 7).

Tabelle 7 Gesamtwerte der HDRS

		Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
HDRS	t <sub>1</sub>	15,45 (±5,33)	17,13 (±9,30)
	t <sub>4</sub>	8,82 (±3,62)	12,63 (±10,84)

Übersicht über die Gesamtwerte der HDRS getrennt für die beiden Medikationsgruppen und Messzeitpunkte (Mittelwert ± Standardabweichung)

### 3.1.4 BeLP

Für die Lebensqualität wurden der Gesamtquotient sowie die Einzelitems „Zufriedenheit mit dem Leben allgemein“ und „Zufriedenheit mit der seelischen Gesundheit“ untersucht.

#### (1) Gesamtquotient

Mit den erhobenen Zufriedenheitswerten war weder eine signifikante Veränderung des Gesamtquotienten über die Zeit zu beobachten ( $F_{1, 18} = 0,22$ ;  $p = 0,60$ ) noch zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Medikationsgruppen ( $F_{1, 18} = 0,004$ ;  $p = 0,95$ ). Trotzdem ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen diesen beiden Faktoren (Zeitpunkt  $\times$  Medikationsgruppe:  $F_{1, 18} = 8,94$ ;  $p = 0,008$ ). Beim post-hoc Vergleich der beiden Medikationsgruppen zeigte sich allerdings weder an  $t_1$  ( $t_{18} = -0,89$ ;  $p = 0,38$ ) noch an  $t_4$  ( $t_{18} = 0,74$ ;  $p = 0,47$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stichproben. Innerhalb der Quetiapingruppe gab es jedoch über die Zeit einen statistischen Trend bezüglich einer Zunahme des Lebensqualitätsquotienten ( $t_1$ :  $64,04\% \pm 13,40$ ;  $t_4$ :  $70,10\% \pm 15,65$ ;  $t_{10} = -2,18$ ;  $p = 0,054$ ), wohingegen sich in der Flupentixolgruppe eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität eruieren ließ ( $t_1$ :  $69,55\% \pm 14,17$ ;  $t_4$ :  $65,31\% \pm 12,71$ ;  $t_8 = 2,50$ ;  $p = 0,037$ ; s. Abb. 4).

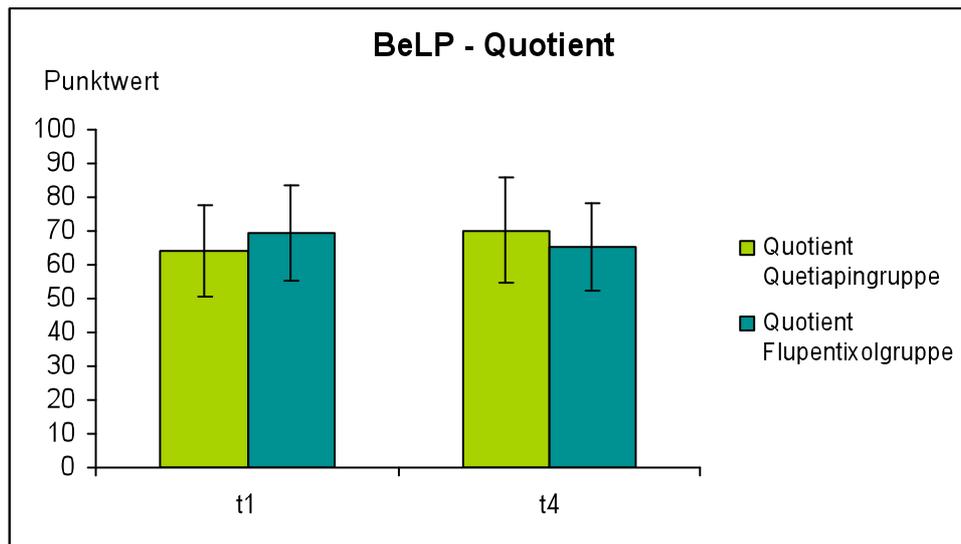


Abbildung 4: Entwicklung des Gesamtquotienten (in Prozent) des Berliner Lebensqualitätsprofils zwischen  $t_1$  und  $t_4$ .

Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes.

## (2) Einzelitems

Die Ergebnisse der Einzelitems sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8 Zufriedenheitswerte der Items "Leben Allgemein" und "Seelische Gesundheit"

Zufriedenheit		Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
Allgemein	$t_1$	4,09 ( $\pm 1,51$ )	3,78 ( $\pm 1,89$ )
	$t_4$	4,45 ( $\pm 1,12$ )	4,38 ( $\pm 1,92$ )
Seelische Gesundheit	$t_1$	3,00 ( $\pm 1,67$ )	4,44 ( $\pm 1,51$ )
	$t_4$	4,54 ( $\pm 1,51$ )	4,67 ( $\pm 1,50$ )

Für das Einzelitem "Zufriedenheit mit Ihrem Leben allgemein" ergaben sich weder signifikante Haupteffekte des Faktors „Messzeitpunkt“ ( $F_{1, 17} = 2,39$ ;  $p = 0,14$ ) oder „Medikationsgruppe“ ( $F_{1, 17} = 0,05$ ;  $p = 0,83$ ) noch eine signifikante Interaktion der beiden Faktoren ( $F_{1, 17} = 0,06$ ;  $p = 0,81$ ) (s. Tab. 8).

Für das Einzelitem „Zufriedenheit mit Ihrer seelischen Gesundheit“ zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“ ( $F_{1, 18} = 19,49$ ;  $p$

< 0,001), wobei die Patienten mit der Zeit insgesamt zufriedener mit ihrer seelischen Gesundheit wurden ( $t_1$ :  $3,72 \pm 0,36$ ;  $t_4$ :  $4,61 \pm 0,34$ ). Die beobachtete Veränderung über die Zeit verlief in der Quetiapin-Gruppe in stärkerem Ausmaß ( $t_{10} = -4,95$ ;  $p = 0,001$ ) als in der Flupentixol-Gruppe ( $t_8 = -1,00$ ;  $p = 0,35$ ), so dass die Interaktion Zeitpunkt x Medikationsgruppe signifikant wurde ( $F_{1, 18} = 10,92$ ;  $p = 0,004$ ; s. Tab.8/Abb.5). Zu beachten ist, dass die Zufriedenheitswerte sich schon an  $t_1$  zwischen den Medikationsgruppen tendenziell unterschieden ( $t_{18} = -2,01$ ;  $p = 0,06$ ), wobei die Flupentixol-Patienten initial zufriedener waren. An Tag 30 hingegen war kein tendenzieller Unterschied mehr festzustellen ( $t_{18} = -0,18$ ;  $p = 0,86$ ). Die Medikationsgruppe hatte keinen vom Zeitpunkt unabhängigen Einfluss auf die Zufriedenheitswerte ( $F_{1, 18} = 1,37$ ;  $p = 0,26$ ).

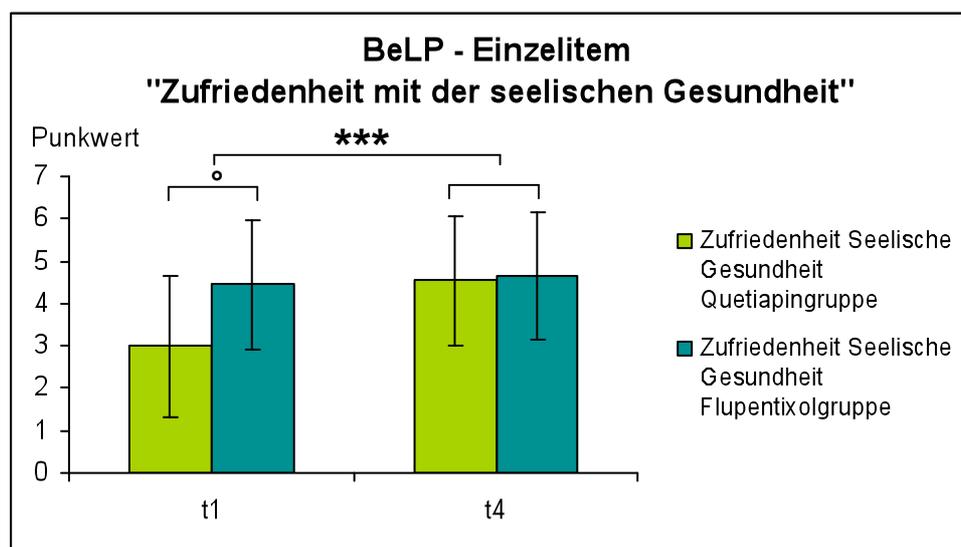


Abbildung 5: Entwicklung des Einzelitems „Zufriedenheit mit der seelischen Gesundheit“ zwischen  $t_1$  und  $t_4$ .

Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes. Sterne markieren signifikante Unterschiede in den post-hoc t-Vergleichen ( $^{\circ} p < 0,1$ ;  $* p < 0,05$ ;  $** p < 0,01$ ;  $*** p < 0,001$ )

## 3.2 Neuropsychologie

### 3.2.1 VFT

Eine Zusammenfassung der Wortproduktion in den beiden Versionen des VFT findet sich in der folgenden Tabelle.

*Tabelle 9 Anzahl der Worte im VFT*

VFT		Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
Buchstabenversion	t <sub>1</sub>	32,10 (±8,39)	31,71 (±5,99)
	t <sub>4</sub>	38,40 (±8,09)	32,29 (±8,64)
Kategorienversion	t <sub>1</sub>	44,0 (± 13,2)	42,0 (±14,9)
	t <sub>4</sub>	49,7 (± 12,2)	42,4 (±9,3)

*Übersicht über die Anzahl der gefundenen Wörter in der Buchstaben- und der Kategorienversion des VFT getrennt für die beiden Medikationsgruppen und Messzeitpunkte (Mittelwert ± Standardabweichung)*

Für die Buchstabenversion des Verbal Fluency Test (VFT) zeigte sich ein statistischer Trend für den Innersubjektfaktor Zeitpunkt ( $F_{1, 15} = 4,34$ ;  $p = 0,55$ ). Über beide Gruppen hinweg fielen den Patienten tendenziell am letzten Messtermin mehr Wörter ein ( $35,34 \pm 2,05$ ) als an Tag 1 ( $31,91 \pm 1,85$ ). Die Interaktion Zeitpunkt x Medikationsgruppe war nicht signifikant ( $F_{1, 15} = 3,02$ ;  $p = 0,10$ ), ebenso zeigte die Medikationsgruppe allein keinen signifikanten Effekt ( $F_{1, 15} = 0,84$ ;  $p = 0,37$ ). Die Verbesserung der Wortfindung war also in den beiden Medikationsgruppen statistisch nicht unterschiedlich stark.

Für die Kategorienversion des VFT erreichte weder die Entwicklung der Leistung über die Zeit ( $F_{1, 15} = 0,95$ ;  $p = 0,35$ ), noch eine Interaktion zwischen Zeitpunkt und Medikationsgruppe ( $F_{1, 15} = 0,71$ ;  $p = 0,41$ ) statistische Signifikanz. Zwischen den Medikationsgruppen war ebenfalls kein signifikanter Unterschied festzustellen ( $F_{1, 15} = 0,75$ ;  $p = 0,40$ ).

### 3.2.2 Stroop Color Word Test

#### (1) Wörter-, Farben-, und Interferenzbedingung

Beim Stroop Test wird unterschieden zwischen der Wörter-, der Farben- und der Interferenz-Bedingung. Die benötigten Zeiten für die Bewältigung der Teilaufgaben sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

*Tabelle 10 Wörter-, Farben- und Interferenzbedingung des Stroop Tests*

Stroop		Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
Wörter	t <sub>1</sub>	37,90 (±4,31)	45,56 (±15,01)
	t <sub>4</sub>	37,30 (±4,47)	38,56 (±9,86)
Farben	t <sub>1</sub>	56,60 (±11,41)	71,44 (±24,82)
	t <sub>4</sub>	53,00 (±14,07)	58,56 (±18,79)
Interferenz	t <sub>1</sub>	113,20 (±15,93)	132,78 (±34,56)
	t <sub>4</sub>	104,30 (±23,17)	118,56 (±21,32)

*Zusammenfassung der benötigten Zeiten (in Sekunden) zur Bewältigung der Wörter-, Farben- und Interferenzbedingung des Stroop Tests getrennt für die beiden Medikationsgruppen und Messzeitpunkte (Mittelwert ± Standardabweichung)*

Es wurde ein 2x3x2 ANOVA mit den Faktoren Zeitpunkt (t<sub>1</sub> vs. t<sub>4</sub>), Bedingung (Wörterbedingung, Farbbedingung und Interferenzbedingung) und Medikationsgruppe (Quetiapin vs. Flupentixol) durchgeführt.

Der wichtigste gefundene Effekt war ein statistischer Trend für den Faktor Zeitpunkt ( $F_{1, 17} = 4,04$ ;  $p = 0,06$ ). Im Verlauf der Behandlung nahm die für die Bewältigung der drei Aufgaben benötigte Zeit generell ab (t<sub>1</sub>:  $76,25 \pm 3,68$ ; t<sub>4</sub>:  $68,38 \pm 2,96$ ). Der Faktor Bedingung war zwar signifikant ( $F_{2, 30} = 216,88$ ;  $p < 0,001$ ), sagt aber lediglich aus, dass sich die Bearbeitungszeit für die drei Stroop-Bedingungen signifikant unterscheidet (Stroop Wörterbedingung:  $39,08 \pm 7,48$  s; Farbbedingung:  $59,65 \pm 15,11$  s; Interferenz:  $114,93 \pm 22,77$  s). Die Interaktion Zeitpunkt x Bedingung ergab keine Signifikanz ( $F_{1, 17} = 0,80$ ;

$p = 0,38$ ), die Abnahme der Bearbeitungszeit im Verlauf der Behandlung war also bei keiner der drei Bedingungen signifikant stärker ausgeprägt. Die Interaktionen Bedingung x Medikationsgruppe ( $F_{2, 30} = 1,31$ ;  $p = 0,28$ ) und Zeitpunkt x Medikationsgruppe ( $F_{1, 21} = 1,75$ ;  $p = 0,20$ ) waren ebenfalls nicht signifikant. Die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Medikationsgruppe beeinflusste also weder den Trend zu einer schnelleren Aufgabenbewältigung im Behandlungsverlauf noch die unterschiedliche Bearbeitungsdauer der einzelnen Teilaufgaben. Die Dreifachinteraktion Zeitpunkt x Bedingung x Medikationsgruppe ( $F_{1, 21} = 0,12$ ;  $p = 0,79$ ) zeigte sich ebenso wenig signifikant wie der Faktor Medikationsgruppe an sich ( $F_{1, 17} = 3,78$ ;  $p = 0,07$ ).

## (2) Differenzbedingung

Die Stroop-Differenzmaße wurden gebildet, um den Interferenzeffekt, der durch inkongruente Stroop-Reize auftritt, spezifisch herauszufiltern. Für das Differenzmaß 1 (Interferenzbedingung – Wörterbedingung; s. Abb. 6) ergaben sich weder für die Faktoren Zeitpunkt ( $F_{1, 17} = 2,65$ ;  $p = 0,12$ ) und Medikationsgruppe ( $F_{1, 17} = 1,91$ ;  $p = 0,19$ ) noch deren Interaktion ( $F_{1, 17} = 0,01$ ;  $p = 0,91$ ) statistisch signifikante Effekte. Veränderungen des Differenzmaßes über die Zeit oder Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen waren demnach nicht zu finden.

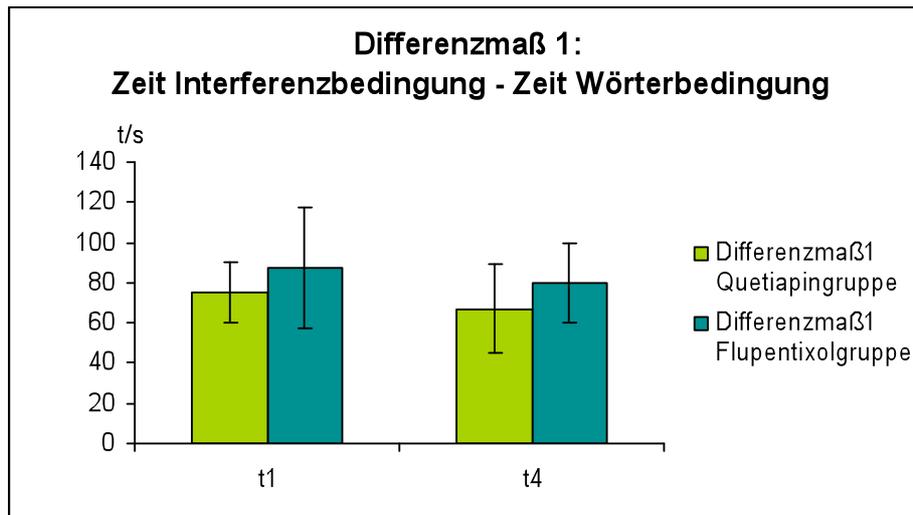


Abbildung 6: Differenzmaß1 des Stroop Tests: Zeit der Intereferenzbedingung - Zeit der Wörterbedingung (in s) an  $t_1$  und  $t_4$ .

Quetiapingruppe (grün) vs. Flupentixolgruppe (blau). Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes.

Auch für das zweite Differenzmaß (Intereferenzbedingung – Farbbedingung; s. Abb. 7) zeigten sich keinerlei signifikante Effekte (Zeitpunkt:  $F_{1, 17} = 0,44$ ;  $p = 0,52$ ; Medikationsgruppe:  $F_{1, 17} = 0,66$ ;  $p = 0,43$ ; Zeitpunkt x Medikationsgruppe:  $F_{1, 17} = 0,16$ ;  $p = 0,70$ ), was mit den Ergebnissen der Stroop-Einzelzeiten übereinstimmt.

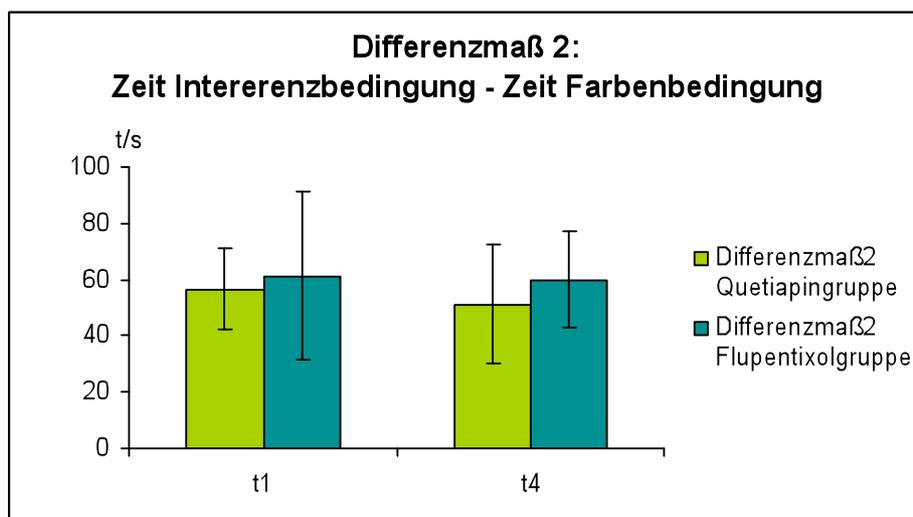


Abbildung 7: Differenzmaß2 des Stroop Tests: Zeit der Intereferenzbedingung - Zeit der Farbenbedingung (in s) an  $t_1$  und  $t_4$ .

Quetiapingruppe (grün) vs. Flupentixolgruppe (blau). Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes.

### 3.2.3 TMT

*Tabelle 11 TMT A und B*

TMT		Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
Teil A	t <sub>1</sub>	18,36 (±6,42)	20,33 (±8,69)
	t <sub>4</sub>	13,64 (±3,91)	19,66 (±6,59)
Teil B	t <sub>1</sub>	40,63 (±22,04)	40,22 (±12,73)
	t <sub>4</sub>	29,12 (±9,94)	41,44 (±11,88)
Quotient A/B	t <sub>1</sub>	0,51 (±0,16)	0,51 (±0,14)
	t <sub>4</sub>	0,49 (±0,13)	0,48 (±0,10)

*Übersicht der zur Bewältigung des TMT benötigten Zeit in Sekunden getrennt für die beiden Medikationsgruppen und Messzeitpunkte, sowie die drei Bedingungen (Mittelwert ± Standardabweichung)*

In einer 2x2x2 ANOVA wurden die beiden Bedingungen „Trail Making Test Teil A“ und „Trail Making Test Teil B“ an den beiden Messtagen t<sub>1</sub> und t<sub>4</sub> in den beiden Medikamentengruppen Quetiapin und Flupentixol untersucht (s. Tab 11 & Abb. 9/10).

Bezüglich der Leistungsentwicklung über die Zeit lässt sich bedingungs- und medikationsunabhängig ein statistischer Trend erkennen ( $F_{1, 18} = 3,04$ ;  $p = 0,098$ ), wobei sich die Dauer zur Bewältigung des Trail Making Tests im Verlauf der 30-tägigen Behandlung tendenziell verringerte (t<sub>1</sub>: 29,89 ± 2,75 s; t<sub>4</sub>: 25,98 ± 1,71 s). Ebenso fand sich ein statistischer Trend bezüglich der Interaktion zwischen Zeitpunkt und Medikationsgruppe ( $F_{1, 18} = 3,49$ ;  $p = 0,08$ ). An Tag 1 war der Geschwindigkeitsunterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen nicht signifikant (t<sub>18</sub> = 0,14;  $p = 0,89$ ), wohl aber an Tag 30 (t<sub>18</sub> = -2,67;  $p = 0,015$ ). Die Patienten der Quetiapingruppe waren bei der Follow-up Messung schneller (21,41 ± 2,30 s) als die Patienten der Flupentixolgruppe (30,56 ± 2,54). Innerhalb der Quetiapingruppe war außerdem die Verringerung der Bearbeitungsdauer über den Behandlungszeitraum signifikant (t<sub>1</sub>: 29,50 ± 3,69; t<sub>4</sub>: 21,41 ± 2,30; t<sub>10</sub> = 2,53;  $p = 0,03$ ), wohingegen sich in der Flupentixolgruppe kein signifikanter Zeiteffekt finden ließ (t<sub>8</sub> = -0,09;

$p = 0,93$ ). Ein vom Zeitpunkt unabhängiger Effekt der Medikationsgruppe konnte nicht gefunden werden ( $F_{1, 18} = 1,54$ ;  $p = 0,23$ ).

Der Faktor Bedingung zeigte einen signifikanten Effekt ( $F_{1, 18} = 101,87$ ;  $p < 0,001$ ), was lediglich bedeutet, dass die beiden Aufgaben unterschiedlich schnell bearbeitet wurden (TMT A:  $17,80 \pm 6,20$  s; TMT B:  $37,58 \pm 12,70$  s). Die Interaktionen zwischen Zeitpunkt und Bedingung ( $F_{1, 18} = 0,57$ ;  $p = 0,46$ ) sowie zwischen Medikationsgruppe und Bedingung ( $F_{1, 18} = 0,24$ ;  $p = 0,63$ ) waren nicht signifikant, was bedeutet, dass sich die unterschiedliche Bearbeitungszeit der beiden Bedingungen weder im Zeitverlauf signifikant veränderte noch zwischen den beiden Medikationsgruppen unterschiedlich war. Für die Dreifachinteraktion Zeitpunkt x Bedingung x Medikationsgruppe ( $F_{1, 18} = 1,80$ ;  $p = 0,20$ ) zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Effekt.

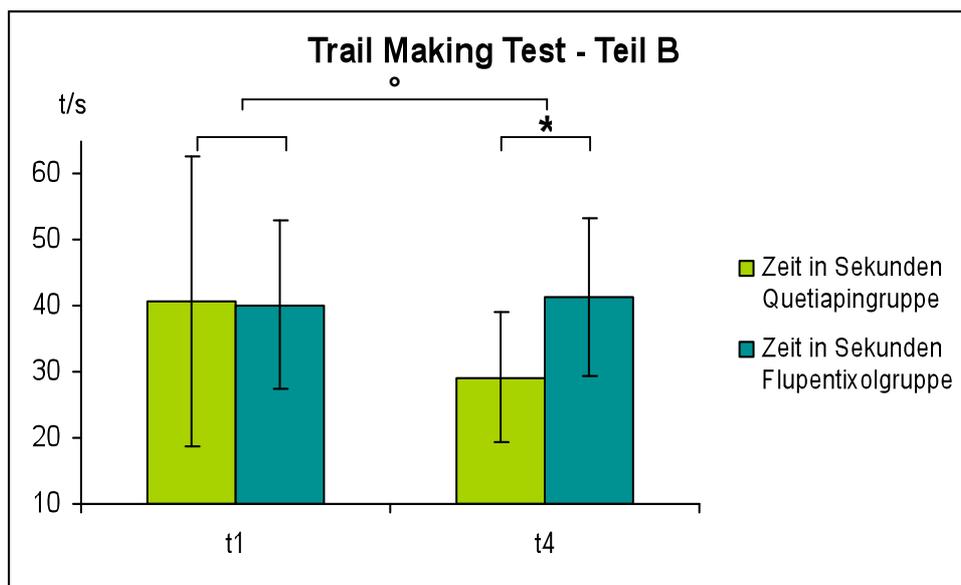


Abbildung 8: Zeit für die Bewältigung des Trail Making Tests – Teil B (in s) an den Untersuchungstagen t1 und t4.

Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwertes. markieren signifikante Unterschiede in den post-hoc t-Vergleichen (°  $p < 0,1$ ; \*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ).

Für den Quotienten aus den Teilen A und B wurde ein eigener Test durchgeführt mit den Faktoren Zeitpunkt und Medikationsgruppe. Der Quotient aus den Teilen A und B (A/B) zeigte weder einen Zeiteffekt ( $F_{1, 18} = 0,55$ ;  $p =$

0,47) noch eine signifikante Interaktion Zeitpunkt x Medikationsgruppe ( $F_{1, 18} = 0,12$ ;  $p = 0,73$ ). Auch der Faktor Medikationsgruppe an sich hatte keinen signifikanten Einfluss ( $F_{1, 18} = 0,01$ ;  $p = 0,92$ ).

Um die Ergebnisse des Trail Making Tests interpretieren zu können, ist es nötig, darauf zu verweisen, dass, wie in der Stichprobenbeschreibung gezeigt, zwischen den beiden Medikationsgruppen signifikante Unterschiede bezüglich des EPS-Scores an  $t_4$  bestehen. Ein hoher EPS-Wert stellt eine psychomotorische Beeinträchtigung dar, die mit der Leistung des TMT interagieren könnte. Deshalb wurden die Leistungen des TMT an  $t_4$  mit den Werten des EPS an  $t_4$  korreliert. Über die Medikationsgruppen hinweg waren am letzten Messtermin die Werte des TMT A ( $p = 0,005$ ) und des TMT B ( $p = 0,025$ ) mit dem EPS-Wert korreliert, der Quotient selbst jedoch nicht ( $p = 0,55$ ). Die Erkenntnis, dass die Schwere der EPS-Symptomatik mit der Leistung in den Einzelbedingungen signifikant negativ korreliert, nicht jedoch mit dem Quotienten, weist darauf hin, dass die motorische Beeinträchtigung – wie beabsichtigt – durch die Verwendung des Quotienten „korrigiert“ wird. Im Wert des Quotienten spiegelt sich nur die Leistung des Frontalhirns wieder, in den Einzelbedingungen zumindest teilweise auch die motorische Leistung.

Für die beiden Medikationsgruppen im Speziellen lässt sich dieses Bild nur teilweise reproduzieren. Der Quotient ist in beiden Medikationsgruppen wiederum nicht mit den EPS-Werten korreliert (Quetiapin  $t_4$ :  $p = 0,56$ ; Flupentixol  $t_4$ :  $p = 0,38$ ). Bezüglich der Einzelwerte zeigt sich zwar für die Quetiapingruppe teilweise ebenfalls eine Korrelation der Bearbeitungszeiten des TMT mit der EPS-Symptomatik (TMT A:  $p = 0,02$ ; TMT B:  $p = 0,14$ ), nicht jedoch für die Flupentixolgruppe (TMT A: 0,50; TMT B: 0,79). Dabei ist zu bedenken, dass die EPS-Symptomatik ja gerade in der Flupentixolgruppe zu beobachten war und eben nicht in der Quetiapingruppe.

### 3.3 Medikamentenspiegel

In den folgenden Tabellen sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutspiegel der beiden Medikamente zu den drei Messterminen  $t_2$ ,  $t_3$  und  $t_4$ , also den Studientagen 10, 20 und 30, aufgelistet.

*Tabelle 12 Medikamentenspiegel in ng/ml in der Quetiapingruppe*

Medikamentenspiegel	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Quetiapin $t_2$ (n=11)	131,18	108,99	18,00	332,00
Quetiapin $t_3$ (n=9)	216,00	217,82	23,00	727,00
Quetiapin $t_4$ (n=8)	190,63	166,76	30,00	512,00

*Tabelle 13 Medikamentenspiegel in ng/ml in der Flupentixolgruppe*

Medikamentenspiegel	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Flupentixol $t_2$ (n=8)	10,08	3,51	3,80	14,60
Flupentixol $t_3$ (n=8)	9,16	5,46	2,40	17,50
Flupentixol $t_4$ (n=7)	7,74	3,68	3,50	14,90

Diese Werte stellen den Verlauf der Medikamentenspiegel über die Zeit dar. Aus den Tabellen ist zu ersehen, dass nicht für alle Patienten zu jedem Messzeitpunkt ein Medikamentenspiegel vorliegt. Dies liegt zum einen daran, dass bei einem Patienten der Flupentixolgruppe die Blutabnahme zur Medikamentenspiegelbestimmung am letzten Messtag nicht durchgeführt wurde und bei einem zweiten während des gesamten Untersuchungszeitraums keinerlei Spiegelbestimmungen durchgeführt wurden. Zum anderen lag es daran, dass bei drei Patienten der Quetiapingruppe die Abschlussmessung von Tag 30 vorverlegt wurde. Zu diesem vorverlegten Termin waren jedoch keine Medikamentenspiegel vorhanden. Um zu ermitteln, wie sich der Medikamentenspiegel am Tag der Abschlussmessung auf die Parameter der Psychopathologie, Neuropsychologie und Neurophysiologie auswirkt, wurde deshalb der Mittelwert ermittelt, den die Patienten am Tag der zweiten EEG -

Messung aufzeigten. In der Quetiapingruppe lag dieser Wert bei 242,45 ( $\pm 220,09$ ) ng/ml, in der Flupentixolgruppe bei 8,45 ( $\pm 3,47$ ) ng/ml. Diese beiden Medikamentenspiegel wurden in einer explorativen Analyse mit sämtlichen Messwerten des letzten Messtermins mit der Methode nach Pearson korreliert.

In der Quetiapingruppe zeigte sich eine positive Korrelation des Medikamentenspiegels mit dem Quotienten der Lebensqualität ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,08$ ;  $n = 11$ ) und mit der Farbbedingung des Stroop Tests ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,07$ ;  $n = 11$ ).

In der Flupentixolgruppe zeigte sich nur eine einzige signifikante Korrelation: Die Höhe des Medikamentenspiegels korrelierte mit der Stärke der Extrapyramidalsymptomatik ( $r = 0,93$ ;  $p = 0,02$ ).

Um aus etwaigen Korrelationen des Medikamentenspiegels mit einer bestimmten psychopathologischen, neuropsychologischen oder neurophysiologischen Wirkung einen Rückschluss auf den Zusammenhang mit der Medikamentendosierung an diesem entsprechenden Tag ziehen zu können, ist es eine nötige Voraussetzung, den Medikamentenspiegel mit der jeweiligen Tagesdosis zu korrelieren (vgl. Tabelle 2).

In der Quetiapingruppe korrelierten Dosis und Medikamentenspiegel nur an Tag 20 signifikant miteinander ( $r = 0,94$ ;  $p < 0,001$ ). An Tag 10 ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,21$ ) und Tag 30 ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,25$ ) war keine Korrelation zu erkennen.

In der Flupentixolgruppe war nur an Tag 30 eine Korrelation zwischen Dosis und Spiegel nachweisbar ( $r = 0,91$ ;  $p = 0,004$ ), nicht jedoch an den anderen Untersuchungstagen (Tag 10:  $r = 0,11$ ;  $p = 0,79$ ; Tag 20:  $r = 0,57$ ;  $p = 0,14$ ).

### 3.4 Neurophysiologie

Zur Auswertung der neurophysiologischen Daten zählt zum einen die Auswertung der Verhaltensdaten, zum anderen die Auswertung der Amplituden und Latenzen der entsprechenden ereigniskorrelierten Potenziale, sprich der ERN und der Pe.

Die folgenden Abbildungen (9-12) geben eine Übersicht über die Kurvenverläufe der in dieser Arbeit untersuchten ereigniskorrelierten Potenziale (ERN und Pe). Die erste Seite dieser Übersicht stellt die Potenzialverläufe der beiden Medikationsgruppen an Tag 1 und Elektrodenposition FCz gegenüber, die zweite Seite entsprechend an Elektrode Cz. Auf den beiden darauf folgenden Seiten sind die Grand Averages in selbiger Weise für Tag 30 ( $t_4$ ) dargestellt: zuerst Elektrodenposition FCz, dann Cz. Jede Abbildung enthält für jede der drei Antwortbedingungen (richtige Antwort, falsche Antwort – einfacher Tastendruck, falsche Antwort – zweifacher Tastendruck) einen eigenen, farblich markierten Kurvenverlauf. Auf der Ordinate wird der Zeitverlauf beschrieben (150 ms vor bis 600 ms nach dem Tastendruck), auf der Abszisse wird der Amplitudenausschlag in  $\mu\text{V}$  angegeben. Aus Darstellungsgründen wurde bei den folgenden Kurvenverläufen ein 30Hz-Filter verwendet.

## Grand Average

t1- FCz

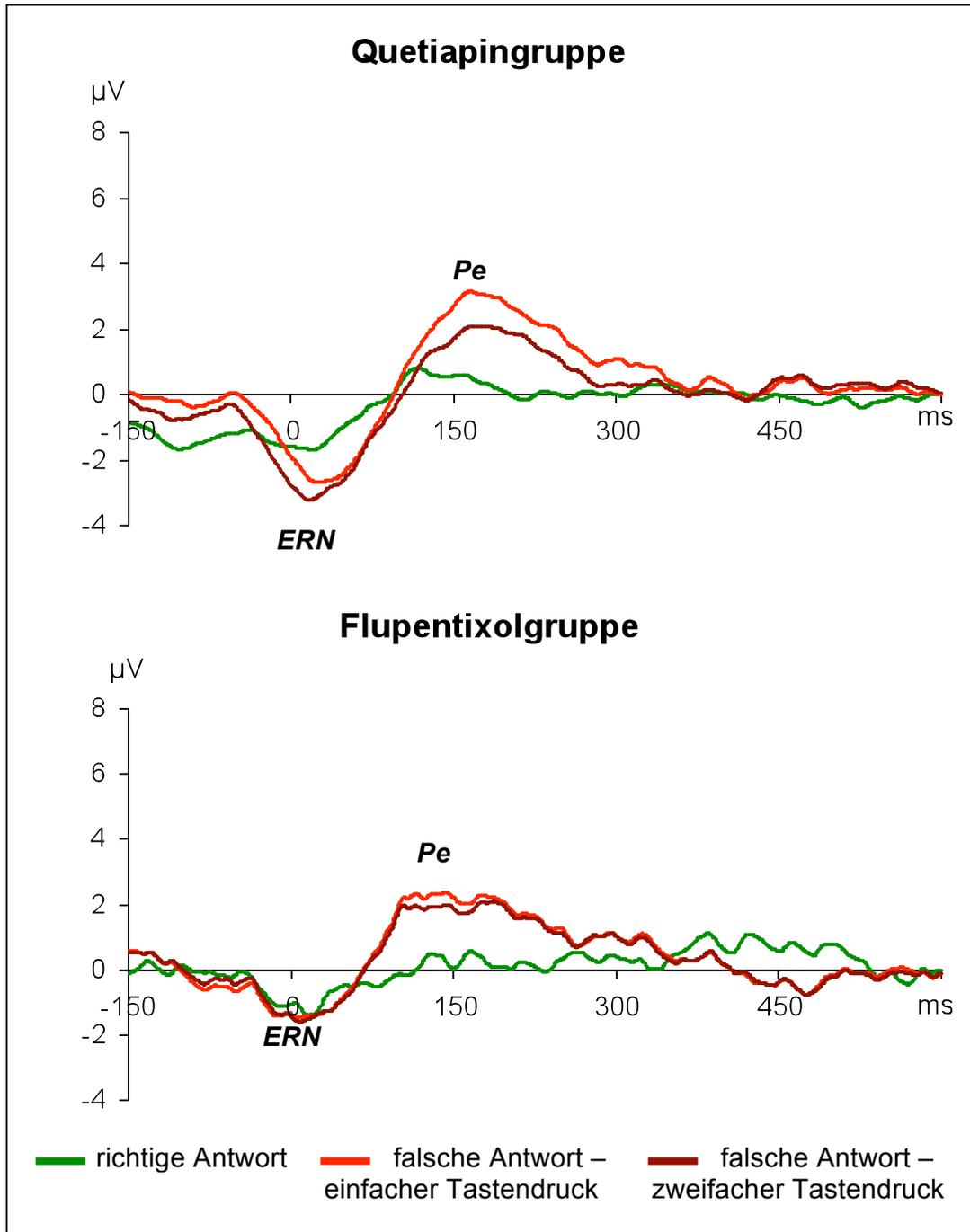


Abbildung 9: Grand Average der reaktions-gemittelten Epochen zum Zeitpunkt t1 an Elektrodenposition FCz.

Separate Darstellung der beiden Medikationsgruppen (Quetiapin vs. Flupentixol) und der drei Antwortbedingungen (richtige Antwort, falsche Antwort – einfacher Tastendruck, falsche Antwort – zweifacher Tastendruck).

## Grand Average

t1 - Cz

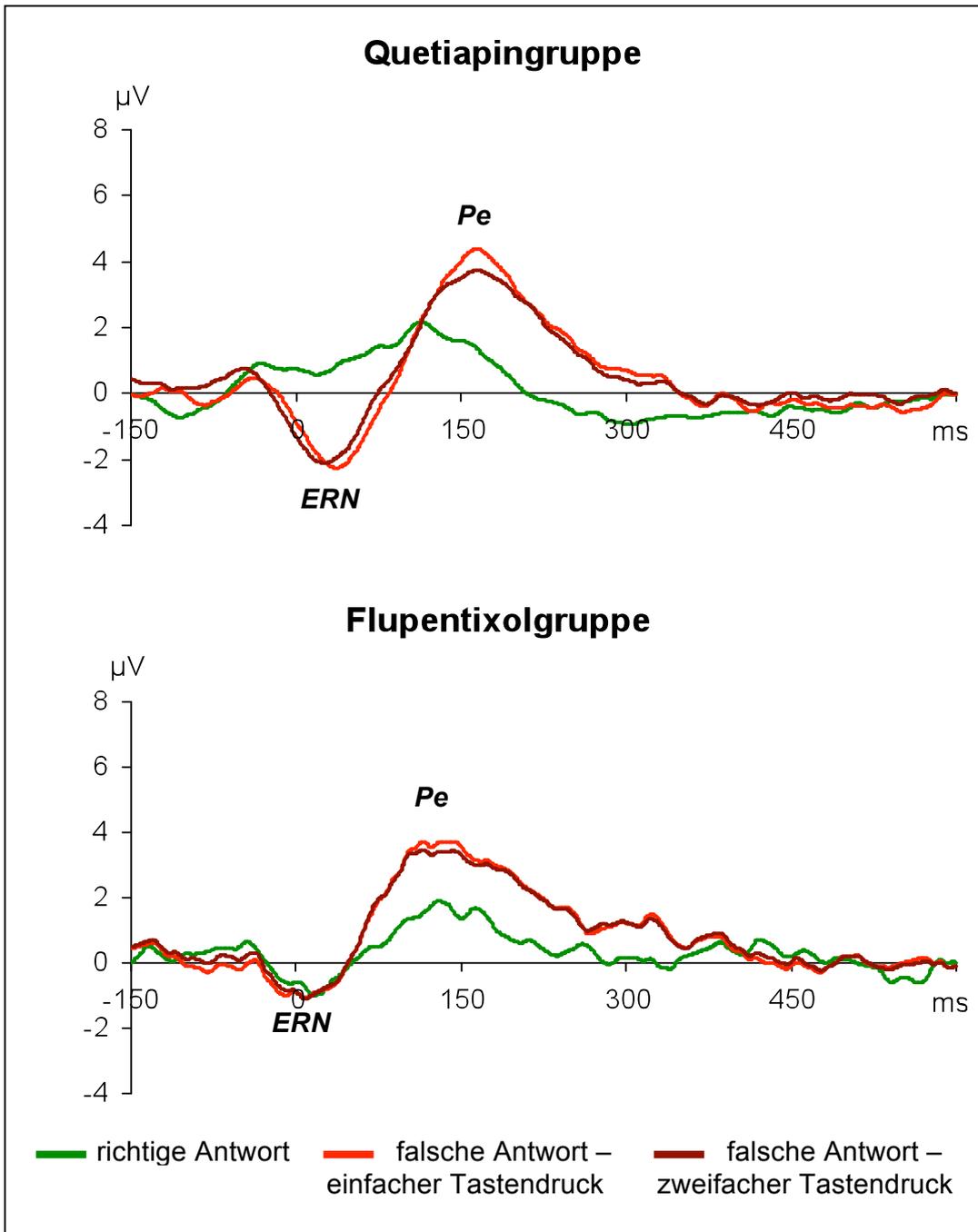


Abbildung 10: Grand Average der reaktions-gemittelten Epochen zum Zeitpunkt t1 an Elektrodenposition Cz.

Separate Darstellung der beiden Medikationsgruppen (Quetiapin vs. Flupentixol) und der drei Antwortbedingungen (richtige Antwort, falsche Antwort – einfacher Tastendruck, falsche Antwort – zweifacher Tastendruck).

## Grand Average

t4 - FCz

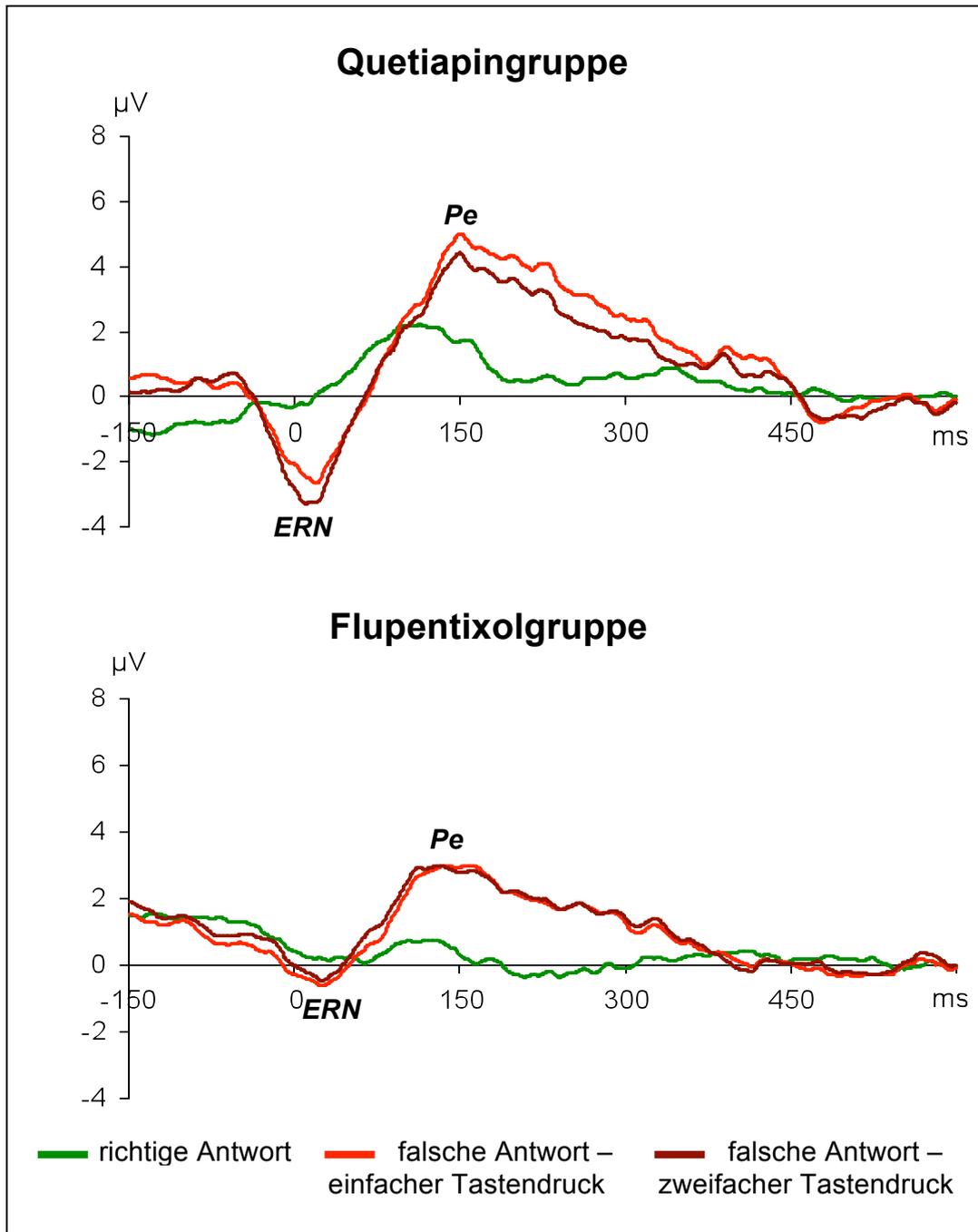


Abbildung 11: Grand Average der reaktions-gemittelten Epochen zum Zeitpunkt t4 an Elektrodenposition FCz.

Separate Darstellung der beiden Medikationsgruppen (Quetiapin vs. Flupentixol) und der drei Antwortbedingungen (richtige Antwort, falsche Antwort – einfacher Tastendruck, falsche Antwort – zweifacher Tastendruck).

## Grand Average

t4 - Cz

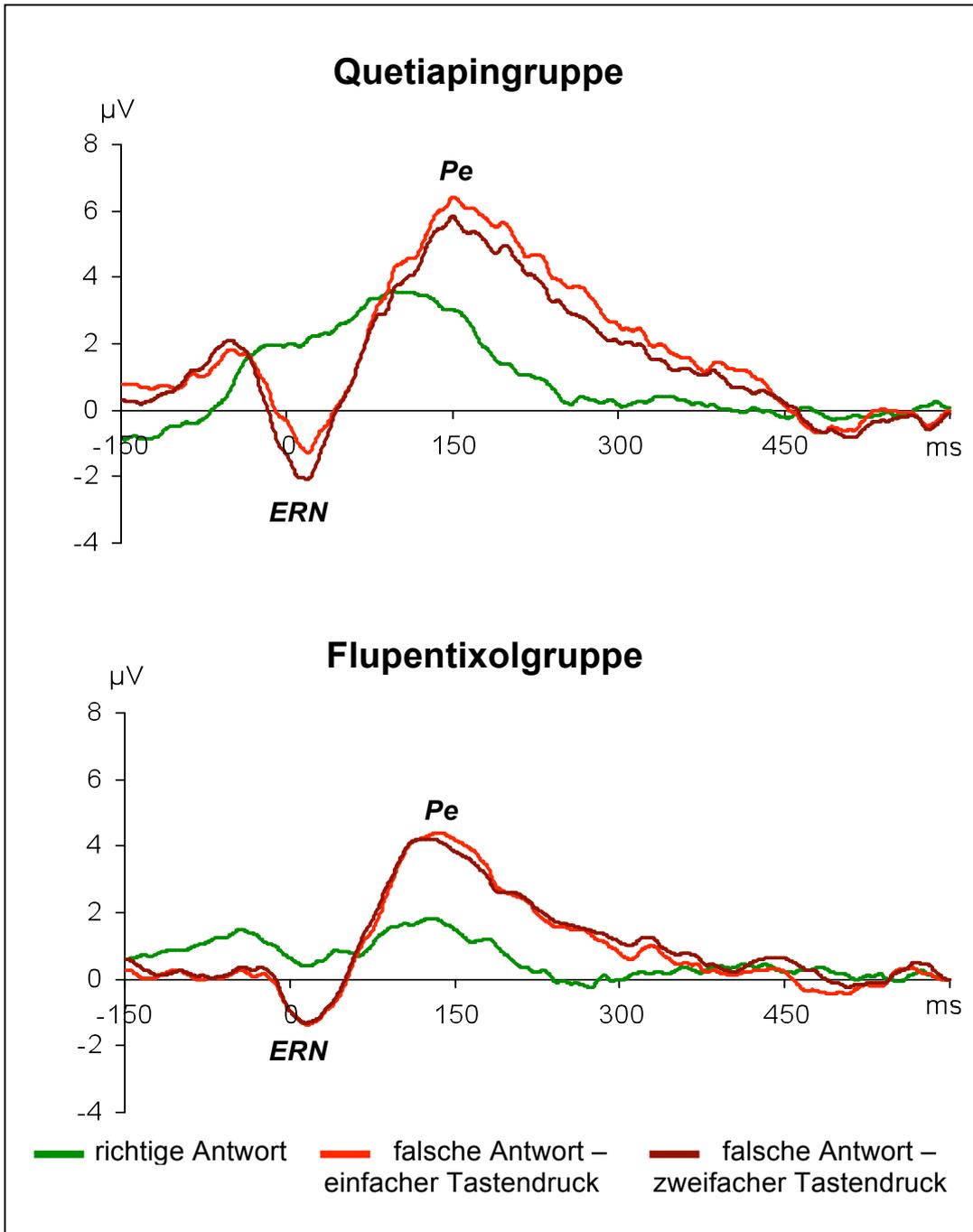


Abbildung 12: Grand Average der reaktions-gemittelten Epochen zum Zeitpunkt t4 an Elektrodenposition Cz.

Separate Darstellung der beiden Medikationsgruppen (Quetiapin vs. Flupentixol) und der drei Antwortbedingungen (richtige Antwort, falsche Antwort – einfacher Tastendruck, falsche Antwort – zweifacher Tastendruck).

### 3.4.1 Verhaltensdaten

Zu den ausgewerteten Verhaltensdaten zählen die Anzahl an richtig beantworteten Aufgaben und die Anzahl an Fehlern sowie die mittlere Reaktionszeit für falsche und richtige beziehungsweise nach falschen und richtigen Antworten.

#### (1) Antwortbedingung

In der folgenden Tabelle ist die Häufigkeit der richtig und falsch beantworteten Aufgaben aufgelistet.

*Tabelle 14 Antworthäufigkeiten Eriksen-Flanker Test*

		Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
richtige Antwort	t <sub>1</sub>	275,27 (±80,20)	253,56 (±108,98)
	t <sub>4</sub>	311,72 (±75,60)	318,67 (±71,66)
falsche Antwort	t <sub>1</sub>	80,64 (±41,32)	59,56 (±46,31)
	t <sub>4</sub>	60,91 (±30,20)	55,78 (±44,54)

*Anzahl der richtig und falsch beantworteten Aufgaben des Eriksen-Flanker Tests getrennt für die beiden Medikationsgruppen und Messzeitpunkte (Mittelwert ± Standardabweichung)*

Beim Vergleich der Gesamtgruppe über die Zeit zeigte sich, dass zum zweiten Messtermin signifikant mehr Aufgaben korrekt beantwortet wurden (Haupteffekt „Messzeitpunkt“; t<sub>1</sub>: 264,41 ±21,14; t<sub>4</sub>: 315,20 ±16,60; F<sub>1, 18</sub> = 7,34; p = 0,014). Die Zugehörigkeit zu einer Medikationsgruppe hatte jedoch keinen Einfluss auf die bessere Aufgabenbewältigung zum zweiten Messtermin (F<sub>1, 18</sub> = 0,59; p = 0,45) und übte auch keinen eigenständigen, zeitpunktunabhängigen Effekt aus (F<sub>1, 18</sub> = 0,05; p = 0,83).

Bezüglich der Falschantworten zeigten sich keinerlei Effekte. Weder wurde eine Veränderung über die Zeit signifikant (F<sub>1, 18</sub> = 1,44; p = 0,25) noch die

Zugehörigkeit zu einer bestimmten Medikationsgruppe ( $F_{1, 18} = 0,82$ ;  $p = 0,38$ ) noch deren Interaktion ( $F_{1, 18} = 0,58$ ;  $p = 0,46$ ).

## (2) Reaktionszeiten

Die Reaktionszeiten wurden für die beiden Medikationsgruppen und Zeitpunkte sowie für die beiden Antwortbedingungen richtige und falsche Antwort getrennt betrachtet. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

*Tabelle 15 Reaktionszeiten im Eriksen-Flanker Test*

		Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
RT bei richtiger Antwort	t <sub>1</sub>	505,19 (±103,35)	665,54 (±170,21)
RT bei richtige Antwort	t <sub>4</sub>	476,85 (±80,49)	594,38 (±131,32)
RT bei falscher Antwort	t <sub>1</sub>	432,57 (±129,28)	625,72 (±181,84)
RT bei falscher Antwort	t <sub>4</sub>	425,71 (±79,44)	550,45 (±166,81)
RT nach richtiger Antwort	t <sub>1</sub>	484,01 (±102,07)	648,86 (±178,03)
RT nach richtiger Antwort	t <sub>4</sub>	460,81 (±81,14)	582,15 (±134,88)
RT nach falscher Antwort	t <sub>1</sub>	512,61 (±113,67)	659,60 (±168,67)
RT nach falscher Antwort	t <sub>4</sub>	487,74 (±105,93)	611,63 (±146,583)

*Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten in Millisekunden für richtig beziehungsweise falsch beantwortete Aufgaben (RT = mittlere Reaktionszeit), sowie für die nach einer richtigen oder falschen Antwort getätigte Folgeantwort getrennt für die beiden Medikationsgruppen und Messtermine*

Um die Reaktionszeiten von richtig und falsch beantworteten Aufgaben über die Zeit und zwischen den Medikationsgruppen zu vergleichen, wurde eine 2x2x2 ANOVA mit den Faktoren Bedingung (falsche Antwort vs. richtige Antwort), Zeitpunkt (t<sub>1</sub> vs. t<sub>4</sub>) und Medikationsgruppe (Quetiapin vs. Flupentixol) berechnet. Signifikante Effekte zeigten sich jeweils für die drei Faktoren

Zeitpunkt, Bedingung und Medikationsgruppe, jedoch für keine der Interaktionen (vgl. Tabelle 17).

*Tabelle 16 2x2x2 ANOVA der Reaktionszeit: Zeitpunkt x Bedingung x Medikationsgruppe*

Faktor	F <sub>1,18</sub>	p
Zeitpunkt	7,452	<b>0,014</b>
Zeitpunkt x Medikationsgruppe	2,794	0,112
Bedingung	34,500	<b>0,000</b>
Bedingung x Medikationsgruppe	1,282	0,272
Zeitpunkt x Bedingung	0,515	0,482
Zeitpunkt x Bedingung x Medikationsgruppe	1,117	0,305
Medikationsgruppe	7,064	<b>0,016</b>

*Vergleich der Innersubjektfaktoren Zeitpunkt ( $t_1$  vs.  $t_4$ ) und Bedingung (Reaktionszeit – richtige Antwort vs. Reaktionszeit – falsche Antwort). Zwischensubjektfaktor Medikationsgruppe (Quetiapin vs. Flupentixol). Fett gedruckt Effekte und Interaktionen von statistischer Signifikanz. Prüfung auf Sphärizität mittels Mauchly-Tests.*

Die Signifikanz des Faktors Zeitpunkt lässt sich damit erklären, dass die Patienten während des zweiten Messtermins durchschnittlich schneller antworteten als noch am ersten Messtermin ( $t_1$ : 557,26 ± 32,43;  $t_4$ : 511,85 ± 25,63). Der signifikante Effekt des Bedingungsfaktors rührt daher, dass die Patienten bei falschen Antworten die Antworttaste schneller drückten als bei richtigen Antworten (falsche Antwort: 508,61 ± 29,87 ms; richtige Antwort: 560,49 ± 26,78 ms). Der signifikante Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen lässt sich derart beschreiben, dass die mit Flupentixol medizierten Patienten in der Regel länger zum Antworten brauchten als die quetiapinmedizierten (Quetiapin: 460,08 ± 37,59; Flupentixol: 609,02 ± 41,56).

Neben den Reaktionszeiten der beiden Antwortbedingungen wurden außerdem zwei weitere Reaktionszeiten miteinander verglichen. Um das Post-error slowing zu untersuchen wurden die mittleren Reaktionszeiten nach richtig beantworteten Aufgaben („post-correct“) mit den Reaktionszeiten nach falsch beantworteten Aufgaben („post-error“) verglichen. Dabei wurde kein Unterschied gemacht, ob diese darauffolgende Aufgabe selbst richtig oder falsch beantwortet wurde. Die Werte finden sich in Tabelle 16.

Diese Messwerte wurden ebenfalls in einer 2x2x2 ANOVA mit den Faktoren Zeitpunkt, Bedingung und Medikationsgruppe miteinander verglichen. Auch in dieser ANOVA zeigten sich signifikante Haupteffekte der drei Faktoren, jedoch keinerlei signifikante Interaktionen (vgl. Tabelle 18).

*Tabelle 17 2x2x2 ANOVA der Post-error- beziehungsweise Post-correct-Reaktionen: Zeitpunkt x Bedingung x Medikationsgruppe*

Faktor	F <sub>1,18</sub>	p
Zeitpunkt	8,713	<b>0,009</b>
Zeitpunkt x Medikationsgruppe	1,460	0,243
Bedingung	12,872	<b>0,002</b>
Bedingung x Medikationsgruppe	0,329	0,573
Zeitpunkt x Bedingung	0,606	0,446
Zeitpunkt x Bedingung x Medikationsgruppe	0,867	0,364
Medikationsgruppe	6,196	<b>0,023</b>

*Vergleich der Innersubjektfaktoren Zeitpunkt ( $t_1$  vs.  $t_4$ ) und Bedingung (Reaktionszeit nach richtiger Antwort / „post-correct“ vs. Reaktionszeit nach falscher Antwort / „post-error“). Zwischensubjektfaktor Medikationsgruppe (Quetiapin vs. Flupentixol). Fett gedruckt Effekte und Interaktionen von statistischer Signifikanz. Prüfung auf Sphärizität mittels Mauchly-Tests.*

Die Signifikanz des Faktors Zeitpunkt lässt sich dadurch beschreiben, dass die Reaktionszeiten – egal ob nach Fehlern oder nach korrekten Antworten – im Behandlungsverlauf geringer wurden ( $t_1$ : 576,27 ± 31,28;  $t_4$ : 535,58 ± 26,11). Die Signifikanz des Faktors Bedingung entspricht dem Nachweis des eigentlichen Post-error slowing: Nach einer falsch beantworteten Aufgabe war die Reaktionszeit in der darauffolgenden Aufgabe signifikant länger (567,89 ± 28,92 ms) als nach einer richtig beantworteten Aufgabe (543,96 ± 27,41 ms). Unabhängig von Zeitpunkt und Bedingung bestand außerdem ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen mit einer generell längeren Bearbeitungszeit in der Flupentixolgruppe (Flupentixol: 625,56 ± 41,50; Quetiapin: 486,29 ± 37,53).

### 3.4.2 ERN

#### (1) Amplitude

Das primäre Ziel dieser Arbeit stellen die elektrophysiologischen Untersuchungen der ACC-Aktivität als Marker der Frontalhirnfunktion dar. Hierfür werden Amplituden der Error-related negativity (ERN) und der Error Positivity (Pe) untersucht. In der folgenden Ergebnisbeschreibung werden zunächst die Ergebnisse der ERN besprochen.

Die Amplitude der ERN kann in Bezug auf elektrisch Null und in Bezug auf den der ERN unmittelbar vorangehenden positiven Peak angegeben werden. In dieser Arbeit wurde die zweite Möglichkeit verwendet und als „relative ERN“ bezeichnet. Die Amplitudenwerte der relativen ERN sind für beide Messzeitpunkte in der folgenden Übersicht zusammengefasst. Jeweils getrennt betrachtet wurden die drei Antwortbedingungen (richtige Antwort, falsche Antwort – einfacher Tastendruck, falsche Antwort – zweifacher Tastendruck) sowie die Elektrodenposition und die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Medikationsgruppe.

Um die in Tabelle 19 zusammengefassten Daten analysieren zu können wurden zwei vierfaktorielle, zweistufige ANOVAs durchgeführt. Die vier Faktoren setzen sich jeweils zusammen aus dem Faktor Zeitpunkt ( $t_1$  vs.  $t_4$ ) und dem Faktor Bedingung<sub>1</sub> (richtige Antwort vs. falsche Antwort – einfacher Tastendruck) beziehungsweise Bedingung<sub>2</sub> (richtige Antwort vs. falsche Antwort – zweifacher Tastendruck, d.h. „korrigierte“ Fehler) sowie den Faktoren Elektrodenposition (FCz vs. Cz) und Medikationsgruppe (Quetiapin vs. Flupentixol).

*Tabelle 18 Mittelwerte der relativen ERN-Amplitude in  $\mu V$*

	Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
FCz rel ERN t <sub>1</sub> richtig	-2,43 ( $\pm 1,31$ )	-3,02 ( $\pm 2,10$ )
Cz rel ERN t <sub>1</sub> richtig	-1,97 ( $\pm 1,42$ )	-2,95 ( $\pm 1,91$ )
FCz rel ERN t <sub>1</sub> falsch <sub>1</sub>	-4,20 ( $\pm 2,01$ )	-3,14 ( $\pm 2,32$ )
Cz rel ERN t <sub>1</sub> falsch <sub>1</sub>	-4,49 ( $\pm 2,47$ )	-2,82 ( $\pm 1,73$ )
FCz rel ERN t <sub>1</sub> falsch <sub>2</sub>	-4,02 ( $\pm 1,70$ )	-3,44 ( $\pm 2,15$ )
Cz rel ERN t <sub>1</sub> falsch <sub>2</sub>	-4,06 ( $\pm 1,97$ )	-3,23 ( $\pm 1,69$ )
FCz rel ERN t <sub>4</sub> richtig	-2,06 ( $\pm 1,83$ )	-2,16 ( $\pm 1,14$ )
Cz rel ERN t <sub>4</sub> richtig	-2,01 ( $\pm 1,95$ )	-2,53 ( $\pm 2,04$ )
FCz rel ERN t <sub>4</sub> falsch <sub>1</sub>	-5,49 ( $\pm 3,37$ )	-3,11 ( $\pm 1,70$ )
Cz rel ERN t <sub>4</sub> falsch <sub>1</sub>	-5,90 ( $\pm 3,60$ )	-3,15 ( $\pm 1,75$ )
FCz rel ERN t <sub>4</sub> falsch <sub>2</sub>	-5,82 ( $\pm 4,42$ )	-3,13 ( $\pm 1,54$ )
Cz rel ERN t <sub>4</sub> falsch <sub>2</sub>	-6,26 ( $\pm 4,19$ )	-3,20 ( $\pm 1,80$ )

*Mittelwerte der Amplituden der relativen ERN ( $\mu V$ ) und deren Standardabweichung, getrennt für die beiden Medikationsgruppen; drei Bedingungen (richtig = richtige Antwort; falsch<sub>1</sub> = falsche Antwort - einfacher Tastendruck; falsch<sub>2</sub> = falsche Antwort – zweifacher Tastendruck); zwei Elektroden (FCz vs. Cz); zwei Zeitpunkte (t<sub>1</sub> vs. t<sub>4</sub>).*

Für die erste ANOVA (Bedingung<sub>1</sub>) ließen sich signifikante Effekte nur für den Faktor Bedingung ( $F_{1, 18} = 9,37$ ,  $p = 0,007$ ) und die Interaktion der Faktoren Bedingung und Medikationsgruppe ( $F_{1, 18} = 5,43$ ,  $p = 0,03$ ) zeigen. Ein statistischer Trend ergab sich für die Interaktion der Faktoren Bedingung und Zeitpunkt ( $F_{1, 18} = 4,12$ ,  $p = 0,058$ ). Alle anderen Haupteffekte und Interaktionen erreichten keine statistische Signifikanz ( $F < 2,40$ ,  $p > 0,14$ ).

Die Signifikanz des Faktors Bedingung lässt sich dadurch erklären, dass die relativen ERN-Amplituden für die Bedingung „richtige Antwort“ ( $-2,39 \pm 0,32 \mu\text{V}$ ) im Schnitt geringer waren als für die Bedingung „falsche Antwort – einfacher Tastendruck“ ( $-4,04 \pm 0,47 \mu\text{V}$ ).

Die Interaktion zwischen den beiden Faktoren Bedingung und Medikationsgruppe ergibt sich zum einen daraus, dass für die Bedingung „falsche Antwort – einfacher Tastendruck“ ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen bestand (Quetiapingruppe:  $-5,02 \pm 2,53 \mu\text{V}$ ; Flupentixolgruppe:  $-3,06 \pm 1,38 \mu\text{V}$ ;  $t_{18} = -2,21$ ;  $p = 0,04$ ), der für die Bedingung „richtige Antwort“ nicht nachweisbar war ( $t_{18} = 0,87$ ;  $p = 0,40$ ). Außerdem waren innerhalb der Quetiapingruppe die Mittelwerte für die beiden Bedingungen signifikant unterschiedlich (richtige Antwort:  $-2,12 \pm 1,34 \mu\text{V}$ ; falsche Antwort – einfacher Tastendruck:  $-5,02 \pm 2,53 \mu\text{V}$ ;  $t_{10} = 3,36$ ;  $p = 0,007$ ), ein Effekt, der innerhalb der Flupentixolgruppe keine statistische Signifikanz erreichte ( $t_8 = 0,72$ ;  $p = 0,49$ ).

Die Interaktion der beiden Faktoren Zeitpunkt und Bedingung lässt sich derart beschreiben, dass sowohl zum Zeitpunkt  $t_1$  (richtige Antwort:  $2,55 \pm 1,60 \mu\text{V}$ ; falsche Antwort – einfacher Tastendruck:  $-3,73 \pm 2,10 \mu\text{V}$ ;  $t_{19} = -2,15$ ;  $p = 0,045$ ) als auch zum Zeitpunkt  $t_4$  (richtige Antwort:  $-2,17 \pm 1,63 \mu\text{V}$ ; falsche Antwort – einfacher Tastendruck:  $-4,54 \pm 2,93 \mu\text{V}$ ;  $t_{19} = -3,16$ ;  $p = 0,005$ ) ein signifikanter Amplitudenunterschied zwischen den beiden Antwortbedingungen bestand. Erst durch den Vergleich der Amplitudendifferenz zwischen richtig und falsch beantworteten Aufgaben zu den beiden Messzeitpunkten lässt sich der Ursprung der Interaktion erkennen: Der Vergleich ergab eine signifikant größere Amplitudendifferenz zum Zeitpunkt  $t_4$  im Vergleich zu  $t_1$  ( $t_1$ :  $1,18 \pm 2,45 \mu\text{V}$ ;  $t_4$ :  $2,37 \pm 3,35 \mu\text{V}$ ;  $t_{19} = -2,14$ ;  $p = 0,046$ ).

Neben der ersten Fehlerbedingung (falsche Antwort – einfacher Tastendruck) wurde die gleiche vierfaktorielle, zweistufige ANOVA auch für die zweite Fehlerbedingung durchgeführt: falsche Antwort – zweifacher Tastendruck.

Signifikant wurde hier nur der Haupteffekt des Faktors Bedingung ( $F_{1, 18} = 9,30$ ,  $p = 0,007$ ). Einen statistischen Trend hingegen wiesen auch die Interaktionen zwischen Zeitpunkt und Medikationsgruppe ( $F_{1, 18} = 3,08$ ,  $p = 0,096$ ), zwischen Medikationsgruppe und Bedingung ( $F_{1, 18} = 4,14$ ,  $p = 0,057$ ) sowie zwischen Bedingung und Zeitpunkt ( $F_{1, 18} = 3,50$ ,  $p = 0,078$ ) auf. Keine weiteren Haupteffekte oder Interaktionen erreichten statistische Signifikanz ( $F < 1,45$ ,  $p > 0,24$ ).

Der signifikante Unterschied zwischen den beiden Bedingungen lässt sich wieder dadurch erklären, dass für falsche Antworten die Amplitude der ERN signifikant größer war als für richtige (richtige Antwort:  $-2,39 \pm 0,32 \mu\text{V}$ ; falsche Antwort:  $-4,14 \pm 0,50 \mu\text{V}$ ). Der Unterschied zwischen den beiden Bedingungen war also auch dann signifikant, wenn die Patienten ihren gemachten Fehler erkannten und zu korrigieren versuchten.

Bei der post-hoc Analyse der tendenziellen Interaktion zwischen Zeitpunkt und Medikationsgruppe ließ sich feststellen, dass die über die Faktoren Bedingung und Elektrodenposition gemittelten Amplitudenwerte weder zum Messzeitpunkt  $t_1$  (Quetiapingruppe:  $-3,12 \pm 1,19 \mu\text{V}$ ; Flupentixolgruppe:  $-3,16 \pm 1,49 \mu\text{V}$ ;  $t_{18} = 0,07$ ;  $p = 0,95$ ) noch zum Messzeitpunkt  $t_2$  einen Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen zeigten (Quetiapingruppe:  $-4,04 \pm 2,18 \mu\text{V}$ ; Flupentixolgruppe:  $-2,75 \pm 1,15 \mu\text{V}$ ;  $t_{18} = -1,69$ ;  $p = 0,11$ ). Ein Vergleich der Differenz der ERN-Amplituden der beiden Messzeitpunkte zwischen den beiden Medikationsgruppen zeigte allerdings, dass dieser Differenzwert in der Quetiapingruppe tendenziell ausgeprägter war als in der Flupentixolgruppe (Quetiapin:  $0,92 \pm 1,93$ ; Flupentixol:  $-0,40 \pm 1,31$ ;  $t_{18} = -1,76$ ;  $p = 0,096$ ; vgl. Interaktionsterm). Zieht man innerhalb der beiden Gruppen jeweils den Amplitudenwert der zweiten Messung von dem der ersten Messung ab, erhält man eine Angabe über Ausmaß und Richtung der Veränderung der ERN im Verlauf der Behandlung. Ein positiver Differenzwert bedeutet, dass die

Amplitude der ERN im Zeitverlauf zunimmt, ein negativer, dass sie sinkt. Die Analyse dieser Differenzwerte in der vorliegenden Untersuchung wies also darauf hin, dass sich die Amplitudenmaxima in den beiden Medikationsgruppen über die Zeit in unterschiedliche Richtungen entwickeln. In der Quetiapingruppe war tendenziell ein hypothesengerechter Anstieg des ERN-Maximums zu verzeichnen. In der Flupentixolgruppe scheint dieser ERN-Anstieg über den Zeitverlauf nicht nur zu fehlen, vielmehr deutet sich eine Abflachung der ERN-Amplitude an.

Die zweite tendenzielle Interaktion zwischen Medikationsgruppe und Bedingung lässt sich dadurch erklären, dass in der Quetiapingruppe der Unterschied zwischen den Amplituden der beiden Bedingungen signifikant war (richtige Antwort:  $-2,12 \pm 1,34 \mu\text{V}$ ; falsche Antwort – zweifacher Tastendruck:  $-5,04 \pm 2,70 \mu\text{V}$ ;  $t_{10} = 3,14$ ;  $p = 0,011$ ), in der Flupentixolgruppe jedoch nicht (richtige Antwort:  $-2,66 \pm 1,50 \mu\text{V}$ ; falsche Antwort – zweifacher Tastendruck:  $-3,25 \pm 1,36 \mu\text{V}$ ;  $t_8 = 1,05$ ;  $p = 0,33$ ). Außerdem ließ sich für die Bedingung „falsche Antwort – zweifacher Tastendruck“ zwischen den beiden Medikationsgruppen ein tendenzieller Unterschied finden (Quetiapin:  $-5,04 \pm 2,70 \mu\text{V}$ ; Flupentixol:  $-3,25 \pm 1,36 \mu\text{V}$ ;  $t_{18} = -1,80$ ;  $p = 0,09$ ), für die Bedingung „richtige Antwort“ hingegen nicht (Quetiapin:  $-2,12 \pm 1,34 \mu\text{V}$ ; Flupentixol:  $-2,66 \pm 1,50 \mu\text{V}$ ;  $t_{16} = 0,86$ ;  $p = 0,40$ ).

Hinsichtlich der Interaktion der Faktoren Zeitpunkt und Bedingung ist festzustellen, dass sowohl zum Zeitpunkt  $t_1$  (richtige Antwort:  $2,55 \pm 1,60$ ; falsche Antwort – zweifacher Tastendruck:  $-3,72 \pm 1,71$ ;  $t_{19} = 2,53$ ;  $p = 0,02$ ) als auch zum Zeitpunkt  $t_4$  (richtige Antwort:  $-2,17 \pm 1,63$ ; falsche Antwort – zweifacher Tastendruck:  $-4,75 \pm 3,51$ ;  $t_{19} = 2,87$ ;  $p = 0,01$ ) ein signifikanter Amplitudenunterschied zwischen den beiden Antwortbedingungen besteht. Wie schon für den Fehler erster Art zeigt ein Vergleich der Amplitudendifferenzwerte (richtige Antwort – falsche Antwort) zwischen den beiden Messzeitpunkten ( $t_1$  vs.  $t_4$ ) allerdings einen statistischen Trend für eine größere Amplitudendifferenz zum Zeitpunkt  $t_4$  im Vergleich zu  $t_1$  ( $t_1$ :  $1,17 \pm 2,07$ ;  $t_4$ :  $2,58 \pm 4,01$ ;  $t_{19} = 1,98$ ;  $p = 0,063$ ).

Für die beiden unterschiedlichen Fehlerbedingungen ergeben sich in der statistischen Auswertung der zugehörigen Amplitudenwerte kaum Unterschiede. Die Amplitudenunterschiede bei den beiden Antwortbedingungen weisen bei beiden Arten von Fehlern (korrigiert, nicht korrigiert) in dieselbe Richtung und auch die Interaktionen mit den Faktoren Messzeitpunkt und Medikationsgruppe lassen sich ähnlich erklären. Einziger Unterschied ist ein schwacher Medikationseffekt im Behandlungsverlauf, der sich nur für die zweite Fehlerart und auch nur bedingungsunabhängig, also nicht fehlerspezifisch, nachweisen lässt. Trotzdem scheint dieser Effekt einen Hinweis darauf zu geben, dass in der Quetiapingruppe die ERN-Amplitude im Behandlungsverlauf stärker ansteigt als in der Flupentixolgruppe.

## (2) Latenz

Neben den Amplitudenwerten wurden auch die der ERN zugehörigen Latenzen untersucht. Eine Übersicht über die Latenzen mit Standardabweichungen für die verschiedenen Bedingungen, Zeitpunkte und Elektroden, getrennt für die beiden Medikationsgruppen, gibt Tabelle 20.

Um die Messwerte der Latenzen interpretieren zu können wurden wieder zwei vierfaktorielle, zweistufige Varianzanalysen durchgeführt (Faktoren: siehe Amplituden-ANOVAs). Die beiden ANOVAs unterscheiden sich wiederum durch den Faktor Bedingung: In der ersten ANOVA sind die beiden Stufen „richtige Antwort“ und „falsche Antwort – einfacher Tastendruck“ als Faktor „Bedingung<sub>1</sub>“ bezeichnet. In der zweiten ANOVA besteht der Faktor „Bedingung<sub>2</sub>“ aus den beiden Stufen „richtige Antwort“ und „falsche Antwort – zweifacher Tastendruck“.

*Tabelle 19 Mittelwerte der Latenzen der ERN in ms*

	Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
FCz rel ERN t <sub>1</sub> richtig	20,64 (±30,93)	27,56 (±47,77)
Cz rel ERN t <sub>1</sub> richtig	32,64 (±32,52)	13,78 (±34,44)
FCz rel ERN t <sub>1</sub> falsch <sub>1</sub>	31,64 (±24,52)	25,11 (±20,25)
Cz rel ERN t <sub>1</sub> falsch <sub>1</sub>	35,18 (±26,96)	19,22 (±11,00)
FCz rel ERN t <sub>1</sub> falsch <sub>2</sub>	26,27 (±16,93)	21,56 (±21,27)
Cz rel ERN t <sub>1</sub> falsch <sub>2</sub>	25,18 (±15,01)	16,22 (±10,94)
FCz rel ERN t <sub>4</sub> richtig	10,09 (±23,05)	32,44 (±30,82)
Cz rel ERN t <sub>4</sub> richtig	23,36 (±34,18)	34,44 (±26,33)
FCz rel ERN t <sub>4</sub> falsch <sub>1</sub>	28,45 (±19,49)	40,00 (±34,29)
Cz rel ERN t <sub>4</sub> falsch <sub>1</sub>	26,45 (±22,53)	32,11 (±32,58)
FCz rel ERN t <sub>4</sub> falsch <sub>2</sub>	23,55 (±19,41)	35,79 (±35,92)
Cz rel ERN t <sub>4</sub> falsch <sub>2</sub>	18,18 (±7,67)	30,89 (±35,69)

*Mittelwerte der Latenzen der ERN (ms) und deren Standardabweichung, getrennt für die beiden Medikationsgruppen; drei Bedingungen (richtig = richtige Antwort; falsch<sub>1</sub> = falsche Antwort - einfacher Tastendruck; falsch<sub>2</sub> = falsche Antwort – mehrfacher Tastendruck); zwei Elektroden (FCz vs. Cz); zwei Zeitpunkte (t<sub>1</sub> vs. t<sub>4</sub>).*

In der ersten ANOVA sind die beiden Interaktionen „Zeitpunkt x Medikationsgruppe“ ( $F_{1, 18} = 4,84$ ,  $p = 0,041$ ) und „Elektrodenposition x Medikationsgruppe“ ( $F_{1, 18} = 6,74$ ,  $p = 0,018$ ) signifikant (alle übrigen F-Werte  $< 2,40$ ,  $p > 0,14$ ).

Hinsichtlich der Interaktion zwischen Zeitpunkt und Medikationsgruppe lässt sich feststellen, dass sich weder zum Messzeitpunkt  $t_1$  (Quetiapin:  $30,02 \pm 23,94$  ms; Flupentixol:  $21,42 \pm 19,52$  ms;  $t_{18} = 0,87$ ;  $p = 0,40$ ) noch zum Messzeitpunkt  $t_4$  (Quetiapin:  $22,09 \pm 20,54$  ms; Flupentixol:  $34,75 \pm 16,33$  ms;  $t_{18} = -1,50$ ;  $p = 0,15$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den Latenzwerten der beiden Medikamentengruppen finden ließ. Bei Betrachtung der Differenzwerte zwischen den Latenzwerten der beiden Messtage  $t_1$  und  $t_4$  zeigte sich allerdings, dass es in der Quetiapingruppe im Gruppenmittel zu einem Abfall der Latenzen von der ersten zur zweiten Messung kam (Differenzwert:  $-7,93 \pm 17,73$ ), während die Latenzen in der Flupentixolgruppe im Zeitverlauf tendenziell anstiegen (Differenzwert:  $13,33 \pm 25,47$ ). Ein Unterschied, der im direkten Gruppenvergleich statistische Signifikanz erreichte ( $t_{18} = -2,20$ ;  $p = 0,04$ ; vgl. Interaktionsterm).

Die zweite Interaktion (Elektrodenposition x Medikationsgruppe) erklärt sich dadurch, dass nur in der Quetiapingruppe ein Latenzunterschied zwischen den beiden Elektroden FCz und Cz besteht (FCz:  $22,70 \pm 21,95$  ms; Cz:  $29,41 \pm 19,67$  ms;  $t_{10} = -2,92$ ;  $p = 0,02$ ), wobei sich an der Elektrode FCz eine kürzere Latenz der ERN findet. In der Flupentixolgruppe lässt sich dieser Elektrodenunterschied nicht finden ( $t_8 = 1,32$ ;  $p = 0,22$ ). An keiner der beiden Elektrodenpositionen zeigt sich ein signifikanter Latenzunterschied zwischen den Medikationsgruppen (FCz:  $t_{18} = -0,10$ ;  $p = 0,33$ ; Cz:  $t_{18} = 0,57$ ;  $p = 0,57$ ).

In der zweiten großen ANOVA (mit „korrigierten“ Fehlern, d.h. Fehlern mit mehr als einem Tastendruck) war nur die Interaktion zwischen Zeitpunkt und Medikationsgruppe ( $F_{1, 18} = 5,48$ ,  $p = 0,031$ ) signifikant. Die Interaktion zwischen Elektrodenposition und Medikationsgruppe zeigte sich nur noch als statistischer Trend ( $F_{1, 18} = 3,54$ ,  $p = 0,076$ ). Außerdem zeigten sich zwei weitere statistische Trends für die Interaktionen zwischen Bedingung und

Elektrodenposition ( $F_{1, 18} = 3,57, p = 0,075$ ) und zwischen Bedingung, Elektrodenposition und Medikationsgruppe ( $F_{1, 18} = 4,35, p = 0,052$ ; alle übrigen F-Werte  $< 1,35, p > 0,25$ ).

Die Interaktion „Zeitpunkt x Medikationsgruppe“ geht auf die Tatsache zurück, dass sich zum Zeitpunkt  $t_4$  die ERN-Latenzen zwischen den beiden Medikationsgruppen unabhängig von der Bedingung unterschieden (Quetiapin:  $18,80 \pm 16,59$  ms; Flupentixol:  $33,39 \pm 13,76$  ms;  $t_{18} = -2,11; p = 0,049$ ), wobei die Amplitudenpeaks in der Quetiapingruppe früher auftraten als in der Flupentixolgruppe. Zum Zeitpunkt  $t_1$  lässt sich dieser Effekt noch nicht finden (Quetiapin:  $26,18 \pm 19,23$  ms; Flupentixol:  $19,78 \pm 23,39$  ms;  $t_{18} = 0,67; p = 0,51$ ). Signifikante Veränderungen der Latenz über die Zeit waren weder in der Quetiapingruppe ( $t_1: 26,18 \pm 19,23$  ms;  $t_4: 18,80 \pm 16,59$  ms;  $t_{10} = 1,74; p = 0,11$ ) noch in der Flupentixolgruppe festzustellen ( $t_1: 19,78 \pm 23,39$  ms;  $t_4: 33,39 \pm 13,76$  ms;  $t_8 = -1,60; p = 0,15$ ).

Hinsichtlich der Interaktion „Elektrodenposition x Medikationsgruppe“ zeigten sich in den post-hoc t-Tests weder an der Elektrodenposition FCz (Quetiapin:  $20,14 \pm 19,92$  ms; Flupentixol:  $29,33 \pm 15,37$  ms;  $t_{18} = -1,14; p = 0,27$ ) noch an der Elektrodenposition Cz (Quetiapin:  $24,84 \pm 14,78$  ms; Flupentixol:  $23,83 \pm 15,90$  ms;  $t_{18} = 0,15; p = 0,89$ ) signifikante Gruppenunterschiede in der Latenz der ERN. Erst ein Vergleich der Differenz der Werte an FCz und Cz zwischen den beiden Medikationsgruppen zeigt einen statistischen Trend ( $t_{18} = -1,89; p = 0,076$ ) mit kürzeren Latenzen an FCz in der Quetiapingruppe (Differenz FCz-Cz:  $-4,70 \pm 11,77$ ) und einem umgekehrten Muster in der Flupentixolgruppe (Differenz FCz-Cz:  $5,50 \pm 12,05$ ).

Die Interaktion „Bedingung x Elektrodenposition“ wird aufgrund der höherstufigen Dreifach-Interaktion zwischen den Faktoren Bedingung, Elektrodenposition und Medikationsgruppe nicht separat interpretiert. Um die genannte Dreifach-Interaktion aufzulösen wurden zunächst zwei zweifaktorielle ANOVAs mit den Faktoren Bedingung und Elektrodenposition getrennt für die beiden Medikationsgruppen durchgeführt, wobei die über  $t_1$  und  $t_4$  gemittelte ERN-Latenz als abhängige Variable in die Analysen einging (vgl. Tabelle 21).

*Tabelle 20 Mittelwerte und Standardabweichungen der über  $t_1$  und  $t_4$  gemittelten Latenzen der ERN*

	Medikationsgruppe	Mittelwert	Standardabweichung
FCz ERN $t_1/t_2$ richtig	Quetiapin	15,36	26,30
	Flupentixol	30,00	26,43
Cz ERN $t_1/t_2$ richtig	Quetiapin	28,00	23,75
	Flupentixol	24,11	27,98
FCz ERN $t_1/t_2$ falsch <sub>2</sub>	Quetiapin	24,91	15,86
	Flupentixol	28,67	19,41
Cz ERN $t_1/t_2$ falsch <sub>2</sub>	Quetiapin	21,68	7,51
	Flupentixol	23,56	20,81

*Übersicht über die Mittelwerte der Latenzen der ERN (ms) und deren Standardabweichung, getrennt für die beiden Medikationsgruppen (Quetiapin vs. Flupentixol). Betrachtet werden jeweils zwei Bedingungen (richtig = richtige Antwort und falsch<sub>2</sub> = falsche Antwort – mehrfacher Tastendruck) an jeweils zwei Elektroden (FCz vs. Cz) und gemittelt über die Zeitpunkte  $t_1$  und  $t_4$*

Innerhalb der Quetiapingruppe zeigte sich für diese zweifaktorielle ANOVA ein signifikanter Effekt bezüglich der Interaktion von Bedingung und Elektrodenposition ( $F_{1, 10} = 11,60$ ;  $p = 0,007$ ). Der Ursprung dieser Interaktion wird im Folgenden noch hergeleitet. Für die einzelnen Faktoren zeigten sich keine signifikanten Haupteffekte (Bedingung:  $F_{1, 10} = 0,11$ ;  $p = 0,75$ ; Elektrodenposition:  $F_{1, 10} = 1,76$ ;  $p = 0,21$ ).

In der Flupentixolgruppe wurden weder der Faktor Bedingung ( $F_{1, 8} = 0,01$ ;  $p = 0,94$ ) noch der Faktor Elektrodenposition ( $F_{1, 8} = 0,22$ ;  $p = 0,69$ ) noch deren Interaktion signifikant ( $F_{1, 8} = 0,01$ ;  $p = 0,91$ ).

Die Dreifach-Interaktion zwischen Medikationsgruppe, Elektrodenposition und Bedingung lässt sich also derart begründen, dass nur in der Quetiapingruppe die Interaktion zwischen Elektrodenposition und Bedingung signifikant wurde. Diese Interaktion lässt sich wiederum durch zwei Effekte

erklären: Zum einen ist der Unterschied der Latenzen für die Bedingung „richtige Antwort“ zwischen den beiden Elektrodenpositionen signifikant unterschiedlich ( $t_{10} = 2,50$ ;  $p = 0,03$ ), wobei die Latenzen an FCz ( $15,36 \pm 26,30$  ms) signifikant kürzer ausfielen als an Cz ( $28,00 \pm 23,75$  ms; für die Bedingung „falsche Antwort – zweifacher Tastendruck“ zeigte sich kein entsprechender Effekt:  $t_{10} = 0,10$ ;  $p = 0,34$ ). Zumal anderen zeigte sich ein tendenzieller Bedingungseffekt an der Elektrode FCz (richtige Antwort:  $15,36 \pm 26,30$  ms; falsche Antwort – zweifacher Tastendruck:  $24,91 \pm 15,86$  ms;  $t_{10} = -1,83$ ;  $p = 0,097$ ), der für die Elektrode Cz keine statistische Signifikanz erreichte ( $t_{10} = 1,09$ ;  $p = 0,30$ ).

### 3.4.3 Pe

#### (1) Amplitude

Die im vorigen Kapitel dargestellten Ergebnisse bezogen sich allesamt auf die ERN. Neben der ERN wurde noch ein zweites fehlerbezogenes ereigniskorreliertes Potenzial untersucht: die Error Positivity (Pe). Die Untersuchungsergebnisse werden im folgenden Kapitel dargestellt.

Die Pe wurde an den Elektrodenpositionen FCz und Cz für die Bedingungen „Richtige Antwort“, „Falsche Antwort – einfacher Tastendruck“ und „Falsche Antwort – zweifacher Tastendruck“ an den beiden Messterminen  $t_1$  und  $t_4$  und innerhalb der beiden Medikationsgruppen Quetiapin und Flupentixol untersucht (vgl. Tab. 22). Die analytische Vorgehensweise entspricht dem Vorgehen bei der Auswertung der ERN.

Zur Analyse der in Tabelle 22 aufgeführten Daten wurden, wie auch für die ERN, zwei vierfaktorielle ANOVAs mit den Innersubjektfaktoren Messzeitpunkt ( $t_1$  vs.  $t_4$ ), Antwortbedingung (Bedingung<sub>1</sub>: richtige Antwort vs. falsche Antwort – einfacher Tastendruck beziehungsweise Bedingung<sub>2</sub>: richtige Antwort vs. falsche Antwort – zweifacher Tastendruck) und Elektrodenposition sowie dem

Zwischensubjektfaktor Medikationsgruppe (Quetiapin vs. Flupentixol) gerechnet. In der ersten ANOVA wird Bedingung<sub>1</sub> beschrieben.

*Tabelle 21: Mittelwerte der Pe-Amplitude in  $\mu V$*

	Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
FCz Pe t <sub>1</sub> richtig	3,16 ( $\pm 3,34$ )	1,59 ( $\pm 2,16$ )
Cz Pe t <sub>1</sub> richtig	2,73 ( $\pm 3,46$ )	2,49 ( $\pm 2,56$ )
FCz Pe t <sub>1</sub> falsch <sub>1</sub>	4,10 ( $\pm 4,16$ )	3,41 ( $\pm 2,32$ )
Cz Pe t <sub>1</sub> falsch <sub>1</sub>	5,23 ( $\pm 5,03$ )	4,40 ( $\pm 3,19$ )
FCz Pe t <sub>1</sub> falsch <sub>2</sub>	3,74 ( $\pm 3,76$ )	2,99 ( $\pm 1,80$ )
Cz Pe t <sub>1</sub> falsch <sub>2</sub>	4,46 ( $\pm 4,38$ )	4,00 ( $\pm 2,89$ )
FCz Pe t <sub>4</sub> richtig	4,04 ( $\pm 3,13$ )	-0,37 ( $\pm 3,83$ )
Cz Pe t <sub>4</sub> richtig	5,07 ( $\pm 4,41$ )	1,46 ( $\pm 3,73$ )
FCz Pe t <sub>4</sub> falsch <sub>1</sub>	5,95 ( $\pm 3,89$ )	2,59 ( $\pm 3,37$ )
Cz Pe t <sub>4</sub> falsch <sub>1</sub>	7,27 ( $\pm 5,28$ )	5,16 ( $\pm 3,34$ )
FCz Pe t <sub>4</sub> falsch <sub>2</sub>	5,57 ( $\pm 3,20$ )	2,07 ( $\pm 3,56$ )
Cz Pe t <sub>4</sub> falsch <sub>2</sub>	7,06 ( $\pm 4,95$ )	4,84 ( $\pm 3,13$ )

*Mittelwerte der Amplituden der Pe ( $\mu V$ ) und deren Standardabweichung, getrennt für die Medikationsgruppen; drei Bedingungen (richtig = richtige Antwort; falsch1 = falsche Antwort - einfacher Tastendruck; falsch2 = falsche Antwort – zweifacher Tastendruck); zwei Elektroden (FCz vs. Cz); zwei Zeitpunkten (t<sub>1</sub> vs. t<sub>4</sub>).*

Signifikant zeigten sich in der ersten ANOVA die Faktoren Bedingung ( $F_{1, 18} = 8,95$ ,  $p = 0,008$ ) und Elektrodenposition ( $F_{1, 18} = 7,52$ ,  $p = 0,013$ ) sowie die Interaktion zwischen Zeitpunkt und Medikationsgruppe ( $F_{1, 18} = 6,82$ ,  $p = 0,018$ ). Ein statistischer Trend war für die Vierfach-Interaktion Zeitpunkt x Bedingung x Elektrodenposition x Medikationsgruppe erkenntlich ( $F_{1, 18} = 3,11$ ,  $p = 0,095$ ; alle übrigen F-Werte  $< 2,85$ ,  $p > 0,1$ ).

Der signifikante Haupteffekt des Faktors Bedingung lässt sich dadurch beschreiben, dass die Amplitude der Pe nach einer richtigen Antwort erwartungsgemäß signifikant geringer war ( $2,52 \pm 0,63 \mu\text{V}$ ) als nach falschen Antworten mit einfachem Tastendruck ( $4,77 \pm 0,78 \mu\text{V}$ ). Der signifikante Effekt des Faktors Elektrodenposition erklärt sich daraus, dass die Amplitude an der Elektrode Cz ( $4,23 \pm 0,72 \mu\text{V}$ ) größer war als an der Elektrode FCz ( $3,06 \pm 0,56 \mu\text{V}$ ).

Die Interaktion zwischen den beiden Faktoren Zeitpunkt und Medikationsgruppe lässt sich durch zwei Effekte erklären. Zum einen war in der Quetiapingruppe die Pe Amplitude zum zweiten Messzeitpunkt signifikant größer als zum ersten ( $t_1$ :  $3,81 \pm 3,62 \mu\text{V}$ ;  $t_4$ :  $5,58 \pm 3,55 \mu\text{V}$ ;  $t_{10} = -2,36$ ;  $p = 0,04$ ). Zum anderen war zum zweiten Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen zu finden, mit einer größeren Pe-Amplitude in der Quetiapingruppe (Quetiapin:  $5,58 \pm 3,55 \mu\text{V}$ ; Flupentixol:  $2,21 \pm 1,93 \mu\text{V}$ ;  $t_{16} = 2,70$ ;  $p = 0,02$ ). Zum Messzeitpunkt  $t_1$  war ein solcher Gruppeneffekt nicht zu finden (Quetiapin:  $3,81 \pm 3,62 \mu\text{V}$ ; Flupentixol:  $2,97 \pm 1,46 \mu\text{V}$ ;  $t_{14} = 0,70$ ;  $p = 0,50$ ). Ein Zeiteffekt innerhalb der Flupentixolgruppe war ebenfalls nicht nachweisbar ( $t_1$ :  $2,97 \pm 1,46 \mu\text{V}$ ;  $t_4$ :  $2,21 \pm 1,93 \mu\text{V}$ ;  $t_8 = 1,38$ ;  $p = 0,21$ ).

Um die tendenzielle Vierfach-Interaktion aufzulösen wurden zwei dreifaktorielle ANOVAs getrennt für die beiden Elektrodenpositionen FCz und Cz gerechnet. Die Ergebnisse sind in den beiden folgenden Tabellen (23 & 24) zusammengefasst.

Der an beiden Elektrodenpositionen vorliegende signifikante Bedingungseffekt geht auf die größere Amplitude der Pe nach Falschantworten

(FCz:  $4,01 \pm 0,70 \mu\text{V}$ ; Cz:  $5,52 \pm 0,93 \mu\text{V}$ ) im Vergleich zu korrekten Reaktionen (FCz:  $2,11 \pm 0,61 \mu\text{V}$ ; Cz:  $2,94 \pm 0,73 \mu\text{V}$ ) zurück (vgl. Haupteffekt „Bedingung“ in vierfaktorieller ANOVA, s.o.).

*Tabelle 22 2 x 2 x 2 ANOVA für Pe an FCz: Zeitpunkt x Bedingung<sub>1</sub> x Medikationsgruppe*

Faktor	F <sub>1,18</sub>	p
Zeitpunkt	0,000	0,985
Zeitpunkt x Medikationsgruppe	4,395	<b>0,050</b>
Bedingung	7,558	<b>0,013</b>
Bedingung x Medikationsgruppe	0,492	0,492
Zeitpunkt x Bedingung	1,769	0,200
Zeitpunkt x Bedingung x Medikationsgruppe	0,012	0,914
Medikationsgruppe	5,089	<b>0,037</b>

*Elektrodenposition FCz. Vergleich der Innersubjektfaktoren Zeitpunkt (t<sub>1</sub> vs. t<sub>4</sub>) und Bedingung (richtige Antwort vs. falsche Antwort – einfacher Tastendruck). Zwischensubjektfaktor Medikationsgruppe (Quetiapin vs. Flupentixol). Fett gedruckt Effekte und Interaktionen von statistischer Signifikanz oder von statistischem Trendcharakter. Prüfung auf Sphärizität mittels Mauchly-Tests.*

*Tabelle 23 2 x 2 x 2 ANOVA für Pe an Cz: Zeitpunkt x Bedingung<sub>1</sub> x Medikationsgruppe*

Faktor	F <sub>1,18</sub>	p
Zeitpunkt	2,326	0,145
Zeitpunkt x Medikationsgruppe	2,959	0,103
Bedingung	9,209	<b>0,007</b>
Bedingung x Medikationsgruppe	0,074	0,789
Zeitpunkt x Bedingung	1,812	0,195
Zeitpunkt x Bedingung x Medikationsgruppe	3,606	<b>0,074</b>
Medikationsgruppe	1,396	0,253

*Elektrodenposition Cz. Vergleich der Innersubjektfaktoren Zeitpunkt (t<sub>1</sub> vs. t<sub>4</sub>) und Bedingung<sub>1</sub> (richtige Antwort vs. falsche Antwort – einfacher Tastendruck). Zwischensubjektfaktor Medikationsgruppe (Quetiapin vs. Flupentixol). Fett gedruckt Effekte und Interaktionen von statistischer Signifikanz oder von statistischem Trendcharakter. Prüfung auf Sphärizität mittels Mauchly-Tests.*

Der Medikationseffekt an Elektrode FCz lässt sich so beschreiben, dass nur an dieser Elektrode der bedingungs- und zeitpunktunabhängige Amplitudenunterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen einen signifikanten Wert annahm (Quetiapin:  $4,31 \pm 0,75 \mu\text{V}$ ; Flupentixol:  $1,81 \pm 0,82 \mu\text{V}$ ).

Die Interaktion zwischen Zeitpunkt und Medikationsgruppe an FCz lässt sich wieder durch zwei Effekte erklären. Zum einen war innerhalb der Quetiapingruppe ein tendenzieller Zeiteffekt mit einem Amplitudenanstieg im Verlauf der Behandlung zu erkennen ( $t_1$ :  $3,63 \pm 3,47 \mu\text{V}$ ;  $t_4$ :  $5,00 \pm 2,79 \mu\text{V}$ ;  $t_{10} = -1,99$ ;  $p = 0,07$ ). Zum anderen war zum Zeitpunkt  $t_4$  ein Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen zu finden (Quetiapin:  $5,00 \pm 2,79 \mu\text{V}$ ; Flupentixol:  $1,11 \pm 3,32 \mu\text{V}$ ;  $t_{18} = 2,85$ ;  $p = 0,01$ ). Zum Zeitpunkt  $t_1$  trat dieser Effekt noch nicht auf (Quetiapin:  $3,63 \pm 3,47 \mu\text{V}$ ; Flupentixol:  $2,50 \pm 1,18 \mu\text{V}$ ;  $t_{13} = 1,01$ ;  $p = 0,33$ ). Genauso war in der Flupentixolgruppe kein Zeiteffekt zu finden ( $t_8 = 1,17$ ;  $p = 0,28$ ). Auch dieses Ergebnis ist im Einklang mit den weiter oben beschriebenen Ergebnissen der vierfaktoriellen ANOVA.

Zur Auflösung der tendenziellen Dreifachinteraktion an Cz (vgl. Tabelle 24) wurden zwei zweifaktorielle ANOVAs getrennt für die beiden Antwortbedingungen durchgeführt. Für die Bedingung „richtige Antwort“ und die Faktoren Messzeitpunkt und Medikationsgruppe zeigte sich an der Elektrode Cz folgendes Ergebnis: Für die Einzelfaktoren Zeitpunkt ( $F_{1, 18} = 0,80$ ;  $p = 0,38$ ) und Medikationsgruppe ( $F_{1, 18} = 1,73$ ;  $p = 0,21$ ) ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt für die Amplitude der Pe. Die Interaktion der beiden Faktoren zeigte jedoch einen signifikanten Effekt ( $F_{1, 18} = 5,27$ ;  $p = 0,03$ ). Dieser Effekt lässt sich durch zwei statistische Trends in den post-hoc t-Tests beschreiben. Zum einen nahm in der Quetiapingruppe für die Bedingung „richtige Antwort“ die Amplitude der Pe an Cz über die Zeit tendenziell zu ( $t_1$ :  $2,73 \pm 3,46 \mu\text{V}$ ;  $t_4$ :  $5,07 \pm 4,41 \mu\text{V}$ ;  $t_{10} = -2,11$ ;  $p = 0,06$ ). Zum anderen bestand zum Zeitpunkt  $t_4$  ein Amplitudenunterschied zwischen den Medikationsgruppen (Quetiapin:  $5,07 \pm 4,41 \mu\text{V}$ ; Flupentixol:  $1,46 \pm 3,73 \mu\text{V}$ ;  $t_{18} = 1,95$ ;  $p = 0,07$ ), der zum Zeitpunkt  $t_1$  noch nicht vorlag ( $t_{18} = 0,18$ ;  $p = 0,86$ ). In der Flupentixolgruppe war kein

signifikanter Amplitudenunterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten zu finden ( $t_8 = 1,17$ ;  $p = 0,28$ ).

Für die Bedingung „Fehler – einfache Antwort“ wurde ebenfalls eine zweifaktorielle ANOVA an der Elektrode Cz durchgeführt. Für den Faktor Zeitpunkt ergab sich ein statistischer Trend ( $t_1: 4,82 \pm 0,97 \mu\text{V}$ ;  $t_4: 6,22 \pm 1,02 \mu\text{V}$ ;  $F_{1, 18} = 3,74$ ;  $p = 0,07$ ), wobei die Amplitude der Pe im Laufe der Behandlung über beide Gruppen hinweg tendenziell zunahm. Interaktionen des Zeitpunkts mit der Medikationsgruppe waren hingegen ebenso wenig signifikant wie der Faktor Medikationsgruppe an sich (Interaktion:  $F_{1, 18} = 0,77$ ;  $p = 0,39$ ; Haupteffekt Medikationsgruppe:  $F_{1, 18} = 0,63$ ;  $p = 0,44$ ).

Der wichtigste Effekt der beschriebenen Vierfachinteraktion ist also eine an der Elektrodenposition Cz in der Bedingung „richtige Antwort“ ausgeprägte Interaktion zwischen Zeitpunkt und Medikationsgruppe, die einen Amplitudenanstieg über die Zeit ausschließlich innerhalb der Quetiapingruppe andeutet. Durch diesen Amplitudenanstieg unterscheidet sich die Quetiapingruppe an  $t_4$  signifikant von der Flupentixolgruppe.

Wie für die erste Fehlerbedingung wurde auch für die zweite Fehlerbedingung – den Fehler mit korrigierendem, zweitem Tastendruck – eine vierfaktorielle ANOVA durchgeführt.

In dieser ANOVA waren ebenfalls die Faktoren Bedingung ( $F_{1, 18} = 8,90$ ,  $p = 0,008$ ) und Elektrodenposition ( $F_{1, 18} = 7,26$ ,  $p = 0,015$ ) sowie die Interaktion zwischen Zeitpunkt und Medikationsgruppe signifikant ( $F_{1, 18} = 6,02$ ,  $p = 0,025$ ). Außerdem bewegten sich der Haupteffekt des Faktors Medikationsgruppe ( $F_{1, 18} = 3,35$ ,  $p = 0,084$ ) sowie die Interaktionen zwischen Zeitpunkt und Bedingung ( $F_{1, 18} = 3,30$ ,  $p = 0,086$ ) und zwischen Bedingung und Elektrodenposition ( $F_{1, 18} = 3,84$ ,  $p = 0,066$ ) auf statistischem Trendniveau (alle übrigen F-Werte  $< 2,55$ ;  $p > 0,125$ ).

Die Signifikanz des Faktors Bedingung erklärt sich durch die größere Amplitude der Pe nach falschen ( $4,34 \pm 0,67 \mu\text{V}$ ) im Vergleich zu richtigen Antworten ( $2,52 \pm 0,63 \mu\text{V}$ ), auch wenn der falsche Tastendruck noch zu korrigieren versucht wurde.

Der Unterschied in der Elektrodenposition zeigt sich darin, dass die Pe-Amplitude an der Elektrode Cz ( $4,02 \pm 0,69 \mu\text{V}$ ) signifikant größer war als an FCz ( $2,85 \pm 0,53 \mu\text{V}$ ). Dieses Ergebnis ist im Einklang mit den Ergebnissen beim Fehler mit einfachem Tastendruck.

Die Interaktion des Faktors Zeitpunkt mit dem Faktor Medikationsgruppe erklärt sich durch den Amplitudenunterschied zwischen den beiden Gruppen zum zweiten Messtermin (Quetiapin:  $5,44 \pm 3,60 \mu\text{V}$ ; Flupentixol:  $2,00 \pm 1,86 \mu\text{V}$ ;  $t_{16} = 2,75$ ;  $p = 0,015$ ). Dieser Gruppenunterschied war zum ersten Messzeitpunkt noch nicht vorhanden ( $3,52 \pm 3,35 \mu\text{V}$  vs.  $2,77 \pm 1,48 \mu\text{V}$ ;  $t_{14} = 0,67$ ;  $p = 0,51$ ). Innerhalb der beiden Medikationsgruppen war außerdem zu beobachten, dass die Amplitude der Pe in der Quetiapingruppe über die Zeit tendenziell anstieg ( $t_{10}$ :  $2,14$ ;  $p = 0,058$ ), während sich in der Flupentixolgruppe keine systematische Veränderung der Pe-Amplitude im Verlauf der Behandlung zeigte ( $t_8 = -1,52$ ;  $p = 0,17$ ). Auch dieses Ergebnis ließ sich bereits beim Fehler mit einfachem Tastendruck beobachten.

Die Interaktion zwischen den beiden Faktoren Bedingung und Zeitpunkt lässt sich so beschreiben, dass zum Zeitpunkt  $t_4$  ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Antwortbedingungen bestand (richtige Antwort:  $2,75 \pm 3,73 \mu\text{V}$ ; falsche Antwort – zweifacher Tastendruck:  $5,03 \pm 3,63 \mu\text{V}$ ;  $t_{19} = 3,45$ ;  $p = 0,003$ ), während zum Zeitpunkt  $t_1$  lediglich ein statistischer Trend bezüglich einer größeren Pe-Amplitude für falsche Antworten zu finden war (richtige Antwort:  $2,54 \pm 2,81 \mu\text{V}$ ; falsche Antwort:  $3,83 \pm 3,23 \mu\text{V}$ ;  $t_{19} = -1,96$ ;  $p = 0,06$ ). Für die beiden Antwortbedingungen selbst ließ sich keine signifikante Veränderung über den Untersuchungszeitraum feststellen (richtige Antwort:  $t_{19} = -0,35$ ;  $p = 0,73$ ; falsche Antwort – zweifacher Tastendruck:  $t_{19} = -1,64$ ;  $p = 0,12$ ). Um die Interaktion exakt aufklären zu können, war auch hier der Vergleich zweier Differenzwerte notwendig: Es zeigte sich ein statistischer Trend bezüglich einer Vergrößerung des Amplitudendifferenzwertes (falsche Antwort - richtige Antwort) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten ( $t_1$ :  $1,29 \pm 2,94$ ;  $t_4$ :  $2,28 \pm 2,96$ ;  $t_{19} = -1,77$ ;  $p = 0,093$ ).

Die Interaktion zwischen den Faktoren Bedingung und Elektrodenposition geht auf die Tatsache zurück, dass sich die Amplitude der Pe nur für fehlerhafte

Antworten signifikant zwischen den beiden Elektrodenpositionen unterschied (FCz:  $3,70 \pm 2,79 \mu\text{V}$ ; Cz:  $5,16 \pm 3,45 \mu\text{V}$ ;  $t_{19} = -3,17$ ;  $p = 0,005$ ), während ein solcher Effekt für korrekt beantwortete Aufgaben nicht nachweisbar war ( $t_{19} = -1,68$ ;  $p = 0,11$ ).

Ein Amplitudenunterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen zeigt sich außerdem zeitpunkt-, bedingungs-, und elektrodenunabhängig in der Form, dass die Patienten der Quetiapingruppe eine höhere Pe-Amplitude aufweisen ( $4,48 \pm 0,77 \mu\text{V}$ ) als die der Flupentixolgruppe ( $2,38 \pm 0,85 \mu\text{V}$ ).

## (2) Latenz

Neben den Amplituden der Pe wurden auch die Latenzen bis zum Auftreten der Pe untersucht. In Tabelle 25 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Pe-Latenzen für  $t_1$  und  $t_4$  jeweils getrennt für die einzelnen Antwortbedingungen und getrennt für die beiden Elektrodenpositionen und Medikationsgruppen aufgelistet.

Zur Analyse dieser Daten wurden wieder zwei vierfaktorielle Varianzanalysen durchgeführt. Der Unterschied zwischen diesen beiden ANOVAs war wieder der Faktor Bedingung, der in der ersten ANOVA als zweite Stufe die Bedingung „falsche Antwort – einfacher Tastendruck“ und in der zweiten ANOVA als zweite Stufe die Bedingung „falsche Antwort – zweifacher Tastendruck“ enthielt.

Signifikante Effekte zeigten sich in der ersten ANOVA für den Faktor Bedingung ( $F_{1, 18} = 18,62$ ,  $p < 0,001$ ) und die Interaktion zwischen Bedingung und Elektrodenposition ( $F_{1, 18} = 6,00$ ,  $p = 0,025$ ). Statistische Trends sind für den Faktor Elektrodenposition ( $F_{1, 18} = 3,93$ ,  $p = 0,063$ ) und die Interaktion zwischen Zeitpunkt und Bedingung ( $F_{1, 18} = 3,66$ ,  $p = 0,072$ ) zu erkennen (alle übrigen F-Werte  $< 2,55$ ;  $p > 0,12$ ).

Die Signifikanz des Faktors Bedingung lässt sich dadurch erklären, dass die Latenz der Pe für richtige Antworten kürzer war als für Fehler (richtige Antwort:  $130,44 \pm 4,11 \text{ ms}$ ; falsche Antwort – einfacher Tastendruck:  $155,47 \pm 4,72 \text{ ms}$ ).

*Tabelle 24 Mittelwerte der Latenzen der Pe in ms*

	Quetiapingruppe	Flupentixolgruppe
FCz Pe t <sub>1</sub> richtig	129,27 (±43,12)	148,56 (±17,89)
Cz Pe t <sub>1</sub> richtig	133,64 (±25,08)	142,33 (±25,26)
FCz Pe t <sub>1</sub> falsch <sub>1</sub>	164,00 (±32,38)	155,33 (±29,63)
Cz Pe t <sub>1</sub> falsch <sub>1</sub>	153,81 (±26,63)	138,22 (±31,73)
FCz Pe t <sub>1</sub> falsch <sub>2</sub>	170,18 (±43,93)	156,33 (±29,97)
Cz Pe t <sub>1</sub> falsch <sub>2</sub>	153,91 (±30,09)	136,44 (±32,40)
FCz Pe t <sub>4</sub> richtig	123,00 (±23,11)	120,56 (±24,03)
Cz Pe t <sub>4</sub> richtig	121,09 (±25,83)	125,11 (±22,78)
FCz Pe t <sub>4</sub> falsch <sub>1</sub>	167,45 (±37,13)	164,00 (±45,91)
Cz Pe t <sub>4</sub> falsch <sub>1</sub>	158,82 (±37,34)	142,11 (±29,44)
FCz Pe t <sub>4</sub> falsch <sub>2</sub>	167,82 (±34,18)	150,00 (±47,74)
Cz Pe t <sub>4</sub> falsch <sub>2</sub>	158,27 (±37,38)	157,56 (±51,96)

*Mittelwerte der Latenzen der Pe (ms) und deren Standardabweichung, getrennt für die Medikationsgruppen; drei Bedingungen (richtig = richtige Antwort; falsch<sub>1</sub> = falsche Antwort - einfacher Tastendruck; falsch<sub>2</sub> = falsche Antwort – zweifacher Tastendruck); zwei Elektroden (FCz vs. Cz); zwei Zeitpunkte (t<sub>1</sub> vs. t<sub>4</sub>).*

Die Interaktion zwischen den Faktoren Bedingung und Elektrodenposition geht – ähnlich wie bei der Analyse der Pe-Amplitude – auf die Tatsache zurück,

dass sich ein Latenzenunterschied zwischen den beiden Elektrodenpositionen nur für fehlerhafte Antworten (FCz:  $163,00 \pm 24,30$  ms; Cz:  $149,05 \pm 23,85$ ;  $t_{19} = 2,74$ ;  $p = 0,013$ ), nicht jedoch für korrekt beantwortete Aufgaben (FCz:  $129,93 \pm 23,32$  ms; Cz:  $130,23 \pm 16,82$  ms;  $t_{19} = -0,07$ ;  $p = 0,94$ ) zeigte.

Der statistische Trend des Faktors Elektrodenposition lässt sich dadurch erklären, dass an Elektrodenposition Cz ( $139,39 \pm 35,00$  ms) durchschnittlich kürzere Latenzen vorlagen als an Elektrodenposition FCz ( $146,52 \pm 40,70$  ms).

Der post-hoc t-Test für die Interaktion der Faktoren Zeitpunkt und Bedingung ergab folgendes Ergebnis: Ein Bedingungsunterschied hinsichtlich der Pe-Latenz existierte sowohl zum Zeitpunkt  $t_1$  (richtige Antwort:  $137,75 \pm 25,29$  ms; falsche Antwort – einfacher Tastendruck:  $153,45 \pm 26,23$  ms;  $t_{19} = -1,98$ ;  $p = 0,06$ ) als auch zum Zeitpunkt  $t_4$  (richtige Antwort:  $122,40 \pm 20,93$  ms; falsche Antwort:  $158,60 \pm 32,04$  ms;  $t_{19} = -4,38$ ;  $p < 0,001$ ). Zu beiden Zeitpunkten war die Latenz für richtige Antworten kürzer als für falsche. Bei Betrachtung der beiden Antwortbedingungen ergab sich allerdings nur für die Bedingung „richtige Antwort“ eine Veränderung der Latenzen über die Zeit ( $t_{19} = 2,38$ ;  $p = 0,028$ ). Die Pe-Latenz der Falschantworten veränderte sich im Verlauf des Behandlungszeitraums nicht signifikant ( $t_{19} = 0,57$ ;  $p = 0,58$ ).

Wie für die erste Fehlermöglichkeit wurde auch für die zweite Fehlermöglichkeit, den Fehler mit zweifachem Tastendruck, eine vierfaktorielle ANOVA durchgeführt.

Signifikante Effekte zeigten sich erneut für den Faktor Bedingung ( $F_{1, 18} = 15,02$ ,  $p = 0,001$ ) und für die Interaktion zwischen Bedingung und Elektrodenposition ( $F_{1, 18} = 4,67$ ,  $p = 0,044$ ). Alle übrigen Haupteffekte und Interaktionen erreichten keine statistische Signifikanz ( $F < 2,82$ ,  $p > 0,11$ ).

Der signifikante Effekt des Faktors Bedingung erklärt sich dadurch, dass die Latenz für das Auftreten der Pe nach richtigen Antworten ( $130,44 \pm 24,11$  ms) geringer war als nach falschen Antworten ( $156,31 \pm 36,00$  ms), ein Ergebnis, das schon für die erste Fehlerart beschrieben wurde.

Die Interaktion zwischen den Faktoren Bedingung und Elektrodenposition lässt sich erneut derart beschreiben, dass sich nur bei falschen Antworten ein

Unterschied der Latenzen zwischen den beiden Elektrodenpositionen mit einer kürzeren Latenz an Cz (152,00 ± 19,77 ms) im Vergleich zu FCz (161,88 ± 27,25 ms;  $t_{19} = -2,21$ ;  $p = 0,04$ ) zeigte. Für richtig beantwortete Aufgaben war dieser Effekt nicht zu finden ( $t_{19} = -0,07$ ;  $p = 0,94$ ).

### 3.4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse sollen im Folgenden übersichtlich und kurz zusammengefasst dargestellt werden. Dafür werden einige Abkürzungen gebraucht. Effekte, die sich im Laufe des Behandlungszeitraums entwickelt haben, werden mit „ZEIT“ abgekürzt, Effekte zwischen den Medikationsgruppen mit „MED“, Effekte, die sich nur für eine bestimmte Antwortbedingung zeigten, mit „BED“ und solche Effekte, die sich nur an einer Elektrode zeigten, mit „ELEK“ (alle Effekte mit entsprechendem Signifikanzniveau: < 0,05, < 0,01, < 0,1). Die beiden Medikationsgruppen werden mit FLU (Flupentixol) und QUET (Quetiapin) bezeichnet.

- Psychopathologie und Lebensqualität

*Tabelle 25 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Psychopathologie und Lebensqualität*

METHODE	EFFEKT	ERLÄUTERUNG
PANSS		
- positiv	ZEIT < 0,05	Symptomreduktion im Behandlungsverlauf
- negativ	ZEIT < 0,01	Symptomreduktion im Behandlungsverlauf
	MED < 0,01	stärkere Negativsymptome unter FLU
- global	ZEIT < 0,01	Symptomreduktion im Behandlungsverlauf
	MED < 0,05	stärkere Globalsymptomatik unter FLU
- gesamt	ZEIT < 0,01	Symptomreduktion im Behandlungsverlauf
	MED < 0,05	stärkere Gesamtsymptomatik unter FLU

BPRS	ZEIT < 0,05 MED < 0,05	Symptomreduktion im Behandlungsverlauf stärkere Gesamtsymptomatik unter FLU
HDRS	ZEIT < 0,01	Symptomreduktion im Behandlungsverlauf
BeLP		
- Quotient	ZEIT x MED < 0,01	Zufriedenheit steigt unter QUET Zufriedenheit sinkt unter FLU
- Leben Allgemein	Keine Effekte	
- Seelische Gesundheit	ZEIT < 0,001 ZEIT x MED < 0,01	Zufriedenheit steigt im Behandlungsverlauf Zufriedenheit steigt unter QUET FLU initial zufriedener

- Neuropsychologie

*Tabelle 26 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Neuropsychologie*

METHODE	EFFEKT	ERLÄUTERUNG
VFT		
- Buchstaben	ZEIT < 0,05	gruppenunabhängig mehr Wörter an t <sub>4</sub>
- Kategorien	Keine Effekte	
STROOP	ZEIT < 0,10 BED < 0,01	Bearbeitungszeit nimmt im Behandlungsverlauf ab Bearbeitungszeit Wörter < Farbe < Interferenz
- Differenz 1 (Interferenz - Wörter)	Keine Effekte	
- Differenz 2 (Interferenz - Farbe)	Keine Effekte	
TMT	ZEIT < 0,10 ZEIT x MED < 0,10	Gruppenunabhängig schneller an t <sub>4</sub> t <sub>4</sub> : QUET schneller als FLU QUET: t <sub>4</sub> schneller als t <sub>1</sub>
- Quotient A/B	Keine Effekte	

- Medikamentenspiegel

*Tabelle 27 Zusammenfassung der Untersuchungen zum Medikamentenspiegel*

Medikationsgruppe	Positive Korrelation
Quetiapin	- Quotient der Lebensqualität - Farbbedingung des Stroop Tests - Dosis an t <sub>3</sub> (nicht an t <sub>2</sub> und t <sub>4</sub> )
Flupentixol	- EPS Score - Dosis an t <sub>4</sub> (nicht an t <sub>2</sub> und t <sub>3</sub> )

- ERN-Verhaltensdaten.

*Tabelle 28 Zusammenfassung der ERN-Verhaltensdaten*

KRITERIUM	EFFEKT	ERLÄUTERUNG
Anzahl richtiger Antworten	ZEIT < 0,05	mehr Richtige an t <sub>4</sub>
Anzahl falscher Antworten	Keine Effekte	
Reaktionszeit	ZEIT < 0,05 BED < 0,01 MED < 0,05	schneller an t <sub>4</sub> schneller bei Fehlern schneller unter QUET
Reaktionszeit „post-error“ vs. „post-correct“	ZEIT < 0,01 BED < 0,01 MED < 0,05	schneller an t <sub>4</sub> langsamer nach Fehlern schneller unter QUET

- ERN

*Tabelle 29 Zusammenfassung der Ergebnisse zur ERN*

KRITERIUM	EFFEKT	ERLÄUTERUNG
AMPLITUDE		
Falsche Antwort – einfacher Tastendruck	BED < 0,01 BED x MED < 0,05 BED x ZEIT < 0,10	Richtig < Falsch Falsch: QUET > FLU QUET: Falsch > Richtig DIFF (richtig - falsch) t <sub>1</sub> < DIFF (richtig - falsch) t <sub>4</sub>

Falsche Antwort – zweifacher Tastendruck	BED < 0,01 ZEIT x MED < 0,10 BED x MED < 0,10 BED x ZEIT < 0,10	Richtig < Falsch DIFF (t <sub>1</sub> - t <sub>4</sub> ) QUET > DIFF (t <sub>1</sub> - t <sub>4</sub> ) FLU Falsch: QUET > FLU QUET: Falsch > Richtig DIFF (richtig - falsch) t <sub>1</sub> < DIFF (richtig - falsch) t <sub>4</sub>
LATENZ		
Falsche Antwort – einfacher Tastendruck	ZEIT x MED < 0,05 ELEK x MED < 0,05	s.Text QUET: FCz < Cz
Falsche Antwort – zweifacher Tastendruck	ZEIT x MED < 0,05 ELEK x MED < 0,10 ELEK x MED x BED < 0,10	t <sub>4</sub> : QUET < FLU s.Text QUET, RICHTIG: FCz < Cz

- Pe

*Tabelle 30 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Pe*

KRITERIUM	EFFEKT	ERLÄUTERUNG
AMPLITUDE		
Falsche Antwort – einfacher Tastendruck	BED < 0,01 ELEK < 0,05 ZEIT x MED < 0,05 ZEIT x BED x ELEK x MED < 0,10	Richtig < Falsch Cz < FCz QUET: t <sub>1</sub> < t <sub>4</sub> t <sub>4</sub> : FLU < QUET s. Text
Falsche Antwort – zweifacher Tastendruck	BED < 0,01 ELEK < 0,05 ZEIT x MED < 0,05 ZEIT x BED < 0,10 MED < 0,10	Richtig < Falsch Cz < FCz QUET: t <sub>1</sub> < t <sub>4</sub> t <sub>4</sub> : FLU < QUET DIFF (richtig - falsch) t <sub>1</sub> < DIFF (richtig - falsch) t <sub>4</sub> FLU < QUET

## LATENZ

Falsche Antwort –  
einfacher Tastendruck

$BED < 0,01$

Richtig < Falsch

$ELEK < 0,10$   
 $ZEIT \times BED < 0,10$

$Cz < FCz$   
Richtig:  $t_4 < t_1$   
 $t_1$ : Richtig < Falsch  
 $t_4$ : Richtig < Falsch

Falsche Antwort –  
zweifacher Tastendruck

$BED < 0,01$

Richtig < Falsch

---

## 4 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 20 Patienten untersucht. Sie alle wiesen Krankheiten aus dem schizophrenen Formenkreis auf und wurden auf randomisierter Basis entweder mit dem atypischen Antipsychotikum Quetiapin oder dem typischen Antipsychotikum Flupentixol behandelt. Im Rahmen der Studie wurden die Patienten an zwei Messterminen ( $t_1$  und  $t_4$ ) neuropsychologisch und neurophysiologisch untersucht. An vier Messterminen ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ,  $t_4$ ) wurden psychometrische Untersuchungen durchgeführt. Der Untersucher war zu allen Untersuchungszeitpunkten blind bezüglich der Medikation der Patienten.

Ziel dieses Kapitels ist es, die Hauptbefunde der psychopathologischen, neuropsychologischen und neurophysiologischen Untersuchungen in Abhängigkeit der jeweiligen Medikation zu interpretieren, in die aktuelle Literaturlage einzusortieren und vor diesem Hintergrund zu diskutieren.

## 4.1 Vergleich des Wirk- und Nebenwirkungsprofils von Quetiapin und Flupentixol

### 4.1.1 Psychopathologie

Die Ergebnisse der psychopathologischen Untersuchungen zeigten insgesamt kaum Unterschiede zwischen den beiden Medikationsgruppen. Sowohl bei den Werten der PANSS als auch bei denen der BPRS war im Behandlungsverlauf in beiden Medikationsgruppen eine signifikante Verbesserung aller Symptome zu beobachten. Auch bei getrennter Betrachtung der Subskalen für positive, negative und globale Symptomatik der PANSS waren zwischen den beiden Medikationsgruppen keine signifikanten Unterschiede während des Untersuchungszeitraums zu beobachten. Bei den mit Quetiapin behandelten Patienten war die Reduktion der Positivsymptomatik nicht signifikant schlechter und die Reduktion der Negativsymptomatik nicht signifikant besser als bei den mit Flupentixol behandelten. Auch die depressive Symptomatik, die mit dem HDRS erfasst wurde, konnte in beiden Medikationsgruppen in einem sich nicht unterscheidenden Ausmaß gesenkt werden. Die These, dass Quetiapin als Vertreter der atypischen Antipsychotika die Negativsymptomatik besser zu senken vermag als ein typisches Antipsychotikum wie Flupentixol (Deutch et al. 1991; Duncan et al. 1999; Remington 2003; Dean und Scarr 2004; Abi-Dargham und Laruelle 2005), kann durch die Daten dieser Arbeit offenbar nicht gestützt werden. Für Flupentixol sind, im Vergleich zu anderen typischen Antipsychotika, jedoch auch lindernde Einflüsse auf die Negativsymptomatik in der Literatur beschrieben (Parent und Toussaint 1983; Pach et al. 1998). Flupentixol hat des Weiteren einen stimmungshebenden Effekt, der bei der Behandlung von Angst- und depressiven Verstimmungszuständen ausgenutzt wird (z.B. Poldinger und Sieberns 1983) und auch bei antipsychotischer Dosierung zum tragen kommt (Parent und Toussaint 1983). Dieser Effekt könnte einen Einfluss auf die

Negativsymptomatik haben. Außerdem ist zu beachten, dass für die negative und die globale Subskala sowie für den Gesamtwert der PANSS ein signifikanter und vom Behandlungsverlauf unabhängiger Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen bestand. Die mit Flupentixol behandelten Patienten zeigten durchweg stärkere Skalenausprägungen im negativen und globalen Bereich, was sich auch auf die Gesamtsymptomatik auswirkte. Im BPRS Score war folglich ebenfalls ein Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen zu finden. Die Patienten der Flupentixolgruppe waren also insgesamt gesehen durch ihre krankheitsbedingte Symptomatik stärker beeinträchtigt als die Patienten der Quetiapingruppe. Eine mögliche Erklärung für diesen zeitpunktunabhängigen Unterschied könnte eine ungleichmäßige Verteilung der beiden Untersucher auf die beiden Medikationsgruppen sein, was aufgrund der teilweise subjektiven Bewertungskriterien im Rahmen der Symptomexplorationen zu entsprechenden Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben könnte. Eine nachträgliche Analyse diesbezüglich zeigte jedoch keine statistisch relevanten Unterschiede in der Zuordnung der beiden Untersucher ( $\chi^2 = 0,14$ ;  $p = 0,71$ ). Die wahrscheinlichere Erklärung für diesen Gruppenunterschied wird wohl eher die geringe Größe der Gesamtstichprobe mit einer entsprechend erhöhten Gefahr für zufallsbedingte Schwankungen sein. Im Gegensatz zur Symptomatik war die Symptomreduktion jedoch in beiden Gruppen von gleichem Ausmaß, oder gleicher Steilheit, allerdings bei signifikant unterschiedlichem Anfangs- und Endniveau. Es könnte also sein, dass die Quetiapingruppe einem Deckeneffekt unterlag. Dadurch, dass die Negativsymptomatik in der Quetiapingruppe von Beginn an geringer war, könnte es sein, dass das medikamentöse Potenzial nicht völlig ausgeschöpft werden konnte. Dieser mögliche Deckeneffekt, die verhältnismäßig gute Wirksamkeit von Flupentixol auf die Negativsymptomatik und der eher geringe Stichprobenumfang, der anfällig ist gegen Ausreißer, könnten Gründe dafür sein, warum ein günstigerer Einfluss von Quetiapin auf die Negativsymptomatik nicht gefunden werden konnte. Quetiapin scheint aber auch die Positivsymptomatik nicht schlechter zu reduzieren als das typische Antipsychotikum Flupentixol. Es lässt sich aufgrund der unterschiedlichen

Ausgangssymptomatik jedoch keine sichere Aussage darüber treffen, ob das jeweils andere Medikament beim jeweils anderen Ausgangsniveau eine Symptomreduktion gleichen Ausmaßes und gleicher Verteilung über die Subskalen erreicht hätte.

#### 4.1.2 Neuropsychologie

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen lassen sich wie folgt verstehen. Im Verbal Fluency Test zeigte sich lediglich in der Buchstabenversion ein Zeiteffekt. Die Wortproduktion stieg in dieser Teilversion des Tests im Behandlungsverlauf in beiden Gruppen signifikant an, die Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant in diesem Anstieg. Für die Kategorienversion hingegen zeigten sich keinerlei Effekte. Für den Stroop-Test ließ sich über alle drei Versionen und über beide Medikationsgruppen hinweg ein statistischer Trend bezüglich der Bearbeitungszeit im Behandlungsverlauf erkennen. Am letzten Untersuchungstermin waren die Patienten insgesamt schneller als zu Beginn des Behandlungszeitraums. Für die Differenzbedingungen jedoch, bei denen die benötigte Zeit der Farbenbeziehungsweise Wortbedingung von der Zeit für die Bearbeitung der Interferenzbedingung subtrahiert wurde, zeigten sich keinerlei Effekte. Im Trail Making Test schließlich konnte sowohl ein Effekt über die Zeit als auch eine Interaktion der Bearbeitungszeit mit der Medikationsgruppe gefunden werden, wobei beide Effekte statistischen Trendcharakter hatten. Zum einen wurden die Patienten über den Beobachtungszeitraum insgesamt schneller. Zum anderen zeigte sich, dass dieser Zeiteffekt nur bei den Quetiapinpatienten signifikant ausgeprägt war und die Quetiapinpatienten zugleich an  $t_4$  signifikant schneller waren als die Flupentixolpatienten. Diese Effekte traten allerdings unabhängig von der spezifischen Aufgabenbedingung auf, d.h. sowohl für Teil A als auch für Teil B des TMT. Zudem konnten für den Quotienten aus den beiden Bedingungen keine signifikanten Effekte gefunden werden.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist mehrerlei zu bedenken. Das Leistungsvermögen, vor allen Dingen die Leistung im Trail Making Test, ist

unter typischer antipsychotischer Medikation zumindest teilweise vor dem Hintergrund der schlechten motorischen Fähigkeiten im Sinne der Extrapyramidalmotorik zu sehen (Hans-Peter Volz in: Möller 2005, pp.235-243). Die Extrapyramidalsymptomatik ist bei Flupentixol eine relativ früh auftretende und die am meisten störende Nebenwirkung (Parent und Toussaint 1983). In der Stichprobe dieser Untersuchung zeigte sich bezüglich der Extrapyramidalsymptomatik an  $t_1$  noch kein Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen; an  $t_4$  ließen sich jedoch signifikante Unterschiede feststellen. Die Flupentixolpatienten zeigten im Behandlungsverlauf einen ausgeprägteren Anstieg der Extrapyramidalsymptomatik als die Quetiapinpatienten. Anticholinerge Medikamente, eingesetzt um extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen zu behandeln, können wiederum die Frontalhirnfunktion nachteilig beeinflussen (Borison 1996; Madsen et al. 1998; Braus et al. 2001; Miller et al. 2001; Harvey et al. 2004). In der hier vorliegenden Stichprobe wurden zum Zeitpunkt  $t_4$  in der Flupentixolgruppe drei von neun Patienten mit Biperiden anticholinerg behandelt, in der Quetiapingruppe keiner. Um eine etwaige Beeinflussung zu erkennen, wurden die Leistungen des TMT an  $t_4$  mit den Werten des EPS an  $t_4$  korreliert. Über die Medikationsgruppen hinweg war am letzten Messtermin die Zeit, die zur Durchführung des TMT-A und des TMT-B benötigt wurde, mit dem EPS-Wert positiv korreliert, der Quotient jedoch nicht. Die Erkenntnis, dass die Schwere der EPS-Symptomatik mit der Leistung in den Einzelbedingungen signifikant negativ korreliert, nicht jedoch mit dem Quotienten, könnte bedeuten, dass vorhandene motorische Beeinträchtigungen durch die Verwendung des Quotienten eliminiert wurden. Im Wert des Quotienten spiegelt sich nur die Funktion des Set-shifting und somit die Leistung des Frontalhirns wider, in den Einzelbedingungen zumindest teilweise auch die motorische Leistung. Da die Interaktion zwischen Zeitpunkt und Medikationsgruppe nur in den Einzelbedingungen, nicht jedoch für den Quotienten gefunden wurde, könnte man daraus schließen, dass die bessere Leistung der Quetiapinpatienten in den Einzeltests nicht auf eine tatsächliche Verbesserung der Frontalhirnfunktion zurückzuführen ist, sondern auf die motorische Beeinträchtigung der

Flupentixolpatienten am zweiten Messtag. Eine Betrachtung der absoluten Messwerte gibt jedoch zu bedenken, dass die Leistung der Flupentixolpatienten im Zeitverlauf nicht schlechter wurde, was ja zu erwarten wäre, wenn sich bei anfänglich fehlender EPS und einer zumindest gleich bleibenden Frontalhirnfunktion eine motorische Beeinträchtigung entwickelt hätte. Von dieser Überlegung ausgenommen ist der Sonderfall, dass sich die Frontalhirnfunktion in gleichem Maße verbessert haben könnte wie die EPS Leistungseinbußen verursacht. In diesem Fall würden sich beide Effekte aufheben und man würde keine Veränderung der Messwerte feststellen können. Gleichzeitig sind die hohen EPS-Werte gerade der Flupentixolgruppe nicht mit der schlechten Leistung im Trail Making Test korreliert. Dies könnte jedoch auch daran liegen, dass innerhalb dieser Subgruppe lediglich die Variation der Messwerte nicht breit genug war, um eine signifikante Korrelation zwischen Symptomausprägung und Testleistung aufzuspannen. Die Korrelation zwischen EPS und Testleistung wird in dieser Untersuchung alleine durch die Quetiapingruppe getragen. Niedrige Werte der Extrapyramidalmotorik, wie in der Quetiapingruppe, sind also mit einer schnellen Bearbeitung des Trail Making Tests korreliert; der Umkehrschluss für hohe Werte der EPS, wie in der Flupentixolgruppe ist jedoch nicht gültig. Bei der Interpretation der medikationsgruppenunabhängigen Korrelation der beiden Messwerte sind jedoch auch sogenannte Pseudo-Korrelationen zu bedenken. Die unterschiedlichen Mittelwerte der Messwerte „Symptomausprägung“ und „Testleistung“ könnten in den beiden Gruppen zwei derart unterschiedliche Punktwolken bilden, dass eine signifikante Korrelation lediglich „simuliert“ wird. Dagegen spricht, dass innerhalb der Quetiapingruppe sehr wohl eine Korrelation zwischen niedrigen EPS-Werten und guter TMT-Leistung besteht. Obwohl sich aber der Quotient der Einzelleistung über die Zeit nicht verändert und obwohl ein gewisser Lerneffekt zu berücksichtigen ist, scheint es doch denkbar, einen positiven Effekt von Quetiapin auf die Frontalhirnfunktion anzunehmen. Im direkten Vergleich verharrt die Testleistung der Flupentixolgruppe bei fehlender Korrelation mit der EPS-Symptomatik auf dem

Anfangsniveau. Selbst ein Lerneffekt scheint in der Flupentixolgruppe nicht vorhanden.

Bei der Interpretation der neuropsychologischen Leistungen ist ein solcher Lerneffekt stets zu bedenken. Außerdem ist auch hier an die geringe Stichprobengröße zu denken, welche große Standardabweichungen der Messwerte stärker ins Gewicht fallen lässt und vorhandene Effekte und Interaktionen maskieren kann. Ein weiterer Aspekt, den es zu berücksichtigen gilt, ist die verhältnismäßig stärkere Dosierung in der Flupentixolgruppe. Da, wie in den Ergebnissen der Psychopathologie zu sehen, die Patienten der Flupentixolgruppe als stärker erkrankt eingestuft wurden, war auch die Medikationsdosis gemessen in Chlorpromazinäquivalenten größer (vgl. Tab. 2).

Insgesamt lässt sich zu den Ergebnissen der Neuropsychologie sagen, dass, obwohl der günstige Einfluss von Atypika auf kognitive Defizite verhältnismäßig konstant beschrieben wird (Gallhofer et al. 1996; Moller 2000; Corrigan et al. 2003; Meltzer und Sumiyoshi 2003; Weickert et al. 2003; Woodward et al. 2005), sich in dieser Studie nur in einem Test ein Hinweis darauf finden lässt. Voraussetzung ist allerdings das Vorhandensein eines kognitiven Defizits, was bei einer fehlenden gesunden Vergleichsgruppe nur angenommen, aber nicht sicher belegt werden kann. Das typische Antipsychotikum Flupentixol, dem wie allen typischen Antipsychotika ein nur gering ausgeprägter positiver Effekt auf die defizitäre präfrontale Hirnfunktion zugeschrieben wird (Lee et al. 1994; Gallhofer et al. 1996; Keefe et al. 1999; Meltzer und McGurk 1999; Purdon et al. 2000; Potkin et al. 2001; Purdon et al. 2001; Velligan et al. 2002; Velligan et al. 2003; Harvey et al. 2004b; Kern et al. 2006), schnitt in dieser Untersuchung nicht signifikant schlechter ab als das Atypikum Quetiapin.

Obwohl die Ergebnisse dieser Studie mit dem Gros der Vorbefunde nicht in Einklang zu bringen sind, gibt es doch eine aktuelle Studie, deren Ergebnisse in eine ähnliche Richtung deuten. Die CATIE-Studie von Keefe und Kollegen (2007) verglich in einem großangelegten, multizentrischen Konzept mehrere Atypika, darunter auch Quetiapin, mit dem typischen Antipsychotikum Perphenazin. Nach einem zweimonatigen Beobachtungszeitraum führten alle

Antipsychotika zu geringgradigen Verbesserungen der neurokognitiven Situation, signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamenten waren jedoch nicht zu erkennen. Nach 18 Monaten deutete sich bezüglich der neurokognitiven Gesamtsituation sogar ein Vorteil für Perphenazin ab. Erklärungen für diese von der Mehrzahl der Vorbefunde abweichenden Ergebnisse waren die große Studienpopulation (n = 1460), die geringe und instabile Veränderungen der neurokognitiven Situation nivelliert, die geringe Dosierung und EPS-Symptomatik, die kaum antagonisierende Anticholinergika nötig machte, sowie die breiten Einschlusskriterien, die zahlreiche Komorbiditäten und Komedikationen zuließen. Außerdem war auch eine Vorbehandlung mit atypischen Antipsychotika erlaubt und in 60% der Fälle auch vorhanden. Allerdings treffen die gerade genannten Faktoren, die von den Autoren als Erklärung für die im Vergleich zur bestehenden Literatur andersgerichtete Entwicklung der neurokognitiven Situation verantwortlich gemacht werden, auf die vorliegende Arbeit nicht zu und können die Effekte hier somit nicht erklären. Die Studienpopulation ist mit 20 Patienten eher gering, die Extrapyramidalsymptomatik war in der Flupentixolgruppe größer, die Ein- und Ausschlusskriterien verhältnismäßig straff und die Patienten in der Regel nicht mit Atypika prämediziert. Eine Gemeinsamkeit zwischen dem CATIE-Trial und der hier durchgeführten Studie, die zur Erklärung der Ergebnisse beitragen könnte, ist das Wirkprofil der beiden verwendeten typischen Antipsychotika. N-Dealkylperphenazin, ein Metabolit von Perphenazin, besitzt eine relativ hohe Affinität zum Serotonin 2A-Rezeptor, was durchaus als atypisches Wirkprofil definiert werden kann (Keefe et al. 2007). Das Rezeptorbindungsprofil von Flupentixol weist ebenfalls eine 5HT<sub>2A</sub> - Affinität auf (Kühn et. Al 2000), was als gemeinsamer Wirk- und Erklärungsmechanismus angesehen werden könnte.

Wenn also die allgemeinen Erklärungsansätze, die die Andersartigkeit der Befunde beschreiben sollten, nicht greifen, müssen die Gründe in der Studie selbst zu finden sein. Zu nennen wären diesbezüglich die allgemeinen Kritikpunkte der vorliegenden Studie, sprich der geringe Stichprobenumfang, der kurze Beobachtungszeitraum und die fehlende gesunde Vergleichsgruppe.

## 4.2 Lebensqualität im Behandlungsverlauf

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Lebensqualitätsuntersuchung zeigte sich für den Gesamtquotienten eine gegenläufige Entwicklung in den beiden Medikationsgruppen. Während in der Quetiapingruppe die Zufriedenheit im Behandlungsverlauf signifikant anstieg, war in der Flupentixolgruppe ein signifikantes Absinken der Zufriedenheit mit der persönlichen Lebensqualität zu beobachten. Die Untersuchung des Einzelitems „Zufriedenheit mit dem Leben allgemein“ zeigte keinerlei Effekte. Die Untersuchung des Items „Zufriedenheit mit der seelischen Gesundheit“ hingegen zeigte neben einem allgemeinen Anstieg der Zufriedenheit über die Zeit auch noch eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Medikationsgruppe und Untersuchungszeitpunkt. In der Quetiapingruppe stieg die Zufriedenheit mit der seelischen Gesundheit stärker an als in der Flupentixolgruppe, wobei die Patienten der Flupentixolgruppe initial signifikant zufriedener waren.

Tendenziell lassen sich die Ergebnisse dieser Studie in die Reihe der Voruntersuchungen eingliedern, die einen gewissen Vorteil von Atypika bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität berichten (Lader 1994; Revicki et al. 1999; Voruganti et al. 2000; Naber et al. 2001; Cook et al. 2002; Voruganti et al. 2002; Ritchie et al. 2003; Kaneda et al. 2004; Ritsner et al. 2004; Haro et al. 2005). Sowohl beim Gesamtquotienten als auch beim Einzelitem „Zufriedenheit mit der seelischen Gesundheit“ ist Quetiapin überlegen. Allerdings ist zu bedenken, dass in der Flupentixolgruppe die Zufriedenheit mit der seelischen Gesundheit initial ausgeprägter war; ein Deckeneffekt in dieser Gruppe ist also nicht auszuschließen. Ritsner (2004) untersuchte, welche Faktoren die Lebensqualität bei schizophrenen Patienten beeinflussten. Dabei untersuchte er den Einfluss demografischer, krankheitsbezogener und behandlungsbezogener Faktoren auf die Entwicklung der Lebensqualität in einer atypisch und einer typisch antipsychotisch medizierten Vergleichsgruppe. Zur Einschätzung der Lebensqualität setzte er sowohl Eigen- als auch Fremdbeurteilungsverfahren ein, um deren Übereinstimmung zu untersuchen

und etwaige Unterschiede zu nivellieren. Ritsner fand heraus, dass vor allen Dingen die tägliche Medikamentendosis und eine vorhandene antidepressive Komedikation, sowie eine lange Behandlungsdauer und eine gute Verträglichkeit stabile Prädiktoren für eine verbesserte Einschätzung der Lebensqualität sind. Geschlecht, Alter, Familienstand, Schulbildung, Krankheitsdauer, Krankheitsbeginn und Symptomschwere zeigten keinen Einfluss.

In der hier durchgeführten Studie unterschieden sich die beiden Patientenkollektive von allen obigen Faktoren nur in einem signifikant. Die Patienten der Flupentixolgruppe wurden mit einer signifikant höheren Tagesdosis mediziert als die Quetiapingruppe. Dieser Unterschied könnte zumindest teilweise den besseren Einfluss von Quetiapin auf die Entwicklung der Lebensqualität beschreiben. Die Zufriedenheit der Patienten mit der Verträglichkeit des Medikaments wurde nicht statistisch erfasst. Eine Aussage diesbezüglich ist also nicht zu treffen. Beim Vergleich verschiedener Lebensqualitätsmessinstrumente ist generell zu beachten, dass unterschiedliche Tests auch unterschiedliche Teilbereiche der Lebensqualität unterschiedlich stark gewichten. Dabei lässt sich der psychosoziale Funktionsbereich vom krankheitsspezifischen Symptom- und Nebenwirkungsbereich unterscheiden. Ein Kritikpunkt am verwendeten Berliner Lebensqualitätsprofil könnte seine Fokussierung auf den psychosozialen Bereich sein. Im Gesamtquotienten wird unter anderem die Zufriedenheit mit der finanziellen, der Wohn- und der Familiensituation sowie die Zufriedenheit mit der Anzahl der Freunde und der Ausübung von Freizeitaktivitäten erfragt. Eine Veränderung in diesem Bereich könnte als eine Wahrnehmungs- und Bewertungsveränderung interpretiert werden, eine „andere Sicht auf die Dinge“. Objektiv hat sich innerhalb des Beobachtungszeitraums wahrscheinlich wenig an den oben genannten Verhältnissen geändert. Subjektiv müssen die Verhältnisse bei einer Verbesserung des Gesamtquotienten jedoch anders wahrgenommen worden sein. Die Zufriedenheit mit der Entwicklung des psychiatrischen Gesundungsprozesses, der Reduktion der beeinträchtigenden Symptomatik und der eventuellen Nebenwirkungen wird indirekt größtenteils im

Einzelitem „Zufriedenheit mit der seelischen Gesundheit“ subsummiert. Es werden also die Zielgrößen der pharmakologischen Behandlungsintervention darin abgebildet, was die Wichtigkeit einer gesonderten Betrachtung dieses Einzelitems verdeutlicht.

Quetiapin verbessert also zum einen die Zufriedenheit mit objektiv relativ stabilen Faktoren der Lebensrealität, zum anderen scheinen die Patienten mit dem Fortschritt der Behandlung zufrieden zu sein. Für Flupentixol ist eine solche Entwicklung nicht nachweisbar.

Allerdings sind die Patienten der Flupentixolgruppe initial mit ihrer seelischen Gesundheit zufriedener als die Patienten der Quetiapingruppe und bleiben im Behandlungsverlauf auf diesem Niveau. Die Erkenntnis, dass die mit Flupentixol medizierten Patienten sich selbst als zufriedener mit ihrer seelischen Gesundheit einschätzen, ist vor allen Dingen deshalb unerwartet, da diese Patienten eine ausgeprägtere Negativsymptomatik aufweisen. Einige Vorbefunde weisen darauf hin, dass gerade eine stärkere Negativsymptomatik mit einer geringeren Lebensqualität einhergeht (Koivumaa-Honkanen et al. 1996; Awad et al. 1997; Ritsner et al. 2002). Da sich das Patientenkollektiv bezüglich anderer wichtiger, die Lebensqualität beeinflussender Faktoren nicht unterscheidet – die Behandlungsdauer ist per Definition gleich lang, eine antidepressive Komedikation bei jeweils vier Patienten vorhanden – und bezüglich aller demographischer Faktoren gematcht ist, lässt sich dieser Unterschied in der Zufriedenheit vorerst nicht schlüssig herleiten.

Eine Idee, die den Baselineunterschied erklären könnte, wäre eine Korrelation des Zufriedenheitswertes der seelischen Gesundheit mit einem Einzelitem der Positivskala der PANSS. Bei Größenideen und übersteigertem Selbstwertgefühl könnte es sein, dass Einschränkungen der Lebensqualität im Allgemeinen und der seelischen Gesundheit im Speziellen nicht wahrgenommen werden. Obwohl sich die Flupentixolgruppe bezüglich der Positivsymptomatik nicht generell von der Flupentixolgruppe unterscheidet, wäre ein signifikanter Unterschied in nur einem Punkt trotzdem denkbar. In einem nachträglich durchgeführten t-Test zeigten sich jedoch in Bezug auf das Einzelitem „Größenwahn“ der PANSS keine Unterschiede zwischen den beiden

Medikationsgruppen (Quetiapin:  $1,18 \pm 0,41$ ; Flupentixol:  $1,78 \pm 1,99$ ;  $t_{18} = 0,89$ ;  $p = 0,40$ ). Eine andere Möglichkeit, die größere initiale Zufriedenheit in der Flupentixolgruppe zu erklären, wäre die genauere Betrachtung der affektiven Verflachung dieser Patienten. Affektive Verflachung, welche im Rahmen der stärker ausgeprägten Negativsymptomatik zu werten ist, könnte dazu führen, dass die aktuelle Krankheitssituation nicht so „ernst“ genommen wird und somit tendenziell besser eingestuft wird als von den Quetiapinpatienten.

### 4.3 Medikamentenblutspiegel und klinisches Wirkprofil von Quetiapin und Flupentixol

Bei der Untersuchung des Medikamentenspiegels wurden zwei Ziele verfolgt. Eines war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Medikationsdosis und Plasmaspiegel. Um Aussagen darüber treffen zu können, ob Rückschlüsse von einem erhobenen Spiegel auf die verabreichte Dosis überhaupt zulässig sind, ist es eine notwendige Voraussetzung, zu untersuchen, inwieweit Medikationsdosis und Plasmaspiegel miteinander korrelieren. Das zweite Ziel war es, die gemessenen Blutspiegel mit dem klinischen Wirk- und Nebenwirkungsprofil zu korrelieren, um herauszufinden welche Zusammenhänge hier bestehen.

Statistisch signifikante Korrelationen zwischen Medikamentenspiegel und Medikationsdosis zeigten sich bei den Quetiapinpatienten nur an Tag 20, bei den Flupentixolpatienten nur an Tag 30. An den übrigen Tagen waren die Korrelationen nicht statistisch signifikant und zeigten diesbezüglich auch keinen statistischen Trend. Eine Korrelation der Medikamentenspiegel mit den psychopathologischen Skalen (PANSS, BPRS, HDRS) bestand in keiner Medikationsgruppe. In der Quetiapingruppe zeigte sich allerdings eine positive Korrelation des Medikamentenspiegels mit der Lebensqualität und der Farbbedingung des Stroop-Tests. Hierbei ist aber zu beachten, dass die Korrelationsberechnungen explorativ für eine Vielzahl an Maßen erfolgten, ohne eine Korrektur des Alphafehlerniveaus vorzunehmen, so dass entsprechende Interpretationen vorerst nur unter Vorbehalt möglich sind. In der Flupentixolgruppe zeigte sich eine Korrelation mit der Stärke der Extrapyramidalsymptomatik gemessen mit dem EPS Score.

Zur Einschätzung der Ergebnisse der Flupentixolgruppe ist eine Studie von Jørgensen und Overo (1980) hilfreich. Sie untersuchten über einen Zeitraum von vier Wochen die Blutspiegelkonzentration von Flupentixol nach intramuskulärer Injektion. Nach einem Maximum am Ende der ersten Woche war ein exponentieller Abfall über den gesamten Beobachtungszeitraum zu

sehen. Die interindividuellen Unterschiede waren dabei laut den Autoren geringer als in vergleichbaren Studien, bei denen die Medikamente oral appliziert wurden. Diese Erkenntnis könnte auch die nur partiell zu beobachtende Korrelation der Medikamentendosis mit dem Medikamentenspiegel in der hier durchgeführten Studie erklären. Eine eingeschränkte Korrelation bei oraler Medikamentenverordnung könnte Folge mangelhafter Compliance der Patienten sein. Das wiederum könnte bedeuten, dass eine regelmäßige Medikamentenspiegelbestimmung der Kontrolle der Therapiecompliance dient (Hiemke et al. 2004). Die Kontrolle der Therapiecompliance erscheint gerade deshalb wichtig, da die unter Flupentixol zu beobachtende Extrapyramidalsymptomatik eine vermutlich die Compliance beeinträchtigende Nebenwirkung darstellt, welche wiederum mit der Höhe des Medikamentenspiegels korreliert. Es wäre also folgende Ereigniskette denkbar: je höher der Spiegel, desto höher die Extrapyramidalmotorik, desto geringer die Compliance und somit die Korrelation zwischen Spiegel und Dosis. Allerdings sind Flupentixolspiegel und –dosis ausschließlich an Tag 30 miteinander korreliert, was gegen den eben genannten Zusammenhang spricht, da ja die Extrapyramidalmotorik im Behandlungsverlauf zunimmt. Es stellt sich also die Frage, ob die fehlende Korrelation zwischen Spiegel und Dosis tatsächlich Folge von Non-Compliance ist, wobei die Ursache einer eventuellen Non-Compliance auch nicht zwangsläufig in den extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen zu liegen hat, oder ob weitere Faktoren einen Einfluss auf die fehlende Korrelation ausüben. Obwohl die wichtigste Nebenwirkung, die EPS, deutlich mit dem Medikamentenspiegel korreliert, kann eine solche Korrelation für die angestrebte Wirkung, den psychopathologisch erfassbaren Behandlungserfolg, nicht gefunden werden. Dencker (1980) fand in seiner Studie trotz Applikation von Flupentixol in Depotform ebenfalls keine statistisch signifikante Korrelation mit den Werten der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Ein optimales therapeutisches Fenster für die angestrebte Plasmakonzentration sei seiner Meinung nach deshalb nicht generell zu empfehlen, da man eine Abhängigkeit des Optimalspiegels von der Krankheitsphase nicht ausschließen könne. Johnstone (1979) und Lipska

(1987) fanden ebenfalls keine Korrelation mit der Symptomstärke, allerdings zeigten sich auch keine Korrelation mit der Nebenwirkungsintensität. Die hier durchgeführte Studie scheint also die Befundlage zu unterstützen, indem sie keinen klaren Zusammenhang zwischen Flupentixolblutspiegel und Symptomstärke erkennen lässt.

Eine wichtige Studie zur Beurteilung der Befundlage von Quetiapin veröffentlichten Gerlach und Kollegen (2007). Sie beobachteten 21 mit Quetiapin behandelte Patienten über zwei Jahre und verglichen die Plasmaspiegel unter Verwendung verschiedener Skalen sowohl mit der klinischen Wirkung (BPRS, CGI) als auch mit der Nebenwirkungsrate (DOTES). Die mittlere verabreichte Dosis dieser Studie lag bei 600 mg/d (100 – 800 mg/d). Die gemessenen Serumkonzentrationen schwankten zwischen 19 ng/ml und 877 ng/ml. In der hier durchgeführten Studie zeigte sich eine ähnlich große Schwankungsbreite der Spiegel (18 – 727 ng/ml), wobei die mittlere Dosis mit 330 mg/d deutlich geringer und die Schwankungsbreite der Dosis größer war (25 – 900 mg/d). Die größere Schwankungsbreite und die geringere mittlere Dosis dieser Studie könnten dadurch zustande gekommen sein, dass die Patienten auf das Medikament neu eingestellt wurden und somit die Dosis in dem vier Wochen dauernden Beobachtungszeitraum häufig noch gesteigert wurde. Ein zweijähriger Beobachtungszeitraum führt hingegen zu konstanteren Dosierungen. Die Ergebnisse bezüglich der beiden Studien deuten jedoch in dieselbe Richtung. Eine Korrelation zwischen Dosis und Spiegel war sowohl bei Gerlach als auch in der hier durchgeführten Untersuchung gering ausgeprägt und war zwischen Spiegel und Behandlungserfolg nicht zu finden. In Ermangelung dieser Korrelationen scheint es auch für Quetiapin kein therapeutisches Fenster optimaler Konzentration zu geben (Perry 2001; Mauri et al. 2007). Damit stellt sich die Frage, welche Bedeutung die Spiegelbestimmung von Quetiapin in der klinischen Praxis haben sollte. Gründe, die für eine Medikamentenspiegelbestimmung sprechen, sind zum einen die Möglichkeit Behandlungsresistenzen abklären zu können, zum anderen die Chance toxische Effekte, vornehmlich bei Patienten, die durch andere Krankheiten oder Medikamenteninteraktionen besonders gefährdet sind,

zu vermeiden (Eilers 1995; Freeman und Oyewumi 1997; Perry 2001; Mauri et al. 2007). Rückschlüsse auf die angestrebte Wirkung des Medikaments lassen sich durch die Spiegelbestimmung jedoch wohl nicht ziehen.

## 4.4 Elektrophysiologische Untersuchung der ACC-Aktivität

### 4.4.1 Verhaltensdaten des Eriksen-Flanker Test

Die Auswertung der Verhaltensdaten des Eriksen-Flanker-Tests beinhaltet die Betrachtung von Antworthäufigkeiten und von Reaktionszeiten. Die Anzahl richtig beantworteter Aufgaben nahm über beide Gruppen im Laufe der Zeit signifikant zu, während sich die Anzahl der falsch beantworteten Aufgaben nicht signifikant änderte. Für die Reaktionszeit zeigte sich, dass alle Patienten bei der zweiten Messung schneller antworteten als bei der ersten, bei Falschantworten schneller als bei Richtigantworten und dass die Patienten der Quetiapingruppe zeitpunktunabhängig schneller antworteten als die der Flupentixolgruppe. Beim Vergleich der Reaktionszeit nach vorangegangener Richtigantwort im Vergleich zur Falschantwort konnte gezeigt werden, dass nach einer Falschantwort die Reaktionszeit signifikant länger war, ein Hinweis auf das Vorhandensein des sogenannten „Post-error slowing“.

Die Erkenntnis, dass die Patienten am zweiten Messtermin bei unverändert vielen Fehlern mehr Aufgaben richtig beantworten, lässt auf weniger zu langsam beantwortete Aufgaben schließen. Dieser Schluss wird durch die Abnahme der Reaktionszeiten im Behandlungsverlauf bestätigt. Ob diese schnellere und korrektere Bearbeitung des Tests Folge einer Verbesserung der Frontalhirnfunktion oder Folge einer veränderten Komedikation ist oder schlicht einen Lerneffekt darstellt, lässt sich allein aus diesen Daten nicht schließen. Unterstellt man den Patienten der Flupentixolgruppe jedoch eine medikationsbedingt geringere Verbesserung der Frontalhirnfunktion (s.o.), ist die Äquivalenz der Leistungsentwicklung beider Gruppen eher auf Komedikations- und Lerneffekte zurückzuführen.

Die Erkenntnis, dass die Antwortlatenz nach falschen Antworten größer ist, lässt sich mit dem Phänomen des „Post-error slowing“ schlüssig erklären. Bis zum Auftreten eines Fehlers kann eine stete Verkürzung der Antwortzeit

beobachtet werden (Laming 1979). Die Falschantwort ist somit von allen getätigten Antworten die kürzeste. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich in verkürzten Prozessen der Stimulusverarbeitung und Reaktionsvorbereitung. Wird allerdings eine bestimmte Schwelle unterschritten und einer der beiden Prozesse nicht mehr adäquat durchgeführt, resultiert daraus eine fehlerhafte Antwort. Im Anschluss an einen begangenen Fehler wird die Antwortlatenz vorerst wieder länger (Laming 1979). Das Verhaltensmonitoring nimmt wieder einen größeren Stellenwert und dementsprechend mehr Zeit ein. Dieses „Post-error slowing“ ist bei schizophrenen Patienten aufgrund der krankheitsbedingt veränderten Verhaltensüberwachung nicht immer nachweisbar (Alain et al. 2002). Post-error slowing ist im Allgemeinen als Verhaltensadaptation infolge von begangenen Fehlern (Laming 1979) oder von Antworten mit hohem Entscheidungskonflikt (Botvinick et al. 2001) zu sehen und soll eine Fehlerwiederholung vermeiden. Es stellt somit ein Korrelat für fehlerkorrigierendes beziehungsweise –kompensierendes Verhalten dar. Obwohl die Patienten der Quetiapingruppe insgesamt schneller antworten als die Flupentixolpatienten, ergibt sich für das Post-error slowing kein Unterschied zwischen den Gruppen und auch keine unterschiedliche Entwicklung der Gruppen über die Zeit. Daraus lässt sich schließen, dass die Überwachung des eigenen Verhaltens in beiden Patientengruppen trotz Krankheit so gut ausgeprägt ist, dass eine Verhaltensadaptation stattfinden kann. Der fehlende Gruppenunterschied ist für die Interpretation der Pe (s.u.) von entscheidender Bedeutung.

#### 4.4.2 ERN – Amplitude

Die Analyse der ERN-Amplitude zeigte für die erste Fehlerbedingung (falsche Antwort – einfacher Tastendruck), dass die Amplitude bei Falschantworten signifikant größer war als bei richtigen Antworten. Dieser Amplitudenunterschied zwischen den beiden Bedingungen wurde hauptsächlich durch die Effekte der Quetiapingruppe getragen. In der Flupentixolgruppe waren die Amplituden der beiden Antwortbedingungen nicht signifikant

unterschiedlich. Des Weiteren zeigte sich die Amplitude der Falschantworten in der Quetiapingruppe generell höher als in der Flupentixolgruppe. Ein Trend für die Interaktion zwischen Bedingung und Zeitpunkt ließ sich dadurch erklären, dass die Amplitudendifferenz zwischen richtig und falsch beantworteten Aufgaben zum Zeitpunkt  $t_4$  in beiden Medikationsgruppen signifikant größer ausfiel als zum Zeitpunkt  $t_1$ . Für die zweite Fehlerbedingung (falsche Antwort – zweifacher Tastendruck) zeigten sich gleichartig gerichtete Effekte für die obigen drei Faktoren und Interaktionen. Es zeigte sich aber des Weiteren noch eine Interaktion zwischen den Faktoren Zeitpunkt und Medikationsgruppe, die so beschrieben werden kann, dass der Amplitudendifferenzwert zwischen den beiden Zeitpunkten in der Quetiapingruppe signifikant größer war als in der Flupentixolgruppe. Es ließ sich also in der Quetiapingruppe im Behandlungsverlauf ein ausgeprägterer Anstieg der ERN-Amplituden nach Falschantworten finden als in der Flupentixolgruppe.

Für die folgenden Interpretationen wird das Vorhandensein einer reduzierten ERN-Amplitude bei schizophrenen Patienten vorausgesetzt (Alain et al. 2002; Bates et al. 2002b; Mathalon et al. 2002; Laurens et al. 2003; Kim et al. 2006), da ein Vergleich mit gesunden Probanden in der hier durchgeführten Studie fehlt. Der Vergleich der beiden Medikationsgruppen zeigt keinen signifikanten Unterschied der initialen ERN-Amplitude, sodass die Amplitudenwerte in den beiden Gruppen zumindest nicht unterschiedlich stark verringert scheinen.

Die ERN ist als negative Potenzialkomponente nach einer fehlerhaften Antwort definiert (Falkenstein et al. 1990; Falkenstein et al. 1991; Gehring et al. 1993). Dass also die Amplitude nach einer falschen Antwort, wie hier gemessen, signifikant größer ist als nach einer richtigen Antwort, scheint eine triviale Erkenntnis zu sein, die jedoch die Korrektheit der Definition bestätigt und auf ein prinzipielles Vorhandensein eines Fehler- beziehungsweise Verhaltensmonitoring-Systems auch bei schizophrenen Patienten hinweist. Dieser Effekt wurde für beide Arten von Fehlern gefunden.

Obwohl sich im Allgemeinen kein Einfluss der Medikationsgruppe auf die ERN-Amplitude erkennen ließ, konnte doch im Speziellen für die fehlerhafte Antwortbedingung eine signifikant größere Amplitude in der Quetiapingruppe

gefunden werden. Entsprechend der Arbeitshypothese war dieser Unterschied für den zweiten Messzeitpunkt erwartet worden. Die Ergebnisse zeigen jedoch einen zeitpunktunabhängigen Effekt, was also auch schon einen Unterschied an Tag 1 des Untersuchungszeitraums bedeutet. Aufgrund der Randomisierung sollte ein solcher zeitunabhängiger Gruppeneffekt nicht zu finden sein. Das durchgeführte Matching sollte eventuell noch bestehende Unterschiede weiter reduzieren. Ein Faktor, der zwischen beiden Gruppen auch nach Randomisierung und Matching noch Unterschiede zeigte, war die Symptomstärke, gemessen mittels PANSS und BPRS. Die Flupentixolpatienten waren bezüglich der Gesamt- und der Negativsymptomatik stärker beeinträchtigt als die Quetiapinpatienten. Generell scheint ein negativer Affekt mit einer größeren ERN-Amplitude assoziiert zu sein (Tucker et al. 1999; Luu et al. 2000; Boksem et al. 2006). Dass dieser Befund hier nicht bestätigt werden konnte und gerade die Patienten der Quetiapingruppe die größere ERN-Amplitude zeigten, könnte damit zusammenhängen, dass sich die Negativsymptomatik auch auf die Psychomotorik auswirkt. Patienten mit ausgeprägter psychomotorischer Verarmung zeigen eine gestörte affektive oder motivationale Reaktion auf begangene Fehler (Bates et al. 2002b). Die Amplitude der ERN korreliert negativ mit der Stärke der psychomotorischen Beeinträchtigung (Bates et al. 2002a). Außerdem war bei den Flupentixolpatienten nicht nur die Negativsymptomatik, sondern auch die globale und somit die Gesamtsymptomatik stärker ausgeprägt. Die schizophreneebedingte psychotische und globale Symptomatik könnte in Bezug auf ERN-Veränderungen einen größeren Stellenwert einnehmen als der negative Affekt und zu einem qualitativ unterschiedlichen Effekt führen. Die stärkere allgemeine Krankheitsaktivität könnte mit einer generell verringerten Frontalhirnaktivität einhergehen und somit die niedrigere ERN Amplitude der Flupentixolpatienten bei Fehlern begründen (Bates et al. 2004). Diese Überlegungen treffen für beide Fehlerbedingungen zu.

Neben der Betrachtung der ersten Fehlerart, bei der nur eine Taste gedrückt wurde, wurden bei der Auswertung der ERN in einer zweiten Analyse auch solche Fehler miteingeschlossen, bei denen ein zweiter, korrigierender

Tastendruck ausgeführt wurde. Nach einem begangenen Fehler kann generell die Tendenz beobachtet werden, diesen Fehler korrigieren zu wollen, auch wenn dazu keine Aufforderung besteht (Rabbitt 1966). Da sich die Amplitude der ERN sowohl bei korrigierten als auch bei nicht korrigierten Fehlern nicht signifikant unterscheidet (Falkenstein et al. 1996; Endrass et al. 2007), lässt sich daraus zum einen schließen, dass die ERN keine Reflexion fehlerkorrigierenden Verhaltens darstellt (Falkenstein et al. 2000). Zum anderen könnte dies bedeuten, dass eventuelle Unterschiede bei der Amplitudenauswertung der beiden Fehlerarten sich lediglich auf die größere Anzahl auswertbarer Fehlerepochen für den Fehler zweiter Art zurückführen lassen, da hier sowohl nicht korrigierte als auch korrigierte Fehler betrachtet wurden. Für die zweite Fehlerbedingung ließ sich bei der Endauswertung in der Tat ein statistischer Trend bezüglich einer Amplitudenzunahme der ERN im Behandlungsverlauf erkennen, der für die erste Fehlerbedingung nicht zu erkennen war. Diese Amplitudenzunahme war des Weiteren spezifisch in der Quetiapin-Gruppe, nicht jedoch in der Flupentixol-Gruppe, zu finden. Dieser hypothesengerechte Befund war zwar nur schwach ausgeprägt, deutet aber in die a priori vermutete Richtung. Setzt man also voraus, dass die Frontalhirnfunktion bei den Patienten beider Gruppen beeinträchtigt war und dass die ERN-Amplitude ein valides Maß zur Quantifizierung der Frontalhirnfunktion darstellt, lässt sich schlussfolgern, dass Quetiapin die Frontalhirnfunktion in stärkerem Ausmaß verbessert als Flupentixol. Schließt man in die Überlegungen noch mit ein, dass auch für diese zweite Fehlerart die ERN-Amplitude in der Quetiapin-Gruppe zu beiden Messzeitpunkten größer und somit die Frontalhirnfunktion von Anfang an weniger beeinträchtigt war als in der Flupentixol-Gruppe, ist dieser zeitabhängige Behandlungseffekt umso bemerkenswerter. Die Verwendung der zweiten Fehlerbedingung könnte die Entdeckung dieses Trends begünstigt haben, da pro Patient mehr Fehlerepochen in die Endanalyse eingingen. Somit könnten die Kurvenverläufe weniger artefaktbelastet gewesen sein, was sich in der statistischen Analyse günstig auswirkt.

Zur vollständigen Analyse von fehlerassoziierten ereigniskorrelierten Potenzialen gehört neben der ERN die Untersuchung der Error Positivity (Pe). Um die obigen Aussagen über den Einfluss der beiden Medikamente auf die elektrophysiologisch messbare Frontalhirnfunktion stärken und differenzieren zu können, empfiehlt es sich, die Veränderungen der Pe genauer zu betrachten.

#### 4.4.3 Pe – Amplitude

Die Amplitude der Pe zeigte für die erste Fehlerbedingung mehrere interessante Ergebnisse. Nach falschen Antworten war die Pe-Amplitude signifikant größer als nach richtigen und an der Elektrode Cz größer als an FCz. Am wichtigsten ist jedoch die Amplitudenzunahme der Pe, die im Laufe der Behandlung mit Quetiapin, nicht jedoch bei der Behandlung mit Flupentixol, beobachtet werden konnte. An Tag 30 zeigte sich dann auch ein Amplitudenunterschied zwischen den beiden Gruppen mit der größeren Amplitude in der Quetiapingruppe. Die Patienten der Quetiapingruppe hatten an beiden Messterminen eine trendmäßig höhere Pe-Amplitude. Der statistische Trend für die Vierfachinteraktion Zeitpunkt x Bedingung x Elektrodenposition x Medikationsgruppe ließ sich dadurch aufklären, dass nur an der Elektrode Cz und nur für die Bedingung „richtige Antwort“ eine Interaktion zwischen den Faktoren Zeitpunkt und Medikationsgruppe signifikant wurde: In der Quetiapingruppe nahm die Amplitude im Behandlungsverlauf zu und am Messtag  $t_4$  bestand ein Amplitudenunterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die zweite Fehlerbedingung zeigten sich in Bezug auf den Bedingungsunterschied, den Elektrodenunterschied, den Medikationsunterschied und die Interaktion zwischen Zeitpunkt und Medikationsgruppe äquivalente Ergebnisse. Eine Vierfachinteraktion konnte jedoch nicht gefunden werden, dafür aber Interaktionen zwischen Zeitpunkt und Bedingung: An  $t_1$  bestand ein Trend für einen Amplitudenunterschied zwischen den Bedingungen, an  $t_4$  war dieser Unterschied hochsignifikant.

Wie bei der ERN auch, ist die Erkenntnis, dass die Amplitude der Pe nach Fehlern größer ist als nach richtigen Antworten, eher von trivialer Natur und bestätigt zahlreiche Vorbefunde aus der Literatur (Falkenstein et al. 2000; Nieuwenhuis et al. 2001; Endrass et al. 2007). Da die Error Positivity eine Komponente eines fehlerassoziierten ereigniskorrelierten Potenzials ist, scheint es nur folgerichtig zu sein, dass die Amplitude dieser Komponente nach einer fehlerhaften Antwort höher ist als nach einer korrekten Antwort. Voraussetzung ist, dass man die Größe der Amplitude als Maß für die Intensivität der Auseinandersetzung mit dem gebotenen Ereignis anerkennt (Rösler 1982).

Im Gegensatz zur ERN lässt sich für die Pe bei beiden Fehlerarten ein signifikanter Elektrodeneffekt finden. Ein etwas stärker posteriores Maximum der Pe im Vergleich zur ERN ist aus der Literatur bekannt (Nieuwenhuis et al. 2001; Herrmann et al. 2004). Die Quellenlokalisierung ist jedoch für beide Komponenten im ACC anzusiedeln, sodass diese Region bei der Generierung beider Potenzialkomponenten beteiligt ist.

Zur Interpretation der Interaktion zwischen Zeitpunkt und Medikationsgruppe ist es wichtig zu wissen, dass die Pe-Amplitude bei schizophrenen Patienten der bisherigen Literaturlage zufolge nicht reduziert scheint (Bates et al. 2004; Kim et al. 2006; Morris et al. 2006b). Ein Amplitudenanstieg war deshalb auch nicht ursprünglich erwartet worden. Um diesen Anstieg trotzdem sinnvoll interpretieren zu können, ist es essentiell sich mit den Interpretationsmöglichkeiten dieses Potenzials auseinanderzusetzen. Falkenstein (2000) beschreibt drei Theorien zur Pe als eine weiterverarbeitende Potenzialkomponente: die Pe könnte an der emotionalen Beurteilung eines Fehlers beteiligt sein, sie könnte aber auch in eine Anpassung der Verhaltensstrategie nach einem begangenen Fehler involviert sein oder aber ein Korrelat für bewusste Fehlerwahrnehmung darstellen.

O'Connell (2007) beschreibt die Pe als eine Komponente, die durch motivational bedeutsame Stimuli hervorgerufen wird. Andere Autoren (Falkenstein et al. 2000; Van Veen und Carter 2002b) betonen die subjektive Einstellung zur Wichtigkeit eines Fehlers bei der Interpretation der Pe. Außerdem scheint negativer Affekt mit einer verringerten Pe einherzugehen

(Hajcak et al. 2004), aber auch Patienten, die sich weniger für ihre Fehler interessieren, scheinen eine verringerte Pe-Amplitude aufzuweisen (Falkenstein et al. 2000). Da sich in der hier durchgeführten Studie in der Entwicklung der Psychopathologie keine Unterschiede zwischen den beiden Medikationsgruppen ergaben, ist es unwahrscheinlich, dass sich die höhere Pe-Amplitude der Quetiapingruppe zum Ende des Untersuchungszeitraums auf einen veränderten emotionalen und motivationalen Zustand der Patienten zurückführen lässt. Gerade der günstigere Einfluss auf die Negativsymptomatik, der in der Quetiapingruppe erwartet worden war, konnte in dieser Studie nicht gefunden werden und kann somit den Amplitudenanstieg der Quetiapingruppe nicht erklären.

Fehlerkorrigierendes Verhalten kann sich sowohl direkt als korrigierender zweiter Tastendruck nach einer Falschantwort äußern als auch indirekt als vorsichtigeres Antworten bei der sich direkt anschließenden Antwort, messbar als Post-error slowing. Wenn sich also bei den Patienten der Quetiapingruppe durch ihre Behandlung Änderungen des fehlerkorrigierenden Verhaltens entwickelt hätten, könnte man erwarten, dass bei der zweiten Messung das Post-error slowing in der Quetiapingruppe ausgeprägter zu beobachten wäre. Tatsächlich war das Post-error slowing jedoch in beiden Gruppen und an beiden Messterminen ohne signifikante Veränderungen zu finden. Auch in der Literatur lässt sich eine Korrelation des Post-error slowing mit der Pe nur teilweise finden (Nieuwenhuis et al. 2001; Hajcak et al. 2003), teilweise findet sich hingegen eine Korrelationen des Post-error slowing mit der ERN (Debener et al. 2005). Des Weiteren könnte man erwarten, dass eine Steigerung der Pe-Amplitude für den Fehler erster Art nicht zu finden sei, da diese Fehlerbedingung einen zweiten korrigierenden Tastendruck, sprich fehlerkorrigierendes Verhalten, ausschließt. Die Ergebnisse deuteten jedoch sowohl für die Fehlerbedingung mit einfachem als auch für die Fehlerbedingung, die einen zweiten Tastendruck miteinschließt, auf eine Amplitudenzunahme in der Quetiapingruppe hin. Diese beiden Punkte sprechen also gegen eine Funktion der Pe als Korrelat fehlerkorrigierenden Verhaltens.

Für Überlegungen zur Funktion der Pe als Korrelat bewusster Fehlerwahrnehmung ist eine Studie von Shalgi und Kollegen (2009) relevant. Sie schlagen, wie auch schon andere Autoren (Nieuwenhuis et al. 2001; Endrass et al. 2007), vor, die Pe mit dem Vorgang bewusster Fehlerwahrnehmung zu assoziieren. In der Studie von Shalgi wurden die Probanden aufgefordert, eine zusätzliche Taste zu drücken, wenn ihnen bewusst wurde, dass sie gerade eine fehlerhafte Antwort getätigt hatten. Die Amplitude der Pe war bei den Fehlern, die bewusst wahrgenommen wurden, signifikant höher. Bewusste Fehlerwahrnehmung sollte dabei nicht als unbedingte Voraussetzung fehlerkorrigierenden Verhaltens betrachtet oder gar mit selbigem verwechselt werden. Der in der hier durchgeführten Studie beschriebene Fehler zweiter Art, also der Fehler, der einen korrigierenden zweiten Tastendruck erlaubt, ist auch nicht zu verwechseln mit dem bewussten Bestätigen einer falschen Antwort wie dies in der Studie von Shalgi und Kollegen der Fall war. Der zweite Tastendruck entspricht mehr einer Fehlerkorrektur und weniger einer Fehlerwahrnehmung. Fehlerkorrektur kann dabei bereits vorbewusst stattfinden und unwillkürlich durch unmittelbare Kompensationsmechanismen initiiert werden. Des Weiteren enthält der Fehler zweiter Art sowohl korrigierte als auch nicht korrigierte Fehler. Aus diesen Gründen kann der Anstieg der Pe-Amplitude, der in beiden Fehlerbedingungen zu beobachten war, eher mit dem Konzept der Fehlerwahrnehmung und weniger mit dem Konzept der Fehlerkorrektur in Einklang gebracht werden. Ein weiteres Ergebnis, das es bei der Theorie der Fehlerwahrnehmung zu beachten gilt, ist die Amplitudenzunahme auch nach richtigen Antworten. Diese Zunahme könnte bedeuten, dass auch richtige Antworten bewusster wahrgenommen werden beziehungsweise mit einer erhöhten Verhaltensüberwachung verbunden sind. Es wäre dann aber nicht mehr statthaft, die Pe als Korrelat einzig der bewussten Fehlerwahrnehmung zu verstehen. Vielmehr wäre die Pe dann als eine unspezifische Steigerung der bewussten Wahrnehmung des eigenen Verhaltens beziehungsweise der bewussten Verhaltensüberwachung zu sehen, die sich sowohl bei Fehlern als auch bei richtigen Antworten äußert.

Wie bereits beschrieben war ein Amplitudenanstieg der Pe unter Behandlung mit Quetiapin nicht unbedingt erwartet gewesen. Generell ist über die Einflüsse pharmakologischer Interventionen auf die Pe-Amplitude sehr wenig bekannt. Ein Amplitudenanstieg wurde in zwei Studien beschrieben.

Tieges (2004) fand einen Anstieg der Pe-Amplitude in Abhängigkeit von der Höhe des Koffeinkonsums. Koffein bindet an Adenosinrezeptoren, vor allem in kortikalen Schichten und im Striatum. Die meisten Effekte von Koffein werden dann, in Folge von Rezeptorinteraktionen, durch eine Stimulation der dopaminergen Aktivität ausgeübt (Garrett und Griffiths 1997; Fredholm et al. 1999; Nehlig 1999). Koffein wird eine gewisse Verbesserung kognitiver Funktionen nachgesagt, wie man an schnelleren Reaktionszeiten und geringeren Fehlerraten ablesen kann (Lorist et al. 1996; Ruijter et al. 2000). In seiner Studie fand Tieges eine durch Koffein gesteigerte Amplitude sowohl der ERN als auch der Pe und schließt daraus, dass Koffein nicht nur Input- (Aufmerksamkeit, Wahrnehmung) und Output- (Motorik) Prozesse verbessert, sondern auch übergeordnete zentrale Prozesse der Verhaltensüberwachung. Die Ursache hierfür wird in der Veränderung der dopaminergen Transmission gesehen.

Eine zweite Studie von Riba und Kollegen (2005) untersuchte den Einfluss von Alprazolam auf die Amplituden von ERN und Pe. Die Benzodiazepinmedikation führte zu einer verlängerten Antwortzeit und zu einer geringeren Korrekturrate bei begangenen Falschantworten im Vergleich zu einer Placebogruppe. Ein Post-error slowing war nicht zu beobachten. Die absolute Fehleranzahl war jedoch ebenfalls nicht erhöht. Elektrophysiologisch zeigt sich die Amplitude der ERN verringert, die Amplitude der Pe hingegen vergrößert. Die Interpretation der Pe fällt auch hier schwer, zumal sich eine dissoziierte Entwicklung zwischen ERN und Pe zeigte. Die Pe lässt sich auch hier nicht als Korrelat eines fehlerkorrigierenden Verhaltens interpretieren. Trotz eines Pe-Amplitudenanstiegs war kein Post-error slowing zu finden und auch die Anzahl korrigierter Antworten nahm unter der Behandlung mit Alprazolam trotz Amplitudenanstiegs ab. Eine größere emotionale Reaktion scheint aufgrund der bekannten Benzodiazepineffekte auf die Stimmung ebenfalls

wenig wahrscheinlich. Auf eine Funktion der Pe als Korrelat der Fehlerwahrnehmung gingen die Autoren nicht ein. Dafür wurde als alternative Erklärungsmöglichkeit eine Analogie zur P300 gezogen, deren Amplitude bei steigender Aufgabenkomplexität ebenfalls steigt (Johnson 1986).

Die Arbeit von Tiegues und Kollegen steht mit der vorliegenden Arbeit derart in Verbindung, dass in beiden Fällen ein Pe-Amplitudenanstieg infolge einer Modulation dopaminergener Signaltransduktion erreicht wurde. Im einen Fall war dieser Amplitudenanstieg Folge einer Applikation von Koffein, im anderen Folge einer antipsychotischen Therapie. In seiner Studie fand Tiegues jedoch im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen einen gleichzeitigen Anstieg der ERN. Riba und Kollegen fanden in ihrer Studie hingegen eine gegenläufige Entwicklung von ERN und Pe im Zeitverlauf. In der vorliegenden Arbeit war keine gegenläufige Entwicklung von ERN und Pe zu finden. Die Interpretation eines isolierten Pe-Anstiegs ist es also, was diese beiden Arbeiten verbindet. Interessanterweise ist dieses Phänomen in beiden Arbeiten vor einem völlig unterschiedlichen pharmakologischen Hintergrund zu diskutieren, da sich Antipsychotika und Benzodiazepine bezüglich ihres Rezeptorbindungsprofils grundlegend unterscheiden. Für die Interpretation eines isolierten Pe-Anstiegs waren die Vorbefunde von Riba und Kollegen jedoch ausgesprochen hilfreich, da sie gerade die alternativen Interpretationsmöglichkeiten, die in der vorliegenden Studie ausgeschlossen werden konnten, ebenfalls ausschließen konnten und zwar vor einem sich pharmakologisch unterscheidenden Hintergrund.

Da die Pe und die ERN ihren Ursprung im anterioren cingulären Cortex haben, lassen sich durch die erwartete, aber schwache Veränderung der ERN-Amplitude und die unerwartete, aber deutliche Veränderung der Pe-Amplitude Rückschlüsse auf eine veränderte Frontalhirnfunktion ziehen, die im folgenden Kapitel erörtert werden sollen.

#### 4.4.4 Frontalhirnfunktion und Hypofrontalität

Wie an der zuletzt dargestellten Studie von Riba und Kollegen (2005) zu sehen, muss die Entwicklung von ERN und Pe über den Behandlungsverlauf nicht zwangsläufig in dieselbe Richtung gehen. Analog zu einer solchen dissoziierten Entwicklung wäre auch eine zeitlich versetzte Entwicklung der beiden Potenzialkomponenten denkbar. Es wäre möglich, dass sich die Wirkung von Quetiapin zuerst im Sinne einer allgemeinen Steigerung der Wahrnehmung und Verhaltensüberwachung niederschlägt, was sich als Pe-Amplitudenanstieg messen lässt, und ein Anstieg des Konfliktentdeckungs- und Fehlerverarbeitungspotenzials, messbar als ERN-Anstieg, zeitlich versetzt folgt. Dass in der hier durchgeführten Studie ein Anstieg der ERN-Amplitude in der Quetiapingruppe nur andeutungsweise zu finden war, könnte also auch damit zusammenhängen, dass der Beobachtungszeitraum zu kurz gewählt wurde, beziehungsweise dass bei drei Patienten der Quetiapingruppe der zweite Messtermin auf einen früheren Zeitpunkt vorverlegt wurde. Der Teil der Stichprobe, der den gesamten Messzeitraum absolvierte, rekrutierte sich somit nur noch aus acht Patienten, was die Anfälligkeit der Ergebnisse für Ausreißer und Non-responder erhöht.

In jedem Fall lässt sich aus der Änderung der Pe-Amplitude auf eine Änderung der Aktivitätsmuster im Anterioren Cingulum schließen, da der anteriore cinguläre Cortex als Generator sowohl der Pe als auch der ERN angesehen wird (Gemba et al. 1986; Dehaene et al. 1994; Kiehl et al. 2000; van Veen und Carter 2002a). Seine Funktion steht allgemein im Zeichen von Verhaltensüberwachung und Aufmerksamkeitsfokussierung (Falkenstein et al. 1991; Gehring et al. 1993). Unter der Voraussetzung, dass man das Konzept des Handlungsbewusstseins als Grundlage für die Entstehung der Pe akzeptiert, lässt sich aus dem in der Quetiapingruppe beobachteten Pe-Amplitudenanstieg eine verbesserte allgemeine Verhaltensüberwachung schlussfolgern. Eine spezifische Funktion des ACC, die Entdeckung und Bearbeitung von Handlungskonflikt (Carter et al. 1998; van Veen und Carter 2002a), welche mit Hilfe der ERN gemessen werden kann, zeigte in dieser

Stichprobe und in diesem Beobachtungszeitraum keine signifikanten Veränderungen. Auf eine Verbesserung dieser speziellen Funktion unter Behandlung mit Quetiapin kann also nicht sicher geschlossen werden, auch wenn gewisse Überlegungen diesen Schluss nahe legen.

Aussagen über das Vorhandensein und die eventuelle Entwicklung einer Hypofrontalität bei den Patienten dieser Studie lassen sich nur vorsichtig treffen. Durch das Nichtvorhandensein einer gesunden Vergleichsgruppe lassen sich aus den absoluten Werten der ERN alleine keine Rückschlüsse auf eine eventuelle initiale Hypofrontalität ziehen. Das Fehlen einer sich deutlich unterscheidenden Entwicklung der Amplitudenwerte der ERN in den beiden Medikationsgruppen erschwert zusätzlich die Beurteilung einer eventuellen Verbesserung der Hypofrontalität über die Zeit. Der Amplitudenanstieg der Pe stellt zwar einen Hinweis auf eine verbesserte Frontalhirnfunktion dar, allerdings ist eine reduzierte Pe-Amplitude bisher in der Literatur nicht als Marker einer schizophreniebedingten Hypofrontalität beschrieben (Morris et al. 2006b).

## 4.5 Kritikpunkte

Der für diese Studie wichtigste Kritikpunkt, den die vorliegende Untersuchung mit vielen klinischen Studien teilt, betrifft die hohe Dropout-Rate der Patienten. Von ursprünglich 35 rekrutierten Versuchsteilnehmern konnten nur 20 Patienten in die letztendlichen Analysen eingeschlossen werden. Für die beiden Medikationsgruppen blieben jeweils 11 (Quetiapin) beziehungsweise 9 (Flupentixol) Patienten übrig. Die hohe Dropout-Rate führte also auch zu einer Patientenzahl, die absolut betrachtet aufgrund ihres geringen Umfangs eine stabile statistische Auswertung erschwert. Die Gründe für einen Ausschluss aus dem Studienkollektiv waren vielfältig, wobei vor allem eine klinische Verschlechterung mit nachfolgender Umstellung des Therapieregimes, ein Abbruch der Studienteilnahme durch den Patienten und eine zu geringe Anzahl artefaktfreier Fehlerepochen im EEG zu einem Ausschluss aus der Datenanalyse führten. Es ist nicht auszuschließen, dass bestimmte Patientenmerkmale systematisch in der Gruppe der Dropouts vertreten waren. Die Rate an Studienausfällen könnte also zu einer entsprechenden Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Allerdings verteilten sich die aus dem Studienkollektiv herausgefallenen Patienten recht gleichmäßig auf beide Medikationsgruppen.

Des Weiteren ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken, dass im Design der Untersuchung keine unbehandelte Kontrollgruppe vorgesehen war. Reine Übungseffekte sind von Effekten der antipsychotischen Behandlung daher nur schwer zu trennen. Durch den Vergleich zweier unterschiedlicher Behandlungsstrategien wurden konfundierende Faktoren, die allein Folge der Wiederholungsmessung waren, weitestgehend kontrolliert. Varianzanteile der Daten, die durch die medikamentöse Behandlung an sich, also unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Medikationsgruppe, entstanden, 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. Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse sind lediglich Schlussfolgerungen über den Kurzzeit-Verlauf der Erkrankung möglich. Vorhersagen des langfristigen Verlaufs lassen sich aus den vorliegenden Daten nur sehr vorsichtig ziehen. Für differenziertere Aussagen zum Langzeitverlauf wären weiterführende Studien vonnöten, die über einen längeren Untersuchungszeitraum hinweg Follow-up Messungen vornehmen.

Einen weiteren Kritikpunkt stellt die insgesamt explorative Herangehensweise dar. Bei multipler Testung wurde eine Korrektur des Alphafehlerniveaus nicht durchgeführt und somit eine Alpha-Fehler-Inflation akzeptiert. Die Interpretation der vorliegenden Daten ist somit nur unter Vorbehalt möglich.

Obwohl die randomisierte Zuweisung der Patienten zu den beiden Medikationsgruppen einen hohen Standard in der klinischen Forschung darstellt, lassen sich auch hier Kritikpunkte anbringen. Durch das vereinzelt genehmigte Zugeständnis, die Randomisierung umgehen zu dürfen, wurde dem behandelnden Arzt gestattet, auf rein klinischer Basis das am besten passende Medikament zu verordnen. Es wäre also möglich, dass bestimmte Patientenmerkmale bei der Auswahl des Medikaments 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). Bezüglich des globalen Funktionsniveaus sowie der allgemeinen sozio-demographischen (z.B. Alter, Geschlecht, Schulbildung) oder krankheitsbezogenen Variablen (z.B. Dauer der Erkrankung, Anzahl stationär-psychiatrischer Aufenthalte in der Vergangenheit) waren keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Medikationsgruppen zu finden. In der klinischen Beurteilung zeigten sich im Depressionsscore und bei der Ausprägung der akut-psychotischen Symptomatik keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen. Bei der Untersuchung der Negativ- und Gesamtsymptomatik wiesen die Patienten der Flupentixolgruppe

jedoch eine signifikant stärkere Beeinträchtigung auf. Trotz der (weitestmöglichen) Randomisierungsprozedur waren die Patienten der Flupentixolgruppe insgesamt durch ihre Krankheit stärker beeinträchtigt, was die Interpretation und Generalisierbarkeit der Befunde deutlich erschwert.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis sind im Laufe ihrer Erkrankung nicht selten von funktionellen Beeinträchtigungen frontaler Hirnregionen betroffen, die unter dem Begriff der Hypofrontalität subsummiert werden. Eine Struktur, die in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle spielt, ist der für Handlungssteuerung und –überwachung bedeutsame anteriore cinguläre Cortex (ACC). Den beiden Klassen antipsychotisch wirksamer Medikamente – Typika und Atypika – werden unterschiedliche Effekte auf die Frontalhirnfunktion nachgesagt. Atypische Antipsychotika sollen einen günstigeren Einfluss auf die Entwicklung frontaler Defizite haben. Außerdem wird den atypischen Antipsychotika ein größeres Potenzial bei der Behandlung negativer Symptome und der Verbesserung der subjektiv empfundenen Lebensqualität nachgesagt. Trotz starker Hinweise ist die Befundlage noch rar, Befunde über den Zusammenhang zwischen Wirkprofil und Medikamentenspiegel kaum vorhanden.

Ziel: Primäres Studienziel war die Untersuchung der ACC-Aktivität als Marker der Frontalhirnfunktion in einer Gruppe schizophrener Patienten unter der Behandlung mit dem atypischen Antipsychotikum Quetiapin im Vergleich zu dem typischen Antipsychotikum Flupentixol. Als neurophysiologische Marker der ACC-Aktivität wurden die Error-related negativity (ERN) und die Error Positivity (Pe) untersucht, fehlerassoziierte ereigniskorrelierte Potenziale, die im Anteroren Cingulum generiert werden. Des Weiteren wurde die Frontalhirnfunktion mittels dreier neuropsychologischer Tests (VFT, TMT, Stroop-Test) untersucht. Neben der Frontalhirnfunktion wurde auch die klinische Entwicklung der Patienten anhand psychopathologischer Skalen quantifiziert und die von den Patienten subjektiv empfundene Lebensqualität evaluiert. Schließlich wurde noch angestrebt, weitere Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Medikamentenblutspiegel und Wirkprofil der beiden Substanzen zu gewinnen.

Methoden: Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 20 Patienten neurophysiologisch, neuropsychologisch und psychopathologisch untersucht. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über 30 Tage. Die neurophysiologischen und neuropsychologischen Untersuchungen wurden insgesamt zweimal ( $t_1$  und  $t_4$ ) - zu Beginn und zum Ende der Behandlung – durchgeführt. Die klinische Beurteilung der Patienten erfolgte jeweils im Abstand von zehn Tagen an insgesamt vier Terminen ( $t_1, t_2, t_3, t_4$ ). Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Medikationsgruppen (Quetiapin:  $n=11$ ; Flupentixol:  $n=9$ ) erfolgte randomisiert, die Durchführung einfachblind, sodass nur der behandelnde Arzt und der Patient, nicht jedoch der Untersucher über die verwendete Medikation informiert waren. Im Rahmen der neurophysiologischen Untersuchungen führten die Patienten einen Erkisen-Flanker-Test durch, wobei anhand der begangenen Fehler die ERN und die Pe untersucht wurden.

Ergebnisse: Beide Patientengruppen zeigten im Laufe des Behandlungszeitraums eine signifikante Verbesserung der Positiv-, Negativ-, und Globalsymptomatik. Dabei zeigte sich in keiner der Subskalen ein Vorteil für eines der beiden Medikamente. Allerdings wurde eine stärkere zeitpunktunabhängige Ausprägung der Negativ- und Globalsymptomatik bei den Flupentixolpatienten sichtbar. Bei der Betrachtung der Lebensqualität zeigte sich sowohl für den Gesamtquotienten als auch für das Einzelitem Zufriedenheit mit der seelischen Gesundheit ein Vorteil für Quetiapin. Die Medikamentenblutspiegel waren in beiden Gruppen nur an einem von drei Untersuchungstagen mit der verabreichten Dosis korreliert, Korrelationen mit der Symptomstärke waren außer für die Extrapiramidalmotorik nicht zu finden. Neuropsychologisch war ein vorteilhafter Effekt von Quetiapin nur im TMT andeutungsweise zu finden. Neurophysiologisch waren Effekte der ERN ebenfalls nur andeutungsweise in Form eines statistischen Trends zu finden: der Amplitudenanstieg war in der Quetiapingruppe ausgeprägter als in der Flupentixolgruppe. Deutlich unterschieden sich die beiden Gruppen hingegen im Anstieg der Pe-Amplitude, der in der Quetiapingruppe signifikant ausgeprägter zu finden war.

Schlussfolgerung: Quetiapin und Flupentixol scheinen in Bezug auf die Linderung der Negativsymptomatik nicht unterschiedlich potent zu sein. Unterschiede in Bezug auf die Entwicklung der subjektiven Lebensqualität ließen sich jedoch bestätigen. Der Pe-Amplitudenanstieg in der Quetiapin-Gruppe lässt sich mit einer Verbesserung der Handlungsüberwachung in Form einer unspezifischen Steigerung des Handlungsbewusstseins in Einklang bringen und gibt einen Hinweis auf eine verbesserte ACC- und damit Frontalhirnaktivität.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- Alain, C., H. E. McNeely, et al. (2002). "Neurophysiological evidence of error-monitoring deficits in patients with schizophrenia." Cerebral Cortex **12**(8): 840-6.
- Allman, J. M., A. Hakeem, et al. (2001). "The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition." Annals of the New York Academy of Sciences **935**: 107-17.
- APA (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.) A. P. Association. Washington D.C.
- Arango, C. and J. Bobes (2004). "Managing acute exacerbations of schizophrenia: focus on quetiapine." Current Medical Research & Opinion **20**(5): 619-26.
- Ascher-Svanum, H., D. E. Faries, et al. (2006). "Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care." Journal of Clinical Psychiatry **67**(3): 453-60.
- Awad, A. G., Y. D. Lapierre, et al. (1997). "Quality of life and response of negative symptoms in schizophrenia to haloperidol and the atypical antipsychotic remoxipride. The Canadian Remoxipride Group." Journal of Psychiatry & Neuroscience **22**(4): 244-8.
- Baiano, M., A. David, et al. (2007). "Anterior cingulate volumes in schizophrenia: a systematic review and a meta-analysis of MRI studies." Schizophrenia Research **93**(1-3): 1-12.
- Barch, D. M., T. S. Braver, et al. (2001a). "Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of response modality and processing domain." Cerebral Cortex **11**(9): 837-48.
- Barch, D. M., C. S. Carter, et al. (2001b). "Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia." Archives of General Psychiatry **58**(3): 280-8.
- Bates, A. T., K. A. Kiehl, et al. (2002a). "Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia." Clin Neurophysiol **113**(9): 1454-63.
- Bates, A. T., K. A. Kiehl, et al. (2002b). "Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia." Clinical Neurophysiology **113**(9): 1454-63.
- Bates, A. T., P. F. Liddle, et al. (2004). "State dependent changes in error monitoring in schizophrenia." Journal of Psychiatric Research **38**(3): 347-56.
- Baumann, P., C. Hiemke, et al. (2004). "The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry." Pharmacopsychiatry **37**(6): 243-65.
- Bench, C. J., C. D. Frith, et al. (1993). "Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test." Neuropsychologia **31**(9): 907-22.
- Birbaumer, N. and R. F. Schmidt (2006). Untersuchung der Hirnaktivität des Menschen, in R.F. Schmidt (Ed.), Neuro und Sinnesphysiologie. Berlin.
- Bird, C. M., K. Papadopoulou, et al. (2004). "Monitoring cognitive changes: psychometric properties of six cognitive tests." British Journal of Clinical Psychology **43**(Pt 2): 197-210.

- Boksem, M. A., M. Tops, et al. (2006). "Error-related ERP components and individual differences in punishment and reward sensitivity." Brain Research **1101**(1): 92-101.
- Borison, R. L. (1996). "The role of cognition in the risk--benefit and safety analysis of antipsychotic medication." Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplementum **389**: 5-11.
- Bortz, J., Ed. (2005). Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- Botvinick, M., L. E. Nystrom, et al. (1999). "Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex." Nature **402**(6758): 179-81.
- Botvinick, M. M. (2007). "Conflict monitoring and decision making: reconciling two perspectives on anterior cingulate function." Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience **7**(4): 356-66.
- Botvinick, M. M., T. S. Braver, et al. (2001). "Conflict monitoring and cognitive control.[see comment]." Psychological Review **108**(3): 624-52.
- Braus, D. F., G. Ende, et al. (2001). "Favorable effect on neuronal viability in the anterior cingulate gyrus due to long-term treatment with atypical antipsychotics: an MRSI study." Pharmacopsychiatry **34**(6): 251-3.
- Braus, D. F., G. Ende, et al. (2002). "Functioning and neuronal viability of the anterior cingulate neurons following antipsychotic treatment: MR-spectroscopic imaging in chronic schizophrenia." European Neuropsychopharmacology **12**(2): 145-52.
- Brown, J. (1977). "Mind, brain and consciousness." Academic Press, New York.
- Buchanan, R. W., M. E. Strauss, et al. (1994). "Neuropsychological impairments in deficit vs nondeficit forms of schizophrenia." Archives of General Psychiatry **51**(10): 804-11.
- Bullinger, M. and J. Hasford (1991). "Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany." Controlled Clinical Trials **12**(4 Suppl): 91S-105S.
- Bunge, S. A., E. Hazeltine, et al. (2002). "Dissociable contributions of prefrontal and parietal cortices to response selection." Neuroimage **17**(3): 1562-71.
- Bush, G., P. Luu, et al. (2000). "Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex." Trends in Cognitive Sciences **4**(6): 215-222.
- Bush, G., P. J. Whalen, et al. (1998). "The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging--validation study with functional MRI." Human Brain Mapping **6**(4): 270-82.
- Cabeza, R. and L. Nyberg (2000). "Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies." Journal of Cognitive Neuroscience **12**(1): 1-47.
- Callicott, J. H., A. Bertolino, et al. (2000). "Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited." Cerebral Cortex **10**(11): 1078-92.
- Cardno, A. G. and Gottesman, II (2000). "Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics." American Journal of Medical Genetics **97**(1): 12-7.
- Carpenter, W. T., Jr., D. W. Heinrichs, et al. (1988). "Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept." American Journal of Psychiatry **145**(5): 578-83.
- Carter, C. S., T. S. Braver, et al. (1998). "Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance." Science **280**(5364): 747-9.

- Carter, C. S., A. W. MacDonald, 3rd, et al. (2001). "Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study." American Journal of Psychiatry **158**(9): 1423-8.
- Casey, B. J., K. M. Thomas, et al. (2000). "Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **97**(15): 8728-33.
- Cheer, S. M. and A. J. Wagstaff (2004). "Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia." CNS Drugs **18**(3): 173-99.
- Choi, J. S., D. H. Kang, et al. (2005). "Decreased caudal anterior cingulate gyrus volume and positive symptoms in schizophrenia." Psychiatry Research **139**(3): 239-47.
- Cohen, J. D., T. S. Braver, et al. (1996). "A computational approach to prefrontal cortex, cognitive control and schizophrenia: recent developments and current challenges." Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences **351**(1346): 1515-27.
- Coles, M. G., M. K. Scheffers, et al. (1995). "Where did you go wrong? Errors, partial errors, and the nature of human information processing." Acta Psychologica **90**(1-3): 129-44.
- Cook, P. E., J. O. Goldberg, et al. (2002). "Benefits of switching from typical to atypical antipsychotic medications: a longitudinal study in a community-based setting." Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie **47**(9): 870-4.
- Cookson, I. B. (1987). "The effects of a 50% reduction of cis(z)-flupenthixol decanoate in chronic schizophrenic patients maintained on a high dose regime." International Clinical Psychopharmacology **2**(2): 141-9.
- Cornblatt, B. A. and J. G. Keilp (1994). "Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia." Schizophr Bull **20**(1): 31-46.
- Crow, T. J. (1985). "The two-syndrome concept: origins and current status." Schizophrenia Bulletin **11**(3): 471-86.
- Davis, K. L., R. S. Kahn, et al. (1991). "Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization.[see comment]." American Journal of Psychiatry **148**(11): 1474-86.
- Debener, S., M. Ullsperger, et al. (2005). "Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring." Journal of Neuroscience **25**(50): 11730-7.
- Deecke, L., H. H. Kornhuber, et al. (1985). "Timing function of the frontal cortex in sequential motor and learning tasks." Human Neurobiology **4**(3): 143-54.
- Dehaene, S., M. I. Posner, et al. (1994). "Localization of a neural system for error detection and compensation." Psychological Science **5**: 303-305.
- Dencker, S. J., U. Malm, et al. (1980). "Clopenthixol and flupenthixol depot preparations in outpatient schizophrenics. IV. Serum levels and clinical outcome." Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplementum **279**: 55-63.
- Devinsky, O., M. J. Morrell, et al. (1995). "Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour." Brain **118**(Pt 1): 279-306.
- di Pellegrino, G., E. Ciaramelli, et al. (2007). "The regulation of cognitive control following rostral anterior cingulate cortex lesion in humans." Journal of Cognitive Neuroscience **19**(2): 275-86.

- Diaz-Mataix, L., M. C. Scorza, et al. (2005). "Involvement of 5-HT1A receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action." Journal of Neuroscience **25**(47): 10831-43.
- Drevets, W. C., J. Savitz, et al. (2008). "The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders." Cns Spectrums **13**(8): 663-81.
- Durston, S., M. C. Davidson, et al. (2003). "Parametric manipulation of conflict and response competition using rapid mixed-trial event-related fMRI." Neuroimage **20**(4): 2135-41.
- Ehlis, A. C., M. J. Herrmann, et al. (2007a). "Improvement of prefrontal brain function in endogenous psychoses under atypical antipsychotic treatment." Neuropsychopharmacology **32**(8): 1669-77.
- Ehlis, A. C., M. J. Herrmann, et al. (2007b). "Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy." Psychiatry Research **156**(1): 1-13.
- Ehlis, A. C., M. J. Herrmann, et al. (2005). "Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials." Biological Psychology **69**(3): 315-31.
- Eilers, R. (1995). "Therapeutic drug monitoring for the treatment of psychiatric disorders. Clinical use and cost effectiveness." Clinical Pharmacokinetics **29**(6): 442-50.
- Ende, G., D. F. Braus, et al. (2000). "Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia." Schizophrenia Research **41**(3): 389-95.
- Endrass, T., B. Reuter, et al. (2007). "ERP correlates of conscious error recognition: aware and unaware errors in an antisaccade task." European Journal of Neuroscience **26**(6): 1714-20.
- Falkenstein, M., J. Hohnsbein, et al. (1995). "Event-related potential correlates of errors in reaction tasks." Electroencephalography & Clinical Neurophysiology - Supplement **44**: 287-96.
- Falkenstein, M., J. Hohnsbein, et al. (1990). "Effects of errors in choice reaction tasks on the ERP under focused and divided attention." Psychophysiological Brain Research. Tilburg University Press: 192-195.
- Falkenstein, M., J. Hohnsbein, et al. (1991). "Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks." Electroencephalography & Clinical Neurophysiology **78**(6): 447-55.
- Falkenstein, M., J. Hoormann, et al. (2000). "ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial." Biological Psychology **51**(2-3): 87-107.
- Fallgatter, A. J. (2001). "Electrophysiology of the prefrontal cortex in healthy controls and schizophrenic patients: a review." Journal of Neural Transmission **108**(6): 679-94.
- Fallgatter, A. J., D. R. Aranda, et al. (2002). "Long-term reliability of electrophysiologic response control parameters." Journal of Clinical Neurophysiology **19**(1): 61-6.
- Fallgatter, A. J., M. J. Herrmann, et al. (2006). "DTNBP1 (dysbindin) gene variants modulate prefrontal brain function in healthy individuals." Neuropsychopharmacology **31**(9): 2002-10.
- Fallgatter, A. J., T. J. Mueller, et al. (1999). "Age-related changes in the brain electrical correlates of response control." Clinical Neurophysiology **110**(5): 833-8.

- Franz, M., T. Meyer, et al. (2002). "Subjektive Lebensqualität schwer chronifizierter schizophrener Langzeitpatienten - Teil 3 der Hessischen Enthospitalisierungsstudie." Psychiatrische Praxis **29**(6): 306-10.
- Fredholm, B. B., K. Battig, et al. (1999). "Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use." Pharmacological Reviews **51**(1): 83-133.
- Frith, C. D. and D. J. Done (1988). "Towards a neuropsychology of schizophrenia.[see comment]." British Journal of Psychiatry **153**: 437-43.
- Frith, C. D. and D. J. Done (1989). "Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action." Psychological Medicine **19**(2): 359-63.
- Garrett, B. E. and R. R. Griffiths (1997). "The role of dopamine in the behavioral effects of caffeine in animals and humans." Pharmacology, Biochemistry & Behavior **57**(3): 533-41.
- Gehring, W. J. and D. E. Fencsik (2001). "Functions of the medial frontal cortex in the processing of conflict and errors." Journal of Neuroscience **21**(23): 9430-7.
- Gehring, W. J., B. Goss, et al. (1993). "A neural system for error detection and compensation." Psychological Science **4**: 385-390.
- Gemba, H., K. Sasaki, et al. (1986). "'Error' potentials in limbic cortex (anterior cingulate area 24) of monkeys during motor learning." Neuroscience Letters **70**(2): 223-7.
- Gerlach, M., R. Hunnerkopf, et al. (2007). "Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders." Pharmacopsychiatry **40**(2): 72-6.
- Gerloff, C. (2005). Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP). In Stöhr, M., Dichgans, J., Buettner, U.W., Hess, C.W (Ed.) Evozierte Potenziale: SEP - VEP - AEP - EKP - MEP Berlin, Heidelberg, Springer Verlag.
- Glahn, D. C., J. D. Ragland, et al. (2005). "Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia." Human Brain Mapping **25**(1): 60-9.
- Gratton, G., M. G. Coles, et al. (1983). "A new method for off-line removal of ocular artifact." Electroencephalography & Clinical Neurophysiology **55**(4): 468-84.
- Green, M. F., R. S. Kern, et al. (2000). "Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?" Schizophrenia Bulletin **26**(1): 119-36.
- Green, M. F., R. S. Kern, et al. (2004). "Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS." Schizophrenia Research **72**(1): 41-51.
- Gur, R. E., C. Kohler, et al. (2003). "Neurocognitive performance and clinical changes in olanzapine-treated patients with schizophrenia." Neuropsychopharmacology **28**(11): 2029-36.
- Hajcak, G., N. McDonald, et al. (2003). "To err is autonomic: error-related brain potentials, ANS activity, and post-error compensatory behavior." Psychophysiology **40**(6): 895-903.
- Hajcak, G., N. McDonald, et al. (2004). "Error-related psychophysiology and negative affect." Brain & Cognition **56**(2): 189-97.
- Hamilton, M. (1960). "A rating scale for depression." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **23**: 56-62.

- Haro, J. M., E. T. Edgell, et al. (2005). "Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: 6-month results of the Pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study." Acta Psychiatrica Scandinavica **111**(3): 220-31.
- Harrison, J. E., P. Buxton, et al. (2000). "Short test of semantic and phonological fluency: normal performance, validity and test-retest reliability." British Journal of Clinical Psychology **39**(Pt 2): 181-91.
- Harrison, P. J. and M. J. Owen (2003). "Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications.[see comment]." Lancet **361**(9355): 417-9.
- Harvey P, B. M., Sweitzer D, Zhong K, (2004). Improvements in cognitive functioning for patients with schizophrenia after treatment with quetiapine (Seroquel) or risperidone. XXIV C.I.N.P. Paris, Frankreich.
- Harvey, P. D., M. F. Green, et al. (2004). "Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness." Journal of Clinical Psychiatry **65**(3): 361-72.
- Hazeltine, E., R. Poldrack, et al. (2000). "Neural activation during response competition." Journal of Cognitive Neuroscience **12 Suppl 2**: 118-29.
- Heckers, S., D. Goff, et al. (1999). "Functional imaging of memory retrieval in deficit vs nondéficit schizophrenia." Archives of General Psychiatry **56**(12): 1117-23.
- Hellewell, J. S., A. H. Kalali, et al. (1999). "Patient satisfaction and acceptability of long-term treatment with quetiapine." Int J Psychiatry Clin Pract **3**: 105-13.
- Herrmann, M. J., A. C. Ehlis, et al. (2003). "Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy." Brain Research Bulletin **61**(1): 51-6.
- Herrmann, M. J., J. Rommler, et al. (2004). "Source localization (LORETA) of the error-related-negativity (ERN/Ne) and positivity (Pe)." Cognitive Brain Research **20**(2): 294-9.
- Hiemke, C. (2008). "Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises?" European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience **258 Suppl 1**: 21-7.
- Hiemke, C., A. Dragicevic, et al. (2004). "Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs." Therapeutic Drug Monitoring **26**(2): 156-60.
- Honey, G. D., E. T. Bullmore, et al. (2002). "De-coupling of cognitive performance and cerebral functional response during working memory in schizophrenia." Schizophrenia Research **53**(1-2): 45-56.
- Honey, G. D., E. T. Bullmore, et al. (1999). "Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia.[see comment]." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **96**(23): 13432-7.
- Horacek, J., V. Bubenikova-Valesova, et al. (2006). "Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia." CNS Drugs **20**(5): 389-409.
- Ichikawa, J., J. Dai, et al. (2002). "Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum." Neuropsychopharmacology **26**(3): 325-39.
- Ingvar, D. H. and G. Franzen (1974). "Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia." Lancet **2**(7895): 1484-6.

- Isomura, Y. and M. Takada (2004). "Neural mechanisms of versatile functions in primate anterior cingulate cortex." Reviews in the Neurosciences **15**(4): 279-91.
- Johns, L. C., S. Rossell, et al. (2001). "Verbal self-monitoring and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia." Psychological Medicine **31**(4): 705-15.
- Johnson, D. A., J. M. Ludlow, et al. (1987). "Double-blind comparison of half-dose and standard-dose flupenthixol decanoate in the maintenance treatment of stabilised out-patients with schizophrenia." British Journal of Psychiatry **151**: 634-8.
- Johnson, R., Jr. (1986). "A triarchic model of P300 amplitude." Psychophysiology **23**(4): 367-84.
- Johnstone, E. C., R. C. Bourne, et al. (1979). "Blood levels of flupenthixol in patients with acute and chronic schizophrenia." Ciba Foundation Symposium(74): 99-114.
- Jones, H. M., M. J. Brammer, et al. (2004). "Cortical effects of quetiapine in first-episode schizophrenia: a preliminary functional magnetic resonance imaging study." Biological Psychiatry **56**(12): 938-42.
- Jones, H. M., M. J. Travis, et al. (2001). "In vivo 5-HT<sub>2A</sub> receptor blockade by quetiapine: an R91150 single photon emission tomography study." Psychopharmacology **157**(1): 60-6.
- Jones, S. H., G. Thornicroft, et al. (1995). "A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF)." British Journal of Psychiatry **166**(5): 654-9.
- Jørgensen, A. and K. F. Overo (1980). "Clopenthixol and flupenthixol depot preparations in outpatient schizophrenics. III. Serum levels." Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplementum **279**: 41-54.
- Kalali, A. H., S. J. Langham, et al. (1998). "Long term treatment with 'seroquel': Results of a multinational study of patient satisfaction and acceptability." Schizophrenia Research **29**(1-2): 154-154.
- Kane, J. M., S. Leucht, et al. (2003). "The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary." Journal of Clinical Psychiatry **64 Suppl 12**: 5-19.
- Kaneda, Y., I. Kawamura, et al. (2004). "Impact of a switch from typical to atypical antipsychotic drugs on quality of life and gonadal hormones in male patients with schizophrenia." Neuroendocrinology Letters **25**(1-2): 135-40.
- Kapur, S. and P. Seeman (2000). "Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D<sub>2</sub> receptors. Implications for atypical antipsychotic action." Journal of Psychiatry & Neuroscience **25**(2): 161-6.
- Kapur, S. and P. Seeman (2001). "Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis.[see comment]." American Journal of Psychiatry **158**(3): 360-9.
- Kapur, S., R. B. Zipursky, et al. (1999). "Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia." American Journal of Psychiatry **156**(2): 286-93.
- Karow, A., S. Moritz, et al. (2005). "PANSS syndromes and quality of life in schizophrenia." Psychopathology **38**(6): 320-6.
- Kato, M. (2001). "[Prefrontal lobes and the attentional control: a neuropsychological study using modified Stroop test]." Rinsho Shinkeigaku - Clinical Neurology **41**(12): 1134-6.

- Katz, N., I. Tadmor, et al. (2007). "The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) in schizophrenia and its relation to functional outcomes." Neuropsychological Rehabilitation **17**(2): 192-205.
- Kay, S. R., A. Fiszbein, et al. (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." Schizophrenia Bulletin **13**(2): 261-76.
- Keefe, R. S., R. M. Bilder, et al. (2007). "Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial.[see comment]." Archives of General Psychiatry **64**(6): 633-47.
- Kendler, K. S. and S. R. Diehl (1993). "The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective." Schizophrenia Bulletin **19**(2): 261-85.
- Kerns, J. G., J. D. Cohen, et al. (2005). "Decreased conflict- and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia." American Journal of Psychiatry **162**(10): 1833-9.
- Kiehl, K. A., P. F. Liddle, et al. (2000). "Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fMRI study." Psychophysiology **37**(2): 216-23.
- Kim, M. S., S. S. Kang, et al. (2006). "Neuropsychological correlates of error negativity and positivity in schizophrenia patients." Psychiatry & Clinical Neurosciences **60**(3): 303-11.
- Kobak, K. A., J. D. Lipsitz, et al. (2003). "Development of a standardized training program for the Hamilton Depression Scale using internet-based technologies: results from a pilot study." Journal of Psychiatric Research **37**(6): 509-15.
- Koivumaa-Honkanen, H. T., H. Viinamaki, et al. (1996). "Correlates of life satisfaction among psychiatric patients." Acta Psychiatrica Scandinavica **94**(5): 372-8.
- Kopp, B., F. Rist, et al. (1996). "N200 in the flanker task as a neurobehavioral tool for investigating executive control." Psychophysiology **33**(3): 282-94.
- Kroeze, W. K., S. J. Hufeisen, et al. (2003). "H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs.[see comment]." Neuropsychopharmacology **28**(3): 519-26.
- Kuhn, K. U., B. B. Quednow, et al. (2004). "Lebensqualität und Therapieerfolg in der ambulanten Schizophrenie-Therapie mit Flupentixol: Eine Anwendungsbeobachtung." Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie **72**(7): 397-403.
- Lader, M. (1994). "Neuroleptic-induced deficit syndrome. Historical introduction." Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplementum **380**: 6-7.
- Lahti, A. C., H. H. Holcomb, et al. (2001). "Abnormal patterns of regional cerebral blood flow in schizophrenia with primary negative symptoms during an effortful auditory recognition task.[see comment]." American Journal of Psychiatry **158**(11): 1797-808.
- Lambert, M. and D. Naber (2004). "Current issues in schizophrenia: overview of patient acceptability, functioning capacity and quality of life." CNS Drugs **18 Suppl 2**: 5-17; discussion 41-3.
- Laming, D. (1979). "Autocorrelation of choice-reaction times." Acta Psychologica **43**(5): 381-412.
- Laurens, K. R., E. T. Ngan, et al. (2003). "Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia." Brain **126**(Pt 3): 610-22.
- Lemay, S., M. A. Bedard, et al. (2004). "Practice effect and test-retest reliability of attentional and executive tests in middle-aged to elderly subjects." Clinical Neuropsychologist **18**(2): 284-302.

- Leon-Carrion, J., J. Damas-Lopez, et al. (2008). "The hemodynamics of cognitive control: the level of concentration of oxygenated hemoglobin in the superior prefrontal cortex varies as a function of performance in a modified Stroop task." Behavioural Brain Research **193**(2): 248-56.
- Lieberman, J. A., J. M. Kane, et al. (1984). "Methylphenidate challenge as a predictor of relapse in schizophrenia." American Journal of Psychiatry **141**(5): 633-8.
- Lipska, B., L. Welbel, et al. (1987). "Radioreceptor assay in checking serum concentration in long-term treatment with cis(z)-flupenthixol decanoate." Activitas Nervosa Superior **29**(4): 270-3.
- Liston, C., S. Matalon, et al. (2006). "Anterior cingulate and posterior parietal cortices are sensitive to dissociable forms of conflict in a task-switching paradigm." Neuron **50**(4): 643-53.
- Lorist, M. M., J. Snel, et al. (1996). "Acute effects of caffeine on selective attention and visual search processes." Psychophysiology **33**(4): 354-61.
- Luu, P., P. Collins, et al. (2000). "Mood, personality, and self-monitoring: negative affect and emotionality in relation to frontal lobe mechanisms of error monitoring." Journal of Experimental Psychology: General **129**(1): 43-60.
- Lysaker, P. H., M. D. Bell, et al. (1995). "Cognitive deficits in schizophrenia. Prediction of symptom change for participants in work rehabilitation." Journal of Nervous & Mental Disease **183**(5): 332-6.
- MacDonald, A. W., 3rd and C. S. Carter (2003). "Event-related fMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia." Journal of Abnormal Psychology **112**(4): 689-97.
- Madsen, A. L., N. Keidling, et al. (1998). "Neuroleptics in progressive structural brain abnormalities in psychiatric illness." Lancet **352**(9130): 784-5.
- Maier, W., D. Lichtermann, et al. (1999). "Genetik schizophrener Storungen. Neuere Konzepte und Befunde." Nervenarzt **70**(11): 955-69.
- Malaspina, D., J. Harkavy-Friedman, et al. (2004). "Resting neural activity distinguishes subgroups of schizophrenia patients." Biological Psychiatry **56**(12): 931-7.
- Mancevski, B., J. Keilp, et al. (2007). "Lifelong course of positive and negative symptoms in chronically institutionalized patients with schizophrenia." Psychopathology **40**(2): 83-92.
- Manoach, D. S. (2003). "Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings." Schizophrenia Research **60**(2-3): 285-98.
- Manoach, D. S., D. Z. Press, et al. (1999). "Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI." Biological Psychiatry **45**(9): 1128-37.
- Mathalon, D. H., M. Fedor, et al. (2002). "Response-monitoring dysfunction in schizophrenia: an event-related brain potential study." Journal of Abnormal Psychology **111**(1): 22-41.
- Mathewson, K. J., J. Dywan, et al. (2005). "Brain bases of error-related ERPs as influenced by age and task.[erratum appears in Biol Psychol. 2006 Apr;72(1):118]." Biological Psychology **70**(2): 88-104.
- Meltzer, H. Y., S. Matsubara, et al. (1989). "The ratios of serotonin<sub>2</sub> and dopamine<sub>2</sub> affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs." Psychopharmacology Bulletin **25**(3): 390-2.

- Miller, D. D., N. C. Andreasen, et al. (2001). "Comparison of the effects of risperidone and haloperidol on regional cerebral blood flow in schizophrenia." Biological Psychiatry **49**(8): 704-15.
- Mitelman, S. A., L. Shihabuddin, et al. (2005). "Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia." Schizophrenia Research **72**(2-3): 91-108.
- Mlakar, J., J. Jensterle, et al. (1994). "Central monitoring deficiency and schizophrenic symptoms." Psychological Medicine **24**(3): 557-64.
- Mohanty, A., A. S. Engels, et al. (2007). "Differential engagement of anterior cingulate cortex subdivisions for cognitive and emotional function." Psychophysiology **44**(3): 343-51.
- Moll, J., R. de Oliveira-Souza, et al. (2002). "The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test." Arquivos de Neuro-Psiquiatria **60**(4): 900-5.
- Möller, H.-J., Ed. (2005). Das Quetiapin-Dossier - Pharmakologie, Indikationen, therapeutische Erfahrungen. Stuttgart, Schattauer GmbH.
- Mombour, W., G. Kockott, et al. (1975). "Die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) von Overall und Gorham bei akuten paranoid-halluzinatorischen Psychosen. Untersuchungen zu einer deutschen Übersetzung der BPRS." Pharmakopsychiatrie Neuro-Psychopharmakologie **8**(5): 279-88.
- Morris, S. E., C. M. Yee, et al. (2006a). "Electrophysiological analysis of error monitoring in schizophrenia." Journal of Abnormal Psychology **115**(2): 239-50.
- Morris, S. E., C. M. Yee, et al. (2006b). "Electrophysiological analysis of error monitoring in schizophrenia." J Abnorm Psychol **115**(2): 239-50.
- Muller, M. J. and A. Dragicevic (2003). "Standardized rater training for the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17) in psychiatric novices." Journal of Affective Disorders **77**(1): 65-9.
- Muller, M. J. and H. Wetzel (1998). "Improvement of inter-rater reliability of PANSS items and subscales by a standardized rater training." Acta Psychiatrica Scandinavica **98**(2): 135-9.
- Murphy, T. I., M. Richard, et al. (2006). "The effect of sleepiness on performance monitoring: I know what I am doing, but do I care?" Journal of Sleep Research **15**(1): 15-21.
- Naber, D., S. Moritz, et al. (2001). "Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs.[erratum appears in Schizophr Res 2002 Sep 1;57(1):125 Note: Rajonk F [corrected to Pajonk FG]]." Schizophrenia Research **50**(1-2): 79-88.
- Nehlig, A. (1999). "Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data." Neuroscience & Biobehavioral Reviews **23**(4): 563-76.
- Nieuwenhuis, S., K. R. Ridderinkhof, et al. (2001). "Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task." Psychophysiology **38**(5): 752-60.
- Nyberg, S., B. Eriksson, et al. (1999). "Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients." American Journal of Psychiatry **156**(6): 869-75.
- O'Connell, R. G., P. M. Dockree, et al. (2007). "The role of cingulate cortex in the detection of errors with and without awareness: a high-density electrical mapping study." European Journal of Neuroscience **25**(8): 2571-9.

- Ornstein, T. J., B. J. Sahakian, et al. (2008). "Memory and executive impairment in schizophrenia: comparison with frontal and temporal brain damage." Psychological Medicine **38**(6): 833-42.
- Overall, J. E. and D. R. Gorham (1962). "The Brief Psychiatric Rating Scale " Psychological Review **10**: 799-812.
- Owen, M. J., N. Craddock, et al. (2007). "The genetic deconstruction of psychosis." Schizophrenia Bulletin **33**(4): 905-11.
- Parent, M. and C. Toussaint (1983). "Flupenthixol versus haloperidol in acute psychosis." Pharmatherapeutica **3**(5): 354-64.
- Park, S., P. S. Holzman, et al. (1995). "Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients." Archives of General Psychiatry **52**(10): 821-8.
- Paz, R. D., S. Tardito, et al. (2008). "Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology." European Neuropsychopharmacology **18**(11): 773-86.
- Pehek, E. A. and B. K. Yamamoto (1994). "Differential effects of locally administered clozapine and haloperidol on dopamine efflux in the rat prefrontal cortex and caudate-putamen." Journal of Neurochemistry **63**(6): 2118-24.
- Peralta, V. and M. J. Cuesta (1994). "Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia." Psychiatry Research **53**(1): 31-40.
- Poldinger, W. and S. Sieberns (1983). "Depression-inducing and antidepressive effects of neuroleptics. Experiences with flupenthixol and flupenthixol decanoate." Neuropsychobiology **10**(2-3): 131-6.
- Posner, M. I., M. K. Rothbart, et al. (2007). "The anterior cingulate gyrus and the mechanism of self-regulation." Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience **7**(4): 391-5.
- Priebe, S., T. Gruyters, et al. (1995). "Subjektive Evaluationskriterien in der psychiatrischen Versorgung--Erhebungsmethoden für Forschung und Praxis." Psychiatrische Praxis **22**(4): 140-4.
- Purdon, S. E., A. Malla, et al. (2001). "Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol." Journal of Psychiatry & Neuroscience **26**(2): 137-49.
- Quintana, S. M. and S. E. Maxwell (1994). "A Monte Carlo comparison of seven  $\epsilon$ -adjustment procedures in repeated measures designs with small sample size." Journal of Statistics Education **19**: 57 - 71.
- Quraishi, S. and A. David (2000). "Depot flupenthixol decanoate for schizophrenia or other similar psychotic disorders." Cochrane Database of Systematic Reviews(2): CD001470.
- Rabbitt, P. M. (1966). "Errors and error correction in choice-response tasks." Journal of Experimental Psychology **71**(2): 264-72.
- Ramsey, N. F., H. A. Koning, et al. (2002). "Excessive recruitment of neural systems subserving logical reasoning in schizophrenia." Brain **125**(Pt 8): 1793-807.
- Reason, J. (1990). "The contribution of latent human failures to the breakdown of complex systems." Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences **327**(1241): 475-84.
- Reitan, R. M. (1955). "The relation of the trail making test to organic brain damage." Journal of Consulting Psychology **19**(5): 393-4.

- Revicki, D. A., L. A. Genduso, et al. (1999). "Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial." Quality of Life Research **8**(5): 417-26.
- Riba, J., A. Rodriguez-Fornells, et al. (2005). "A neurophysiological study of the detrimental effects of alprazolam on human action monitoring." Cognitive Brain Research **25**(2): 554-65.
- Riehemann, S., H. P. Volz, et al. (2001). "Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test--a fMRI study." European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience **251**(2): 66-71.
- Riley, E. M., D. McGovern, et al. (2000). "Neuropsychological functioning in first-episode psychosis--evidence of specific deficits." Schizophrenia Research **43**(1): 47-55.
- Risch, N. (1990). "Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models.[see comment]." American Journal of Human Genetics **46**(2): 222-8.
- Ritchie, C. W., E. Chiu, et al. (2003). "The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia." International Journal of Geriatric Psychiatry **18**(5): 432-40.
- Ritsner, M., A. Gibel, et al. (2004). "Quality of life outcomes of risperidone, olanzapine, and typical antipsychotics among schizophrenia patients treated in routine clinical practice: a naturalistic comparative study." Journal of Clinical Psychopharmacology **24**(6): 582-91.
- Ritsner, M., A. Ponizovsky, et al. (2002). "The impact of side-effects of antipsychotic agents on life satisfaction of schizophrenia patients: a naturalistic study." European Neuropsychopharmacology **12**(1): 31-8.
- Rosen, J., B. H. Mulsant, et al. (2008). "Web-based training and interrater reliability testing for scoring the Hamilton Depression Rating Scale." Psychiatry Research **161**(1): 126-30.
- Rösler, F. (1982). Hirnelektrische Korrelate kognitiver Prozesse Berlin, Springer.
- Rössler, W., H. J. Salize, et al. (2005). "Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders." European Neuropsychopharmacology **15**(4): 399-409.
- Roy-Byrne, P., C. Dagadakis, et al. (1996). "Evidence for limited validity of the revised global assessment of functioning scale." Psychiatric Services **47**(8): 864-6.
- Rubia, K., T. Russell, et al. (2001). "An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function." Schizophrenia Research **52**(1-2): 47-55.
- Ruchow, M., M. Spitzer, et al. (2005). "Error processing and impulsiveness in normals: evidence from event-related potentials." Cognitive Brain Research **24**(2): 317-25.
- Ruijter, J., M. B. De Ruiter, et al. (2000). "The effects of caffeine on visual selective attention to color: an ERP study." Psychophysiology **37**(4): 427-39.
- Sajatovic, M., J. A. Mullen, et al. (2002). "Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis." Journal of Clinical Psychiatry **63**(12): 1156-63.
- Saller, C. F. and A. I. Salama (1993). "Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic." Psychopharmacology **112**(2-3): 285-92.

- Senitz, D. and E. Winkelmann (1991). "Neuronale Strukturanormalität im orbito-frontalen Cortex bei Schizophrenien." Journal für Hirnforschung **32**(2): 149-58.
- Shalgi, S., I. Barkan, et al. (2009). "On the positive side of error processing: error-awareness positivity revisited." European Journal of Neuroscience **29**(7): 1522-32.
- Siegrist, M. (1997). "Test-retest reliability of different versions of the stroop test." Journal of Psychology **131**(3): 299-306.
- Simpson, G. M. and J. W. S. Angus (1970). "A Rating Scale for Extrapyrmidal Side Effects." Acta Psychiatrica Scandinavica: 11-&.
- Simpson, M. D., D. I. Lubman, et al. (1996). "Autoradiography with [3H]8-OH-DPAT reveals increases in 5-HT(1A) receptors in ventral prefrontal cortex in schizophrenia." Biological Psychiatry **39**(11): 919-28.
- Skarsfeldt, T. (1995). "Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drugs on the activity of midbrain dopamine neurons in the rat." European Journal of Pharmacology **281**(3): 289-94.
- Snitz, B. E., A. MacDonald, 3rd, et al. (2005). "Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naive state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment." American Journal of Psychiatry **162**(12): 2322-9.
- Snyder, S. H. (1976). "The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor." American Journal of Psychiatry **133**(2): 197-202.
- Stemmer, B., W. Witzke, et al. (2001). "Losing the error related negativity in the EEG of human subjects: an indicator for willed action." Neuroscience Letters **308**(1): 60-2.
- Strauss, G. P., D. N. Allen, et al. (2005). "Test-retest reliability of standard and emotional stroop tasks: an investigation of color-word and picture-word versions." Assessment **12**(3): 330-7.
- Stroop, J. R. (1935). *Studies of interference in serial verbal reactions*. Nashville, Tenn., George Peabody College for Teachers, 1933.: [19] p.
- Sullivan, P. F., K. S. Kendler, et al. (2003). "Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies." Archives of General Psychiatry **60**(12): 1187-92.
- Szeszko, P. R., R. M. Bilder, et al. (2000). "Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia." Schizophrenia Research **43**(2-3): 97-108.
- Tamminga, C. A. (1998). "Schizophrenia and glutamatergic transmission." Critical Reviews in Neurobiology **12**(1-2): 21-36.
- Tandon, R. (2003). "Improvement without impairment: a review of clinical data for quetiapine in the treatment of schizophrenia." Journal of Clinical Psychopharmacology **23**(3 Suppl 1): S15-20.
- Tandon, R., M. S. Keshavan, et al. (2008). "Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology.[see comment]." Schizophrenia Research **102**(1-3): 1-18.
- Tarazi, F. I., K. Zhang, et al. (2002a). "Long-term effects of newer antipsychotic drugs on neuronal nitric oxide synthase in rat brain." Nitric Oxide **7**(4): 297-300.

- Tarazi, F. I., K. Zhang, et al. (2002b). "Long-term effects of olanzapine, risperidone, and quetiapine on serotonin 1A, 2A and 2C receptors in rat forebrain regions." Psychopharmacology **161**(3): 263-70.
- Tieges, Z., K. Richard Ridderinkhof, et al. (2004). "Caffeine strengthens action monitoring: evidence from the error-related negativity." Cognitive Brain Research **21**(1): 87-93.
- Tucker, D. M., A. Hartry-Speiser, et al. (1999). "Mood and spatial memory: emotion and right hemisphere contribution to spatial cognition." Biological Psychology **50**(2): 103-25.
- Vaiva, G., O. Cottencin, et al. (2002). "Regional cerebral blood flow in deficit/nondeficit types of schizophrenia according to SDS criteria." Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry **26**(3): 481-5.
- van Nimwegen, L., L. de Haan, et al. (2005). "Adolescence, schizophrenia and drug abuse: a window of vulnerability." Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplementum(427): 35-42.
- van Veen, V. and C. S. Carter (2002a). "The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies." Physiology & Behavior **77**(4-5): 477-82.
- Van Veen, V. and C. S. Carter (2002b). "The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex." Journal of Cognitive Neuroscience **14**(4): 593-602.
- van Veen, V., J. D. Cohen, et al. (2001). "Anterior cingulate cortex, conflict monitoring, and levels of processing." Neuroimage **14**(6): 1302-8.
- Velligan, D. I., J. Newcomer, et al. (2002). "Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol?" Schizophrenia Research **53**(3): 239-48.
- Vendrell, P., C. Junque, et al. (1995). "The role of prefrontal regions in the Stroop task." Neuropsychologia **33**(3): 341-52.
- Vidal, F., T. Hasbroucq, et al. (2000). "Is the 'error negativity' specific to errors?" Biological Psychology **51**(2-3): 109-28.
- Voruganti, L., L. Cortese, et al. (2002). "Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study." Schizophrenia Research **57**(2-3): 201-8.
- Voruganti, L., L. Cortese, et al. (2000). "Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life." Schizophrenia Research **43**(2-3): 135-45.
- Voruganti, L. N., R. J. Heslegrave, et al. (1997). "Quality of life measurement during antipsychotic drug therapy of schizophrenia." Journal of Psychiatry & Neuroscience **22**(4): 267-74.
- Walton, M. E. and R. B. Mars (2007). "Probing human and monkey anterior cingulate cortex in variable environments." Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience **7**(4): 413-22.
- Watanabe, A. and T. Kato (2004). "Cerebrovascular response to cognitive tasks in patients with schizophrenia measured by near-infrared spectroscopy." Schizophrenia Bulletin **30**(2): 435-44.
- Weinberger, D. R. (1987). "Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia." Archives of General Psychiatry **44**(7): 660-9.

- Weinberger, D. R. and K. F. Berman (1988). "Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia." Schizophrenia Bulletin **14**(2): 157-68.
- Weinberger, D. R. and K. F. Berman (1996a). "Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies." Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences **351**(1346): 1495-503.
- Weinberger, D. R. and K. F. Berman (1996b). "Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **351**(1346): 1495-503.
- Weiss, A. P., D. Goff, et al. (2006). "Fronto-hippocampal function during temporal context monitoring in schizophrenia." Biological Psychiatry **60**(11): 1268-77.
- Whalen, P. J., G. Bush, et al. (1998). "The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division." Biological Psychiatry **44**(12): 1219-28.
- WHO (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines* W. H. Organisation. Geneva, Swiss.
- Zielasek, J., A. C. Ehlis, et al. (2005). "Reduced prefrontal response control in patients with schizophrenias: a subgroup analysis." Journal of Neural Transmission **112**(7): 969-77.

# Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter, der mir die Möglichkeit zur Promotion an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg gegeben hat.

Ich danke Dr. Ann-Christine Ehlis für die unkomplizierte sowie engagierte Betreuung. Sowohl bei wissenschaftlich-anspruchsvollen als auch bei trivial-technischen Problemen wurde sie nicht müde mir bei der Suche nach einer Lösung zu helfen.

Ferner bedanke ich mich bei Prof. Dr. Ernst Conzelmann, der sich sofort bereit erklärte das Korreferat für diese Arbeit zu übernehmen.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Ramona Täglich, Inge Gröbner und Melanie Harder, die mich in die praktische Labortätigkeit 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.

Des Weiteren möchte ich mich bei all meinen Kollegen und Freunden bedanken, die auf vielfältige Art und Weise an diesem Projekt beteiligt waren und mich bei der Durchführung der Studie und dem Schreiben der Arbeit unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt Michael Bange für die gute Zusammenarbeit und sein stetes Bemühen mir tatkräftig zur Seite zu stehen und meinem guten Freund Christoph Naumann, der es mir durch seine ethnologisch und philosophisch geprägte Sichtweise ermöglichte, diese Arbeit auch aus anderen Blickwinkeln betrachten zu können

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

# Lebenslauf

---

## Thomas Jürgen Bahmer

Geburtsdatum: 27.04.1985  
Geburtsort: Aschaffenburg  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: ledig

### Schulen

---

1991 - 1994 Grundschule Hammelburg  
1994 - 2004 Johannes Frobenius Gymnasium Hammelburg  
6/2004 Abitur

### Universität

---

2004 - 2010 Medizinstudium, Bayerische Julius-Maximilians Universität  
Würzburg  
09/2006 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
11/2010 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
  
2007 - 2009 Studentische Hilfskraft, Institut für Physiologische Chemie  
II und Labor für klinische und molekulare Psychobiologie  
  
2007 - 2010 experimentelle Promotion,  
Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung,  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und  
Psychotherapie der Universität Würzburg,  
Doktorvater: Prof. Dr. Andreas J. Fallgatter

## **Famulaturen**

---

- 02/2007 – 03/2007 Innere Medizin, Krankenhaus Hammelburg
- 07/2007 – 08/2007 Psychiatrie, Universitätsklinikum Würzburg,  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und  
Psychotherapie
- 02/2008 – 03/2008 Interdisziplinäres Kardiovaskuläres Praktikum,  
Herz- und Gefäßklinik GmbH Bad Neustadt
- 08/2008 – 09/2008 Urologie, Universitätsklinikum Würzburg,  
Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
- 09/2008 – 10/2008 Allgemeinmedizin, Praxis Dr.Schaupp Hammelburg

## **Praktisches Jahr**

---

- 08/2009 - 12/2009 Anästhesiologie, Klinikum Aschaffenburg,  
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
- 12/2009 - 01/2010 Akutgeriatrie, Universitätsspital Basel (CH)
- 02/2010 - 03/2010 Innere Medizin, Universitätsspital Basel (CH)
- 03/2010 - 07/2010 Chirurgie, Somerset Hospital Kapstadt (ZA)

---

*Ort, Datum*

*Unterschrift*