

**Aus der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert**

**Einfluss von Quetiapin und Flupentixol auf
ereigniskorrelierte Potenziale der Konfliktverarbeitung und
neuropsychologische Testleistungen**

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

**vorgelegt von
Michael Bange
aus Frankfurt/M**

Würzburg, Juni 2011

Referent: Professor Dr. med. Andreas Fallgatter

Korreferent: Professor Dr. med. Andreas Warnke

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11.9.2012

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Schizophrenien	1
1.1.1	Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenien	1
1.1.2	Klinik und Verlauf der Schizophrenie	2
1.2	Hypofrontalität	5
1.2.1	Frontalhirnfunktion bei schizophrenen Erkrankungen	5
1.2.2	Der anteriore cinguläre Kortex (ACC)	6
1.3	Antipsychotika	9
1.4	Ereigniskorrelierte Potenziale	12
1.4.1	Allgemeines zu Ereigniskorrelierten Potenzialen	12
1.4.2	Studienrelevante EKP	13
1.5	Zusammenfassung der Grundlagen und Formulierung der Hypothese	16
2	Methode	19
2.1	Studiendesign	19
2.2	Stichprobe	20
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.2.2	Stichprobenbeschreibung	21
2.3	Versuchsordnung und Material	24
2.3.1	Versuchsdurchführung	24
2.3.2	Das EEG-Paradigma	24
2.3.3	Methodik der EEG-Ableitung	26
2.3.4	Psychometrische Untersuchungsverfahren	28
2.3.5	Neuropsychologische Untersuchungsverfahren	31
2.3.6	Weitere Untersuchungsverfahren	33
2.4	Statistik	34
3	Ergebnisse	35
3.1	Neuropsychologie	35
3.1.1	Verbal Fluency Test	35
3.1.2	Stroop Colour Word Test	37
3.1.3	Trail-Making-Test (TMT)	39
3.2	Psychopathologie	40

	3.2.1	PANSS	40
	3.2.2	BPRS	42
	3.2.3	HDRS	42
3.3		Lebensqualität	43
	3.3.1	Quotient des BeLP	43
	3.3.2	BeLP-Skala Item "Seelische Gesundheit"	44
	3.3.3	BeLP- Skala „Leben gesamt“	45
3.4		EPS	47
3.5		Neurophysiologie	48
	3.5.1	P2 für die Bedingung „kongruent“	49
	3.5.2	P2 für die Aufmerksamkeitsrichtungen "groß", "mittel" und "klein"	50
	3.5.3	P2 für Bedingungen mit hoher, mittlerer und niedriger Interferenz	53
	3.5.4	N2 für die Bedingung "kongruent"	56
	3.5.5	N2 für die Aufmerksamkeitsrichtungen "groß", "mittel" und "klein"	57
	3.5.6	N2 für Bedingungen mit hoher, mittlerer und niedriger Interferenz	58
	3.5.7	P3 für die Bedingung "kongruent"	59
	3.5.8	P3 für die Aufmerksamkeitsrichtungen "groß", "mittel" und "klein"	60
	3.5.9	P3 für Bedingungen mit hoher, mittlerer und niedriger Interferenz	63
3.6		Zusammenfassung der Ergebnisse	66
	3.6.1	Neuropsychologie	66
	3.6.2	Psychopathologie	66
	3.6.3	Neurophysiologie	67
4		Diskussion	68
	4.1	Einfluss von Quetiapin auf neuropsychologische Testleistungen	69
	4.2	Einfluss von Quetiapin auf die Lebensqualität	72
	4.3	Einfluss von Quetiapin auf psychopathologische Befunde	73
	4.4	Quetiapin und EPS	74
	4.5	Einfluss von Quetiapin auf Elektrophysiologie	75
	4.5.1	N200	75
	4.5.2	P200	77
	4.5.3	P300	78
	4.6	Kritikpunkte und Ausblick	80
5		Zusammenfassung	82
6		Literaturverzeichnis	85

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Deutsch
5HT	5- Hydroxytryptamin
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
ANOVA	Varianzanalyse
BeLP	Berliner Lebensqualitätsprofil
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potenzial
EPS	Extrapyramidalmotorische Störung
FMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GAF	Global Assessment of Functioning
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PFC	Präfrontaler Cortex
SCID	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV Störungen
TMT	Trail Making Test
VAC	Variable Attention Control Task
VFT	Verbal Fluency Test

1. Einleitung

1.1 Schizophrenien

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenien

Trotz intensiver Ursachenforschung sind die Ursachen für schizophrene Erkrankungen noch immer nicht vollständig geklärt. Als gesichert gilt, dass es sich um multifaktoriell bedingte Krankheiten handelt.

Sicherlich spielt eine genetische Disposition bei der Entwicklung der Erkrankungen eine Rolle. So liegt das statistische Risiko für einen direkten Nachkommen eines Schizophrenen bei 5-10 % auch im Laufe seines Lebens die Erkrankung zu entwickeln, was einem 1%igen Risiko bei der Normalbevölkerung entgegensteht. Sind beide Elternteile betroffen liegt das Risiko gar bei 40 %. Geschwister von Erkrankten erleiden die Krankheit zu 6-20 %, bei eineiigen Zwillingen liegt die Wahrscheinlichkeit, dass der Zwilling eines Betroffenen erkrankt, sogar bei 40-60 % (Maier et al., 1999; Gershon et al., 1988; Kendler et al., 1993). Auf genetischer Ebene wurden als mögliche Kofaktoren, die den Ausbruch von Schizophrenien begünstigen können, Risikoallele auf Chromosom 6 im Dysbindin-Gen, auf Chromosom 8 im Neuregulin-Gen und auf Chromosom 13 im G72/DAOA-Gen identifiziert (Mehler-Wex & Renner, 2008).

Im sozio-biologischen Bereich werden zahlreiche mögliche Faktoren diskutiert, die die Entstehung der Schizophrenien beeinflussen können: Hier zu nennen sind entwicklungspsychologische Momente, soziokulturelle Aspekte, psychoreaktive Auslösung in Form von Stress aber auch der Konsum von psychotropen Substanzen wie Cannabis (Möller & Laux, 2007).

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass diese Faktoren nur modulierende Wirkung haben und nicht als alleiniger Auslöser zu werten sind. Das Zusammenspiel der genannten biologischen sowie psychosozialen Faktoren wird im Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell zusammengefasst. Die genaue Pathophysiologie, die den Schizophrenien zugrunde liegt, ist zur Zeit noch nicht aufgeklärt. Es werden jedoch verschiedene Hypothesen diskutiert:

Zum einen zieht man aufgrund der Wirksamkeit von Antipsychotika (Antagonisten an D2-Rezeptoren) Rückschlüsse, dass eine erhöhte Dopaminkonzentration an den Rezeptoren insbesondere im Bereich der limbischen Areale vorliegt (Davison & Neale, 1996). Eine andere Hypothese besteht in der Vermutung, dass eine Störung im glutamatergen System vorliegt (Goff & Coyle, 2001).

1.1.2 Klinik und Verlauf der Schizophrenien

Die Prävalenz beträgt 0,2-0,5% bei 11-15/100000 Einwohner. Das Manifestationsalter beträgt bei Männern 20-25 Jahre und bei Frauen 25-30 Jahre. Schizophrenien machen in der Psychiatrie 30-40% der stationären Einweisungen bei erwachsenen Patienten aus (Möller & Laux, 2007).

Die Grundsymptome der Schizophrenien werden nach Bleuler eingeteilt. Sie bestehen aus den folgenden 5 Symptomgruppen:

1. Halluzinationen

Patienten, die an Schizophrenien erkrankt sind, leiden häufig an optischen, taktilen und vor allem an akustischen Halluzinationen. 84 % der Patienten hören hierbei Stimmen, welche am häufigsten beleidigenden Inhalt aufweisen. Seltener haben die Stimmen imperativen Charakter (Möller & Laux, 2007).

2. Störung des Affektes

Patienten, die an schizophrenen Psychosen erkrankt sind, leiden häufig auch an einer Störung des Affektes. Die Patienten zeigen hierbei häufig depressive Symptome.

3. Störung des formalen Denkens

Formale Denkstörungen sind Störungen des Denkablaufs, die sich in sprachlichen Äußerungen zeigen. Verändert sind hierbei häufig Kohärenz, Stringenz und Geschwindigkeit des Gedankenablaufs. Denkstörungen können bei emotionaler Belastung besonders deutlich werden. Die Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP) hat ein System erarbeitet, das zwölf Begriffe beinhaltet, die eine formale Denkstörung charakterisieren. Hierzu zählen: Denkhemmung, Denkverlangsamung, umständliches Denken, Perseveration, Gedankenarmut, Grübeln, Gedankendrängen, Gedankenflucht, Vorbeireden, Zerfahrenheit, Neologismen, Gedankenabreißen (Hogrefe, 2006).

4. Störung des inhaltlichen Denkens

Von inhaltlichen Denkstörungen spricht man, wenn das Denken bei dem Patienten von übertriebenen oder falschen Vorstellungen bestimmt ist. Zu den inhaltlichen Denkstörungen zählen Zwangsgedanken, überwertige Ideen und Wahn (Payk, 2007).

5. Katatone Störungen

Hierbei wird das Erscheinungsbild des Patienten durch psychomotorische Störungen geprägt. Die Patienten können so genannte Haltungstereotypen einnehmen und in diesen verharren. Die Maximalvariante wird als katatoner Stupor bezeichnet, bei dem der Betroffene bei vollem Bewusstsein ist, jedoch nicht dazu in der Lage ist sich zu bewegen oder zu sprechen. In der katatonen Erregung zeigt sich eine große motorische Unruhe mit Bewegungsdrang. Beide Extremformen können bei ein und demselben Patienten in kurzer Zeit aufeinander folgen und sich abwechseln (Möller & Laux, 2007).

Diese 5 Symptomgruppen werden heutzutage noch den Gruppen der Plus- und der Minus-Symptome zugeordnet, wobei die Plus-Symptome (Positivsymptomatik) diejenigen Symptome darstellen, bei denen Alltägliches übersteigert erlebt wird. Zu den Plus-Symptomen werden Wahn, Halluzinationen und Denkstörungen gezählt. Die Skala der Minus-Symptome (Negativsymptomatik) hingegen beschreibt ein defizitäres Erleben. Sie umfasst Symptome wie Apathie, Aufmerksamkeitsstörung, Affektverflachung, Alogie, Anhedonie und Asozialität. Neben den genannten Symptomen spielt eine herabgesetzte kognitive Leistungsfähigkeit (besonders in den Bereichen Arbeitsgedächtnis, exekutive Funktionen, Problemlösung und Aufmerksamkeit) eine wichtige Rolle bei schizophrenen Patienten. Das besondere an diesem Symptomkomplex ist die Tatsache, dass er relativ unabhängig von der akuten psychotischen Symptomatik auftritt, und in seinem Verlauf eine zeitliche Konstanz zeigt (Tamminga et al., 1997).

Schizophrene Psychosen verlaufen schubweise oder chronisch, wobei das diskontinuierliche Auftreten von Schüben die häufigere Verlaufsform darstellt. Ein Krankheitsschub kann Wochen bis Monate dauern, woraufhin die Akutsymptomatik abklingt. Die Zeit der Remission kann Jahre andauern. Für gewöhnlich bleibt bei den betroffenen Patienten nach jedem Schub eine Residualsymptomatik zurück, die sich aus Komponenten der Minus-Skala zusammensetzt. Prädiktoren für einen günstigen Krankheitsverlauf sind eine unauffällige Primärpersönlichkeit, höheres Ausbildungsniveau, gute soziale Anpassung, ungestörte Familienverhältnisse, akuter Krankheitsbeginn, erkennbare psychosoziale Auslösefaktoren und ausgeprägte affektive und paranoide Krankheitssymptomatik. Prognostisch eher ungünstig wirken sich soziale Isolation, längeres Bestehen der Episode vor einer Behandlung, fehlende Beschäftigung, frühere Verhaltensauffälligkeiten wie zum Beispiel ADHS und vorangegangene psychiatrische Behandlungen aus. Patienten, die an einer schizophrenen Psychose leiden, sind stark gefährdet durch Suizid zu sterben; so versterben etwa 10-15 % der Patienten durch suizidale Handlungen (Möller & Laux, 2007).

Um eine schizophrene Psychose diagnostizieren zu können, ist neben der psychiatrischen Exploration, die durch standardisierte Tests wie die Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS), die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) oder das Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) komplettiert werden kann, eine ausgiebige Ausschlussdiagnostik vonnöten, die sowohl neurologische als auch internistische Untersuchungen einschließt. Wichtige psychiatrische Differentialdiagnosen stellen Manie, Autismus und Depression dar. Die Therapie der Erkrankung steht auf zwei Säulen: Im Vordergrund der Behandlung steht die medikamentöse Behandlung. Hierfür werden Antipsychotika eingesetzt. Eine weitere Facette der Therapie besteht in dem Durchführen von Verhaltenstherapien, die den Patienten dabei helfen sollen, ihre sozialen Fähigkeiten zu verbessern und damit auch eine gute Chance auf Reintegration zu ermöglichen.

1.2 Hypofrontalität

1.2.1 Frontalhirnfunktion bei schizophrenen Erkrankungen

Schizophrene Patienten zeigen viele Auffälligkeiten bezüglich des zerebralen Stoffwechsels. Einer der am häufigsten erhobenen Befunde ist jedoch eine verminderte Aktivität frontaler Hirnareale. Diese verminderte Aktivität bezeichnet man als Hypofrontalität. Das Phänomen der Hypofrontalität konnte von einer Vielzahl von Wissenschaftlern nachgewiesen werden (z. B. Buchsbaum et al., 1984; Buchsbaum et al., 1987; Volz et al., 1999; vgl. Weinberger & Berman, 1996) und manifestiert sich bei schizophrenen Patienten vor allem in zwei Bereichen des frontalen Kortex. Insbesondere betroffen sind der dorsolaterale präfrontale Kortex (Barch, Carter et al., 2001; Glahn et al., 2005; MacDonald & Carter, 2003; Rodriguez-Sanchez et al., 2005; Rubia et al., 2001; Snitz et al.,

2005; Spence et al., 1998; Weinberger et al., 1988) und das anteriore Cingulum (Yasuo & Suhara, 2003). Bei bildgebenden Verfahren ließ sich hier ein verminderter Metabolismus sowohl im Ruhezustand feststellen (Tamminga et al., 1992), als auch bei der Bearbeitung von Aufgaben, die Exekutivleistungen (Andreasen et al., 1992; Carter et al., 1997; Dolan et al., 1995; Kawasaki et al., 1993; Rubia et al., 2001; Snitz et al., 2005; Yücel et al., 2002; Furtner et al., 2010), Aufmerksamkeitsleistungen (Siegel et al., 1993; Volz et al., 1999) und Leistungen im Bereich des Gedächtnisses erfordern (Ganguli et al., 1997). Die defizitäre frontale Aktivität konnte bei schizophrenen Patienten auch auf elektrophysiologischer Ebene nachgewiesen werden (Bestelmeyer & Philipps, 2009). In den eben genannten Arbeiten konnten bei den Patienten signifikant niedrigere Amplituden ereigniskorrelierter Potenziale für die EEG-Komponenten N200 und P300 nachgewiesen werden (s.u.).

1.2.2 Der anteriore cinguläre Cortex (ACC)

Der ACC ist nachgewiesenermaßen eine derjenigen Hirnregionen, deren Funktion bei schizophrenen Patienten in besonderem Maße beeinträchtigt ist. Neben einer verminderten Aktivität konnten bei einigen schizophrenen Patienten auch strukturelle Auffälligkeiten nachgewiesen werden (Mitelman et al., 2005). Der ACC ist Teil des Cingulums, einem Teil des Telencephalons, der direkt dem Corpus Callosum als angrenzende Hirnstruktur aufliegt. Neben dem anterioren cingulären Kortex besteht das Cingulum noch aus dem posterioren cingulären Kortex. Beide Bestandteile unterscheiden sich offenbar in ihrer Funktion und ihnen werden eine Reihe von emotionalen, motorischen und nozizeptiven Funktionen zugeschrieben, wobei der anteriore Teil wohl eher exekutive und der posteriore eher evaluative Funktionen übernimmt (Vogt et al., 1992). Folgende Funktionen des ACC sind in Zusammenhang mit der hier durchgeführten Studie von besonderer Bedeutung:

(1) Verhaltensüberwachung und Konfliktentdeckung

Diese Begriffe bezeichnen die ständige Kontrolle der Handlungen und das Erkennen eines Handlungskonfliktes. Der Sinn dieser Prozesse liegt in der Adaption der Handlungen an Zielvorgaben oder Aufgabenstellungen. Es existieren Arbeiten, die eine theoretische Grundlage für ein Mitwirken des ACC in oben genannten Prozessen liefern (z. B. Falkenstein et al., 1991; Holroyd & Coles, 2002; Haupt & Axmacher, 2009; Nieuwenhuis et al., 2004; Carter et al., 1998; van Veen & Carter, 2007). Gerade für die in der vorliegenden Arbeit wichtige Funktion der Konfliktüberwachung wurden in jüngerer Vergangenheit Studien durchgeführt, die einen Zusammenhang mit dem ACC belegen (Carter et al., 2000; Liston et al., 2006). Die Konfliktüberwachungshypothese besteht in der Annahme, dass der ACC besonders in solchen Situationen aktiviert wird, in denen sich widersprechende Handlungsmöglichkeiten bieten. Hierdurch wird ein Handlungskonflikt erzeugt. In der vorliegenden Studie wurden Handlungskonflikte durch die Präsentation von hoch-, mittel-, oder niedrig-interferenten Stimuli generiert. Carter et al. (2001) und Kerns et al. (2005) führten Studien durch, in denen sie Untersuchungen zu Konfliktüberwachung und Fehlerverarbeitung durchführten. Hierbei konnten sie bei schizophrenen Patienten eine verringerte Hirnaktivität im ACC nachweisen.

(2) Handlungssteuerung

Der ACC wird zum einen mit verhaltenssteuernden Prozessen der Aufmerksamkeit (Cabeza & Nyberg, 2000; Posner et al., 1988), aber auch mit

zielgerichteten Aufmerksamkeitsprozessen (Aufmerksamkeitskontrolle) in Verbindung gebracht (Weissman et al., 2005). Zielgerichtete Aufmerksamkeitsprozesse sind Vorgänge, bei denen die Aufmerksamkeit auf einen konkreten Stimulus gerichtet wird. Sie sind insbesondere dann gut zu untersuchen, wenn die korrekte Zielorientierung der Aufmerksamkeit durch ablenkende Reize erschwert wird. Bei Patienten, die an Schizophrenie leiden, zeigt sich bei Untersuchungen, die Prozesse der Handlungssteuerung betreffen, eine verminderte Hirnaktivität im ACC (Rubia et al., 2001; Snitz et al., 2005; Yücel et al., 2002)

(3) Inhibitionsprozesse

Nicht zuletzt besteht eine wichtige Funktion des ACC in der Unterdrückung inadäquater Antworten auf motorischer Ebene (Antwortinhibition). Der ACC ist eine Struktur, die durch Verbindungen mit anderen Hirnstrukturen (unter anderem lateraler präfrontaler Kortex und parietale Hirnregionen) hierbei eine wichtige Funktion erfüllt, jedoch nicht alleine diese Prozesse bewerkstelligt (Blasi et al., 2006; Braver et al., 2001). Der Prozess der Antwortinhibition ist besonders in solchen Situationen entscheidend, in denen sich mehrere Handlungsmöglichkeiten bieten, die ähnlich sind, und aus denen die jeweilige Person die adäquate auswählen muss. Badcock et al. (2002), Weisbrod et al. (2000) sowie Rubia et al. (2001) führten Studien durch, bei denen sich bei schizophrenen Patienten gerade im Bereich der Antwortinhibition Defizite zeigten.

Die in (1) – (3) genannten Funktionen, die dem ACC zugeschrieben werden, machen deutlich, dass er erheblichen Einfluss auf Aufmerksamkeits- und Konfliktverarbeitungsprozesse ausübt. Bei der vorliegenden Studie wurden die

beschriebenen Prozesse während der Bearbeitung einer Variable Attention Control-Aufgabe (VAC) untersucht. Zur Bearbeitung der VAC sind die eben genannten Funktionen des ACC unbedingt notwendig. Insbesondere dem Prozess der Konfliktverarbeitung kommt beim Absolvieren einer VAC besondere Bedeutung zu.

1.3 Antipsychotika

(1) Quetiapin vs. Flupentixol

Die Applikation von antipsychotisch wirksamen Medikamenten führt bei vielen Patienten zu einer Verbesserung der psychotischen Krankheitssymptomatik. Darüber hinaus wird durch die Verabreichung von antipsychotisch wirksamen Medikamenten eine geminderte Rezidivhäufigkeit erreicht. Denjenigen Patienten, die an der vorliegenden Studie teilnahmen, wurden die Substanzen Flupentixol oder Quetiapin appliziert, wobei Flupentixol zu der Gruppe der Antipsychotika mit typischem Wirkprofil zählt. Es wurde 1963 offiziell eingeführt und ist ein hochpotentes Antipsychotikum der Thioxanthen-Gruppe. Es bindet etwa mit gleicher Affinität an dopaminerge D₁- und D₂-Rezeptoren; außerdem blockiert es die serotonergen 5-HT_{2A}-, geringfügiger auch die adrenergen α_1 - und die histaminergen H₁-Rezeptoren (Aktories & Förstermann, 2008; Holsboer & Gründer, 2008). Es wirkt hierbei sehr gut gegen den Symptomkomplex der Positiv-Skala, hat jedoch wenig Wirkung auf die Symptome der Negativ-Skala oder auf kognitive Beeinträchtigungen. Gerade die Einnahme der typischen Antipsychotika geht oft mit motorischen Nebenwirkungen einher. Hierzu zählen insbesondere extrapyramidal-motorische Störungen wie Akathisie, Akinesie, Tremor, Rigor sowie bei längerfristiger Einnahme irreversible Dyskinesien. Diese schwere Nebenwirkung ist durch die Blockade der D₂- Rezeptoren im nigrostriatalen System zu erklären (Aktories & Förstermann, 2008).

Quetiapin hingegen zählt zu der Gruppe der Antipsychotika, denen ein atypisches Wirkprofil zugeordnet wird. Seine Markteinführung in Deutschland erfolgte im Jahre 2000. Es bindet vor allem an 5HT₂-Rezeptoren sowie auch an D₂-Rezeptoren. Hierbei handelt es sich jedoch um reversible Bindungen, wobei Quetiapin relativ leicht durch Dopamin verdrängt werden kann (Aktories & Förstermann, 2008). Hierdurch lässt sich erklären, weshalb beim Einsatz von Quetiapin, im Vergleich zu Flupentixol, ein deutlich vermindertes Auftreten von extrapyramidal-motorischen Störungen zu verzeichnen ist (Kapur & Seeman, 2000; Seeman & Tallerico, 1999). Hierbei weist es auch Vorteile gegenüber anderen atypischen Antipsychotika, wie beispielsweise Olanzapin, Clozapin und Risperidon auf (Komossa et al., 2010).

Quetiapin zeichnet sich im Gegensatz zu Flupentixol durch eine bessere Wirksamkeit im Bereich der Negativsymptome aus. Atypische Antipsychotika haben wahrscheinlich einen positiven Einfluss auf kognitive Beeinträchtigungen (Harvey & Keefe, 2001; Meltzer & McGurk, 1999) und scheinen mit einer deutlich besseren subjektiv empfundenen Lebensqualität einherzugehen als eine Behandlung mit typischen Antipsychotika (Burton, 2006; Karow & Naber, 2002; Voruganti et al., 2000; Zhang et al., 2004). An schweren Nebenwirkungen sind besonders das sehr seltene maligne neuroleptische Syndrom sowie reversible Blutbildveränderungen wie beispielsweise Leukopenie zu nennen, was regelmäßige Kontrollen des Blutbildes des Patienten unerlässlich macht. Die bessere Wirksamkeit auf Negativsymptomatik und kognitive Leistungsfähigkeit ist am ehesten in der Wirkung auf das serotonerge System zu suchen. Es zeigte sich, dass bei primär serotonerger Wirkung eine sekundäre Wirkung auf das dopaminerge System möglich ist. So führt die zeitgleiche Blockade von 5HT₂- und D₂-Rezeptoren zu einer Erhöhung der Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex. Dieser Effekt wird jedoch nur bei synergistischer Wirkung von den Inhibitionen beider Rezeptortypen beobachtet, alleinige Blockade von 5HT₂- oder D₂-Rezeptoren führte nicht zu einer Erhöhung der Dopaminkonzentration (Abi-Dargham & Laruelle, 2005). Diese Wirkung im Bereich des präfrontalen Kortex konnte wiederholt im Tiermodell gezeigt werden (Kuroki et al., 1999;

Moghaddam & Bunney, 1990; Pehek & Yamamoto, 1994). Da dieser Effekt möglicherweise auch 5HT₁-vermittelt ist (Diaz-Mataix et al., 2005; Ichikawa et al., 2001; Rollema et al., 2000), sind 5HT₁- Agonisten wie Quetiapin eventuell besonders geeignet, um eine Erhöhung der Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex zu erzielen und somit eine bessere Funktion des Frontalhirns zu ermöglichen.

Auf hirnfunktioneller Ebene sind typische und atypische Antipsychotika bisher nur wenig untersucht, da bisher nur wenige Studien durchgeführt wurden, bei denen bildgebende Verfahren zum Einsatz kamen. Honey et al. führten 1999 eine Studie durch, bei der sie 20 Patienten mit typischen Antipsychotika behandelten. Nun führte man an den Patienten eine fMRT-Untersuchung durch, während sie eine Arbeitsgedächtnisaufgabe bearbeiteten. Nach der Untersuchung wurde die eine Hälfte des Patientenkollektivs mit typischen Antipsychotika weiterbehandelt, während die andere Hälfte auf die atypische Substanz Risperidon eingestellt wurde. Nach einem 6-wöchigen Intervall, in dem die Patienten weiterhin die jeweilige Medikation erhielten, wurde die fMRT erneut durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine erhöhte Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie des supplementär-motorischen Areal und des posterioren Parietalkortex in der Gruppe, deren Medikation auf Risperidon umgestellt worden war. Eine ähnliche Studie führten Meisenzahl et al. (2006) speziell zur Erörterung der Fragestellung durch, inwieweit sich die Wirkung von Quetiapin funktionell sichtbar machen lässt. Hierfür wurde bei einem Patientenkollektiv (n=12) unter Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe eine fMRT durchgeführt. Dies geschah zu einer Baselinemessung sowie nach einem zwölf Wochen andauernden Behandlungsintervall. Als Kontrollgruppe diente eine Gruppe gesunder Probanden. Als Ergebnis stellte sich hierbei, verglichen mit der Kontrollgruppe, eine signifikant erhöhte Aktivität im präfrontalen Kortex der Gruppe heraus, die mit Quetiapin behandelt wurde. Die Aussagekraft jener Studie wird jedoch dadurch geschmälert, dass keine klinische Vergleichsgruppe eingeschlossen wurde. Eine weitere funktionelle Bildgebungs-Studie über Quetiapin führten Jones et al. (2004) durch. Sie stellten den Versuchspersonen hierbei unter anderem eine

Verbal Fluency Aufgabe. Die Versuchspersonen wurden in drei Gruppen eingeteilt: Eine antipsychotika-naive Gruppe schizophrener Patienten (n=7), eine Gruppe schizophrener Patienten, die zuvor mit Quetiapin behandelt wurden (n=8), sowie eine gesunde Kontrollgruppe (n=8). Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass die Aktivität des präfrontalen Kortex in der Gruppe, die mit Quetiapin behandelt wurde, und in der gesunden Kontrollgruppe signifikant höher ausfiel als in der Gruppe der Patienten, die keine Medikation erhielten. Die Ergebnisse dieser hirnfunktionellen Studien korrelieren also mit den oben genannten Studien, die bei atypischer Medikation eine verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit feststellten und zeigen diese verbesserte Leistungsfähigkeit durch Bildgebung neurophysiologischer Vorgänge im Frontalhirn. Auch Studien, in denen atypische Antipsychotika direkt mit Typika hinsichtlich ihrer Fähigkeit, die Aktivität im präfrontalen Cortex (PFC) zu steigern, verglichen wurden, haben gezeigt, dass Atypika hier einen deutlich positiveren Effekt besitzen (Buchsbaum et al., 2009; Schlagenhaut et al., 2010; Lahti, 2004).

1.4. Ereigniskorrelierte Potentiale

1.4.1 Allgemeines zu Ereigniskorrelierten Potenzialen

Unter Ereigniskorrelierten Potenzialen (EKP) versteht man Spannungsschwankungen, die vor, während oder nach einem sensorischen, motorischen oder kognitiven Ereignis im EEG auftreten. Die EKP lassen sich unterteilen in sogenannte „exogene“ und sogenannte „endogene“ Komponenten. Die exogenen Komponenten spielen häufig bei diagnostischen Verfahren eine Rolle, beispielsweise wenn es um die Funktionalität von neuronalen Bahnen geht. Sie treten früh (innerhalb der ersten 100 ms) auf und sind in ihren Eigenschaften

von den physikalischen Eigenschaften des Stimulus abhängig. Die endogenen Komponenten treten zeitlich gesehen nach den exogenen auf. Sie sind insgesamt deutlich weniger von den Bedingungen des Stimulus abhängig als von der Wahrnehmung der Versuchsperson. Daher kann man die endogenen Komponenten der EKP als Ausdruck kognitiver und wahrnehmungsvermittelter Prozesse bezeichnen. Die Amplituden von EKP sind deutlich geringer als die Amplituden, die bei spontaner Hirnaktivität („Hintergrund-EEG“) messbar sind. Um sie dennoch sichtbar zu machen, sind Summationstechniken nötig, was bedeutet, dass die EEG-Strecken nach Darbietung immer desselben Stimulus gemittelt werden. Das Ergebnis bezeichnet man als gemittelt Potential oder „Average“ und führt dazu, dass sich die EKP im Vergleich zur unregelmäßig changierenden Spontanhirnaktivität abheben und besser zum Vorschein kommen. Die Eigenschaften, mit denen man EKP näher beschreibt, sind ihre Polarität, Latenz und Amplitude (Seifert, 2005).

1.4.2 Studienrelevante EKP

1. N200

Die N200 ist eine negative EKP-Komponente, welche auftritt, nachdem ein Stimulus von der Versuchsperson einem Bewertungsprozess unterzogen wurde (Stöhr, 1965). Sie ist eine endogene Komponente, die je nach Topographie und Latenz in drei Subkomponenten unterteilt werden kann: Die N2a tritt dann auf, wenn ein Stimulus, der der Versuchsperson präsentiert wird, von dem zuvor präsentierten Stimulus abweicht. Sie gilt als nicht beeinflussbarer Diskriminationsprozess (Näätänen, 1990).

Die N2b hat ihr Maximum frontozentral und weist eine längere Latenz auf als die N2a. Im Anschluss an die N2b folgt, bei bewusster Wahrnehmung des Stimulus, meist die P300. Sie stellt einen aktiv ablaufenden Prozess dar und erfordert die bewusste Reizverarbeitung der Versuchsperson (Näätänen, 1990).

Die N2c wird durch die Kategorisierung verschiedener Reize ausgelöst (Näätänen, 1990). Vohs et al. (2008) konnten in einer Vergleichsstudie eine niedrigere N200-Amplitude bei schizophrenen Patienten nachweisen. Als Vergleichsgruppe diente ein Kollektiv von Gesunden.

Es existiert zwar eine Vielzahl von Meinungen über die funktionelle Bedeutung der N2, es wurden jedoch zahlreiche Studien durchgeführt, in denen sich für die N2 eine Korrelation mit cerebralen inhibitorischen Prozessen zeigte (Bokura et al., 2001; Bruin & Wijers, 2002; Eimer, 1993; Falkenstein et al., 1999; Jodo & Kayama, 1992; Kiefer et al., 1998; Kopp et al., 1996; Nieuwenhuis et al., 2003; Pfefferbaum et al., 1985; Roberts et al., 1994).

Untersuchungen, bei denen versucht wurde, den Ursprung der N2 zu lokalisieren, haben ergeben, dass ihr Entstehungsort vor allem in Arealen des PFC und dem ACC liegt (Bekker et al., 2005; Bokura et al., 2001; Kiefer et al., 1998; Strik et al., 1998).

2. P200

Die P200 ist eine EEG-Komponente, die bislang nur wenig beachtet und erforscht wurde. Sie zeichnet sich durch einen positiven Peak aus und wird mit der N100-Komponente in Verbindung gebracht, da sie sich meist in Folge einer N100 zeigt. Man bezeichnet diese Sequenz daher auch als N100-P200 Komplex. Die N100-P200 Sequenz ist im Bereich des Vertex ableitbar und wird mit kortikalen Filterprozessen und Vorgängen selektiver Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht (Näätänen, 1987). In einer anderen Veröffentlichung wird der N100-P200 Komplex als diffuse, unspezifische Reaktion des Cortex, als neurales Substrat der Informationsverarbeitung über alle Modalitäten hinweg gesehen (Rockstroh, 1982). In einer weiteren Arbeit finden sich Hinweise, dass die P200, unabhängig von der N100, eine bestimmte Stufe der Informationsverarbeitung

abbildet. Der P200 wird hierbei eine Rolle bei der Durchmusterung von Reizen zugesprochen (Pietrowsky, 1990). O'Donnell et al. (2004), Winterer et al. (2001) und Takashima et al. (2001) führten Studien durch, in denen sie bei schizophrenen Patienten, verglichen mit Gesunden, verringerte P200 Amplituden feststellten. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Schizophrenen die Konzentrationsfähigkeit, kompromittiert ist. Zusätzlich lassen sie den Schluss zu, dass es schizophrenen Patienten Probleme bereitet, Informationen vollständig und strukturiert zu verarbeiten.

3. P300

Die P300 wird dazu verwendet Evaluationsprozesse und den Grad der Aufmerksamkeit einer Versuchsperson zu untersuchen. Sie hat ihr Maximum im Bereich des zentroparietalen Cortex und wurde erstmals von Sutton 1965 beschrieben. Laut der Context-Updating Hypothese (Donchin, 1978) spiegelt die Latenz der P300 den Zeitraum wieder, den eine Versuchsperson benötigt, um eine Aktualisierung der Erwartungen hinsichtlich der Auftretenswahrscheinlichkeit bestimmter Ereignisse im aktuellen Kontext vorzunehmen (McCarthy & Donchin, 1981). Sie verhält sich antiproportional zu der kognitiven Leistungsfähigkeit der Versuchsperson. So sind die Latenzen der P300 beispielsweise bei Versuchspersonen, welche an dementiellen Erkrankungen leiden, erhöht. Die P300 wird auch mit anderen kognitiven Leistungen in Verbindung gebracht, wie beispielsweise kontrollierter kognitiver Verarbeitung oder selektiver Aufmerksamkeit (Olbrich, 1989). Die Höhe der Amplitude zeigt an, wie stark eine Person Stimuli kategorisiert und deren Bedeutung subjektiv einschätzt. Die P300 tritt nur auf, wenn die Versuchsperson aktiv nach Reizen sucht, es ist also zwingend die Mitarbeit der Versuchsperson nötig. In einer großen Metaanalyse, die über 1400 Patienten und mehr als 1200 Gesunde einschloss, konnte gezeigt werden, dass bei an Schizophrenie erkrankten Patienten eine verminderte P300 Amplitude nachweisbar ist (Bramon et al., 2004). Weitere Studien erbrachten die Erkenntnis, dass sich eine verringerte P300 bei schizophrenen Patienten als stabil

und unabhängig von der klinischen Symptomstärke zeigt (Turetsky, Cannon & Gur, 2000; Turetsky, Colbath & Gur, 1998a, 1998b). In einer weiteren Arbeit wurde die P300 bei schizophrenen Patienten sowie deren nicht erkrankten Geschwistern untersucht, und es zeigte sich, dass auch die nicht erkrankten Geschwister eine verringerte P300 aufwiesen. Befunde wie die eben genannten sind der Grund dafür, dass die P300 auch als ein genetischer Vulnerabilitätsmarker für schizophrene Erkrankungen gesehen wird. Auch für die P300 konnte in einigen Arbeiten der PFC als Ursprungsort lokalisiert werden (Bekker et al., 2005; Bokura et al., 2001; Kiefer et al., 1998; Strik et al., 1998).

1.5 Zusammenfassung der Grundlagen und Formulierung der Hypothese

1. Schizophrene Patienten weisen auf anatomischer und metabolischer Ebene zerebrale Veränderungen auf. Hierbei ist eine Beeinträchtigung des präfrontalen Kortex besonders häufig. Eine besondere Rolle nimmt hierbei der ACC ein, der in Prozesse der Konfliktentdeckung, der Handlungssteuerung sowie der Inhibition involviert ist.
2. Die Aktivität des PFC und insbesondere auch des ACC lässt sich durch EKP im EEG sichtbar machen. Hierfür geeignet sind die N200, die P200 und die P300. Sie eignen sich als Maß für die Informations- sowie Konfliktverarbeitung und Aufmerksamkeit. Die Latenzen und Amplituden korrelieren demnach mit der Qualität der Informationsverarbeitung und Diskrimination der Versuchspersonen.
3. Quetiapin unterscheidet sich in seinem Wirkprofil und seinen Nebenwirkungen stark von Flupentixol. Es hat einen positiven Effekt auf Symptome der Negativ-Skala und verursacht sehr viel seltener

extrapyramidal-motorische Störungen. Darüber hinaus wirkt es sich im Gegensatz zu Flupentixol positiv auf kognitive Leistungen aus. Quetiapin bindet vor allem an 5HT₂-Rezeptoren und D₂-Rezeptoren und lässt sich, anders als Flupentixol, das in erster Line D₂-Rezeptoren antagonisiert, relativ leicht von Dopamin an dem Rezeptor verdrängen. Durch bildgebende Verfahren konnte nachgewiesen werden, dass Quetiapin, als physiologisches Korrelat zu den verbesserten kognitiven Leistungen, die Aktivität im PFC stärker steigert als Flupentixol. Das unterschiedliche Wirkprofil von Quetiapin hat zur Folge, dass es, wie viele atypische Antipsychotika, einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat.

Aus den dargestellten Befunden lassen sich nun folgende Hypothesen ableiten:

1. Quetiapin hat, verglichen mit Flupentixol, einen stärker positiven Einfluss auf die EKP-Komponenten N200, P200 und P300 als Ausdruck einer verbesserten Funktion des PFC.
2. Quetiapin hat, verglichen mit Flupentixol, einen stärker positiven Einfluss auf kognitive Leistungen, die sich durch neuropsychologische Testungen erfassen lassen.
3. Quetiapin hat einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität.

Es existieren bereits zahlreiche Studien, die positive Wirkung von atypischen Antipsychotika auf die Frontalhirnaktivität gezeigt haben. Ziel der vorliegenden Studie war es, die spezifischen Wirkunterschiede auf die Frontalhirnaktivität von 2 Substanzen aus den beiden großen verschiedenen Antipsychotikaklassen (Quetiapin als Atypikum und Flupentixol als Typikum) zu untersuchen. Es wurde

also nicht, wie in vielen Arbeiten zuvor praktiziert, die Wirkung der beiden Klassen miteinander verglichen. Es wurden 2 spezifische Substanzen der beiden Klassen ausgewählt und gegeneinander bezüglich ihrer Wirkung auf die Frontalhirnaktivität getestet.

Ließen sich die in den Hypothesen aufgezeigten Wirkungen nachweisen, so hätte dies große Vorteile für zahlreiche Patienten, die an Schizophrenie leiden. Quetiapin könnte hierdurch an Indikationen gewinnen, bei denen es zum Einsatz käme, was für die Patienten eine bessere, individuellere medikamentöse Behandlung bedeuten würde. Quetiapin hat auf Grund seiner Pharmakodynamik für die Patienten ein deutlich besser tolereables Profil der unerwünschten Wirkungen als Flupentixol. Dies würde vor allem Patienten betreffen, deren Krankheitssymptomatik sich in kognitiven Defiziten, bedingt durch eine verringerte Frontalhirnaktivität, zeigt, da in der vorliegenden Studie die Wirkung der Medikamente auf die Frontalhirnaktivität untersucht wurde.

Eine medikamentöse Verbesserung der kognitiven Leistungen sowie der subjektiv empfundenen Lebensqualität würde dazu führen, dass die erkrankten Patienten sehr viel besser und schneller wieder ihrem Alltagsleben nachgehen könnten. Dies hätte in Anbetracht der zahlreichen an Schizophrenien erkrankten Menschen einen großen gesellschaftlichen und auch volkswirtschaftlichen Nutzen.

2. Methode

2.1 Studiendesign

Insgesamt flossen die Daten von 21 Patienten in die Erhebung ein. Nach schriftlicher Einwilligung der Patienten und einem negativen Schwangerschaftstest wurden die Patienten zu 4 Messzeitpunkten untersucht. Die Patienten wurden zu t1 auf eines der Medikamente neu eingestellt. Die Messung zu t1 erfolgte vor der ersten Medikationsgabe, wenn es der gesundheitliche Zustand des Patienten nicht zuließ innerhalb der ersten 3 Tage nach der Umstellung der Medikation. Die Gruppenzuweisung der Patienten erfolgte randomisiert durch den behandelnden Arzt. War es vom medizinischen Standpunkt aus nicht vertretbar einen Patienten randomisiert in die Studie aufzunehmen, war es in Einzelfällen gestattet, dass der behandelnde Arzt, der klinischen Symptomatik entsprechend, eines der beiden Medikamente auswählte und der Patient ohne Randomisierung in die Studie aufgenommen wurde. Der Untersucher war während aller Testungen blind bezüglich der Medikation. Der erste Termin sollte innerhalb der ersten 3 Tage nach Studieneinschluss stattfinden, zwischen den weiteren Terminen lag jeweils ein ca. 7 Tage andauerndes Intervall. Zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 und t4 wurden die Patienten psychometrisch untersucht. Zu den Messpunkten t1 und t4 wurde zusätzlich die neurophysiologische sowie die neuropsychologische Untersuchung durchgeführt. Zur Verifizierung der Diagnose der Patienten wurde zu t1 das Strukturierte klinische Interview für DSM-IV Achse I (SKID-I) einmalig vollzogen. Die Studie wurde nach Zustimmung der Ethikkommission der Klinik der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg durchgeführt.

Termin	1	2	3	4
	Tag 1	Tag 10	Tag 20	Tag 30
Aufklärung + Unterschrift des Patienten	x			
Anamnese	x			
Prüfung der Einschlusskriterien	x			
Schwangerschaftstest bei Frauen	x			
Körperliche Untersuchung	x			
Neurologische Untersuchung	x			
EKG	x			
Labor	x	x	x	x
Urinuntersuchung	x			
Analyse der Medikamentenspiegel		x	x	x
SCID	x			
PANSS & BPRS	x	x	x	x
GAF	x	x	x	x
EPS	x	x	x	x
HDRS	x	x	x	x
BeLP	x	x	x	x
Stroop Test	x			x
Trail Making Test	x			x
Verbal Fluency Test	x			x
EEG Untersuchung	x			x
Ausgabe der Studienmedikation		x	x	x
Ausgabe der Begleitmedikation		x	x	x
Feststellung eventueller Adverse Events		x	x	x

Tabelle 1: Genauer Ablauf des Studienplans

2.2 Stichprobe

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

An der Studie nahmen ausschließlich Patienten teil, die sich im Zeitraum vom 1.8. 2007 bis zum 1.7. 2009 in stationärer Behandlung der Klinik und Poliklinik für

Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg befanden. Das wichtigste Einschlusskriterium war das Vorliegen einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis zu Beginn des stationären Aufenthalts. Zulässig waren sowohl männliche als auch weibliche Patienten zwischen dem 18. und dem 50. Lebensjahr, die nach eingehender Aufklärung über den Ablauf der Studie sowie der Erklärung der Versuchsanordnung mündlich und schriftlich ihre Einwilligung erklärten. Bei weiblichen Patienten musste eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen sowie auf sichere Konzeptionsverhütung hingewiesen werden. Nicht zur Teilnahme an der Studie zugelassen wurden Patienten, bei denen eine andere relevante Achse-I Erkrankung vorlag, ebenso wie Patienten, die in den letzten 3 Monaten vor Eintritt in die Studie mit Quetiapin oder Flupentixol vorbehandelt wurden. Zusätzliche Ausschlusskriterien waren Intoleranz gegenüber Quetiapin oder Flupentixol, das Vorliegen einer instabilen, internistischen Erkrankung, eine bestehende Schwangerschaft oder Stillperiode sowie eventuell drohende Schädigung des Patienten aufgrund von Eigen- oder Fremdgefährdung. Im Behandlungsverlauf von 4 Wochen waren das Ansetzen von sedierender Komedikation ebenso zulässig wie eventuell durchzuführende Dosisanpassungen. War aus klinischer Sicht die Fortführung der antipsychotischen Medikation nicht vertretbar, wurde der jeweilige Patient von der Studie ausgeschlossen. Die behandelnden Ärzte waren hierbei blind bezüglich aller Studienparameter, der Verfasser war blind bezüglich der Art der antipsychotischen Medikation.

2.2.2 Stichprobenbeschreibung

Zunächst wurden 36 Patienten in die Studie aufgenommen. Hiervon mussten jedoch 15 Patienten wegen eines Wechsels der Medikation (n=4), vorzeitiger

Entlassung aus der Klinik (n=2) oder durch Artefakte nicht verwertbarer EEG-Daten (n=9) aus der weiteren Datenerhebung bzw. -analyse ausgeschlossen werden. Die Zahl der Patienten, die die Studie aus einem der oben genannten Gründe verließen, verteilte sich gleichmäßig auf die beiden Medikationsgruppen: Quetiapingruppe n=7, Flupentixolgruppe n=8. Die Daten der 21 Patienten, die in die Auswertung einfließen, verteilten sich wie folgt: 10 Patienten waren männlich, 19 Rechtshänder und 2 Linkshänder. Drei der Patienten waren Hochschulabgänger, 15 Patienten besaßen eine abgeschlossene Lehre und drei waren ungelernt. Die Betrachtung der Familienanamnese ergab, dass ein Patient eine familiäre Belastung für Krankheiten des schizophrenen Formenkreises aufwies, 11 Patienten hatten eine positive Familienanamnese bezüglich anderer psychiatrischer Erkrankungen. Die Feststellung der jeweiligen Erkrankung der Patienten wurde mit Hilfe des SKID-I Interviews gewährleistet und ergab folgende Ergebnisse: Paranoide Schizophrenie (DSM-IV Diagnoseschlüssel: 295.30; n=9), desorganisierte Schizophrenie (295.10; n=4), Katatone Schizophrenie (295.20; n=1), akute polymorph-psychotische Störung (n=1), schizoaffektive Störung vom depressiven Typ (n=3), schizoaffektive Störung vom bipolaren Typ (n=1), bipolare affektive Störung mit psychotischen Symptomen (n=2). Bei 13 Patienten zeigte sich ein periodischer Verlauf ihrer Erkrankung, bei 8 Patienten verlief die Krankheit chronisch.

Hinsichtlich psychiatrischer Komorbiditäten zeigten sich die folgenden Befunde: Zwangsstörung (n=1), Cannabisabhängigkeit (n=1) sowie Manie einer psychotischen Störung aufgesetzt (n=1). CT- oder MRT-Aufnahmen des Gehirns ergaben bei 10 Patienten einen altersentsprechenden Normalbefund, bei 4 Patienten konnte ein pathologischer Befund erhoben werden, bei 7 Patienten wurde im Krankheitsverlauf kein bildgebendes Verfahren des Gehirns angewendet. Eine im Rahmen des Klinikaufenthaltes durchgeführte Routine-EEG Untersuchung ergab bei 17 Patienten einen unauffälligen Normalbefund, 3 Patienten zeigten einen durch Medikamente bedingten verlangsamten Grundrhythmus. Von den 21 Patienten, deren Daten in die Studie einfließen, erhielten 13 Patienten als antipsychotische Medikation Quetiapin und 8 Patienten

Flupentixol. Das durchschnittliche Alter der Patienten, die Quetiapin erhielten, betrug $35,15 \pm 9,92$ Jahre, die durchschnittliche Dauer ihrer Schulbildung $10,00 \pm 1,73$ Jahre. In ihrer bisherigen Krankengeschichte hatten sie durchschnittlich $3,08 \pm 3,59$ stationäre Aufenthalte, ihre Erkrankungsdauer betrug im Mittel $107,38 \pm 104,07$ Monate. Die Patienten der Flupentixolgruppe wiesen ein Durchschnittsalter von $31,62 \pm 8,75$ Jahren auf, ihre Schulbildung war mit $10,50 \pm 1,60$ Jahren beziffert. Sie erlebten bisher $3,38 \pm 3,57$ stationäre Aufenthalte und wiesen eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von $47,63 \pm 58,91$ Monaten auf. Die mit Quetiapin behandelten Patienten erhielten zu den jeweiligen Messzeitpunkten folgende Tagesdosierung: t1: $238,46 \pm 236,20$ mg; t2: $415,38 \pm 237,50$ mg. Die Patienten der Flupentixolgruppe erhielten ihrerseits folgende Tagesdosierungen: t1: $575,00 \pm 351,52$ mg; t2: $618,75 \pm 451,13$ mg. Beim Vergleich der beiden Medikationsgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Erkrankungsdauer, Zahl der stationären Aufenthalte oder der Schuljahre. Ebenso wenig waren signifikante Unterschiede hinsichtlich Geschlechterverteilung, Händigkeit, Familienanamnese, Krankheitsverlauf oder Berufsausbildung zu erkennen. Hinsichtlich der erhaltenen Chlorpromazinäquivalente (Cpz) zeigte sich zum Messtermin t1 ein signifikanter Unterschied ($t_{11} = -2,40$, $p < 0,05$) mit einer signifikant niedrigeren Dosierung der antipsychotischen Medikation in der Quetiapin- ($238,46 \pm 236,20$ mg) im Vergleich zur Flupentixolgruppe ($575,00 \pm 351,52$ mg). Um diesen Baselineunterschied zu eliminieren, wurde die Quetiapin-Gruppe dahingehend einem Matching unterzogen, dass die Daten von denjenigen 4 Patienten, die die kleinste Menge an Cpz Quetiapin täglich einnahmen, nicht in die EEG-Auswertung einfließen. In der auf diese Weise angepassten Quetiapingruppe unterschied sich die durchschnittliche Tagesdosis zu t1 ($327,78 \pm 233,33$ mg in Cpz) nicht mehr signifikant von der Flupentixolgruppe ($t_{17} = -1,69$, $p > 0,1$). Alle berichteten Gruppenvergleiche beruhen auf diesen, für die Baselinemedikation gematchten Untersuchungsgruppen.

2.3 Versuchsanordnung und Material

2.3.1 Versuchsdurchführung

Die an der Studie teilnehmenden Patienten wurden jeweils zu 4 Zeitpunkten psychometrisch untersucht. Zusätzlich wurden zu den Terminen t1 und t4 neuropsychologische und neurophysiologische Untersuchungen in Form einer EEG-Ableitung durchgeführt. Die EEG-Untersuchung fand in einem dafür vorgesehenen, ruhigen, abgedunkelten Raum des Labors für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der psychiatrischen Klinik der Universität in Würzburg statt. Das SCID-I Interview fand zu t1 statt. Es wurde durchgeführt, um bei dem Patienten nach einem standardisierten Verfahren die Diagnose festzustellen. Wenn es die Belastbarkeit und der klinische Ablauf zuließen, fanden alle Untersuchungen eines Messzeitpunkts an demselben Tag hintereinander statt. War der Patient nach Durchführung des EEGs zu erschöpft, wurden die psychometrischen und neuropsychologischen Untersuchungen jedoch nie länger als 24 Stunden nach der EEG-Untersuchung durchgeführt. Zwischen den einzelnen Untersuchungen war es den Patienten gestattet Pausen zur Erholung einzulegen.

2.3.2 Das EEG-Paradigma

In der Vergangenheit durchgeführte Studien haben gezeigt, dass beim Prozess der Aufmerksamkeitskontrolle eine erhöhte Aktivität in mehreren Regionen des

menschlichen Gehirns nachgewiesen werden kann. Als Aufmerksamkeitskontrolle bezeichnet man die zielorientierte Ordnung von Gedanken durch Integration von relevanten, kontextuellen Informationen. Zu diesen Regionen erhöhter Aktivität zählt auch der dorsolaterale präfrontale Kortex (Botvinick et al., 1999; Carter et al., 2000; MacDonald et al., 2000; Durston et al., 2003; Kerns et al., 2004) sowie der anteriore und dorsale Anteil des cingulären Kortex (Carter et al., 1998, 2000; Botvinick et al., 1999; Casey et al., 2000; Mac Donald et al., 2000; Durston et al., 2003; Weissman et al., 2003; Kerns et al., 2004).

Um die Aktivität in jenen Regionen zu messen, wurde den Studienteilnehmern eine Variable Attention Control (VAC) Aufgabe gestellt, die die Patienten durch Stimuli unterschiedlicher Interferenz in Entscheidungskonflikte brachte. Jeder Stimulus bestand aus Pfeilen 3 verschiedener Größen (1 Großer, 6 Mittlere, 42 Kleine; vgl. Abb. 1), die entweder nach rechts oder links zeigten. Jeder mittlere Pfeil beinhaltete 7 kleine Pfeile und der große Pfeil wurde aus jeweils 6 Mittleren gebildet. Vor jedem Stimulus wurden die Patienten durch ein Wort („groß“, „mittel“, „klein“) instruiert, durch Tastendruck die Richtung der jeweils vorgegebenen Pfeilebene anzuzeigen. Alle Pfeile einer Größe zeigten in dieselbe Richtung. Um das Ausmaß des Entscheidungskonflikts innerhalb der Aufgabe zu variieren, unterschieden sich die Richtungen der verschiedenen Pfeilebenen, wobei sie – je nach Konfliktschwierigkeit – mehr oder weniger kongruent zu den übrigen Pfeilebenen waren. Es ergaben sich insgesamt die folgenden Interferenzbedingungen: 1. Niedrige Interferenzbedingung bei entgegengesetzter Richtung einer an die gefragte Pfeilgröße nicht angrenzenden Stimulusebene (z.B. gegenläufige Richtung der kleinsten und größten Pfeilebene bei Beachtung der kleinen Pfeile). 2. Mittlerer Grad der Interferenz bei entgegengesetzter Richtung der angrenzenden, nicht aber der übernächsten Pfeilgröße, bezogen auf die gefragte Größe. 3. Hoher Grad der Interferenz bei unterschiedlicher Richtung beider nicht beachteter Pfeilebenen, bezogen auf die gefragte Pfeilgröße. Zusätzlich wurden die Daten getrennt für die drei Instruktionsbedingungen (Achten auf Pfeile der Ebene „Groß“, „Mittel“ oder „Klein“) ausgewertet, unabhängig von der Kongruenz der Pfeilrichtungen. Zuletzt flossen noch die

Daten jener Bedingung in die Erhebung ein, bei der die Richtung aller Pfeile kongruent war, unabhängig von der Instruktion (Kontrollstimulus).

Die Patienten wurden instruiert, die Taste zur Angabe der Pfeilrichtung so schnell und so genau wie möglich zu drücken. Die Versuchsdauer betrug 16 Minuten, die Reihenfolge der Stimuli erfolgte zufällig. Während der Durchführung der VAC erfolgte die Ableitung eines 24-Kanal-EEGs.

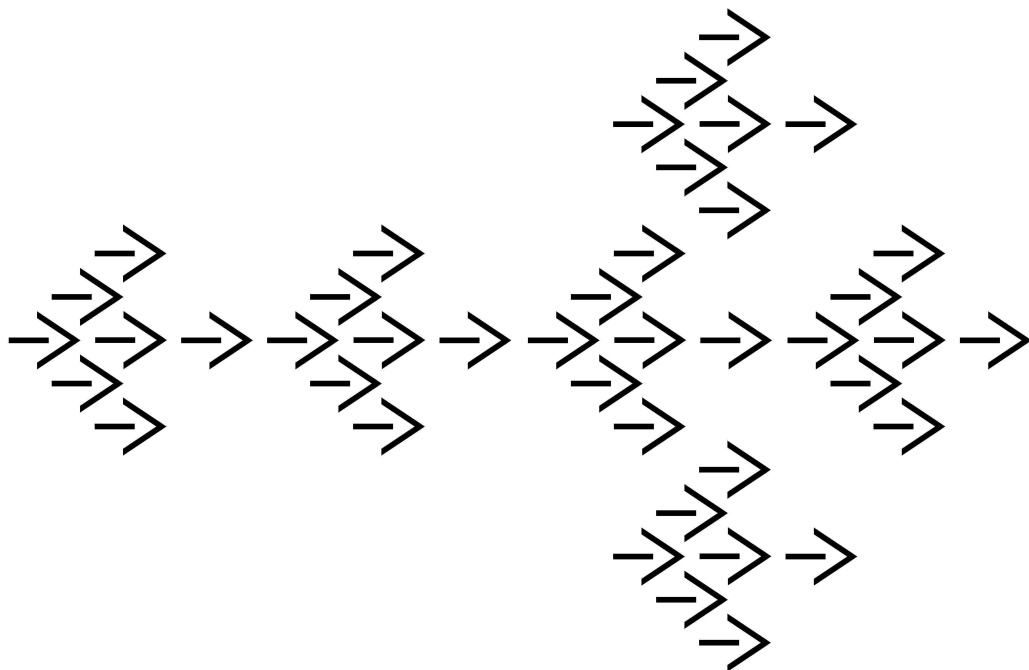


Abbildung 1: Exemplarische Darstellung eines Pfeils, der den Versuchspersonen während der Durchführung der VAC-Aufgabe präsentiert wurde.

2.3.3 Methodik der EEG-Ableitung

Die Ableitung des Elektroenzephalogramms erfolgte in einem dafür vorgesehenen Raum der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und

Psychotherapie der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg mit einem 32-Kanalverstärker. Zur Aufzeichnung und Speicherung der Daten auf dem Computer kam die Software Vision Recorder zum Einsatz (Brain Products, München). Die korrekte Position der Elektroden auf der Kopfhaut wurde mit Hilfe des internationalen 10/20-Systems ermittelt (Jasper, 1958). Die Elektroden befanden sich während der Aufzeichnung der Daten 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. Um eventuelle Artefakte aufgrund von Augenbewegungen auszuschließen bzw. bei der Auswertung der Daten eine Augenartefaktkorrektur durchführen zu können, wurden zusätzlich eine Elektrode im Bereich des linken und zwei im Bereich des rechten Auges angebracht (horizontales und vertikales EOG).

Die Auswertung der EEG-Rohdaten erfolgte mit dem Computerprogramm Vision Analyzer der Firma Brain Products (München; Version 1.05). Zunächst wurden die Rohdaten mit dem Raw-Data-Inspector untersucht und Epochen mit Kanalausfällen sowie längere Zeiträume, in denen der Patient eine Pause machte oder nicht reagierte, entfernt. Im Anschluss wurden die Daten mit einem Bandpass von 0,1–50 Hz gefiltert und gegen eine Average-Reference referenziert. Daraufhin wurde eine Augenartefaktkorrektur nach dem in der Software implementierten Algorithmus von Gratton und Coles (1989) durchgeführt, sowie eine Segmentierung der Daten in die Bedingungen „Kongruent“, „Groß“, „Mittel“, „Klein“, „hoch-interferent“, mittel-interferent und niedrig-interferent, entsprechend der VAC, vorgenommen (Epochenlänge: 150 ms vor bis 700 ms nach Präsentation des Stimulus). Für die weiteren Analysen wurden 12 der 21 Kopfelektroden ausgewählt, in denen die Maxima entsprechender Zielkomponenten erwartet wurden (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, O1, Oz, O2)

Darauf folgte die Durchführung einer automatischen Artefaktkorrektur. Hierbei wurden Epochen mit Absolutamplituden von $< -70 \mu\text{V}$ oder $> +70 \mu\text{V}$, sowie Spannungsänderungen von mehr als $70 \mu\text{V}$ von einem Abtastpunkt zum nächsten aus der weiteren Analyse entfernt.

Aus den verbliebenen Segmenten wurde nun ein individuelles Mittel erstellt („Average“), an dem anschließend noch Baselineunterschiede korrigiert (verwendete Baseline: 150 ms vor Stimulusbeginn) und die Peaks P2 im Bereich von 150-275 ms, N2 im Bereich von 200-330 ms und P3 im Bereich von 300-500 ms detektiert wurden.

2.3.4 Psychometrische Untersuchungsverfahren

Alle Patienten wurden im Messzeitraum der Studie zu allen vier Messzeitpunkten psychometrisch untersucht. Hierdurch war es gut möglich den gesundheitlichen Zustand des Patienten zu beurteilen, sowie etwaige Veränderungen seines Befindens im Verlauf des Untersuchungszeitraums zu dokumentieren.

1. SKID-I (Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV Achse I)

Beim SKID-I (Wittchen, Zaudig, Fydrich, 1997) wird der Patient in einem nach einem Manual strukturierten Gespräch unter psychopathologischen Gesichtspunkten untersucht. Wenn es der klinische Ablauf und die Leistungsfähigkeit des Patienten zuließen, wurde das SKID-I zum Zeitpunkt t1 einmalig durchgeführt. Das SKID-I dient der Detektierung von affektiven Störungen, psychotischen Störungen, substanzinduzierten Störungen, Anpassungsstörungen, somatoformen Störungen sowie Essstörungen. Zur Diagnosestellung werden hierbei diejenigen Kriterien verwendet, nach denen die Erkrankungen im DSM-IV auf Achse I definiert werden. Das SKID-I ermöglicht hierdurch eine zuverlässige und differenzierte Feststellung der genauen Diagnose.

2. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Die BPRS (Overall & Gorham, 1962) ist ein psychometrisches Verfahren bei dem der Patient auf die typischen Symptome, die bei schizophrenen Erkrankungen auftreten, untersucht wird. Bei der BPRS werden insgesamt 17 Items untersucht, wobei jedes Item auf einer Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (sehr stark vorhanden) bewertet wird. Die Gesamtpunktzahl, die der Patient erreichen kann, liegt zwischen 18 und 126. Die Durchführung der BPRS erfolgte zu den Terminen t1, t2, t3 und t4.

3. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Die PANSS (Kay, Opler, Fiszbein, 1992) ist ein Verfahren, bei dem in einem ca. 45 Minuten andauernden Interview die bei dem Patienten vorhandenen, für schizophrene Erkrankungen typischen Symptome, erfasst und analog zur BPRS auf einer Skala von 1 bis 7 in ihrer Intensität beurteilt werden.

Die PANSS ist gegliedert in Symptome der Positiv-Skala (7 Items), der Negativ-Skala sowie der psychopathologischen Globalskala (16 Items). Hieraus ergibt sich eine erreichbare Gesamtpunktzahl von 30 bis 210 Punkten (jeweils 7 bis 49 Punkte in der Positiv- und Negativ-Skala, sowie 16 bis 112 in der Globalskala). Die PANSS ermöglicht durch ihre klare Struktur und durch ihren großen Umfang eine sehr differenzierte und genaue Beurteilung des Zustandes des Patienten und ist ein gut etabliertes Forschungsinstrument. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse existiert ein Manual, das die Struktur des Interviews vorgibt und alle wichtigen Fragen zu den jeweiligen Symptomgruppen beinhaltet. Die PANSS wurde zu den Terminen t1, t2, t3 und t4 durchgeführt.

4. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Die HDRS (Hamilton, 1960) ist ein 21 Items umfassendes Verfahren, das der quantitativen Erfassung typischer Symptome depressiver Erkrankungen dient. Die Stärke der jeweiligen Symptome wird hierbei jeweils auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (stark vorhanden) beziffert. Die HDRS wurde zu den Terminen t1, t2, t3 und t4 durchgeführt.

5. Berliner Lebensqualitätsprofil (BeLP)

Das Berliner Lebensqualitätsprofil (Pribe, Gruyters, Heinze und Hoffmann, 1995) besteht zum einen aus der Erfassung von demographischen Daten und Informationen, die die genauen Lebensumstände des Patienten betreffen, zum anderen hat der Patient die Möglichkeit, seine Zufriedenheit bezüglich bestimmter Lebensbereiche auszudrücken. Hierunter fallen die Bereiche Finanzen, familiäre Beziehungen, Wohnsituation, physische und psychische Gesundheit, Arbeits- bzw. Ausbildungsplatz, Freizeit und soziale Kontakte. Der Patient hat die Möglichkeit, seinen Grad der Zufriedenheit auf einer Skala von 1 (völlig unzufrieden) bis 7 (völlig zufrieden) anzugeben. Aufgrund der Tatsache, dass nicht jeder abgefragte Lebensbereich auf jeden Patienten zutraf (z. B. Zufriedenheit bezüglich des Verhältnisses zu den Kindern bei Kinderlosigkeit), wurde die Gesamtpunktzahl nicht als einfacher Summenscore berechnet, sondern es wurde der Quotient aus der tatsächlich erreichten Gesamtpunktzahl und der im Einzelfall maximal erreichbaren Gesamtpunktzahl gebildet. So war, wenn alle Fragen auf den Patienten zutrafen und er diese beantwortete, eine Punktzahl von 20-140 Punkten möglich, welche im Anschluss durch den maximal möglichen Gesamtpunktwert (in diesem Fall 140) dividiert wurde. Hieraus resultiert eine proportional zum Quotienten ansteigende subjektive Lebenszufriedenheit.

In der Erhebung des BeLP wurden zwei, im vorliegenden Kontext als besonders wichtig erachtete Items gesondert betrachtet. Hierzu zählten zum einen die Zufriedenheit bezüglich der allgemeinen Lebensumstände, zum anderen die Zufriedenheit die seelische Gesundheit betreffend.

6. GAF Rating Scale

Die GAF Rating Scale ist eine Punkteskala von 1 bis 100, anhand derer der Untersucher die Leistungsfähigkeit des Patienten, bezogen auf die Beeinträchtigung durch die Symptome seiner Erkrankung, einschätzen kann. Die Untersuchung ist ein Bestandteil der SCID. Der Grad der eingeschätzten Leistungsfähigkeit nimmt bis zu der Punktzahl von 100 (keine Beeinträchtigung) kontinuierlich zu. Der GAF Score wurde zu den Terminen t1, t2, t3 und t4 bestimmt.

2.3.5 Neuropsychologische Untersuchungsverfahren

1. Verbal Fluency Test

Beim Verbal Fluency Test wurde dem Patienten die Aufgabe gestellt, innerhalb einer Minute so viele Substantive wie möglich aufzuzählen, wobei zwei Aufgabenstellungen unterschieden wurden: Zum einen kam die Aufgabe „Anfangsbuchstaben“ (A, F, S) zur Anwendung, wobei die Patienten in der vorgegebenen Zeit so viele Substantive mit dem jeweiligen Anfangsbuchstaben nennen mussten, wie sie kennen. Zum anderen mussten sie die Aufgabe „Überbegriffe“ (Blumen, Früchte, Tiere) bearbeiten, bei der der Patient zu jedem Überbegriff in der vorgegebenen Zeit so viele der Gruppe zugehörige Substantive wie möglich nennen musste, z. B. Apfel, Orange, Melone zu der Gruppe „Früchte“.

Es war unzulässig, Eigennamen, geographische Begriffe sowie Namen und Wiederholungen zu nennen. Der VFT wurde zu den Terminen t1 und t4 durchgeführt, wodurch die Leistungsfähigkeit in den beiden Aufgabenarten (phonologische vs. semantische Wortflüssigkeit) in ihrem Verlauf gut beurteilbar war. Es wird davon ausgegangen, dass während des VFT bei dem untersuchten Patienten das Broca-Areal und andere präfrontale Hirnareale eine erhöhte Aktivität zeigen (Cuenod et al., 1995; Dickens et al., 2001; Gaillard et al., 2000)

2. Stroop Colour Word Test

Beim Stroop-Test (Stroop, 1935) wurden dem Patienten zwei Kontrollaufgaben und eine Interferenzaufgabe vorgelegt. Bei den beiden Kontrollaufgaben war es als erstes die Aufgabe des Patienten, Farbwörter in schwarzem Druck auf weißem Hintergrund vorzulesen, und als zweite Aufgabe musste der Patient bei farbigen Linien die Farbe nennen, in der die Linie gedruckt war. Hierdurch konnte sichergestellt werden, dass die Patienten zum einen dazu in der Lage waren die Begriffe zu lesen, zum anderen dass sie die Farben richtig erkennen konnten. Die eigentliche Testaufgabe bestand darin, bei Farbwörtern die Farbe zu nennen, in der sie gedruckt waren, wobei die Farbe des Drucks nicht mit der Farbbezeichnung (Wortbedeutung) übereinstimmte. Während jeder Aufgabe, die der Patient absolvierte, wurde die Zeit, die er benötigte, gemessen und notiert. Machte der Patient beim Bearbeiten der Aufgaben einen Fehler, so wurde er darauf hingewiesen und musste sich korrigieren. Für die Testung wurden drei Parallelversionen des Stroop-Tests verwendet (Bäumler, 1985). Das Bearbeiten der Stroop-Aufgabe soll bei Testpersonen zu einer erhöhten Aktivität präfrontaler Hirngebiete einschließlich des anterioren Cingulums (Barch et al., 2001; Bench et al., 1993; Ruff et al., 2001; Swick et al., 2002) führen. Der Stroop-Test erfolgte zu den Messzeitpunkten t1 und t4.

3. Trail Making Test

Bei dem Trail Making Test (TMT: Reitan, 1992) bestand die Aufgabe der Patienten darin, die Zahlen 1 bis 15, die für ihn scheinbar zufällig auf einem Blatt Papier verteilt waren, in aufsteigender Reihenfolge mit durchgehenden Linien zu verbinden. Danach wurden die Patienten instruiert, die Zahlen 1-8 sowie die Buchstaben A bis G, die, genau wie die Zahlen zuvor, ungeordnet auf einem Blatt Papier abgedruckt waren, in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden, wobei auf jede Zahl ein Buchstabe folgen musste und umgekehrt, z.B. 1-A-2-B-3-C usw.

Die Patienten absolvierten den Trail Making Test zu den Terminen t1 und t4. Während der Patient die Aufgaben bearbeitete, wurde die benötigte Zeit mit einer Stoppuhr gemessen. Vor der jeweiligen Aufgabe hatte der Patient in einem kurzen Probedurchgang, der nach demselben Schema zu bearbeiten war wie die eigentliche Aufgabe, die Gelegenheit, die Aufgabe zu üben. Beim Bearbeiten des TMT kann bei den Versuchspersonen eine erhöhte Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im prämotorischen Kortex sowie im linken medialen frontalen Kortex nachgewiesen werden (Moll et al., 2002).

2.3.6 Weitere Untersuchungsverfahren

Zur Quantifizierung der Extrapyramidal-motorischen Störungen wurde zu den Messzeitpunkten t1, t2, t3 und t4 der Extrapyramidale Symptom Score (EPS) (Simpson et al., 1975) erhoben. Ursprünglich entwickelt, um in der Parkinsondiagnostik angewandt zu werden, ist diese Skala auch geeignet, um die unerwünschten psychomotorischen Wirkungen im Rahmen einer Antipsychotikabehandlung zu quantifizieren.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS (Version 17.0). Der Großteil der Daten wurde dabei über Varianzanalysen mit Messwiederholung (ANOVAs) sowie gepaarte t-Tests (post-hoc) ausgewertet. Zwischensubjektfaktor war stets der Faktor „Medikation“ (Quetiapin vs. Flupentixol), der wichtigste Innersubjektfaktor war der Faktor „Messzeitpunkt“ (t1, t2, t3, t4; bzw. t1 vs. t4). Enthielt ein Testverfahren mehrere Aufgabenbedingungen wurde zusätzlich der Faktor „Bedingung“ in die Analyse aufgenommen. Bei der Auswertung der neurophysiologischen Daten wurde darüber hinaus noch die „Elektrodenposition“ als Innersubjektfaktor berücksichtigt. Hierbei gingen in die Analyse der Amplituden und Latenzen der P2 und der P3 die Mittellinienpositionen Fz, Cz, und Pz in die statistischen Berechnungen ein, während aufgrund von Vorbefunden aus der Literatur sowie visueller Inspektion der gemittelten Potentiale der vorliegenden Untersuchung für die N2 nur die Zielposition Cz in den Analysen berücksichtigt wurde. Im Falle einer Verletzung der Sphärizitätsannahme (Chi-Quadrat-Wert im Mauchly Test mit $p < 0,1$) wurde die Zahl der Freiheitsgrade der F-Statistik entsprechend korrigiert. Hierbei wurde bei einem Huynh-Feldt Epsilon ≥ 0.75 die Huynh-Feldt Korrektur verwendet, bei einem Huynh-Feldt Epsilon < 0.75 die Greenhouse-Geisser Korrektur (Quintana & Maxwell, 1994). Traten signifikante Haupteffekte oder Interaktionen hervor, wurden post-hoc Analysen mit t-Tests für gepaarte oder unabhängige Stichproben oder mit univariaten Varianzanalysen durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Neuropsychologie

3.1.1 Verbal Fluency Test (VFT)¹

(1) VFT – Buchstabenversion

Zur Analyse des VFT mit der Aufgabenstellung „Anfangsbuchstabe“ wurde eine 2×2 ANOVA („Medikation“ \times „Messzeitpunkt“) durchgeführt. Hierbei fanden sich keine signifikanten Haupteffekte „Messzeitpunkt“ ($F_{1, 14} = 2,19$, $p = 0,16$) oder „Medikation“ ($F_{1, 14} = 1,42$, $p = 0,25$), aber ein statistischer Trend für die Interaktion beider Faktoren ($F_{1, 14} = 3,41$, $p = 0,086$). Bei der weiteren Analyse dieser Interaktion zeigte sich, dass – in Übereinstimmung mit der unter 1.5 aufgestellten Hypothese einer Verbesserung kognitiver Leistungen bei Behandlung mit Quetiapin – ein signifikanter Anstieg der Wortnennungen von t1 zu t4 innerhalb dieser Gruppe zu verzeichnen war ($t_7 = 2,97$, $p = 0,021$). Dabei wurden in der QuetiapinGruppe zum Zeitpunkt t4 im Mittel $10,12 \pm 9,66$ Wörter mehr genannt wurden als zum Zeitpunkt t1 (vgl. Abb. 2). In der Flupentixol-Gruppe änderte sich die Zahl der Wortnennungen von der Baselinemessung zum Follow-up nicht signifikant ($t_7 = 0,22$, $p = 0,83$). Weder zu Messzeitpunkt t1 ($t_{14} = 0,29$, $p = 0,78$) noch zu t4 ($t_{15} = 0,95$, $p = 0,36$) unterschieden sich die beiden Medikationsgruppen signifikant voneinander.

¹ Zu t1 fehlen die Daten eines Patienten der SeroquelGruppe

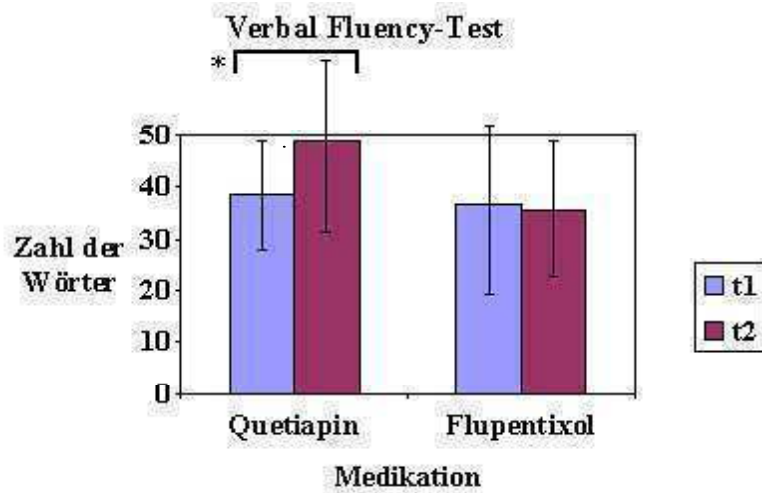


Abbildung 2: Zahl der genannten Wörter in der Buchstabenversion des VFT für beide Medikationsgruppen zum Zeitpunkt der Baseline- (t1) bzw. Follow-up Messung (t4). Signifikante t-Vergleiche wurden markiert (* $p < 0,05$).

(2) VFT – Kategorienversion

Die 2×2 ANOVA zur Auswertung der Aufgabe „Kategorie“ ergab keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen ($F < 0,64$, $p > 0,44$; vgl. Abb. 3).

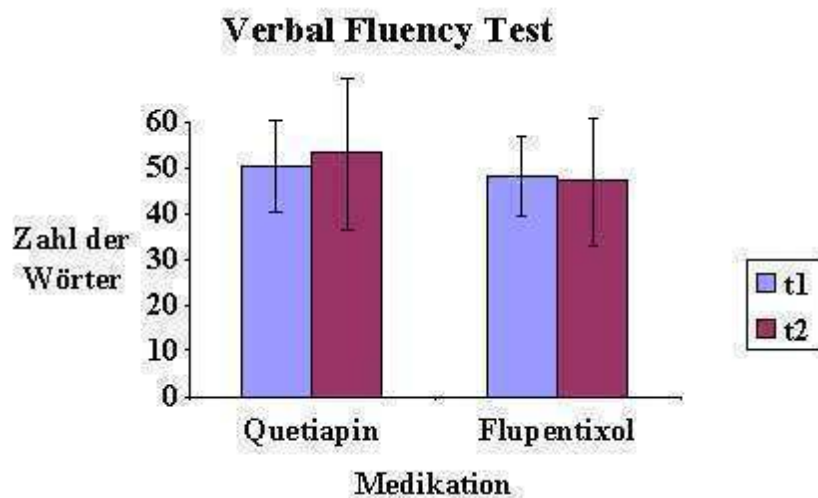


Abbildung 3: Zahl der genannten Wörter in der Kategorienversion des VFT für beide Medikationsgruppen zum Zeitpunkt der Baseline- (t1) bzw. Follow-up Messung (t4).

3.1.2 Stroop Colour Word Test²

Zur Auswertung des Stroop-Tests wurde eine $3 \times 2 \times 2$ („Bedingung“ \times „Messzeitpunkt“ \times „Medikation“) ANOVA verwendet. Hierbei zeigte sich ein signifikanter **Haupteffekt** des Faktors „Zeit“ ($F_{1, 14} = 6,80$, $p < 0,05$), sowie des Faktors „Bedingung“ ($F_{2, 21} = 124,16$, $p < 0,001$). Darüber hinaus fand sich eine signifikante **Interaktion** „Zeit“ \times „Bedingung“ ($F_{1, 17} = 10,58$, $p < 0,01$). Der Haupteffekt „Zeit“ lässt sich durch eine signifikante Abnahme der Bearbeitungszeiten der einzelnen Aufgabenbedingungen von t1 (66,05 s \pm 4,38 s) zu t2 (58,75 s \pm 5,52 s) erklären, der Haupteffekt „Bedingung“ erklärt sich durch einen signifikanten Anstieg der Bearbeitungszeit mit zunehmender Schwierigkeit der Stroop-Bedingungen (Kontrollbedingung „Wörter lesen“ vs. Kontrollbedingung „Farbstriche“: $t_{16} = 7.32$, $p < 0.001$; „Wörter lesen“ vs. „Interferenz“: $t_{16} = 12.12$, $p < 0.001$; „Farbstriche“ vs. „Interferenz“: $t_{16} = 9.39$, $p < 0.001$).

Die signifikante Interaktion „Zeit \times Bedingung“ kommt dadurch zustande, dass – unabhängig von der Medikationsgruppe – eine signifikante Abnahme der Bearbeitungszeit bei der Stroop-Interferenz Bedingung im Verlauf der Behandlung (von t1 zu t4) auftrat ($t_{15} = 3,25$, $p < 0,01$), während keine signifikante Veränderung der Bearbeitungszeit für die beiden Kontrollbedingungen des Stroop-Tests beobachtet werden konnte (Wortbedingung: $t_{15} = 1,46$, $p = 0,17$; Farbbedingung: $t_{15} = 1,11$, $p = 0,28$; vgl. Abb. 4).

² Zu t1 fehlen die Daten eines Patienten der Seroquelgruppe

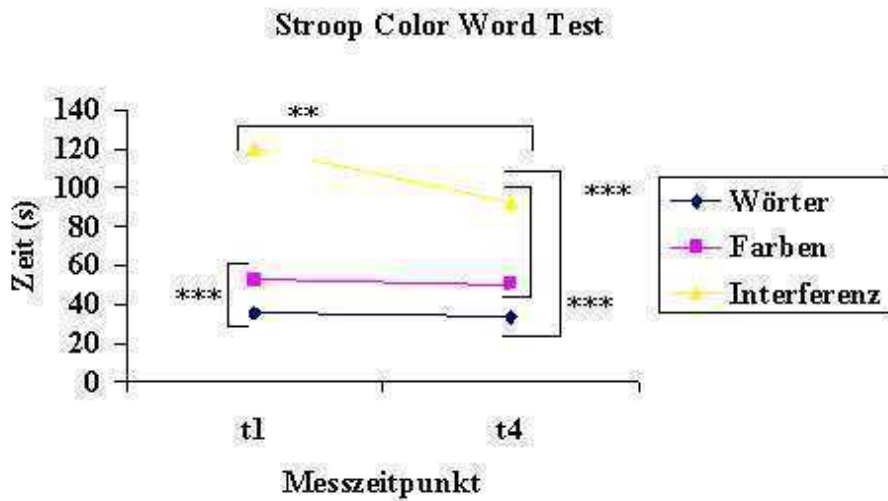


Abbildung 4: Entwicklung der Bearbeitungszeiten der drei Aufgaben des Stroop Color Word Tests im Verlauf des Behandlungszeitraums (t1 = Baseline, t4 = Follow-up Messung).

Signifikante t-Vergleiche wurden markiert (* $p < 0,05$)

Tabelle 2: Deskriptive Statistik Stroop-Test (Bearbeitungszeit in s)

	Quetiapin	Flupentixol
Wörter		
t1	34,75 ± 6,45	36,37 ± 5,63
t4	32,37 ± 5,37	34,50 ± 10,7
Farben		
t1	50,75 ± 10,44	54,62 ± 10,58
t4	45,62 ± 8,19	54,62 ± 19,39
Interferenz		
t1	99,50 ± 22,73	120,37 ± 33,89
t4	81,62 ± 12,83	103,62 ± 32,28

3.1.3 Trail-Making-Test (TMT)

In der für die Bearbeitungszeit des TMT durchgeführten $2 \times 2 \times 2$ ANOVA („Bedingung“ \times „Messzeitpunkt“ \times „Medikation“) zeigte sich ein signifikanter **Haupteffekt** für den Faktor „Zeit“ ($F_{1, 15} = 37,62, p < 0,001$) und für den Faktor „Bedingung“ ($F_{1, 15} = 50,27, p < 0,001$). Zusätzlich war ein statistischer Trend für die Interaktion „Zeit“ \times „Medikationsgruppe“ ($F_{1, 15} = 4,32, p = 0,055$) festzustellen. Der Haupteffekt „Bedingung“ lässt sich dadurch erklären, dass die Patienten für die Aufgabenbedingung A ($15,1 \pm 4,82$ s) signifikant weniger Zeit benötigten als für die Bearbeitung der Aufgabenstellung B ($30,7 \pm 11,19$ s). Der Haupteffekt „Zeit“ geht auf die Tatsache zurück, dass die Patienten, gemittelt über die Aufgabenbedingungen und beide Medikationsgruppen, zum Zeitpunkt t1 ($24,62 \pm 8,6$ s) signifikant mehr Bearbeitungszeit benötigten als zu t4 ($21,21 \pm 7,4$ s). Der statistische Trend für die Interaktion „Zeit“ \times „Medikationsgruppe“ liegt darin begründet, dass die Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, ihre Bearbeitungszeit tendenziell stärker reduzieren konnten ($4,56 \pm 2,71$ s) als jene der Flupentixolgruppe ($2,25 \pm 1,67$ s; $t_{15} = 2,08, p = 0,06$), obwohl innerhalb beider Behandlungsgruppen eine signifikante Abnahme der Bearbeitungszeiten im Verlauf des Behandlungszeitraums beobachtet werden konnte (Seroquel: $t_8 = 5,04, p < 0,01$; Flupentixol: $t_7 = 3,81, p < 0,01$).

Die Analyse des TMT-Quotienten (2×2 ANOVA: „Messzeitpunkt“ \times „Medikation“) ergab keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen (alle F-Werte $< 2.20, p > 0.15$).

Tabelle 3: Deskriptive Statistik TMT (Bearbeitungszeit in s bzw. TMT-Quotient)

	Quetiapin	Flupentixol
TMT A		
t1	$16,78 \pm 4,79$	$16,37 \pm 5,76$
t4	$12,11 \pm 3,89$	$15,25 \pm 4,89$

Fortsetzung Ta b. 3

TMT B		
T1	30,33 ± 12,13	35,00 ± 12,38
T4	25,88 ± 10,31	31,62 ± 9,98
TMT-Quotient		
T1	0,6 ± 0,18	0,5 ± 0,16
T4	0,51 ± 0,19	0,5 ± 0,14

3.2 Psychopathologie

3.2.1 PANSS

Zur Analyse der PANSS wurde eine 2×2 ANOVA („Medikation“ \times „Messzeitpunkt“) durchgeführt. Hierbei zeigte sich für alle Skalen der PANSS (Gesamt-, Negativ-, Positiv-, und Globalskala) lediglich ein signifikanter **Haupteffekt „Zeit“** ($F_{1, 15} = 32,48$, $p < 0,001$; $F_{1, 15} = 8,55$, $p < 0,05$; $F_{1, 15} = 6,32$, $p < 0,05$; $F_{1, 15} = 16,48$, $p < 0,01$). Der Effekt lässt sich dadurch begründen, dass die PANSS-Scores auf jeder der Skalen im zeitlichen Verlauf in der Gesamtgruppe signifikant abnahmen (vgl. Abb. 5 sowie Tab. 4). Signifikante Interaktionen mit dem Faktor „Medikationsgruppe“ fanden sich hingegen nicht.

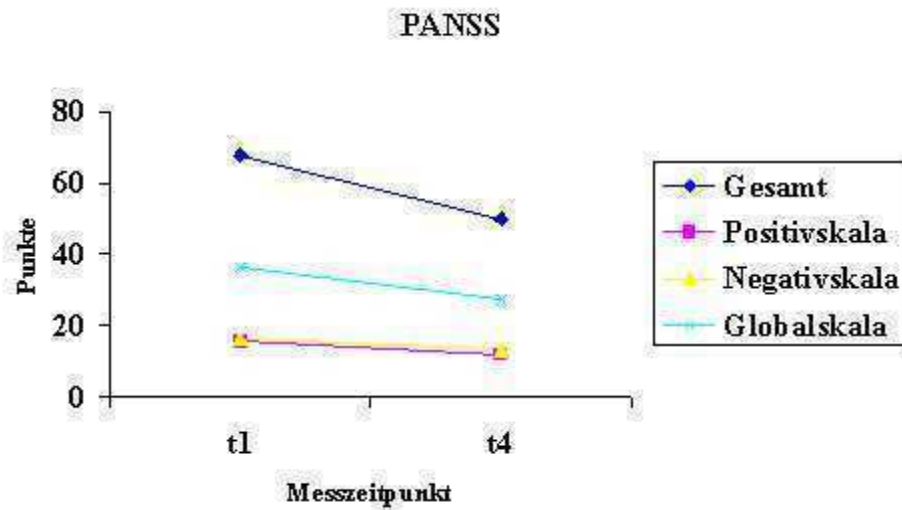


Abbildung 5: Entwicklung der Einzelscores der PANSS im Verlauf des Behandlungszeitraums in beiden Medikationsgruppen (t1 = Baseline, t4 = Follow-up Messung).

Tabelle 4: Deskriptive Statistik PANSS-Scores

	Quetiapin	Flupentixol
PANSS Gesamt		
t1	66,78 ± 14,67	68,75 ± 14,07
t4	50,22 ± 11,57	47,50 ± 12,97
PANSS Positiv-Skala		
t1	14,89 ± 5,69	15,87 ± 6,97
t4	13,22 ± 4,57	10,00 ± 2,07
PANSS Negativ-Skala		
t1	15,56 ± 5,65	17,00 ± 7,87
t4	11,56 ± 3,71	15,00 ± 7,09
PANSS Global-Skala		
t1	36,55 ± 7,86	35,87 ± 7,53
t4	27,67 ± 8,73	26,62 ± 3,81

3.2.2 BPRS

Zur Auswertung der BPRS kam ebenfalls eine 2×2 („Messzeitpunkt \times Medikation“) ANOVA zur Anwendung. Es ergab sich für die BPRS ebenfalls lediglich ein **Haupteffekt „Zeit“** ($F_{1, 15} = 24,43$, $p < 0,001$). In Analogie zu den Befunden der PANSS (s.o.) verringerte sich die Punktzahl, welche die Patienten bei der BPRS erreichten, signifikant im zeitlichen Verlauf unabhängig davon, welches Medikament sie erhielten (vgl. Abb. 6). Weitere signifikante Haupteffekte oder Interaktionen zeigten sich bei der Auswertung der BPRS nicht ($F < 0,4$, $p > 0,55$).

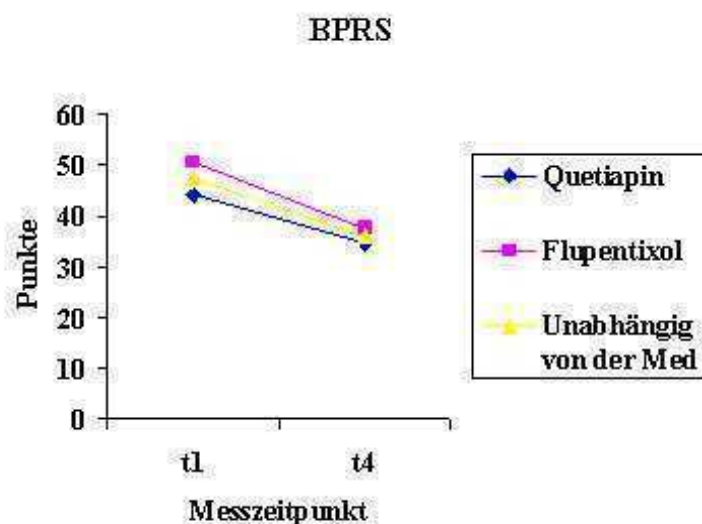


Abbildung 6: Entwicklung der Einzelscores der PANSS im Verlauf des Behandlungszeitraums in beiden Medikationsgruppen sowie der Gesamtgruppe der Patienten (t1 = Baseline, t4 = Follow-up Messung)

3.2.3 HDRS

Zur Analyse der HDRS wurde eine 2×2 („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“) ANOVA durchgeführt. Für die HDRS zeigte sich ebenfalls

ein signifikanter **Haupteffekt „Zeit“** ($F_{1, 15} = 12,75$, $p < 0,01$), da die Punktwerte der HDRS von t1 ($14,13 \pm 6,43$) zu t4 ($8,49 \pm 5,61$) in der Gesamtgruppe signifikant abnahmen. Weitere Haupteffekte oder Interaktionen ließen sich bei der Analyse der HDRS nicht finden ($F < 1,65$, $p > 0,20$).

3.3 Lebensqualität

3.3.1 Quotient des BeLP

Für den Gesamtquotienten des BeLP ergab sich in der 2×2 ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“) ein signifikanter **Haupteffekt „Medikationsgruppe“** ($F_{1, 15} = 6,97$, $p < 0,05$) sowie eine signifikante **Interaktion „Zeit“ \times „Medikationsgruppe“** ($F_{1, 15} = 7,91$, $p < 0,05$). Der Haupteffekt Medikationsgruppe lässt sich dadurch erklären, dass der Quotient der Flupentixolgruppe ($0,76 \pm 0,16$) insgesamt (d.h. gemittelt über beide Messzeitpunkte) signifikant höher war als in der Quetiapingruppe ($0,59 \pm 0,09$). Die Interaktion „Zeit“ \times „Medikationsgruppe“ erklärt sich wie folgt: Nur in der Gruppe, die mit Quetiapin behandelt wurde, stieg der Quotient im Verlauf der Behandlung signifikant an (t1: $0,54 \pm 0,13$; t4: $0,63 \pm 0,18$; $t_8 = 2.50$, $p < 0.05$; vgl. Abb. 7), wohingegen er in der Gruppe der Patienten, die Flupentixol erhielten, sogar leicht abnahm, wenn auch nicht signifikant (t1: $0,77 \pm 0,1$; t4: $0,73 \pm 0,09$; $t_7 = 1.46$, $p = 0.19$). Die beiden Medikationsgruppen unterschieden sich zum Messzeitpunkt t1 signifikant ($t_{15} = 3,88$, $p < 0,01$), mit niedrigeren Werten in der Quetiapingruppe, zum Messzeitpunkt t2 war dieser Gruppenunterschied nicht mehr nachweisbar ($t_{12} = 1,42$, $p = 0,18$).

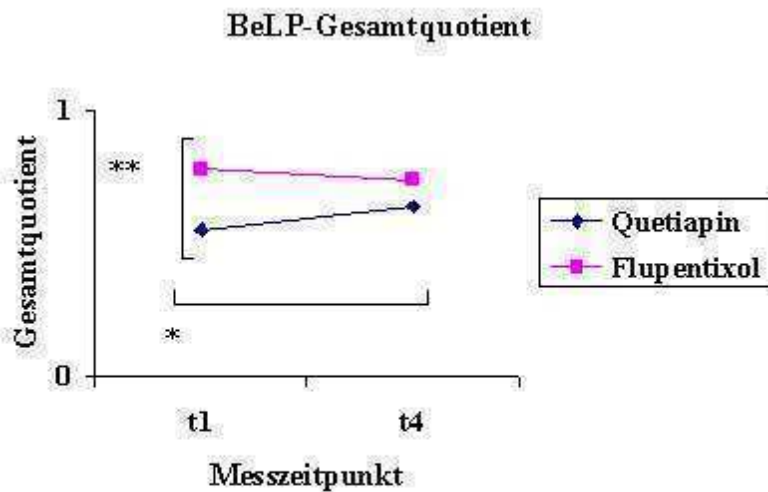


Abbildung 7: Entwicklung des Gesamtquotienten des BeLP im Verlauf des Behandlungszeitraums in beiden Medikationsgruppen (t1 = Baseline, t4 = Follow-up Messung).

Signifikante t-Vergleiche wurden markiert (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$)

3.3.2 BeLP-Skala Item „Seelische Gesundheit“

Wie bei der Analyse des Gesamtquotienten kam auch bei der Untersuchung der Punktzahl des Einzelitems „Seelische Gesundheit“ eine 2×2 ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“) zur Anwendung. Hierbei ergaben sich die signifikanten **Haupteffekte „Medikationsgruppe“** ($F_{1, 15} = 10,51$, $p < 0,01$) und **„Zeit“** ($F_{1, 15} = 26,39$, $p < 0,001$). Zusätzlich ließ sich eine signifikante **Interaktion „Zeit“ \times „Medikationsgruppe“** nachweisen ($F_{1, 15} = 20,24$, $p < 0,001$). Der Haupteffekt „Medikationsgruppe“ ergibt sich daraus, dass die empfundene seelische Gesundheit bei jenen Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden, im Durchschnitt signifikant niedriger war ($3,39 \pm 1,58$) als bei jenen Patienten, die Flupentixol erhielten ($5,33 \pm 0,77$). Der Haupteffekt „Zeit“

lässt sich dadurch erklären, dass die seelische Gesundheit zu t1 ($3,85 \pm 1,92$) insgesamt niedriger bewertet wurde als zu t4 ($4,85 \pm 1,333$). Die Interaktion „Zeit“ \times „Medikationsgruppe“ ergibt sich aus der Tatsache, dass sich die beiden Medikationsgruppen zu dem Messzeitpunkt t1 signifikant unterschieden (mit signifikant höheren Werten in der Flupentixolgruppe; $t_{15} = 4,41$ $p < 0,01$), zum Messzeitpunkt t4 trat dieser Effekt jedoch nicht mehr auf ($t_{10} = 1,79$, $p = 0,11$), da speziell die Patienten, die mit Quetiapin mediziert wurden, eine signifikante Steigerung ihrer subjektiv empfundenen seelischen Gesundheit von t1 zu t4 erreichten ($t_8 = 7,25$, $p < 0,001$; Flupentixolgruppe: $t_7 = 0,42$, $p = 0,69$; vgl. Abb. 8).

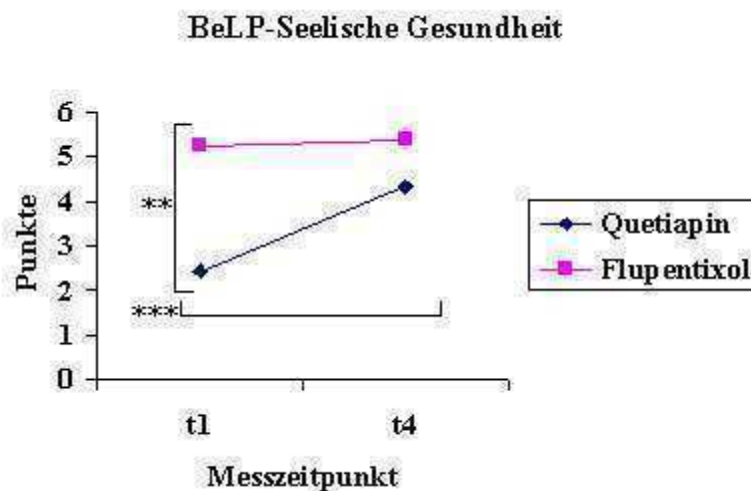


Abbildung 8: Entwicklung der Punktzahl auf der Skala „Seelische Gesundheit“ des BeLP im Verlauf des Behandlungszeitraums in beiden Medikationsgruppen (t1 = Baseline, t4 = Follow-up Messung). Signifikante t-Vergleiche wurden markiert (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

3.3.3 BeLP-Skala Item „Leben insgesamt“

Bei der 2×2 ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“), die für das Item „subjektiv empfundene Lebensqualität insgesamt“ gerechnet wurde, ergab sich lediglich ein signifikanter **Haupteffekt „Medikationsgruppe“** ($F_{1, 15} = 15,56, p < 0,01$), was dadurch bedingt ist, dass die durchschnittliche Zufriedenheit in der Flupentixolgruppe ($5,56 \pm 1,03$) insgesamt größer war als in der Quetiapingruppe ($3,56 \pm 1,05$). Außerdem kam es zu einer tendenziellen Zunahme der Zufriedenheitswerte von t1 ($4,06 \pm 1,34$) zu t4 ($4,65 \pm 1,37$) in der Gesamtgruppe der Patienten (Haupteffekt „Messzeitpunkt“: $F_{1, 15} = 4,04, p = 0,063$). Die Interaktion beider Faktoren wurde nicht signifikant ($F_{1, 15} = 1,27, p = 0,28$).

Tabelle 5: Deskriptive Statistik, BeLP

	Quetiapin	Flupentixol
BeLP Quotient		
t1	$0,55 \pm 0,13$	$0,77 \pm 0,11$
t4	$0,64 \pm 0,19$	$0,74 \pm 0,09$
BeLP „Seelische Gesundheit“		
t1	$2,44 \pm 1,51$	$5,25 \pm 1,04$
t4	$4,33 \pm 1,66$	$5,37 \pm 0,52$
BeLP „Leben insgesamt“		
t1	$3,11 \pm 0,78$	$5,12 \pm 0,99$
t4	$4,00 \pm 1,32$	$5,38 \pm 1,06$

3.4 EPS³

Die 2×2 ANOVA („Messzeitpunkt“ \times Medikationsgruppe“) zu den EPS-Werten ergab einen signifikanten **Haupteffekt „Medikationsgruppe“** ($F_{1,10} = 8,77$, $p < 0,05$), der darauf zurückzuführen war, dass die EPS-Werte der Flupentixolgruppe ($3,30 \pm 3,81$) insgesamt deutlich höher ausfielen als die der Quetiapingruppe ($0,29 \pm 0,45$). Die tendenzielle Interaktion der Faktoren „Messzeitpunkt“ und „Medikation“ wies außerdem darauf hin, dass dieser Gruppenunterschied insbesondere auf den Messzeitpunkt t4 zurückging ($t_5 = 3,35$, $p < 0,05$), während kein signifikanter Gruppenunterschied zum Zeitpunkt der Baselinemessung (t1) nachweisbar war ($t_{12} = 0,10$, $p = 0,92$; vgl. Abb. 9). Der Haupteffekt „Messzeitpunkt“ erreichte keine statistische Signifikanz ($F_{1,10} = 2,39$, $p = 0,15$).

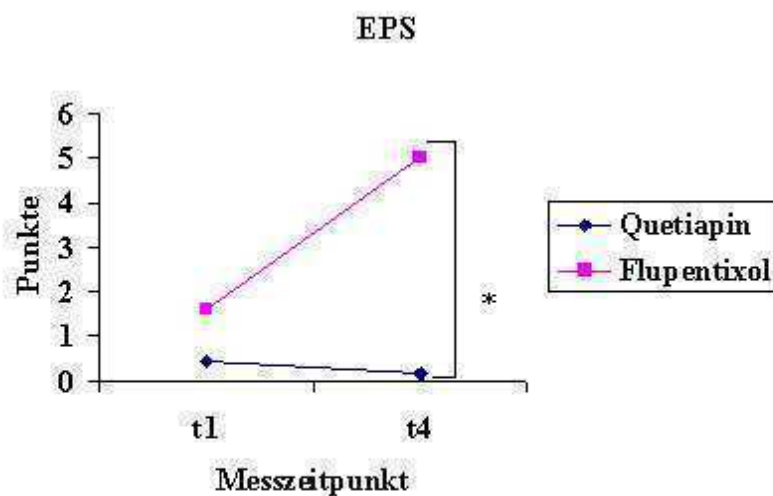


Abbildung 9: Entwicklung der Punktzahl der EPS im Verlauf des Behandlungszeitraums in beiden Medikationsgruppen (t1 = Baseline, t4 = Follow-up Messung). Signifikante t-Vergleiche wurden markiert (* $p < 0,05$)

³ Zu t1 und t4 fehlen jeweils die Daten eines Patienten der Seroquel- und die Daten zweier Patienten der Flupentixolgruppe

3.5 Neurophysiologie

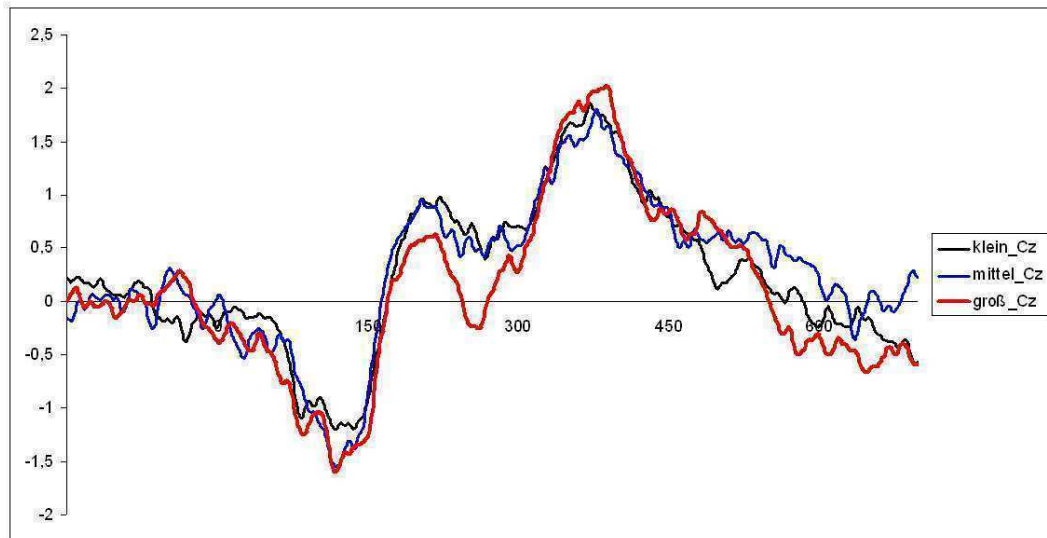


Abbildung 10: Grand Average aller Patienten für die drei Instruktionen „Groß“, „Mittel“ und „Klein“ zum Messzeitpunkt t1 an Elektrodenposition Cz.

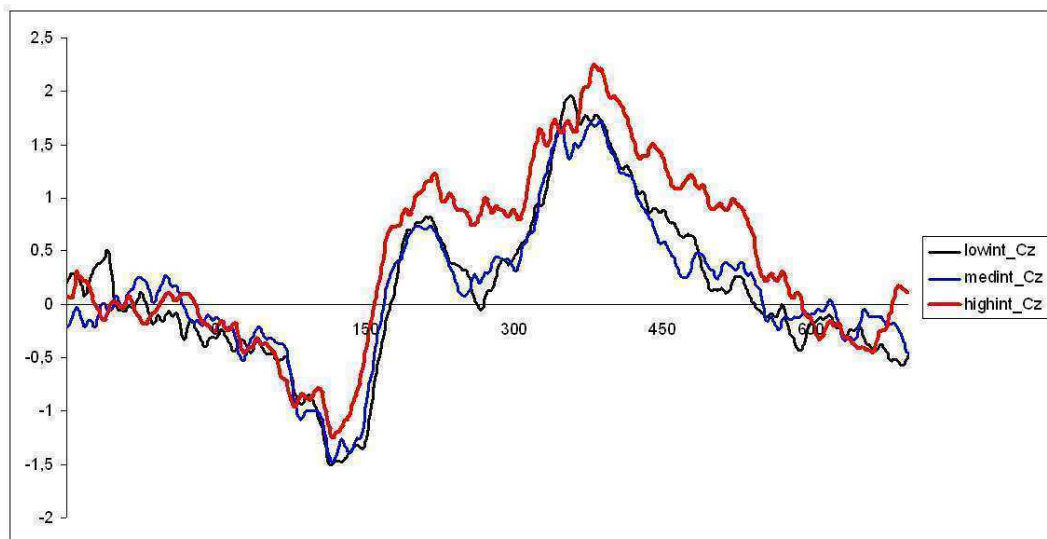


Abbildung 11: Grand Average aller Patienten für die drei Interferenzgrade „Hoch“, „Mittel“ und „Niedrig“ zum Messzeitpunkt t1 an Elektrodenposition Cz.

3.5.1 P2 für Bedingung „kongruent“

Die Untersuchung der Amplituden der P2 wurde für die Bedingung „kongruent“ mit einer $2 \times 2 \times 3$ ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“ \times „Elektrodenposition“) bewerkstelligt. Für die Bedingung „kongruent“ ergab sich eine statistische Tendenz für den **Haupteffekt „Zeit“**, da die gemessenen Amplituden von t1 zu t4 tendenziell anstiegen ($F_{1, 15} = 4,39$, $p = 0,054$). Zusätzlich konnte man eine signifikante **Interaktion „Elektrodenposition“ \times „Medikationsgruppe“** feststellen ($F_{2, 25} = 5,88$, $p < 0,05$). Diese Interaktion ist dadurch zu begründen, dass es innerhalb der Quetiapingruppe, unabhängig vom Messzeitpunkt, signifikante Unterschiede bei der Amplitudenhöhe an verschiedenen Elektrodenpositionen gab (Pz: $0,44 \pm 1,57 \mu\text{V}$; Cz: $2,53 \pm 1,95 \mu\text{V}$; Fz: $3,03 \pm 1,49 \mu\text{V}$; $F_{2, 16} = 9,07$, $p < 0,01$). Dies war in der Flupentixolgruppe nicht der Fall ($F_{2, 14} = 0,52$, $p = 0,61$). Ein post-hoc durchgeführter t-Test ergab außerdem, unabhängig vom Messzeitpunkt, einen **signifikanten Unterschied der Amplitudenhöhe** zwischen den Medikationsgruppen an der Elektrodenposition Fz ($t_{15} = 2,42$, $p < 0,05$) sowie tendenziell unterschiedliche Amplituden an Pz ($t_{15} = -1,90$, $p = 0,077$). Die Amplituden an Fz waren bei den Patienten, die mit Quetiapin mediziert wurden, höher, an Pz waren sie niedriger als in der Flupentixolgruppe (vgl. Tab. 6).

Die Analyse der Latenzzeiten bezüglich der P2 wurde ebenfalls mit einer $2 \times 2 \times 3$ ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“ \times „Elektrodenposition“) durchgeführt. Diese ergab einen signifikanten **Haupteffekt „Medikationsgruppe“** ($F_{1, 15} = 8,41$, $p < 0,05$) und einen statistischen Trend für eine **Interaktion „Zeit“ \times „Medikationsgruppe“** ($F_{1, 15} = 4,43$, $p = 0,053$). Der Haupteffekt liegt darin begründet, dass die Latenzen in der Gruppe der Versuchspersonen, die Quetiapin erhielten ($197,03 \pm 31,03$ ms), signifikant niedriger waren als die Werte der Flupentixolgruppe ($219,18 \pm 27,97$ ms). Zur genaueren Betrachtung der Interaktion wurden post-hoc t-Tests durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die Quetiapingruppe zu t1 signifikant kürzere P2-

Latenzen aufwies ($186,82 \pm 15,03$ ms) als die Patienten der Flupentixolgruppe ($224,88 \pm 15,5$ ms; $t_{15} = 3,62$, $p < 0,01$), während dieser Gruppenunterschied zu t4 nicht mehr vorlag ($t_{15} = 0,57$, $p = 0,58$). Die Interaktion lässt sich also durch den signifikanten Unterschied in der Baselinemessung erklären, der zum Zeitpunkt der Follow-up Messung nicht mehr nachweisbar war.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik P2, kongruente Stimuli

<u>P2-Amplituden</u>			
Quetiapin	Fz	Cz	Pz
t1	$2,40 \pm 1,73 \mu\text{V}$	$2,13 \pm 2,35 \mu\text{V}$	$0,77 \mu\text{V} \pm 1,5 \mu\text{V}$
t4	$3,67 \pm 2,06 \mu\text{V}$	$2,95 \pm 1,84 \mu\text{V}$	$0,13 \mu\text{V} \pm 2,52 \mu\text{V}$
Flupentixol			
t1	$1,10 \pm 1,53 \mu\text{V}$	$1,61 \pm 1,68 \mu\text{V}$	$0,77 \mu\text{V} \pm 1,5 \mu\text{V}$
t4	$1,68 \pm 1,31 \mu\text{V}$	$2,40 \pm 1,42 \mu\text{V}$	$2,44 \mu\text{V} \pm 2,54 \mu\text{V}$
<u>P2-Latenzen</u>			
Quetiapin			
t1	$187,22 \pm 37,54$ ms	$185,89 \pm 19,21$ ms	$187,33$ ms \pm $39,62$ ms
t4	$205,78 \pm 36,35$ ms	$206,22 \pm 27,81$ ms	$209,78$ ms \pm $29,96$ ms
Flupentixol			
t1	$221,88 \pm 33,0$ ms	$223,85 \pm 26,06$ ms	$228,86$ ms \pm $13,28$ ms
t4	$203,88 \pm 37,25$ ms	$220,75 \pm 30,98$ ms	$215,88$ ms \pm $27,25$ ms

3.5.2 P2 für die Aufmerksamkeitsrichtungen „groß“, „mittel“ und „klein“

Die $2 \times 2 \times 3 \times 3$ ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“ \times „Bedingung“ \times „Elektrodenposition“), die für die Untersuchung der P2-Amplituden in den drei Instruktionsbedingungen eingesetzt wurde, ergab eine

signifikante **Interaktion** „Position“ × „Medikationsgruppe“ ($F_{2, 24} = 5,40$, $p < 0,05$; vgl. Tab. 7). Zur weiteren Betrachtung dieser Interaktion wurde zunächst eine neue Variable eingeführt, bei der die Amplitudenwerte über die Faktoren „Bedingung“ und „Zeitpunkt“ gemittelt wurden. Eine anschließende, post-hoc durchgeführte Varianzanalyse ergab zunächst einen signifikanten **Effekt** „Elektrodenposition“ für die Patienten der Quetiapin-Gruppe ($F_{2, 16} = 6,37$, $p < 0,01$). Elektrodenposition Pz wies in dieser Gruppe insgesamt eine signifikant niedrigere Amplitude auf ($0,33 \pm 1,93 \mu\text{V}$) als die Positionen Cz ($2,51 \pm 1,96 \mu\text{V}$; $t_8 = 2,80$, $p < 0,05$) und Fz ($2,94 \pm 1,58 \mu\text{V}$; $t_8 = 2,70$, $p < 0,05$). Die Patienten der Flupentixol-Gruppe zeigten keinen solchen Positionseffekt ($F_{1, 9} = 0,96$; $p = 0,38$; Fz: $1,31 \pm 0,89 \mu\text{V}$, Cz: $2,17 \pm 0,98 \mu\text{V}$, Pz: $2,20 \pm 2,16 \mu\text{V}$). Außerdem zeigte sich im direkten Gruppenvergleich eine **signifikant höhere Amplitude** der P2 an der Elektrodenposition Fz bei denjenigen Patienten, die mit Quetiapin behandelt wurden ($t_{15} = 2,56$, $p < 0,05$), während die Flupentixolgruppe tendenziell höhere Amplituden an Elektrodenposition Pz aufwies ($t_{15} = -1,88$, $p = 0,08$). An Elektrodenposition Cz unterschieden sich die Medikationsgruppen nicht signifikant ($t_{15} = 0,45$, $p = 0,66$).

Die Latenzzeiten wurden ebenfalls mit Hilfe einer $2 \times 2 \times 3 \times 3$ ANOVA („Messzeitpunkt“ × „Medikationsgruppe“ × „Bedingung“ × „Elektrodenposition“) analysiert, und ein signifikanter **Haupteffekt** „Medikationsgruppe“ konnte nachgewiesen werden ($F_{1, 15} = 6,48$, $p < 0,05$). Der Effekt erklärt sich dadurch, dass die Latenzzeiten der mit Quetiapin medizierten Patienten insgesamt signifikant geringer ausfielen als die der Flupentixolgruppe ($198,63 \pm 31,97$ ms vs. $215,1 \pm 32,06$ ms).

Tabelle 7: Deskriptive Statistik P2, Aufmerksamkeitsrichtungen „groß“, „mittel“ und „klein“

<u>P2-Amplituden</u>			
	Fz	Cz	Pz
Quetiapin, "groß"			
t1	2,24 $\mu\text{V} \pm 1,68 \mu\text{V}$	1,72 $\mu\text{V} \pm 2,41 \mu\text{V}$	0,08 $\mu\text{V} \pm 1,39 \mu\text{V}$
t4	3,36 $\mu\text{V} \pm 2,28 \mu\text{V}$	2,82 $\mu\text{V} \pm 2,09 \mu\text{V}$	0,21 $\mu\text{V} \pm 1,39 \mu\text{V}$
Flupentixol, "groß"			
t1	1,46 $\mu\text{V} \pm 1,42 \mu\text{V}$	1,92 $\mu\text{V} \pm 1,26 \mu\text{V}$	1,94 $\mu\text{V} \pm 2,42 \mu\text{V}$
t4	1,43 $\mu\text{V} \pm 0,97 \mu\text{V}$	2,42 $\mu\text{V} \pm 1,28 \mu\text{V}$	2,33 $\mu\text{V} \pm 2,29 \mu\text{V}$
Quetiapin, "mittel"			
t1	2,51 $\mu\text{V} \pm 1,68 \mu\text{V}$	2,21 $\mu\text{V} \pm 2,35 \mu\text{V}$	0,59 $\mu\text{V} \pm 2,03 \mu\text{V}$
t4	3,43 $\mu\text{V} \pm 2,06 \mu\text{V}$	2,91 $\mu\text{V} \pm 2,0 \mu\text{V}$	0,47 $\mu\text{V} \pm 3,56 \mu\text{V}$
Flupentixol, "mittel"			
t1	0,81 $\mu\text{V} \pm 0,66 \mu\text{V}$	1,76 $\mu\text{V} \pm 1,42 \mu\text{V}$	1,92 $\mu\text{V} \pm 2,17 \mu\text{V}$
t4	1,42 $\mu\text{V} \pm 1,03 \mu\text{V}$	2,03 $\mu\text{V} \pm 1,25 \mu\text{V}$	2,58 $\mu\text{V} \pm 2,73 \mu\text{V}$
Quetiapin, "klein"			
t1	2,11 $\mu\text{V} \pm 1,61 \mu\text{V}$	2,95 $\mu\text{V} \pm 2,29 \mu\text{V}$	1,41 $\mu\text{V} \pm 1,63 \mu\text{V}$
t4	4,01 $\mu\text{V} \pm 1,85 \mu\text{V}$	2,44 $\mu\text{V} \pm 1,82 \mu\text{V}$	0,36 $\mu\text{V} \pm 2,28 \mu\text{V}$
Flupentixol, "klein"			
t1	1,16 $\mu\text{V} \pm 1,35 \mu\text{V}$	2,44 $\mu\text{V} \pm 1,18 \mu\text{V}$	1,41 $\mu\text{V} \pm 1,63 \mu\text{V}$
t4	1,63 $\mu\text{V} \pm 1,54 \mu\text{V}$	2,44 $\mu\text{V} \pm 1,0 \mu\text{V}$	2,1 $\mu\text{V} \pm 2,71 \mu\text{V}$
<u>P2-Latenzen</u>			
	Fz	Cz	Pz
Quetiapin, "groß"			
t1	190,11 ms $\pm 19,24$ ms	194,67 ms $\pm 27,98$ ms	194,89 ms $\pm 38,57$ ms
t4	195,67 ms $\pm 28,15$ ms	197,89 ms $\pm 32,46$ ms	205,56 ms $\pm 41,96$ ms
Flupentixol, "groß"			
t1	220,38 ms $\pm 34,85$ ms	216,0 ms $\pm 32,71$ ms	217,75 ms $\pm 33,61$ ms
t4	220,38 ms $\pm 38,38$ ms	215,75 ms $\pm 24,07$ ms	205,56 ms $\pm 41,96$ ms

Fortsetzung Tab. 7

Quetiapin, "mittel"

t1	196,89 ms ± 10,92 ms	193,56 ms ± 27,78 ms	195,33 ms ± 42,21 ms
t4	203,56 ms ± 32,33 ms	201,11 ms ± 30,73 ms	202,22 ms ± 38,33 ms

Flupentixol, "mittel"

t1	204,0 ms ± 37,99 ms	222,75 ms ± 29,06 ms	204,13 ms ± 25,56 ms
t4	206,5 ms ± 32,78 ms	213,75 ms ± 26,33 ms	198,5 ms ± 31,46 ms

Quetiapin, "klein"

t1	195,33 ms ± 42,21 ms	195,89 ms ± 25,67 ms	190,89 ms ± 36,51 ms
t4	202,44 ms ± 33,7 ms	200,0 ms ± 33,61 ms	203,56 ms ± 35,17 ms

Flupentixol, "klein"

t1	218,63 ms ± 41,07 ms	29,13 ms ± 29,33 ms	226,0 ms ± 32,52 ms
t4	208,88 ms ± 39,27 ms	223,0 ms ± 31,26 ms	211,5 ms ± 29,04 ms

3.5.3 P2 für Bedingungen mit hoher, mittlerer und geringer Interferenz

Die für die verschiedenen Interferenzbedingungen durchgeführte $2 \times 2 \times 3 \times 3$ ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“ \times „Bedingung“ \times „Elektrodenposition“) zeigte lediglich eine signifikante **Interaktion „Position“ \times „Medikationsgruppe“** ($F_{2, 24} = 5,18$, $p < 0,05$; vgl. Tab. 8). Analog zur o. g. ANOVA wurden für die weitere post-hoc Analyse neue, über die Faktoren „Bedingung“ und „Messzeitpunkt“ gemittelte Variablen erstellt. Die post-hoc durchgeführte Varianzanalyse ergab einen signifikanten **Effekt „Elektrodenposition“** ($F_{2, 16} = 6,24$, $p < 0,05$) für die Patienten der Quetiapin-Gruppe (Fz: $2,97 \mu\text{V} \pm 1,54 \mu\text{V}$, Cz: $2,49 \mu\text{V} \pm 1,97 \mu\text{V}$, Pz: $0,39 \mu\text{V} \pm 1,97 \mu\text{V}$), wobei die Amplitude an Pz signifikant niedriger war als an den Positionen Cz (t_8

= 2,83, $p < 0,05$) und Fz ($t_8 = 2,62$, $p < 0,05$). Ein zusätzlich berechneter unabhängiger t-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen, es ließen sich lediglich statistische Trends für eine höhere Amplitude an der Elektrode Fz in der Quetiapin- ($t_{15} = 2,06$, $p = 0,057$) und an Pz in der Flupentixol-Gruppe ($t_{15} = -2,02$, $p = 0,062$) feststellen.

Für die Latenzen zeigte eine $2 \times 2 \times 3 \times 3$ ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“ \times „Bedingung“ \times „Elektrodenposition“) wie bei den Aufmerksamkeitsbedingungen „groß“, „mittel“ und „klein“ einen signifikanten **Haupteffekt „Medikationsgruppe“** ($F_{1,15} = 6,55$, $p < 0,05$). Auch hierbei lässt er sich dadurch erklären, dass die durchschnittlichen Latenzen in der Gruppe, die mit Quetiapin behandelt wurde, signifikant niedriger waren als in der Flupentixolgruppe ($198,6 \pm 5,0$ ms vs. $219,34 \pm 3,02$ ms).

Tabelle 8: Deskriptive Statistik P2, hoch-, mittel- und niedrig-interferente Bedingungen

<u>P2-Amplituden</u>				
	Fz	Cz	Pz	
Quetiapin, "hoch"				
t1	2,85 μ V \pm 2,18 μ V	2,48 μ V \pm 2,68 μ V	0,32 μ V \pm 2,42 μ V	
t4	3,95 μ V \pm 2,93 μ V	3,61 μ V \pm 2,17 μ V	0,16 μ V \pm 3,83 μ V	
Flupentixol, "hoch"				
t1	1,67 μ V \pm 1,52 μ V	2,52 μ V \pm 1,46 μ V	2,74 μ V \pm 2,47 μ V	
t4	1,81 μ V \pm 1,35 μ V	2,86 μ V \pm 1,17 μ V	2,31 μ V \pm 2,4 μ V	
Quetiapin, "mittel"				
t1	2,19 μ V \pm 1,53 μ V	2,1 μ V \pm 2,09 μ V	0,79 μ V \pm 1,83 μ V	
t4	3,37 μ V \pm 1,63 μ V	2,35 μ V \pm 1,77 μ V	0,34 μ V \pm 2,26 μ V	
Flupentixol, "mittel"				
t1	1,72 μ V \pm 1,48 μ V	1,85 μ V \pm 1,28 μ V	2,3 μ V \pm 2,4 μ V	
t4	1,47 μ V \pm 1,04 μ V	2,19 μ V \pm 1,2 μ V	2,35 μ V \pm 2,75 μ V	

Fortsetzung Tab. 8**Quetiapin, "niedrig"**

t1	2,01 μ V \pm 1,33 μ V	2,21 μ V \pm 2,35 μ V	0,91 μ V \pm 2,20 μ V
t4	3,45 μ V \pm 2,09 μ V	2,18 μ V \pm 2,05 μ V	0,19 μ V \pm 1,45 μ V

Flupentixol, "niedrig"

t1	1,6 μ V \pm 1,5 μ V	2,25 μ V \pm 1,33 μ V	0,91 μ V \pm 2,2 μ V
t4	1,57 μ V \pm 1,15 μ V	2,19 μ V \pm 1,16 μ V	2,35 μ V \pm 2,75 μ V

P2-Latenzen

	Fz	Cz	Pz
Quetiapin, "hoch"			
t1	192,78 ms \pm 28,54 ms	195,0 ms \pm 32,25 ms	194,89 ms \pm 40,66 ms
t4	199,56 ms \pm 33,93 ms	210,22 ms \pm 35,71 ms	198,78 ms \pm 44,72 ms
Flupentixol, "hoch"			
t1	217,75 ms \pm 41,97 ms	230,63 ms \pm 32,08 ms	216,5 ms \pm 34,62 ms
t4	210,38 ms \pm 37,74 ms	215,5 ms \pm 33,1 ms	216,38 ms \pm 36,63 ms
Quetiapin, "mittel"			
t1	195,89 ms \pm 24,22 ms	199,0 ms \pm 26,02 ms	183,78 ms \pm 38,57 ms
t4	202,78 ms \pm 31,23 ms	201,67 ms \pm 22,7 ms	216,33 ms \pm 37,34 ms
Flupentixol, "mittel"			
t1	207,38 ms \pm 51,12 ms	223,75 ms \pm 31,13 ms	234,88 ms \pm 41,81 ms
t4	210,25 ms \pm 39,55 ms	217,25 ms \pm 25,27 ms	215,88 ms \pm 24,15 ms
Quetiapin, "niedrig"			
t1	190,33 ms \pm 17,75	206,78 ms \pm 31,27 ms	183,67 ms \pm 33,8 ms
t4	208,33 ms \pm 31,27	221,13 ms \pm 31,23 ms	199,44 ms \pm 40,14 ms
Flupentixol, "niedrig"			
t1	231,37 ms \pm 36,54 ms	222,88 ms \pm 33,67 ms	216,25 ms \pm 30,31 ms
t4	222,88 ms \pm 45,45 ms	221,13 ms \pm 31,23 ms	217,13 ms \pm 25,33 ms

3.5.4 N2 für die Bedingung „kongruent“

Die Amplitude der N2 ging als Peak-zu-Tal Amplitude in die statistischen Analysen ein (Relativierung der N2-Amplitude an der vorhergehenden Positivierung, d.h. der P2). Eine 2×2 ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“) für die so ermittelte N2-Amplitude nach kongruenten Reizen ergab keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen ($F < 1,1$, $p > 0,3$; vgl. Tab. 9).

Die N2-Latenzzeiten wurden ebenfalls mittels einer 2×2 ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“) analysiert, es konnten aber wiederum weder signifikante Haupteffekte noch eine Interaktion der beiden Faktoren nachgewiesen werden ($F < 0,47$, $p > 0,50$).

Tabelle 9: Deskriptive Statistik N2, kongruente Stimuli

<u>N2-Amplituden</u>		Cz
	t1	t4
Quetiapin	-3,36 μ V \pm 1,59 μ V	-3,31 μ V \pm 2,57 μ V
Flupentixol	-2,64 μ V \pm 1,57 μ V	-2,49 μ V \pm 0,46 μ V
 <u>N2-Latenzen</u>		
Quetiapin	262,33 ms \pm 34,68 ms	268,89 ms \pm 27,54 ms
Flupentixol	275,88 ms \pm 36,13 ms	269,00 ms \pm 19,93 ms

3.5.5 N2 für die Aufmerksamkeitsrichtungen „groß“, „mittel“ und „klein“

Die zur Analyse der N2-Amplitude in Abhängigkeit von der Aufmerksamkeitsrichtung durchgeführte $3 \times 2 \times 2$ ANOVA („Bedingung“ \times „Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“) ergab ebenfalls keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen ($F < 1,90$, $p > 0,18$; vgl. Tab. 10).

Gleiches galt auch für die Untersuchung der Latenzzeiten, für die durch eine $3 \times 2 \times 2$ ANOVA („Bedingung“ \times „Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“) ebenfalls keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen nachgewiesen werden konnten ($F < 2,10$, $p > 0,14$).

Tabelle 10: Deskriptive Statistik N2, Aufmerksamkeitsrichtungen „groß“, „mittel“ und „klein“

<u>N2-Amplituden</u>	Cz	
	t1	t4
Quetiapin, "groß"	-3,28 $\mu\text{V} \pm 1,76 \mu\text{V}$	-3,52 $\mu\text{V} \pm 2,13 \mu\text{V}$
Quetiapin, "mittel"	-3,22 $\mu\text{V} \pm 1,34 \mu\text{V}$	-3,18 $\mu\text{V} \pm 2,05 \mu\text{V}$
Quetiapin, "klein"	-3,51 $\mu\text{V} \pm 1,41 \mu\text{V}$	-3,5 $\mu\text{V} \pm 2,43 \mu\text{V}$
Flupentixol, „groß“	-2,38 $\mu\text{V} \pm 1,71 \mu\text{V}$	-2,4 $\mu\text{V} \pm 0,82 \mu\text{V}$
Flupentixol, "mittel"	-2,68 $\mu\text{V} \pm 1,21 \mu\text{V}$	-2,23 $\mu\text{V} \pm 1,13 \mu\text{V}$
Flupentixol, "klein"	-2,51 $\mu\text{V} \pm 1,97 \mu\text{V}$	-2,42 $\mu\text{V} \pm 0,56 \mu\text{V}$
<u>N2-Latenzen</u>	Cz	
Quetiapin, "groß"	261,44 ms $\pm 35,37$ ms	258,22 ms $\pm 27,82$ ms
Quetiapin, "mittel"	259,89 ms $\pm 32,36$ ms	262,56 ms $\pm 29,86$ ms
Quetiapin, "klein"	285,67 ms $\pm 27,48$ ms	271,11 ms $\pm 30,78$ ms
Flupentixol, "groß"	271,13 ms $\pm 28,52$ ms	275,63 ms $\pm 24,85$ ms
Flupentixol, "mittel"	278,63 ms $\pm 29,18$ ms	287,76 ms $\pm 17,77$ ms
Flupentixol, "klein"	277,13 ms $\pm 27,51$ ms	281,25 ms $\pm 16,82$ ms

3.5.6 N2 für Bedingungen mit hoher, mittlerer und geringer Interferenz

Zur Analyse der N2-Amplitude nach hoch-, mittel- und gering-interferenten Stimuli wurde eine $3 \times 2 \times 2$ ANOVA („Bedingung“ \times „Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“) berechnet. Auch hierbei konnte weder ein signifikanter Haupteffekt noch eine signifikante Interaktion nachgewiesen werden ($F < 2,5$, $p > 0,1$; vgl. Tab. 11). Es zeigte sich lediglich ein statistischer Trend für eine Interaktion „Zeit“ \times „Bedingung“ ($F_{2, 30} = 2,65$, $p = 0,088$), der auf generell kleinere N2-Amplituden für hoch-interferente ($-0,29 \pm 1,83 \mu\text{V}$) im Vergleich zu mittel- ($-1,07 \pm 1,12 \mu\text{V}$; $t_{16} = 2,75$, $p < 0,05$) und niedrig-interferenten Stimuli ($-1,07 \pm 2,07 \mu\text{V}$; $t_{16} = 1,98$, $p < 0,1$) zurückging, ein Effekt, der zum 2. Messzeitpunkt (insbesondere für den Vergleich mit den niedrig-interferenten Reizen) tendenziell noch deutlicher ausgeprägt war (hoch- vs. mittel-interferent: $0,15 \pm 2,62$ vs. $-0,60 \pm 2,26 \mu\text{V}$; $t_{16} = 2,37$, $p < 0,05$; hoch vs. niedrig-interferent: $0,15 \pm 2,62$ vs. $-0,81 \pm 2,35 \mu\text{V}$; $t_{16} = 2,85$, $p < 0,05$).

Die Untersuchung der Latenzen erfolgte ebenfalls mit einer $3 \times 2 \times 2$ ANOVA, in der die gleichen Faktoren berücksichtigt wurden wie bei der Analyse der Amplituden. Es zeigte sich ein statistischer Trend für einen Haupteffekt „Medikationsgruppe“ ($F_{1, 15} = 3,62$, $p = 0,076$), der auf kürzere Latenzen in der Quetiapin- ($263,78 \text{ ms} \pm 29,52 \text{ ms}$) im Vergleich zur Flupentixolgruppe ($282,35 \text{ ms} \pm 26,8 \text{ ms}$) zurückzuführen war.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik N2, hoch-, mittel- und niedrig-interferente Bedingungen

<u>N2-Amplituden</u>	<u>Cz</u>	
	<u>t1</u>	<u>t4</u>
Quetiapin, "hoch"	-3,2 μ V \pm 1,79 μ V	-3,41 μ V \pm 2,56 μ V
Quetiapin, "mittel"	-3,54 μ V \pm 1,56 μ V	-3,41 μ V \pm 2,56 μ V
Quetiapin, "niedrig"	-3,63 μ V \pm 1,26 μ V	-3,68 μ V \pm 2,13 μ V
Flupentixol, "hoch"	-2,33 μ V \pm 1,25 μ V	-2,28 μ V \pm 0,81 μ V
Flupentixol, "mittel"	-2,52 μ V \pm 1,48 μ V	-2,28 μ V \pm 0,81 μ V
Flupentixol, "niedrig"	-2,52 μ V \pm 1,48 μ V	-2,23 μ V \pm 1,79 μ V
<u>N2-Latenzen</u>	<u>Cz</u>	
Quetiapin, "hoch"	269,44 ms \pm 27,18 ms	274,89 ms \pm 22,42 ms
Quetiapin, "mittel"	254 ms \pm 31,55 ms	264,89 ms \pm 22,42 ms
Quetiapin, "niedrig"	264,89 ms \pm 38,18 ms	254,56 ms \pm 29,19 ms
Flupentixol, "hoch"	285,5 ms \pm 28,58 ms	284 ms \pm 23,66 ms
Flupentixol, "mittel"	286,13 ms \pm 36,82 ms	273,88 ms \pm 20,52 ms
Flupentixol, "niedrig"	290,25 ms \pm 28,32 ms	274,38 ms \pm 22,97 ms

3.5.7 P3 für die Bedingung „kongruent“

Die $2 \times 2 \times 3$ ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“ \times „Elektrodenposition“), die zur Untersuchung der Amplituden der P3 nach kongruenten Reizen durchgeführt wurde, zeigte einen signifikanten **Haupteffekt „Zeit“** ($F_{1, 15} = 6,59$, $p < 0,05$), der auf signifikant niedrigere Amplituden zum Messzeitpunkt t1 ($2,06 \pm 2,17 \mu$ V) im Vergleich zu Messzeitpunkt t4 ($2,91 \pm 2,26 \mu$ V) zurückzuführen war. Es zeigten sich keine weiteren signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen ($F < 3,1$, $p > 0,07$; vgl. Tab. 12).

Die Latenzen wurden ebenfalls mit einer $2 \times 2 \times 3$ ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“ \times „Elektrodenposition“) analysiert. Es traten jedoch keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen auf ($F < 1,76$, $p > 0,19$).

Tabelle 12: Deskriptive Statistik P3, kongruente Stimuli

<u>P3-Amplituden</u>			
	Fz	Cz	Pz
Quetiapin			
t1	2,36 μ V \pm 2,15 μ V	2,54 μ V \pm 2,31 μ V	0,96 μ V \pm 2,03 μ V
t4	3,0 μ V \pm 1,7 μ V	4,41 μ V \pm 2,85 μ V	2,07 μ V \pm 2,95 μ V
Flupentixol			
t1	1,79 μ V \pm 2,22 μ V	2,62 μ V \pm 1,50 μ V	2,61 μ V \pm 3,26 μ V
t4	1,57 μ V \pm 1,76 μ V	2,99 μ V \pm 0,88 μ V	2,91 μ V \pm 2,31 μ V
<u>P3-Latenzen</u>			
	Fz	Cz	Pz
Quetiapin			
t1	369,56 ms \pm 51,24 ms	368,89 ms \pm 21,20 ms	374,33 ms \pm 48,78 ms
t4	401,10 ms \pm 59,93 ms	384,00 ms \pm 41,90 ms	379,56 ms \pm 30,77 ms
Flupentixol			
t1	370,75 ms \pm 35,18 ms	370,25 ms \pm 36,44 ms	374,33 ms \pm 48,78 ms
t4	382,00 ms \pm 49,03 ms	327,13 ms \pm 37,48 ms	370,13 ms \pm 34,50 ms

3.5.8 P3 für die Aufmerksamkeitsrichtungen „groß“, „mittel“ und „klein“

Es wurde eine $2 \times 2 \times 3 \times 3$ ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“ \times „Bedingung“ \times „Elektrodenposition“) durchgeführt, wobei sich ein signifikanter

Haupteffekt „Elektrodenposition“ zeigte ($F_{2, 26} = 3,83$, $p < 0,05$), der auf signifikant höhere Amplituden an Elektrodenposition Cz ($3,10 \pm 2,15 \mu\text{V}$) im Vergleich zu den anderen beiden Elektrodenpositionen (Fz: $2,23 \pm 1,91 \mu\text{V}$, Pz: $1,81 \pm 2,57 \mu\text{V}$) zurückgeführt werden konnte ($t_{16} = 2,26$ bzw. $2,94$, $p < 0,05$). Zusätzlich konnten statistische Trends für den **Haupteffekt „Zeit“** ($F_{1, 15} = 4,18$, $p = 0,059$) sowie für die **Interaktion „Elektrodenposition“** \times **„Medikationsgruppe“** ($F_{2, 26} = 2,80$, $p = 0,085$) nachgewiesen werden (vgl. Tab. 13). Der tendenzielle Zeiteffekt liegt in der Tatsache begründet, dass die Amplituden zu t1 insgesamt geringer ausfielen ($2,07 \pm 2,08 \mu\text{V}$) als zum Messzeitpunkt t4 ($2,7 \pm 2,32 \mu\text{V}$). Um den Trend für die Interaktion zu erklären wurden post-hoc Varianzanalysen durchgeführt, wobei zuvor wiederum die Amplitude der P3 über Messzeitpunkte und Bedingungen gemittelt wurde (vgl. Vorgehen bei der Analyse der P2-Amplitude, 3.1.3). Die Varianzanalysen zeigten einen signifikanten Effekt „Elektrodenposition“ in der Quetiapingruppe ($F_{2, 16} = 5,43$, $p < 0,05$), wobei hier die P3-Amplitude an Elektrodenposition Cz ($3,49 \pm 2,16 \mu\text{V}$) deutlich höher war als an den anderen Elektrodenpositionen (Fz: $2,73 \pm 1,29 \mu\text{V}$; $t_8 = 1,26$, $p = 0,24$; Pz $1,27 \pm 2,03 \mu\text{V}$; $t_8 = 3,41$, $p < 0,01$). Ein solcher Effekt war in der Flupentixolgruppe nicht zu beobachten ($F_{1, 8} = 1,13$, $p = 0,33$), wodurch sich die Interaktion der Faktoren „Medikationsgruppe“ und „Elektrodenposition“ begründen lässt.

Die gleiche ANOVA fand auch bei der Untersuchung der Latenzen Anwendung und ergab einen signifikanten **Haupteffekt „Elektrodenposition“** ($F_{2, 27} = 4,41$, $p < 0,05$), der auf die Beobachtung zurückzuführen war, dass an Pz die Latenz der P3 länger war ($400,34 \pm 48,69 \text{ ms}$) als an Fz ($378,75 \pm 51,36 \text{ ms}$; $p < 0,1$) und Cz ($377,53 \pm 54,79 \text{ ms}$; $p < 0,01$). Darüber hinaus zeigte sich noch ein statistischer Trend für die **Interaktion „Zeit“** \times **„Elektrodenposition“** ($F_{2, 30} = 3,21$, $p = 0,055$). Zur weiteren Untersuchung dieses Trends wurden post-hoc Varianzanalysen durchgeführt, wobei die über den Faktor „Bedingung“ gemittelten P3-Latenzen in diese Berechnungen eingingen. Hieraus ergab sich für den Zeitpunkt t1 ein signifikanter Effekt für den Faktor „Elektrodenposition“ ($F_{2,$

$t_6 = 10,19$, $p < 0,01$), wobei die Latenz an Position Pz ($409,82 \pm 27,58$ ms) signifikant länger war als an Fz ($371,03 \pm 45,3$ ms; $p < 0,01$) und Cz ($374,90 \pm 34,4$ ms; $p < 0,001$). Ein solcher Positionseffekt ließ sich für den Messzeitpunkt t_2 nicht nachweisen ($F_{2,32} = 0,29$, $p = 0,75$).

Tabelle 13: Deskriptive Statistik P3, Aufmerksamkeitsrichtungen „groß“, „mittel“, und „klein“

<u>P3-Amplituden</u>				
	Fz	Cz	Pz	
Quetiapin, "groß"				
t1	2,7 $\mu\text{V} \pm 2,08 \mu\text{V}$	2,71 $\mu\text{V} \pm 2,74 \mu\text{V}$	0,57 $\mu\text{V} \pm 2,26 \mu\text{V}$	
t4	2,98 $\mu\text{V} \pm 1,75 \mu\text{V}$	4,44 $\mu\text{V} \pm 2,89 \mu\text{V}$	1,84 $\mu\text{V} \pm 3,1 \mu\text{V}$	
Flupentixol, "groß"				
t1	1,88 $\mu\text{V} \pm 1,38 \mu\text{V}$	2,71 $\mu\text{V} \pm 1,57 \mu\text{V}$	2,34 $\mu\text{V} \pm 2,92 \mu\text{V}$	
t4	1,51 $\mu\text{V} \pm 2,24 \mu\text{V}$	3,12 $\mu\text{V} \pm 1,25 \mu\text{V}$	3,19 $\mu\text{V} \pm 2,11 \mu\text{V}$	
Quetiapin, "mittel"				
t1	2,08 $\mu\text{V} \pm 1,56 \mu\text{V}$	2,73 $\mu\text{V} \pm 2,08 \mu\text{V}$	0,64 $\mu\text{V} \pm 2,49 \mu\text{V}$	
t4	2,71 $\mu\text{V} \pm 1,87 \mu\text{V}$	4,3 $\mu\text{V} \pm 2,38 \mu\text{V}$	2,32 $\mu\text{V} \pm 3,61 \mu\text{V}$	
Flupentixol, "mittel"				
t1	1,86 $\mu\text{V} \pm 2,36 \mu\text{V}$	2,56 $\mu\text{V} \pm 2,06 \mu\text{V}$	2,06 $\mu\text{V} \pm 1,95 \mu\text{V}$	
t4	2,18 $\mu\text{V} \pm 1,49 \mu\text{V}$	2,77 $\mu\text{V} \pm 0,83 \mu\text{V}$	2,53 $\mu\text{V} \pm 2,23 \mu\text{V}$	
Quetiapin, "klein"				
t1	2,69 $\mu\text{V} \pm 1,73 \mu\text{V}$	3,09 $\mu\text{V} \pm 2,48 \mu\text{V}$	1,09 $\mu\text{V} \pm 2,3 \mu\text{V}$	
t4	3,24 $\mu\text{V} \pm 1,73 \mu\text{V}$	3,64 $\mu\text{V} \pm 3,22 \mu\text{V}$	1,17 $\mu\text{V} \pm 3,3 \mu\text{V}$	
Flupentixol, "klein"				
t1	1,39 $\mu\text{V} \pm 2,14 \mu\text{V}$	2,34 $\mu\text{V} \pm 1,34 \mu\text{V}$	1,76 $\mu\text{V} \pm 1,55 \mu\text{V}$	
t4	1,61 $\mu\text{V} \pm 2,19 \mu\text{V}$	2,82 $\mu\text{V} \pm 0,86 \mu\text{V}$	2,14 $\mu\text{V} \pm 2,49 \mu\text{V}$	

Fortsetzung Tabelle 13

P3-Latenzen

	Fz	Cz	Pz
Quetiapin, "groß"			
t1	393,33 ms ± 65,07 ms	359,11 ms ± 54,08 ms	401,33 ms ± 52,07 ms
t4	370,11 ms ± 23,98 ms	388,78 ms ± 49,04 ms	397,44 ms ± 35,59 ms
Flupentixol, "groß"			
t1	383,13 ms ± 45,34 ms	374,63 ms ± 44,71 ms	404,13 ms ± 49,35 ms
t4	389,13 ms ± 53,86 ms	379,63 ms ± 45,81 ms	395,75 ms ± 50,64 ms
Quetiapin, "mittel"			
t1	364,67 ms ± 72,73 ms	395,89 ms ± 57,28 ms	407,22 ms ± 43,05 ms
t4	408,44 ms ± 55,05 ms	383,22 ms ± 26,82 ms	380,22 ms ± 37,62 ms
Flupentixol, "mittel"			
t1	354,25 ms ± 23,92 ms	355,38 ms ± 23,41 ms	430,5 ms ± 62,03 ms
t4	384,25 ms ± 48,6 ms	386,75 ms ± 55,28 ms	399,63 ms ± 65,98 ms
Quetiapin, "klein"			
t1	372,78 ms ± 71,04 ms	398,56 ms ± 37,61 ms	405,11 ms ± 16,67 ms
t4	382,33 ms ± 51,57 ms	380,56 ms ± 34,59 ms	388,44 ms ± 30,54 ms
Flupentixol, "klein"			
t1	355,88 ms ± 28,95 ms	362,25 ms ± 62,06 ms	412,63 ms ± 57,22 ms
t4	386,75 ms ± 55,28 ms	370,63 ms ± 44,79 ms	381,63 ms ± 66,02 ms

3.5.9 P3 für Bedingungen mit hoher, mittlerer und geringer Interferenz

Auch für die P3-Amplituden der drei Interferenzbedingungen wurde eine $2 \times 2 \times 3 \times 3$ ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“ \times „Bedingung“ \times „Elektrodenposition“) durchgeführt. Als Ergebnis zeigte sich ein signifikanter **Haupteffekt „Elektrodenposition“** ($F_{2, 26} = 4,08$, $p < 0,05$), da an

Elektrodenposition Cz ($3,27 \pm 2,17 \mu\text{V}$) die gemessene Amplitude signifikant höher war als an den Elektrodenpositionen Fz ($2,31 \pm 1,89 \mu\text{V}$; $p < 0,05$) und Pz ($1,87 \pm 2,69 \mu\text{V}$; $p < 0,01$). Weitere signifikante Haupteffekte oder Interaktionen ließen sich nicht feststellen (vgl. Tab. 14).

Zur Auswertung der Latenzen bei den drei Interferenzbedingungen wurde ebenfalls eine $2 \times 2 \times 3 \times 3$ ANOVA („Messzeitpunkt“ \times „Medikationsgruppe“ \times „Bedingung“ \times „Elektrodenposition“) eingesetzt. Hierbei zeigten sich jedoch weder signifikante Haupteffekte noch signifikante Interaktionen ($F < 1,76$, $p > 0,19$).

Tabelle 14: Deskriptive Statistik P3, hoch-, mittel- und niedrig-interferente Stimuli

<u>P3-Amplituden</u>			
	Fz	Cz	Pz
Quetiapin, "hoch"			
t1	2,42 $\mu\text{V} \pm 1,39 \mu\text{V}$	3,28 $\mu\text{V} \pm 2,66 \mu\text{V}$	1 $\mu\text{V} \pm 3,1 \mu\text{V}$
t4	2,86 $\mu\text{V} \pm 3,18 \mu\text{V}$	4,76 $\mu\text{V} \pm 3,29 \mu\text{V}$	2,1 $\mu\text{V} \pm 5,32 \mu\text{V}$
Flupentixol, "hoch"			
t1	2,18 $\mu\text{V} \pm 1,63 \mu\text{V}$	3,41 $\mu\text{V} \pm 2,72 \mu\text{V}$	2,52 $\mu\text{V} \pm 2,45 \mu\text{V}$
t4	1,65 $\mu\text{V} \pm 1,69 \mu\text{V}$	2,92 $\mu\text{V} \pm 0,76 \mu\text{V}$	2,68 $\mu\text{V} \pm 1,81 \mu\text{V}$
Quetiapin, "mittel"			
t1	2,59 $\mu\text{V} \pm 1,47 \mu\text{V}$	3,02 $\mu\text{V} \pm 2,27 \mu\text{V}$	1,16 $\mu\text{V} \pm 1,46 \mu\text{V}$
t4	3,15 $\mu\text{V} \pm 1,33 \mu\text{V}$	3,76 $\mu\text{V} \pm 2,72 \mu\text{V}$	1,49 $\mu\text{V} \pm 2,68 \mu\text{V}$
Flupentixol, "mittel"			
t1	1,57 $\mu\text{V} \pm 1,39 \mu\text{V}$	2,12 $\mu\text{V} \pm 1,41 \mu\text{V}$	1,67 $\mu\text{V} \pm 2,14 \mu\text{V}$
t4	1,61 $\mu\text{V} \pm 1,84 \mu\text{V}$	3,12 $\mu\text{V} \pm 1,35 \mu\text{V}$	2,85 $\mu\text{V} \pm 2,67 \mu\text{V}$
Quetiapin, "niedrig"			
t1	2,48 $\mu\text{V} \pm 2,13 \mu\text{V}$	3,12 $\mu\text{V} \pm 2,12 \mu\text{V}$	1,12 $\mu\text{V} \pm 1,92 \mu\text{V}$
t4	3,26 $\mu\text{V} \pm 1,82 \mu\text{V}$	3,82 $\mu\text{V} \pm 2,53 \mu\text{V}$	1,13 $\mu\text{V} \pm 2,54 \mu\text{V}$

Fortsetzung Tabelle 14

Flupentixol, "niedrig"

t1	2,05 μ V \pm 2,44 μ V	2,91 μ V \pm 1,8 μ V	2,0 μ V \pm 2,87 μ V
t4	1,86 μ V \pm 1,84 μ V	3 μ V \pm 0,9 μ V	2,74 μ V \pm 2,4 μ V

P3-Latenzen

	Fz	Cz	Pz
Quetiapin, "hoch"			
t1	389,11 ms \pm 52,66 ms	405,33 ms \pm 48,25 ms	391 ms \pm 16,4 ms
t4	392,67 ms \pm 54,1 ms	398,56 ms \pm 44,55 ms	416,89 ms \pm 47,37 ms
Flupentixol, "hoch"			
t1	379,75 ms \pm 55,99 ms	379,38 ms \pm 37,71 ms	405,88 ms \pm 58,57 ms
t4	408,88 ms \pm 69,48 ms	376,25 ms \pm 47,93 ms	371 ms \pm 37,61 ms
Quetiapin, "mittel"			
t1	384,67 ms \pm 75,83 ms	374,33 ms \pm 53,1 ms	389,78 ms \pm 56,62 ms
t4	392,78 ms \pm 48,86 ms	383,33 ms \pm 27,06 ms	394,78 ms \pm 20,67 ms
Flupentixol, "mittel"			
t1	362 ms \pm 26,05 ms	381,88 ms \pm 55,43 ms	421,38 ms \pm 36,24 ms
t4	372,63 ms \pm 48,88 ms	386,5 ms \pm 49,62 ms	371 ms \pm 37,61 ms
Quetiapin, "niedrig"			
t1	368,11 ms \pm 60,62 ms	378,89 ms \pm 60,52 ms	380,56 ms \pm 74,51 ms
t4	381,33 ms \pm 55,93 ms	417,33 ms \pm 59,8 ms	396,56 ms \pm 51,17 ms
Flupentixol, "niedrig"			
t1	367,25 ms \pm 24,64 ms	391 ms \pm 68,74 ms	416,75 ms \pm 59,89 ms
t4	379 ms \pm 43,73 ms	386 ms \pm 54,34 ms	385 ms \pm 61,75 ms

3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.6.1 Neuropsychologie

Bei Betrachtung der Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen wird vor allem deutlich, dass Verbesserungen der Testergebnisse, die im Verlauf der Studie auftraten, nicht nur durch die unterschiedliche Medikation bedingt waren. Die Hauptfaktoren, die hierbei eine Rolle spielten, waren der Messzeitpunkt (t1 vs. t4), sowie die unterschiedlichen Aufgabenbedingungen, die bei höherem Schwierigkeitsgrad zu verlängerten Bearbeitungszeiten führten. Lediglich beim Trail Making Test sowie beim VFT (Buchstabenversion) konnte ein statistischer Trend für eine Interaktion der Faktoren „Messzeitpunkt“ und „Medikationsgruppe“ festgestellt werden. Für den Trail Making Test zeigten mit Quetiapin medizierte Patienten eine signifikant stärkere Verbesserung im Verlauf der Behandlung als Patienten der Flupentixolgruppe, auch wenn sich die Bearbeitungszeiten innerhalb beider Gruppen nicht signifikant veränderten. Beim VFT (Buchstabenversion) zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Testleistung in der Gruppe der Patienten, die mit Quetiapin mediziert wurden. Die Patienten, die mit Flupentixol behandelt wurden, verbesserten ihr Ergebnis beim VFT hingegen nicht signifikant.

3.6.2 Psychopathologie

Bei der Erhebung der psychopathologischen Befunde zeigte sich, ähnlich wie bei den neuropsychologischen Testungen, vor allem ein Effekt des Faktors Zeit. So verbesserten sich die psychometrischen Werte der PANSS, BPRS und HDRS im Verlauf des Behandlungszeitraums unabhängig davon, welches Medikament die Patienten erhielten.

Die Betrachtung des BeLP zeigte für das Item „seelische Gesundheit“ sowie den Gesamtquotienten eine signifikante Interaktion der Faktoren „Messzeitpunkt“ und

„Medikationsgruppe“, die darauf zurückzuführen ist, dass die subjektive Lebensqualität der Patienten der Quetiapingruppe hier im Verlauf des Beobachtungszeitraums signifikant anstieg, während dies bei den Patienten der Flupentixolgruppe nicht der Fall war. Zudem traten signifikante Baseline-Unterschiede auf, da die Patienten der Flupentixolgruppe zu t1 deutlich höhere BeLP-Werte aufwiesen als die Patienten der Quetiapingruppe. Dieser Baseline-Unterschied war auf den genannten Skalen zum Zeitpunkt der follow-up Messung nicht mehr nachweisbar.

Die EPS waren in der Gruppe der Patienten, die mit Flupentixol behandelt wurden, deutlich stärker ausgeprägt als in der Quetiapingruppe. Während der Grad der EPS in der Quetiapingruppe konstant blieb, verdreifachte sich der EPS-Wert in der Flupentixolgruppe beinahe.

3.6.3 Neurophysiologie

Fasst man die Ergebnisse der P2 zusammen, so fällt auf, dass sich bei allen drei Stimuli eine höhere Amplitude an der Elektrode Fz bei Patienten der Quetiapingruppe zeigte. Dieser Effekt ließ sich in abgeschwächtem Ausmaß auch an Elektrode Pz, allerdings für die Flupentixolgruppe nachweisen. Diese Effekte waren jedoch nicht von den Messzeitpunkten abhängig. Für die P3 ließen sich lediglich vereinzelt unterschiedliche Amplituden an einzelnen Elektrodenpositionen feststellen, ohne einen systematischen Einfluss der Medikation nahe zu legen. Dies war bei den Aufmerksamkeitsrichtungen „groß“, „mittel“ und „klein“ der Fall, für die sich jeweils eine höhere Amplitude an der Elektrodenposition Cz zeigte. Lediglich bei der Bedingung „kongruent“ zeigte sich eine Verbesserung der Amplitude von t1 zu t4, dies jedoch auch unabhängig von der Art der antipsychotischen Medikation.

Die Untersuchung der N2 erbrachte keine signifikanten Ergebnisse.

Die Analyse der Latenzen ergab als überwiegendes Ergebnis, dass die Latenzen bei den Patienten, welche mit Flupentixol mediziert wurden, deutlich länger

waren als in der Quetiapingruppe, allerdings unabhängig von dem Messzeitpunkt. Dies ließ sich bei der P2 und der N2 nachweisen, bei der P3 unterschieden sich die Latenzen dagegen nur an verschiedenen Elektrodenpositionen zu Messzeitpunkt t1.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden initial 36 Patienten, die an einer Krankheit aus dem schizophrenen Formenkreis litten, in die Studie eingeschlossen, von denen 15 Patienten aufgrund von vorzeitiger Entlassung, Medikationswechsel oder artefaktbelasteter EEG-Daten wieder ausgeschlossen werden mussten. Die Zuweisung der Medikation der Patienten erfolgte zum Teil randomisiert, der Verfasser war blind bezüglich der antipsychotischen Medikation. Als antipsychotische Medikation wurde bei den Patienten Quetiapin oder Flupentixol appliziert. Aufgrund der Tatsache, dass die Patienten der Gruppe, die mit Quetiapin mediziert wurde, zur Baselinemessung eine deutlich niedrigere Dosis Cpz erhielten, wurden die vier Patienten von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, welche die niedrigste Dosis Cpz erhielten. Der zuvor vorhandene Baseline-Unterschied konnte hierdurch eliminiert werden. Untersucht wurde der Einfluss von Quetiapin auf neurophysiologische Marker der Frontalhirnfunktion, insbesondere des ACC, sowie auf neuropsychologische Testleistungen, die ebenfalls mit Leistungen des ACC und anderer Frontalhirnstrukturen in Verbindung gebracht werden. Die entsprechenden Messungen erfolgten zu Beginn der antipsychotischen Behandlung sowie nach einem vier Wochen andauernden Intervall, in dem die Studienmedikation kontinuierlich verabreicht wurde. Zusätzlich wurden wöchentlich bei den Patienten psychopathologische Befunde erhoben, was es ermöglichte, den Einfluss von Quetiapin bzw. Flupentixol auch auf den Verlauf der Krankheitssymptomatik zu untersuchen. Im

Folgenden werden die hierbei festgestellten Befunde im Hinblick auf zuvor aufgestellte Hypothesen und die bestehende Literaturlage diskutiert.

4.1 Einfluss von Quetiapin auf neuropsychologische Testleistungen

Unterzieht man die Ergebnisse der neuropsychologischen Testleistungen einer genaueren Betrachtung, so wird deutlich, dass es schwer fällt, sie eindeutig zu bewerten. So zeigte sich bei der Buchstabenversion des VFT sowie bei dem Trail Making Test, dass sich die Ergebnisse der Quetiapingruppe zwischen den beiden Messzeitpunkten signifikant verbesserten bzw. stärker verbesserten als in der Flupentixolgruppe. Diese Ergebnisse stimmen mit der unter 1.5 aufgestellten Hypothese 2 sowie mit zahlreichen Publikationen, die belegen, dass atypische Antipsychotika und speziell Quetiapin einen positiven Einfluss auf kognitive Funktionen besitzen, überein (Harvey & Keefe, 2001; Velligan et al., 2002; Akdede et al., 2004; Riedel et al., 2007; Meltzer & McGurk, 1999; Jones et al., 2004). Beim Stroop-Test hingegen war eine Verbesserung der Testleistung nicht an die Art der antipsychotischen Medikation gekoppelt, sondern erfolgte sowohl in der Quetiapin- als auch in der Flupentixolgruppe im Verlauf der vier Wochen andauernden Studie. Der neutrale bzw. sogar verschlechternde Effekt, den Flupentixol laut einiger Veröffentlichungen auf kognitive Leistungen haben soll, ließ sich lediglich bei der Kategorienversion des VFT nachweisen. Bei dem Trail Making Test sowie dem Stroop-Test wurde ein solcher Effekt nicht festgestellt, wengleich die Verbesserung, die Quetiapin beim Trail Making Test erreichte, signifikant höher ausfiel als in der Flupentixolgruppe. Obwohl sich eine gewisse Heterogenität bezüglich der Ergebnisse zeigt, wird deutlich, dass Quetiapin in der vorliegenden Studie einen positiven Einfluss auf kognitive Leistungen ausübte, insbesondere im Vergleich zu Flupentixol. Ein von einigen Veröffentlichungen häufig genanntes Argument, die scheinbaren Vorteile auf kognitiver Ebene

würden bei atypisch medizierten Patienten vor allem dadurch erreicht, dass die Patienten, die typische Antipsychotika erhielten, häufig um ein vielfaches höhere Dosierungen appliziert bekämen, trifft in der vorliegenden Arbeit nicht zu: Beide Gruppen erhielten – nach einem entsprechenden Matching (vgl. 2.2.2) – zu allen Messzeitpunkten eine vergleichbare Menge antipsychotischer Medikation.

Die Vorteile von Quetiapin gegenüber Flupentixol in Bezug auf kognitive Leistungen lassen sich wahrscheinlich durch die in zahlreichen Arbeiten diskutierten Unterschiede des Wirkmechanismus der beiden Substanzklassen Typika und Atypika erklären. Atypischen Antipsychotika wird insbesondere eine Erhöhung der Dopaminkonzentration in frontalen Hirnarealen zugeschrieben (Rollema et al., 2000; Pehek & Yamamoto, 1994; Zhu Li et al., 2009; Bortolozzi et al., 2010), und gerade ein Mangel an Dopaminaktivität an präfrontalen D₁-Rezeptoren wird mit kognitiven Störungen bei Schizophrenien in Zusammenhang gebracht (Abi-Dargham & Laruelle, 2002; Okubo et al., 1997). Typische Antipsychotika haben aufgrund ihrer starken Bindungseigenschaften und ihrer starken Dopamin-antagonistischen Wirkungen keinen positiven Effekt auf kognitive Defizite, sondern verschlechtern die Symptomatik sogar eher. Die in der vorliegenden Studie verwendete Substanz Quetiapin wird zu den atypischen Antipsychotika gezählt. Es bewirkt durch seine agonistische Wirkung auf den 5HT₁-Rezeptor indirekt eine präfrontale Erhöhung der Dopaminkonzentration. Flupentixol zählt zu den typischen Antipsychotika und hat keinen positiven Einfluß auf die präfrontale Dopaminkonzentration. Es zeichnet sich durch eine stärkere antagonistische Wirkung auf das dopaminerge System aus und bindet nicht verdrängbar an den Rezeptor. Darüber hinaus ist es möglich, dass die in der Flupentixolgruppe signifikant stärkeren EPS für das schlechtere Abschneiden der Flupentixolgruppe in der vorliegenden Studie mitverantwortlich sind, da sich durch EPS die Bearbeitungszeit bei den durchgeführten Untersuchungen deutlich verlängern können. Die Ergebnisse der sogenannten CATIE-Studie, einer groß angelegten Multicenter-Studie aus den USA, stehen jedoch im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden und auch zu denen der oben zitierten Arbeiten. Bei der CATIE-Studie wurde in einer randomisierten Versuchsanordnung das

Medikament Perphenazin gegen die atypischen Antipsychotika Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon verglichen und unter anderem hinsichtlich der Wirkung auf die Lebensqualität, die soziale Belastung, die durch die Erkrankung entstand, sowie die medikamentöse Beeinflussung der kognitiven Leistungsfähigkeit, untersucht. Die CATIE-Studie ergab (im Gegensatz zu vielen früheren Untersuchungen), dass atypische Antipsychotika hinsichtlich der Beeinflussung kognitiver Defizite keinen Vorteil gegenüber typischen Antipsychotika aufweisen, sondern dass beide Medikamentengruppen eine vergleichbare Verbesserung kognitiver Beeinträchtigungen zu leisten im Stande sind (Harvey, 2007). Die Ergebnisse der CATIE-Studie lassen sich möglicherweise wie folgt erklären: Bei dem typischen Antipsychotikum, das bei der CATIE-Studie zum Einsatz kam handelte es sich um Perphenazin, das zwar der Gruppe der Typika zugehörig ist, aber ein anderes pharmakologisches Profil zeigt als andere Substanzen, die dieser Gruppe angehören. Für Perphenazin ist eine Wirkung an 5HT_{2a} Rezeptoren denkbar, eine Eigenschaft, die atypischen Antipsychotika zugeschrieben wird. Das in der vorliegenden Studie verwendete Typikum war Flupentixol, was einem für Typika gewöhnlichen Wirkprofil entspricht. Dieser gravierende Unterschied in der verwendeten Studienmedikation sowie die Zulässigkeit von Comdikation sowie Behandlungen mit diversen Antipsychotika in der Vergangenheit könnte die gegensätzlichen Ergebnisse der CATIE-Studie erklären, die auch für Perphenazin eine Verbesserung der kognitiven Leistungen nachweisen konnte.

Es fällt auf, dass die Ergebnisse der neuropsychologischen Testleistungen eine gewisse Heterogenität aufweisen. So zeigten beispielsweise der Stroop-Test und die Kategorien-Version des VFT keine verbesserten Resultate unter dem Einfluss von Quetiapin. Der Grund hierfür könnte in der Behandlungsdauer mit Quetiapin liegen, die sich in der vorliegenden Studie auf 4 Wochen belief. Akdede et al. (2004) führten eine Studie durch, bei der sie 14 schizophrene Patienten einer neuropsychologischen Untersuchung unterzogen, die unter anderem auch eine Stroop-Aufgabe enthielt. Sie konnten bei der Follow-up Messung eine signifikante Verbesserung der Werte feststellen, allerdings betrug ihr

Behandlungsintervall auch 8 Wochen. Auch Velligan et al. (2002) konnten für Quetiapin eine Verbesserung neuropsychologischer Testresultate nachweisen. Sie verglichen die Substanz mit Haloperidol und behandelten die Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten. Es ist also möglich, dass Quetiapin seinen positiven Einfluss auf neuropsychologische Testleistungen als Korrelat einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit in seinem vollen Umfang erst nach einer Behandlungsdauer von zumindest mehr als 4 Wochen zeigt, was die Heterogenität der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit erklären könnte.

4.2 Einfluss von Quetiapin auf die Lebensqualität

Bei der Betrachtung der Ergebnisse des BeLP zeigte sich, dass Quetiapin einen positiven Einfluss auf die Items „seelische Gesundheit“ und den Gesamtquotienten ausübte. So konnten Patienten, die mit Quetiapin mediziert wurden, ihre Punktzahlen in diesen Kategorien signifikant verbessern, während dies den Patienten, die Flupentixol erhielten, nicht gelang. Dieses Ergebnis stimmt sowohl mit der Hypothese 3, als auch mit einigen Veröffentlichungen, die belegen, dass Atypika (Fang et al., 2009, Zhanga et al. 2004, Karow, Naber 2002, Zhaghoudi et al. 2009) einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität ausüben, überein. Bei der Interpretation dieses Befundes muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Patienten, die mit Flupentixol mediziert wurden, bei der Baseline-Messung deutlich höhere BeLP-Werte aufwiesen als die Patienten der Quetiapin-Gruppe. Ihre Punktzahlen waren in Bereichen angesiedelt, die nur noch relativ wenig Verbesserungsspielraum erlaubten, was einen Einfluss auf das vorliegende Ergebnis ausgeübt haben könnte (im Sinne eines „Deckeneffekts“ in der Flupentixol-Gruppe). Darüber hinaus zeigten die Patienten der Flupentixol-Gruppe weitaus stärker EPS, was eine weitere Steigerung der Lebensqualität wahrscheinlich verhindert hat.

Die Ergebnisse der CATIE-Studie widersprechen jedoch erneut den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit (Perlick et al., 2010). In der 18 Monate andauernden Studie zeigte sich, dass sich Atypika nicht durch eine stärkere Verbesserung der

Belastung im täglichen Leben auszeichneten als das typische Antipsychotikum, gegen das verglichen wurde. Die Ergebnisse der CATIE-Studie lassen sich jedoch nur bedingt mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichen, da es sich bei der CATIE-Studie um eine Langzeitstudie handelt, und die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit sich über einen Zeitraum von lediglich 4 Wochen erstreckten.

4.3 Einfluss von Quetiapin auf psychopathologische Befunde

Analysiert man die Ergebnisse der psychopathologischen Befunderhebung, so fällt auf, dass sich bei der BPRS, HDRS und PANSS die Befunde auf allen Skalen im vier Wochen andauernden Behandlungsverlauf signifikant verbesserten. Dies geschah unabhängig von der Art der Medikation, welche die Versuchspersonen erhielten; lediglich der Faktor Zeit hatte einen signifikanten Einfluss. Die Ergebnisse der BPRS waren hierbei nahezu identisch mit den Befunden, die sich bei der PANSS ergaben. Ein solches Ergebnis war zu erwarten, da die BPRS in Kurzform exakt die gleichen Symptomkategorien überprüft wie die PANSS. Sowohl Quetiapin als auch Flupentixol erreichten auf der Positiv- und auf der Negativ-Skala eine signifikante Verbesserung der Befunde. Angesichts der bestehenden Erkenntnisse und Lehrmeinungen über die Wirkprofile der beiden Substanzen hätte man erwarten können, dass sich die beiden Medikamente auf der Positiv- und der Negativ-Skala der PANSS signifikant unterscheiden (Mosolov & Kabanov, 2004). Es existieren jedoch auch Studien, in denen Flupentixol mit atypischen Antipsychotika hinsichtlich der Wirkung auf Negativsymptomatik verglichen wurde, und die keine Unterlegenheit von Flupentixol nachweisen konnten (Gattaz et al., 2004; Ruhrmann et al., 2007).

Bei der HDRS zeigte sich das gleiche Ergebnis wie bei der PANSS und der BPRS. Auch hinsichtlich dieser Skala unterschieden sich die beiden Substanzen nicht signifikant in ihrer Wirkung, sondern die depressiven Symptome besserten sich im Verlauf der Studie unabhängig von der Medikation.

Die angenommenen Unterschiede im Wirkprofil der beiden Medikamente liegen vor allem im Bereich der Plus- und Minus-Symptome. Da die HDRS auf Symptome, die den Affekt betreffen, beschränkt ist, hätte man hinsichtlich dieser Symptome einen Unterschied zwischen den beiden Substanzen erwarten können, da Quetiapin eine bessere Wirksamkeit auf Symptome der Negativskala zeigt, Symptome, die eher depressiven Symptomen ähneln als die Krankheitszeichen der Positivskala, die sich von Flupentixol besonders gut beeinflussen lassen. Es existieren jedoch Studien, die das gleiche Ergebnis hervorbrachten wie die vorliegende Arbeit: Flupentixol hat einen positiven Effekt auf depressive Störungen (Maragakis et al., 1990), Quetiapin ist sogar das bislang einzige Atypikum, das in Deutschland seit 2008 für die Behandlung von depressiven Symptomen zugelassen ist. Seine Wirkung konnte hierbei in zwei großen Studien nachgewiesen werden (Thase et al., 2006; Weisler et al., 2008).

4.4 Quetiapin und EPS

In Bezug auf die EPS erbrachte der Vergleich der beiden Antipsychotika Quetiapin und Flupentixol folgendes Ergebnis: Die Patienten der Flupentixolgruppe hatten insbesondere zu t4 signifikant stärkere EPS als die Patienten der Quetiapingruppe. Im vier Wochen andauernden Verlauf der Studie stiegen die Werte der Versuchspersonen, die mit Flupentixol behandelt wurden, massiv an, während sich in der Quetiapingruppe keine signifikante Veränderung der EPS-Werte zeigte. Wenn man die Wirkmechanismen der beiden Substanzen betrachtet, so kann man dieses Ergebnis als erwartungsgemäß bezeichnen. Quetiapin kann aufgrund seiner geringeren Bindungsaffinität von Dopamin an den D₂-Rezeptoren relativ leicht verdrängt werden, wodurch sich ein deutlich geringeres Auftreten von EPS bei atypischen Antipsychotika insgesamt (und

Quetiapin im Speziellen) erklärt. Dieses Ergebnis konnte auch schon zuvor in einigen Veröffentlichungen nachgewiesen werden (Kapur & Seeman, 2000; Seeman & Talerico, 1999; Yang et al., 2007). Eine große Meta-Analyse (Komossa et al., 2010) konnte bezüglich EPS für Quetiapin sogar Vorteile gegenüber anderen atypischen Antipsychotika (Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon) aufzeigen.

4.5 Einfluss von Quetiapin auf Elektrophysiologie

4.5.1 N200

In der vorliegenden Arbeit konnte die N200 als deutlich negativer Peak mit einem frontozentral lokalisierten Maximum detektiert werden. Dieser Befund stimmt mit Veröffentlichungen überein, die den ACC als Ort der Entstehung für die N200 ausgemacht haben (Bekker et al., 2005; Nieuwenhuis et al., 2003). Die erhöhte Aktivität in diesem Bereich ist als erwartungsgemäß anzusehen, da dem ACC eine große Rolle in der Konfliktverarbeitung zugeschrieben wird (Falkenstein, Hohnsbein, Hoormann & Blanke, 1991; Carter et al., 2000; Liston, Matalon, Hare, Davidson & Casey, 2006; Holroyd & Coles, 2002; Haupt & Axmacher, 2009), einem Prozess, der bei der Bearbeitung der VAC von großer Bedeutung ist.

Die unter 1.5 aufgestellte These beinhaltet, dass die N200 Amplitude unter dem Einfluss von Quetiapin als Ausdruck einer verbesserten Funktion des ACC ansteigt, da schizophrene Patienten gerade in diesem Bereich defizitäre Aktivität zeigen, und einige Studien durch bildgebende Verfahren in diesem Bereich eine erhöhte Aktivität nach Applikation von Quetiapin nachweisen konnten (Honey et al., 1999; Meisenzahl et al., 2006; Jones et al., 2004). In der vorliegenden Arbeit ließen sich jedoch keinerlei Veränderungen für die Amplitude der N200 zwischen den beiden Messzeitpunkten feststellen. Weder Flupentixol noch Quetiapin waren

dazu in der Lage, die Höhe der Amplitude signifikant zu beeinflussen. Jones et al. (2004), die in einer fMRT-Studie die Aktivität in frontalen Hirnarealen bei schizophrenen Patienten unter dem Einfluss von Quetiapin untersuchten, behandelten ihre Patienten über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Erst nach diesem Zeitraum folgte die Follow-up Messung, bei der sie in der Quetiapin-Gruppe eine Verbesserung der Aktivität frontaler Hirnareale zeigen konnten. In der vorliegenden Arbeit wurde die Follow-up Messung bereits nach einer vier Wochen andauernden Behandlung mit Quetiapin durchgeführt. Die kurze Behandlungsdauer ist ein möglicher Grund für das Ausbleiben einer verbesserten N200-Aktivität unter dem Einfluss von Quetiapin. Es existiert jedoch auch eine Arbeit von Umbricht et al. (1998), mit deren Ergebnissen die Resultate der vorliegenden Studie übereinstimmen. In dieser Studie wurden die EKP N200 und P300 bei schizophrenen Patienten untersucht. Hierfür wurde eine Messung vor, eine Messung neun und schließlich noch eine Abschlussmessung 16 Wochen nach dem Therapiebeginn mit dem atypischen Antipsychotikum Clozapin durchgeführt. Die Studie ergab für die N200 keine Erhöhung der Amplitude in der Follow-up Messung. In der vorliegenden Arbeit wurde zwar die Substanz Quetiapin untersucht, Clozapin und Quetiapin sind jedoch aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit vergleichbare Substanzen, die im klinischen Alltag alternativ eingesetzt werden (Günther & Laux, 2005). Zwischen den Schwierigkeitsstufen (verschiedene Interferenzbedingungen) zeigte sich zwar ein Unterschied hinsichtlich der Amplituden, die hoch- interferenten Stimuli riefen jedoch tendenziell geringere N200-Amplituden hervor als die mittel- und niedrig-interferenten Stimuli. Dieses Ergebnis widerspricht einigen früheren Studien. So ist laut Stöhr et al. (2005) die Höhe der Amplitude der N200 von der Schwierigkeit abhängig, einen Reiz zu kategorisieren. Bei einer anderen Arbeit (Dickter & Bartholow, 2010) reichte bereits die Erhöhung des Konfliktgrades aus, um eine höhere N200 nachzuweisen. Bei der vorliegenden Arbeit rief eine Veränderung des Konfliktgrades einen im Vergleich zu den genannten Arbeiten tendenziell konträren Effekt hervor.

Hinsichtlich der Latenz, nach der die N200 auftrat, unterschieden sich die beiden Medikationsgruppen signifikant. So fiel die Latenz in der Flupentixolgruppe signifikant länger aus als in der Quetiapingruppe. Dieses Ergebnis zeigte sich jedoch unabhängig vom Messzeitpunkt.

4.5.2 P200

In der vorliegenden Arbeit ließ sich die P200 als positiver Peak 150-275 ms nach Darbietung des Stimulus nachweisen. Hierbei fiel auf, dass bei den Patienten, die mit Quetiapin mediziert wurden, eine höhere Amplitude an der Elektrode Fz festgestellt werden konnte als bei den Patienten, die der Flupentixolgruppe zugeteilt wurden. Umgekehrt zeigten mit Flupentixol medizierte Patienten eine Tendenz für höhere Amplituden im parietalen Bereich (Elektrodenposition Pz), was auf eine unterschiedliche Topographie der Komponente in beiden Medikationsgruppen hinweist. In der Versuchsgruppe, die Flupentixol als Medikation erhielt, zeigte sich außerdem kein Unterschied zwischen den einzelnen Elektrodenpositionen, während in der Quetiapingruppe ein solcher Effekt der Elektrodenposition auf die Ausprägung der P200 in allen ANOVAs nachweisbar war. Dies könnte auf eine räumlich differenziertere Topographie der Komponente in der Quetiapin- im Vergleich zur Flupentixolgruppe hinweisen. Da alle genannten Effekte jedoch unabhängig von dem Messzeitpunkt auftraten, muss angenommen werden, dass sie sich insgesamt eher nicht durch die Medikation einstellten. O'Donnell et al. (2004), Winterer et al. (2000) und Takashima et al. (2001) führten Studien durch, in denen sie bei schizophrenen Patienten, verglichen mit Gesunden, verringerte P200-Amplituden feststellten. Im Kontext mit anderen bestehenden Arbeiten, welche die P200 mit Prozessen der Aufmerksamkeit (Nätäänen, 1988) und der Informationsverarbeitung (Pietrowsky, 1990) in Verbindung bringen, ist es sehr sinnvoll, die Beeinflussbarkeit der P200 bei schizophrenen Patienten durch Antipsychotika, wie in der vorliegenden Arbeit, zu untersuchen. Schizophrene zeigen ja gerade im kognitiven Bereich Defizite, die sich in zahlreichen Arbeiten über andere EKP (N200, P300, s.o.) nachweisen, abbilden und auch durch Medikamente beeinflussen ließen. Die P200

ist jedoch, wie schon erwähnt, eine EEG-Komponente, die weder auf funktioneller Ebene, noch was die genaue Quellenlokalisierung betrifft, gut erforscht ist, und so existieren bislang auch keine weiteren Arbeiten, welche die P200 bei schizophrenen Patienten unter dem Einfluss von Antipsychotika untersucht haben.

4.5.3 P300

Die P300 tritt auf, wenn einem Stimulus Aufmerksamkeit entgegengebracht wird und Reize aktiv verarbeitet werden. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei der P300 lediglich teilweise eine Erhöhung der Amplitude über das vier-wöchige Behandlungsintervall hinweg. Diese Steigerung vollzog sich unabhängig von der Art der antipsychotischen Medikation. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass sich die untersuchten EEG-Komponenten im vier Wochen andauernden Behandlungsintervall unabhängig von der spezifischen Medikation teilweise erholten, was sich zumindest zum Teil auch auf eine erhöhte Aufmerksamkeit in Folge von geringerer Krankheitssymptomatik zur Follow-up Messung zurückführen lassen könnte. Darüber hinaus ließ sich für die P300 in der Quetiapingruppe teilweise eine, verglichen mit den übrigen Elektrodenpositionen, höhere Amplitude an der zentralen Elektrodenposition (Cz) nachweisen, was für eine räumlich differenziertere Topographie der Komponente in der Quetiapingruppe spricht, da ein solcher Effekt für die Flupentixolgruppe nicht nachgewiesen werden konnte. Dieser Effekt trat jedoch unabhängig vom Messzeitpunkt auf, weshalb angenommen werden muss, dass er nicht direkt durch die antipsychotische Medikation bzw. einen entsprechenden Behandlungseffekt bedingt wurde. Für die P300 ließen sich in der vorliegenden Studie keine weiteren Unterschiede zwischen beiden Medikationsgruppen feststellen. Die oben genannte, von Umbricht et al. durchgeführte Studie untersuchte neben der N200 auch die P300. Hinsichtlich der P300 widerspricht sie jedoch den Resultaten der vorliegenden Arbeit, da Umbricht für die P300 eine signifikante Erhöhung der Amplitude bei den Versuchspersonen feststellen konnte, die mit Clozapin behandelt worden waren. Gonul et al. (2003) führten eine Studie durch, bei der sie

die P300 schizophrener Patienten untersuchten. Sie führten hierbei eine Messung vor und eine Messung nach einer sechs Wochen andauernden Therapie mit dem atypischen Antipsychotikum Olanzapin durch. Auch diese Arbeit zeigte eine signifikante Erhöhung der Amplitude bei Patienten, die mit Olanzapin behandelt wurden. In einer weiteren Arbeit (Zhang et al., 2009) wurde bei einem Patientenkollektiv die Medikation von typischen Antipsychotika auf Quetiapin umgestellt. Vor der Umstellung wurde die P300 untersucht, eine Follow-up Messung erfolgte nach einer 16 Wochen andauernden Therapie mit Quetiapin. Als Resultat ließ sich feststellen, dass es bei etwa der Hälfte der teilnehmenden Patienten zu einer signifikanten Erhöhung der P300 Amplitude kam. In einer ähnlichen Studie konnten Park et al. (2010) nach einem drei monatigen Behandlungsintervall mit Quetiapin ebenfalls eine signifikant höhere Amplitude der P300 nachweisen. Auch für die Latenz der P300 ließ sich in der Studie von Park et al. eine signifikante Verkürzung nach der 3 Monate andauernden Behandlung mit Quetiapin feststellen. In der vorliegenden Studie zeigte sich auch für die Latenz der P300 kein Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen.

Vergleicht man die genannten Arbeiten mit der vorliegenden Arbeit, so fällt auf, dass Quetiapin weder eine spezifische Verbesserung der Amplitude noch der Latenz der P300 erzielen konnte, was im Widerspruch zu den o. g. Resultaten steht. Bei genauerer Betrachtung wird jedoch deutlich, dass die Behandlungsdauer der zitierten Arbeiten mindestens sechs Wochen betrug. In den Studien, welche speziell Quetiapin untersuchten, betrug sie sogar mindestens neun Wochen. Das Intervall zwischen Baseline und Follow-up in der vorliegenden Arbeit belief sich auf lediglich vier Wochen, in denen die Versuchspersonen mit Quetiapin behandelt wurden. Diese Fakten lassen die Vermutung zu, dass sich der positive Effekt auf die P300, der sich für Quetiapin in anderen Studien nachweisen ließ, womöglich erst nach einer Behandlungsdauer von mehr als vier Wochen zeigt.

4.6 Kritikpunkte und Ausblick

Ein gewichtiger Kritikpunkt an der vorliegenden Studie ist die nicht vollständig randomisierte Zuweisung der Patienten in die jeweilige Medikationsgruppe. Da die Studie im Rahmen des klinischen Aufenthalts der Patienten durchgeführt wurde, basierten die Entscheidungen, die bezüglich der Medikation getroffen wurden, teilweise auf der Beeinträchtigung der Gesundheit der Patienten. Hierdurch ist nicht auszuschließen, dass sich die Patienten der beiden Medikationsgruppen schon zu Beginn der Studie systematisch unterschieden. Eine Tatsache, die diesem Argument widerspricht, ist jedoch, dass sich die beiden Gruppen zur Baselinemessung, außer bei einzelnen Items der Lebensqualität, in keiner Variable signifikant unterschieden. Insbesondere bezüglich der Intensität der Krankheitssymptomatik (Affekt, Positiv-, Negativ-, Globalskala), der sozibiographischen Daten (Alter, Geschlecht, Schulbildung) oder krankheitsbezogener Variablen (Dauer der Erkrankung, Anzahl stationär-psychiatrischer Aufenthalte in der Vergangenheit) zeigte sich kein signifikanter Baseline-Unterschied. So bleibt festzustellen, dass der unzureichenden Randomisierung zum Trotz, eine ausreichende Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet scheint. Ein weiterer Faktor, der die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt, ist der geringe Stichprobenumfang, der sich auch aus der hohen Zahl von Drop-Outs ergibt. Initial wurden 36 Patienten eingeschlossen, von denen 15 letzten Endes von der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Die zahlreichen Drop-Outs waren vor allen Dingen auf vorzeitige Entlassungen aus der Klinik, Abbrüche der Studienteilnahme durch die Patienten, Medikationsumstellung sowie durch Artefakte belastete EEG-Ableitungen zurückzuführen. Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Patienten der Drop-Outs durch ein bestimmtes Merkmal auszeichneten, wodurch die Ergebnisse der Studie verändert worden sein können. Beide Medikationsgruppen waren jedoch in vergleichbarer Weise von Studien-Abbrüchen betroffen, so dass davon auszugehen ist, dass die Gruppen auch gleichermaßen von den Folgen dieser Abbrüche betroffen waren. Einen weiteren

Kritikpunkt stellt die Tatsache dar, dass die meisten der Patienten bereits zum Messzeitpunkt t1 Medikation erhalten haben (daher die Cpz-Angaben zu t1), wodurch der Unterschied zwischen Baseline und Follow-up eventuell dergestalt beeinflusst worden sein könnte, dass sich der Baselinewert durch die erste Medikationsgabe erhöht haben könnte.

Zusätzlich ist anzumerken, dass die Behandlungsdauer, über die sich die Untersuchung erstreckte, mit vier Wochen nur die Beurteilung der kurzzeitigen Wirkung der beiden Substanzen zulässt. Um die Langzeit-Wirkung beider Substanzen festzustellen, wäre es nötig, mehrere Follow-up Messungen über einen längeren Zeitraum hinweg durchzuführen, um den Verlauf der Frontalhirnfunktion differenzierter beurteilen zu können. Andere oben zitierte Veröffentlichungen, die einen positiven Effekt für Quetiapin beobachten konnten, untersuchten die Patienten über einen Zeitraum von zumindest 6 bis maximal 24 Wochen, weshalb es als sinnvoll zu erachten ist, eine ähnliche Studie wie die vorliegende in Zukunft mit einem längeren zeitlichen Intervall zwischen Baseline- und Follow-up Messung durchzuführen.

Zusammenfassend liefert die vorliegende Arbeit Hinweise darauf, dass Quetiapin die Leistungen auf kognitiver Ebene verbessert und dem Patienten eine bessere subjektiv empfundene Lebensqualität ermöglicht als das typische Vergleichspräparat Flupentixol. Spezifische Verbesserungen auf neurophysiologischer Ebene ließen sich für Quetiapin hingegen nicht nachweisen, wobei dies, in Zusammenschau mit der bestehenden Literaturlage, wahrscheinlich dadurch zu begründen ist, dass das vier Wochen andauernde Behandlungsintervall zwischen Baseline- und Follow-up Messung nicht lang genug war, um die in anderen Studien nachgewiesene positive Wirkung von Quetiapin bestätigen zu können. In zukünftigen Studien sollten die Untersuchungen an einer größeren Stichprobe durchgeführt werden, da dies die Aussagekraft der Ergebnisse und die statistische Power der Untersuchungen deutlich erhöhen würde. Zusätzlich wäre es der Objektivität der Ergebnisse zuträglich, wenn die Zuteilung der Patienten

vollständig randomisiert erfolgen würde. Wie schon erwähnt belief sich das Untersuchungsintervall in der vorliegenden Studie auf vier Wochen. In zukünftigen Versuchsanordnungen wäre es von Vorteil, zwischen Baseline und Follow-up ein größeres zeitliches Intervall verstreichen zu lassen, um so stabilere Medikationseffekte zu erzielen.

5. Zusammenfassung

Hintergrund:

Schizophrene Patienten zeigen eine verminderte Aktivität frontaler Hirnregionen (Hypofrontalität), was sich insbesondere auch in einer verminderten Aktivität des anterioren cingulären Cortex (ACC) äußert. Die Aktivität dieser Hirnregionen lässt sich medikamentös beeinflussen, wobei sich die Substanzen, die den typischen Antipsychotika zugeordnet werden, von denen der atypischen Antipsychotika grundlegend unterscheiden. Den atypischen Antipsychotika wird hierbei eine positive Wirkung zugesprochen, während typische Antipsychotika häufig keine, teilweise sogar auch negative Effekte auf die frontale Hirnaktivität zeigen.

Ziel:

Es existieren viele Arbeiten, in denen untersucht wird, inwieweit sich typische und atypische Antipsychotika in ihrer Wirkung auf die Frontalhirnfunktion unterscheiden. Es wurden jedoch bislang nur wenige Studien durchgeführt, in denen man nur eine Substanz der jeweiligen Medikamentengruppe miteinander verglichen hat. Daher war es Ziel der Studie, den generell positiven Effekt atypischer Antipsychotika auf frontale Hirnfunktionen, der sich in einer Vielzahl von Arbeiten gezeigt hat, in einer Vergleichsstudie zwischen Flupentixol und Quetiapin, welche im klinischen Alltag häufig Verwendung finden, nachzuweisen. Dies hätte Vorteile für die Patienten, da sich hierdurch eine bessere

Indikationsstellung für das jeweilige Medikament durchführen ließe und damit eine bessere, differenzierte medikamentöse Therapie möglich wäre.

Methoden:

Es flossen die Daten von 21 Patienten in die Erhebung ein, wobei jeder Patient zu 2 Messzeitpunkten (t1 und t4) neurophysiologisch und neuropsychologisch untersucht wurde. Die psychometrischen Testungen fanden zu 4 Messzeitpunkten (t1, t2, t3 und t4) statt. Die Baselinemessung zu t1 erfolgte innerhalb der ersten 3 Tage im Rahmen eines stationären Aufenthaltes, die Messungen zu t2, t3 und t4 jeweils eine Woche später. 13 Patienten erhielten als Medikation Quetiapin, 8 Patienten Flupentixol.

Zur Untersuchung der Frontalhirnaktivität wurde bei den Patienten eine EEG-Messung durchgeführt, während sie eine konflikthafte Flankeraufgabe absolvieren mussten (Variable Attention Control, VAC-Aufgabe), bei der hoch-, mittel- und niedrig-interferente Stimuli präsentiert wurden.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie gestalteten sich heterogen:

Während auf kognitiver Ebene teilweise eine positive Wirkung bei den Patienten der Quetiapingruppe nachgewiesen werden konnte, ließ sich dies nicht mit entsprechenden Resultaten auf elektrophysiologischer Ebene korrelieren. In Bezug auf die subjektiv empfundene Lebensqualität zeigte sich bei den Patienten der Quetiapingruppe ein signifikanter Anstieg. Der in vielen Studien nachgewiesene positive Effekt atypischer Antipsychotika auf die Frontalhirnfunktion ließ sich in der vorliegenden Studie also nur eingeschränkt nachweisen.

Schlussfolgerung:

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten in einem 4 Wochen andauernden Intervall untersucht. Einige zuvor durchgeführte Arbeiten, die Typika und

Atypika in neurophysiologischen Versuchsanordnungen miteinander verglichen, wiesen ein größeres zeitliches Intervall (6 Wochen) zwischen Baseline und Follow-up auf als es in der vorliegenden Studie der Fall war (4 Wochen).

Hierdurch könnte sich die Tatsache begründen lassen, dass sich in den neurophysiologischen Versuchen keine signifikant bessere Wirkung für Quetiapin nachweisen ließ. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass die Tatsache, dass ein Teil der Patienten zu t1 schon Medikation erhalten hatten, den Baselinewert eventuell erhöht haben könnte. Die Verbesserung der kognitiven Leistung lässt sich zum einen durch das Wirkprofil von Quetiapin, das zu den Atypika zählt begründen, zum anderen durch die signifikante Erhöhung der EPS in der Flupentixolgruppe, die deren Leistungen verschlechtert haben könnten. Die subjektiv empfundene Lebensqualität konnte Quetiapin im Vergleich zu Flupentixol deutlich verbessern.

Hierbei ist zu erwähnen, dass die Flupentixolgruppe schon zu t1 eine Punktzahl vorweisen konnte, die nur wenig Raum für Verbesserung ließ und die Tatsache, dass der Grad der EPS deutlich höher war als bei der Quetiapingruppe, was eine weitere Verbesserung der subjektiv empfundenen Lebensqualität wahrscheinlich nicht zuließ.

6. Literaturverzeichnis

- Abi-Dargham A. & Laruelle, M. (2005). Mechanism of action of antipsychotic drugs: From dopamine D 2 receptor antagonism to glutamate nmda facilitation. *Clinical Therapeutics*, 27, 16-24.
- Kivircik Akdede, B. B., Alptekin, K., Kiti, Y. A., Arkar, H. & Akvardar, Y. (2005). Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29, 233– 238.
- Andreasen, N. C., Rezai, K., Alliger, R., Swayze, V. W., Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G. & O'Leary, D. S. (1992). Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry*, 49, 943-958.
- Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Badcock, J. C., Michie, P. T., Johnson, L. & Combrinck, J. (2002). Acts of control in schizophrenia: dissociating the components of inhibition. *Psychol Med*, 32, 287-297.
- Barch, D. M., Braver, T. S., Akbudak, A. & Conturo, T. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: Effects of response modality and processing domain. *Cerebral Cortex*, 11, 837-848.
- Barch, D. M., Carter, C. S., Braver, T. S., Sabb, F. W., MacDonald, A., Noll, D. C. & Cohen, J. T. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 280-288
- Bekker, E. M., Kenemans, J. L. & Verbaten, M. N. (2005). Source analysis of the N2 in a cued Go/NoGo task. *Brain Res Cogn Brain Res*, 22, 221-231.
- Bench, C. J., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., Paulesu, E., Frackowiak, R. S. & Dolan R. J. (1993). Investigations of the functional anatomy of attention using Stroop Test. *Neuropsychologia*, 31, 907, 932.
- Bestelmeyer, B. E., Phillips, L.H., Crombie, C., Benson, P. & St. Clair, D. (2009). The P300 as a possible endophenotype for schizophrenia and bipolar disorder: Evidence from twin and patient studies. *Psychiatry Res.*, 169, 209- 212.
- Blasi, G., Goldberg, T. E., Weickert, T., Das, S., Kohn, P., Zolnick, B., Bertolino, A., Callicott, J. H., Weinberger, D. R. & Mattay, V. S. (2006). Brain regions underlying response inhibition and interference monitoring and suppression. *Eur J Neurosci*, 23, 1658-1664.

- Bokura, H., Yamaguchi, S. & Kobayashi, S. (2001). Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clin Neurophysiol*, *112*, 2224-2232.
- Bortolozzi, A., Masana, G., Diaz-Mataix, L., Cortes, R., Scorza, C., Gingrich, J. A., Toth, M. & Artigas, F. (2010). Dopamine release induced by atypical antipsychotics in prefrontal cortex requires 5-HT1A receptors but not 5-HT2A receptors. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *13*, 1299-314.
- Bortolozzi, A., Diaz-Mataix, L., Scorza, C., Celada, P. & Artigas, F. (2005). The activation of 5-HT2A receptors in prefrontal cortex enhances dopaminergic activity. *Journal of Neurochemistry*, *95*, 1597–1607.
- Bramona, E., Rabe-Hesketh, S., Shama, P., Murray, R. M. & Frangou, S. (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* *70*, 315– 329.
- Bruin, K. J. & Wijers, A. A. (2002). Inhibition, response mode, and stimulus probability: a comparative event-related potential study. *Clin Neurophysiol*, *113*, 1172-1182.
- Buchsbaum, M. S., Cappelletti, J., Ball, R., Hazlett, E., King, A. C., Johnson, J., Wu, J. & DeLisi, L. E. (1984). Positron emission tomographic image measurement in schizophrenia and affective disorders. *Ann Neurol*, *15*, 157-165.
- Buchsbaum, M. S., Haznedar, M., Newmark, R. E., Chu K.-W , Dusi, N., Entis, J. J., Goldstein, K.E., Goodman, C. E., Gupta, A., Hazlett, E., Iannuzzi, J., Torosjan, J., Zhang, J. & Wolkin, A. (2009). FDG-PET and MRI imaging of the effects of sertindole and haloperidol in the prefrontal lobe in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *114*, 161–171.
- Burton, S. (2006). Symptom domains of schizophrenia: the role of atypical antipsychotic agents. *Journal of Psychopharmacology*, *20*, 6–19.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, *12*, 1-47.
- Carter, C. S., Macdonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D. & Cohen, J. D. (2000). Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *97*, 1944-1948.
- Carter, C. S. & van Veen, V. (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection: An update of theory and data. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* *7*, 367-379.

- Carter, C. S. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280, 747.
- Carter, C. S., Mintun, M., Nichols, T. & Cohen, J. D. (1997). Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [15O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry*, 154, 1670-1675.
- Cuenod, C. A., Bookheimer, S. Y., Hertz-Pannier, L., Zeffiro, T. A., Theodore, W. H. & Le Bihan, D. (1995). Functional MRI during word generation, using conventional equipment: A potential tool for language localization in the clinical environment. *Neurology*, 45, 1821-1827.
- Diaz-Mataix, L., Scorza, M. C., Bortolozzi, A., Toth, P., Celada, P. & Artigas F. (2005). Involvement of 5-HT_{1A} receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic Activity: Role in atypical antipsychotic action. *The Journal of Neuroscience*, 25, 10831–10843.
- Dickins, D. W., Singh, K. D., Roberts, N., Burns, P., Downes, J. J., Jimmieson, P. & Bentall, R. P. (2001). An fMRI study of stimulus equivalence. *Neuroreport*, 12, 405-411.
- Dickter, C. L. & Bartholow, B. D (2010). Ingroup categorization and response conflict: Interactive effects of target race, flanker compatibility, and infrequency on N2 amplitude. *Psychophysiology*, 47, 596-601.
- Durston, S., Thomas, K. M., Worden, M. S., Yang, Y. & Casey, B. J. (2002). The effect of preceding context on inhibition: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 16, 449-453
- Eimer, M. (1993). Effects of attention and stimulus probability on ERPs in a Go/Nogo task. *Biol Psychol*, 35, 123-138.
- Fallgatter, A. J., Brandeis, D. & Strik, W. K. (1997). A robust assessment of the NoGo-anteriorisation of P300 microstates in a cued continuous performance test. *Brain Topogr*, 9, 295-302.
- Fallgatter, A. J., Mueller, T. J. & Strik, W. K. (1999). Age-related changes in the brain electrical correlates of response control. *Clin Neurophysiol*, 110, 833-838.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J. & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 78, 447-455.

- Furtner, J., Prayer, D. & Sachs, G. (2010). Funktionelle MRT bei Schizophreniepatienten. *Radiologe* 50, 131–135.
- Gaillard, W. D., Hertz-Pannier, L., Mott, S. H., Barnett, A. S., LeBihan, D. & Theodore, W. H. (2000). Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology*, 54, 180-185.
- Ganguli, R., Carter, C. S., Mintun, M., Brar, J., Becker, J., Sanna, R., Nichols, T. & Bennington, E. (1997). PET brain mapping study of auditory verbal supraspan memory versus visual fixation in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 41, 33-42.
- Gallinat, J., Riedel, M., Juckel, G., Sokullu, S., Frodl, T., Moukhtieva, R., Mavrogiorgou, P. Nisslé, S., Müller, N., Danker-Hopfe, H. & Hegerl, U. (2001). P300 and symptom improvement in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 158, 55–65.
- Gattaz, W. F., Diehl, A., Geuppert, M. S., Hubrich, P., Schmitt, A., Linde, I. (2004). Olanzapine versus flupentixol in the treatment of inpatients with schizophrenia: A randomized, double blind trial. *Pharmacopsychiatry*, 37, 279-285.
- Glahn, D.C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E. & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: A quantitative Meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 25, 60–69.
- Goff, D.C., Coyle J.T. (2001). The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158, 1367-77.
- Gonul, A. S. , Sueb, C., Coburn, K. , Ozesmi, C., Oguz, A. & Yilmaz, A. (2003). Effects of olanzapine on auditory P300 in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 27, 173– 177.
- Günther, W., Laux, G., Trapp, W., Müller, N., Mitznegg, N., Schulze-Mönking, H., Steinberg, R. & Wolfersdorf, M. (2005). Differenzialindikation atypischer Neuroleptika: Amisulprid, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon. *Nervenarzt*, 76, 278–284.
- Harvey, P. D. & Keefe, R. S. (2001). Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 158, 176–184.
- Haupt, S., Axmacher, N., Cohen, M. X., Elger, C. E. & Fell, J. (2009). Activation of the caudal anterior cingulate cortex due to task-related interference in an auditory stroop paradigm. *Human Brain Mapping*, 30, 3043–3056 .

- Holroyd, C. B. & Coles, M. G. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev*, *109*, 679-709.
- Holsboer, F., Gründer, G., Benkert, O. (2008). *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Springer.
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., Soni, W., Varatheesan, M., Williams, S. C. & Sharma, T. (1999). Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *PNAS*, *96*, 13432–13437.
- Ichikawa, J., Dai, J., Meltzer, H. Y. (2001). DOI, a 5-HT receptor agonist, attenuates clozapine-induced 2A / 2C cortical dopamine release. *Brain Research*, *907*, 151–155.
- Jodo, E. & Kayama, Y. (1992). Relation of a negative ERP component to response inhibition in a Go/No-go task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *82*, 477-482.
- Jones, H. M., Brammer, M. J., O’Toole, M., Taylor, T., Ohlsen, R. I., Brown, R. G., Purvis, R., Williams, S., & Pilowsk, L. S. (2004). Cortical effects of quetiapine in first-episode schizophrenia: A preliminary functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, *56*, 938-942.
- Kapur, S. & Seeman, P. (2000). Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *Psychiatry Neuroscience*, *25*, 161-6.
- Karow, A. & Naber, D. (2002). Subjective well-being and quality of life under atypical antipsychotic treatment. *Psychopharmacology* *162*, 3–10.
- Kay, S. R., Opler, L. A. & Fiszbein, A. (1992). *Positive and Negative Syndrome Scale Manual*. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems, Inc
- Kay, S. R., Opler, L. A., Spitzer, R. L., Williams, J. B., Fiszbein, A., & Gorelick, A. (1991). SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders. *Comprehensive Psychiatry*, *32*, 355-361.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Johnson, M. K., Stenger, V. A., Aizenstein, H. & Carter, C. S. (2005). Decreased conflict- and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *162*, 1833-1839.

- Kiefer, M., Marzinzik, F., Weisbrod, M., Scherg, M. & Spitzer, M. (1998). The time course of brain activations during response inhibition: evidence from event-related potentials in a go/no go task. *Neuroreport*, 9, 765-770.
- Kopp, B., Mattler, U., Goertz, R. & Rist, F. (1996). N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 99, 19-27.
- Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Schmid, F., Hunger, H., Schwarz, S., Srisurapanont, M., Kissling, W. & Leucht, S. (2010). Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Laruelle, M., Frankle, W. G., Narendran, R., Kegeles, L. S. & Abi-Dargham, A. (2005). Mechanism of action of antipsychotic drugs: from dopamine D 2 receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation. *Clinical Therapeutics* 27, 16-24.
- Li, Z., Prus, A. J., Dai, J. & Meltzer, H. Y. (2009). Differential Effects of M1 and 5-Hydroxytryptamine1A Receptors on Atypical Antipsychotic Drug-Induced Dopamine Efflux in the Medial Prefrontal Cortex. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 330, 948-955.
- Liston, C., Matalon, S., Hare, T. A., Davidson, M. C. & Casey, B. J. (2006). Anterior cingulate and posterior parietal cortices are sensitive to dissociable forms of conflict in a task-switching paradigm. *Neuron* 50, 643–653.
- Liu, J., Bai, J. & Zhang, D. (2008) Cognitive control explored by linear modelling behaviour and fMRI data during Stroop tasks. *Physiol. Meas.* 29, 703–710.
- Maier, W., Lichtermann, D., Rietschel, M., Held, T., Falkai, P., Wagner, M. & Schwab, S. (1999). Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings. *Nervenarzt*, 70, 955-969.
- Maragakis, B. P. (1990). A double-blind comparison of oral amitriptyline and low-dose intramuscular flupenthixol decanoate in depressive illness. *Curr Med Res Opin*, 12, 51-57.
- McCarthy, G. & Donchin, E. (1981). A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, 211, 77-80.
- Mehler-Wex, C., Renner, T. J. (2008). Genetic findings in schizophrenia. *Kinder und jugendpsychiatrische Psychotherapie*, 36, 17-26.
- Meisenzahl, E. M., Scheuerecker, J., Zipse, M., Ufer, S., Wiesmann, M., Frodl, T., Koutsouleri, N., Zetzsche, T., Schmitt, G., Riedel, M., Spellmann, I., Dehning, S., Linn, J., Brückmann, H., & Möller, H. J. (2006). Effects of

treatment with the atypical neuroleptic quetiapine on working memory function: a functional MRI follow-up investigation *Psychiatry Clin Neurosci* 256, 522–531.

Meltzer, H. Y., & McGurk, S. R. (1999). The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 233-255.

Meltzer, H. Y., Park, S. & Kessler, R. (1999). Cognition, schizophrenia, and the atypical antipsychotic drugs. *PNAS*, 96, 24.

Meltzer, H., Y. & Sumiyoshi, T. (2008). Does stimulation of 5-HT1A receptors improve cognition in schizophrenia? *Behavioural Brain Research* 195, 98–102.

Meltzer, H. Y., Li, Z., Kaneda, Y. & Ichikawa, J. (2003). Serotonin receptors : their key role in drugs to treat schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 27, 1159– 1172.

Mitelman, S. A., Shihabuddin, L., Brickman, A. M., Hazlett, E. A. & Buchsbaum, M. S. (2005). Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 72 , 91– 108.

Moghaddam, B. & Bunney, B. S. (1990). Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem*, 54, 1755-1760.

Möller, H. J., Laux, G. & Kapfhammer, H. P. (2007). *Psychiatrie und Psychotherapie*, Springer.

Molina, V., Manuel, F. M., Loeches, M., Pilar Casado, J. A. & Iglesias H. A. (2004). Long-term olanzapine treatment and P300 parameters in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 50, 182–188.

Molina, V., Solerab, S., Sanz, J., Sarramea, F., Luquec, R., Rodríguez, R., Jiménez-Arriero, M. A. & Palomo T. (2009). Association between cerebral metabolic and structural abnormalities and cognitive performance in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 173, 88–93.

Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Moll, F. T., Bramati, I. E. & Andreiuolo, P. A. (2002). The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arq Neuropsiquiatr*, 60, 900-905.

Morishima, Y., Okuda, J. & Sakai, K. (2010). Reactive mechanism of cognitive control system. *Cerebral Cortex*, 1-9.

- Nätäänen, R. (1988). Implications of ERP data for psychological theories of attention. *Biol Psychol.*, 1-3, 117-63.
- Nieuwenhuis, S., Holroyd, C. B., Mol, N. & Coles, M. G. (2004). Reinforcement-related brain potentials from medial frontal cortex: origins and functional significance. *Neurosci Biobehav Rev*, 28, 441-448.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W. & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3, 17-26.
- O'Donnell, B. F., Vohsa, J. L., Hetricka, W. P., Carrolla, C. A. & Shekhar, A. (2004). Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 53, 45–55.
- Olbrich, H. M. (1989). Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP). In J. D. M. Stöhr, H. C. Diener, U. W. Buettner (Ed.), *Evozierte Potentiale: SEP - VEP - AEP - EKP - MEP* (pp. 513-587). Berlin: Springer.
- Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., Terasaki, O., Someya, Y., Sassa, T., Sudo, Y., Matsushima, E., Iyo, M., Tateno, Y. & Toru, M. (1997). Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 385, 634-636.
- Park, E. J., Han, S. I. & Jeon, Y. W. (2010). Auditory and visual P300 reflecting cognitive improvement in patients with schizophrenia with quetiapine: A pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34, 674-80.
- Pehek, E. A. & Yamamoto, B. K. (1994). Differential effects of locally administered clozapine and haloperidol on dopamine efflux in the rat prefrontal cortex and caudate-putamen. *J. Neurochem.*, 63, 2118-24.
- Perlick, D. A., Rosenheck, R. A., Kaczynski, R., Swartz, M. S., Canive, J. M. & Lieberman, J. A. (2010). Impact of antipsychotic medication on family burden in schizophrenia: Longitudinal results of CATIE trial. *Schizophrenia Research* 116, 118–125.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., Weller, B. J. & Kopell, B. S. (1985). ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 60, 423-434.
- Posner, M. I., Petersen, S. E., Fox, P. & Raichler, M. E. (1988). Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* 240, 1627-1638.

- Priebe, S., Gruyters, T., Heinze, M., Hoffmann, C. & Jäkel, A. (1995). Subjektive Evaluationskriterien in der psychiatrischen Versorgung - Erhebungsmethoden für Forschung und Praxis. *Psychiatrische Praxis* 22, 140-144.
- Riedel, M., Spellmann, I., Strassnig, M., Douhet, A., Dehning, S., Opgen-Rhein, M., Valdevit, R., Kleindienst, N., Müller, N. & Möller, H., J. (2007). Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci* 257, 360–370.
- Roberts, L. E., Rau, H., Lutzenberger, W. & Birbaumer, N. (1994). Mapping P300 waves onto inhibition: Go/No-Go discrimination. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 92, 44-55.
- Rodriguez-Sancheza, J. M., Crespo-Facorroa, B., Perez Iglesias, R., Gonzalez-Blanch Boscha, C., Ivareza, M. A., Llorcab, J., Vazquez-Barquero, J. L. (2005). Prefrontal cognitive functions in stabilized first-episode patients with schizophrenia spectrum disorders: A dissociation between dorsolateral and orbitofrontal functioning. *Schizophrenia Research* 77, 279– 288.
- Rollema, H., Lu, Y., Schmidt, A. W., Sprouse, J. S. & Zorn, S. H. (2000). 5-HT1A receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*, 48, 229–237.
- Rubia, K., Russel, T., Bullmore, E., Soni, W., & Brammar, M. (2007). An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophrenia Resaerch*, 52, 47-55.
- Rubia, K., Russell, T., Overmeyer, S., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Sharma, T., Simmons, A., Williams, S. C., Giampietro, V., Andrew, C. M. & Taylor, E. (2001). Mapping motor inhibition: conjunctive brain activations across different versions of Go/NoGo and stop tasks. *Neuroimage*, 13, 250-261.
- Ruff, C. C., Woodward, T. S., Laurens, K. R. & Liddle, P. F. (2001). The role of the anterior cingulate cortex in conflict processing: Evidence from reverse stroop interference. *NeuroImage* 14, 1150–1158.
- Ruhrmann, S., Kissling, W., Lesch, O.-M., Schmauss, M., Seemann, U., Philipp, M. (2007). Efficacy of flupentixol and risperidone in chronic schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31, 1012–1022.
- Seeman P., & Tallerico, T. (1999). Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: An explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *American Journal of Psychiatry* 156, 876-885.

Schlagenhauf, F., Dinges, M., Beck, A., Wüstenberg, T., Friede, E., Dembler, T., Sarkar, R., Wrase, J., Gallinat, J., Juckel, G., & Heinz, A. (2010). Switching schizophrenia patients from typical neuroleptics to aripiprazole: Effects on working memory dependent functional activation. *Schizophrenia Research* 118, 189–200.

Simpson, G. M. & Angus, J. W. (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 212, 11-19.

Snitz, B. E., MacDonald, A., Cohen, J. D., Cho, R. Y., Becker, T. & Carter, C. S. (2005). Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naïve state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 162, 2322-2329.

Strik, W. K., Fallgatter, A. J., Brandeis, D. & Pascual-Marqui, R. D. (1998). Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108, 406-413.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*, 18, 643-662.

Spence, S. A., Hirsch, S. R., Brooks, D. J. & Grasby, P. M. (1991). Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. *British Journal of Psychiatry*, 172, 313- 316.

Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E.R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150, 1187-1188.

Swick, D. & Jovanovic, J. (2002). Anterior cingulate cortex and the Stroop task: neuropsychological evidence for topographic specificity. *Neuropsychologia*, 40, 1240–1253.

Takashima, T., Ohta, K., Matsushima, E. & Toru, M. (2001). The event-related potentials elicited by content and function words during the reading of sentences by patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 55, 611–618.

Tamminga, C. A., Thaker, G. K., Buchanan, R., Kirkpatrick, B., Alphas, L. D., Chase, T. N. & Carpenter, W. T. (1992). Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 49, 522-530.

- Tamminga C.A., Buchanan R.W., Gold J.M., (1998) The role of negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia outcome. *Int Clin Psychopharmacol.*,13, 21-6.
- Thase, M. E., Macfadden, E., Weisler, R. H., Chang, W., Paulsson, B. & Khan, A. (2006). Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: A double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*, 26, 600-609.
- Tomelleria, L., Jogiach, J., Perlini, C., Bellani, M., Ferro, A., Gianluca Rambaldelli, G., Tansella, M., Frangou, S. & Brambilla, P. (2009). Brain structural changes associated with chronicity and antipsychotic treatment in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 19, 835–840.
- Toshihide Kurokia, T., Meltzer, H. Y. & Ichikawa, J. (2003). 5-HT receptor stimulation by DOI, a 5-HT receptor agonist, 2A/2C potentiates amphetamine-induced dopamine release in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Brain Research* 972, 216–221.
- Turetsky, B. I., Cannon, T. D. & Gur, R. E. (2000). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: III. Deficits in unaffected siblings of schizophrenic probands. *Biol Psychiatry*, 47, 380-390.
- Umbricht, D., Javitt, D., Novak, G., Bates, J., Pollack, S., Lieberman, J. & Kane, J. (1998). Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 44,716–725.
- van Veen, V. & Carter, C. S. (2002). The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 593–602.
- van Veen, V., Cohen, J. D., Botvinick, M. M., Stenger, V. A. & Carter, C. S (2001). Anterior cingulate cortex, conflict monitoring, and levels of processing. *NeuroImage* 14, 1302–1308.
- Velligan, D. I., Newcomer, J., Pultz, J. & Csernansky, J. (2002). Does cognitive Function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophrenia Research* 53, 239, 248.
- Vogt, B. A., Finch, D. M. & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex*, 2, 435-443.
- Hetrick, W.P., Kieffaber, P.D., Bodkins, M., Bismark, A., Shekhar, A. & O'Donnell, B.F. (2008). Visual event-related potentials in schizotypal personality disorder and schizophrenia. *J Abnorm Psychol.*, 117,119-31.

Volz, H.-P., Gaser, C., Häger, F., Rzanny, R., Pönisch, J., Mentzel, H.-J., Kaiser, W. A., Sauer, H. (1999). Decreased frontal activation in schizophrenics during stimulation with the Continuous Performance Test – a functional magnetic resonance imaging study. *Eur Psychiatry*, *17*, 1–8.

Voruganti, L., Cortese L., Oyewumi, L., Cernovsky, Z., Zirul, S. & Awad, A. (2000). Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophrenia Research*, *43*, 135–145.

Voruganti, L. P., Awad, A. G., Parker, G., Forrest, C., Usmani, Y., Fernando, M. L. & Senthilal, S. (2007). Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment: Results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine. *Schizophrenia Research*, *96*, 146–155.

Weinberger, D. R., Berman, K. F. & Illowsky, B. P. (1988). Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new 200 cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry*, *45*, 609-615.

Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F. & Spitzer, M. (2000). Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biol Psychiatry*, *47*, 51-60.

Weisler, R. H., Calabrese, J. R., Thase, M. E., Arvekvist, R., Stening, G, Paulsson, B, Suppes, T. (2008). Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*, *69*, 769-82.

Weissman, D. H., Gopalakrishnan, A., Hazlett, C. J. & Woldorff, M. G. (2005). Dorsal anterior cingulate cortex resolves conflict from distracting stimuli by boosting attention toward relevant events. *Cerebral Cortex February*, *15*, 229-237.

Vogt, B. A., Finch, D. M. & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: The anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex*, *2*, 435.

Winterer, G., Ziller, M., Dorn, H., Frick, K., Mulert, C., Wuebben, Y. & Herrmann, W. M. (2000). Frontal dysfunction in schizophrenia – a new electrophysiological classifier for research and clinical applications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *250*, 207–214.

Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1997). *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.

Yang, S. Y., Kao Yang, Y. H., Chong, M. Y., Yang, Y. H., Chang, W. H., Lai, C. S. (2007). Risk of extrapyramidal syndrome in schizophrenic patients treated with antipsychotics: a population-based study. *Clin Pharmacol Ther.*, 81, 586-94.

Yasuno, F., Suhara, T., Okubo, Y., Ichimiya, T., Takano, A., Sudo, Y. & Inoue, M. (2005). Abnormal effective connectivity of dopamine D2 receptor binding in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 138, 197– 207.

Yücel, M., Pantelis, C., Stuart, G. W., Wood, S. J., Maruff, P., Velakoulis, D., Pipingas, A., Crowe, S. F., Tochon-Danguy, H. J. (2002). Anterior cingulate activation during stroop task performance: A PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159, 251– 254.

Zhang, P. L., Santos, J. M., Newcomer, J., Pelfrey, B. A., Johnson, M. C. & de Erausquin, G. A. (2004). Impact of atypical antipsychotics on quality of life, self-report of symptom severity, and demand of services in chronically psychotic patients. *Schizophrenia Research*, 71, 137– 144.

Danksagungen

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter für die ausgezeichnete Betreuung der Arbeit und seine Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Ich danke allen Menschen, die mich bei dem Erstellen der Arbeit motiviert, angetrieben und bestärkt haben, insbesondere meinem Vater, meiner Familie, Nina und meinen Freunden.

An dieser Stelle besonders hervorgehoben werden muss Ann-Christine Ehlis, ohne deren bedingungsloses Engagement und fachlichen Rat die Realisierung dieser Arbeit unendlich viel schwieriger geworden wäre.

Curriculum Vitae von Michael Bange

1.11.1981	Geboren in Frankfurt am Main
1987- 1991	Besuch der Grundschule in Königstein im Taunus
1991- 2001	Besuch des Bischof Neumann Gymnasiums in Königstein mit Erlangung des Abiturs
2001- 2002	Zivildienst in der Caritas Zentralstation in Frankfurt
2002-2003	Tätigkeit bei der Caritas- Zentralstation in Frankfurt im Bereich der ambulanten Pflege
2003- 2005	Medizinstudium an der Semmelweis-Universität in Budapest mit Erlangung 1. ärztlichen Prüfung
2005-2009	Medizinstudium an der medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians Universität in Würzburg mit Abschluß der 2. ärztlichen Prüfung
2010-2012	Assistenzarzt am Institut für Pathologie des Klinikums Offenbach.

Datum: 17.10.2012