

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Campus Benjamin Franklin
der Medizinischen Fakultät Charité- Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Wirksamkeit einer Add on Therapie mit Paroxetin im Vergleich
zu Placebo auf die Negativsymptomatik und die kognitiven
Dysfunktionen chronisch schizophrener Patienten**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctores medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Hubert Daniel Schumacher

aus Bonn

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Jockers-Scherübl
2. Prof. Dr. med. R. Hellweg
3. Priv.-Doz. Dr. med. F. Godemann

Datum der Promotion: 24.02.2012

Inhaltsverzeichnis	4-6
Einleitung	7-31
Material und Methoden	32-50
Ergebnisse	51-74
Diskussion	75-93
Zusammenfassung	94-96
Literaturverzeichnis	97-109
Abkürzungsverzeichnis	110-111

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1	Historischer Überblick und Hintergründe zum Thema	7
1.1.1	Der Schizophreniebegriff	7-8
1.1.2	Kontroverse um die Diagnosekriterien	8-9
1.1.3	Die Positiv- und Negativ- Dichotomie	9-11
1.2	Kognitive Dysfunktionen und Schizophrenie	11-13
1.2.1	Aufmerksamkeitsstörungen	13-14
1.2.2	Gedächtnisstörungen	14-16
1.2.3	Störungen der Exekutivfunktionen	16-17
1.3	Relevanz kognitiver Dysfunktionen	17-19
1.4	Zusammenhang von kognitiven Dysfunktionen und Negativsymptomatik	19-21
1.5	Ursachen kognitiver Dysfunktionen	21-23
1.6	Einfluss von Psychopharmaka auf kognitive Dysfunktionen	23-25
1.7	Motivation zur Durchführung der vorliegenden Arbeit im Kontext des aktuellen Wissensstand	25-29
1.8	Zusammenfassende Problemstellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	29-31

2. Material und Methoden

2.1	Probandenauswahl mit Ein- und Ausschlusskriterien	32-34
2.2	Studiendesign	34-35
2.3	Paroxetin als verwendetes Pharmakon	36
2.3.1	Chemie	36
2.3.2	Pharmakodynamik	36
2.3.3	Pharmakokinetik	36-38
2.4	Angewandte Verfahren zur Erfassung der Psychopathologie	39
2.4.1	Fremdbeurteilungsverfahren	39-41
2.4.2	Selbstbeurteilungsverfahren	41-43
2.5	Angewandte neurokognitive Testverfahren	43-44

2.5.1	Verfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis, Konzentration und psychomotorischer Geschwindigkeit	44-45
2.5.2	Verfahren zur Erfassung von verbalen Gedächtnisfunktionen	45-47
2.5.3	Verfahren zur Erfassung von Exekutivfunktionen, kognitiver Flexibilität	47-49
2.6	Statistische Auswertung	49-50
3.	Ergebnisse	
3.1	Ergebnisse der Verfahren zur Erfassung der Psychopathologie	51
3.1.1	Fremdbeurteilungsverfahren	51-54
3.1.2	Selbstbeurteilungsverfahren	54-57
3.2	Ergebnisse der neurokognitiven Testverfahren	57-59
3.2.1	Ergebnisse zu den Funktionen Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis, Konzentration und psychomotorische Geschwindigkeit	59-65
3.2.2	Ergebnisse zu den verbalen Gedächtnisfunktionen	65-67
3.2.3	Ergebnisse zu den Exekutivfunktionen und der kognitiven Flexibilität	68-74
4.	Diskussion	75-77
4.1	Verlauf der Negativsymptomatik	77-81
4.2	Verlauf der subjektiven Befindlichkeit und Lebensqualität	81-83
4.3	Verlauf der kognitiven Dysfunktionen	83-84
4.3.1	Aufmerksamkeit, Konzentration, Kurzzeitgedächtnis und psychomotorische Geschwindigkeit	84-87
4.3.2	Verbale Gedächtnisfunktionen	88-89
4.3.3	Exekutivfunktionen und kognitive Flexibilität	89-91
4.4	Bedeutung der Ergebnisse im Kontext des aktuellen Wissensstand	91-93
5.	Zusammenfassung	94-96
6.	Literaturverzeichnis	97-109
7.	Abkürzungsverzeichnis	110-111

Eidesstattliche Erklärung

112

Danksagung

113

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

1. Einleitung

1.1 Historischer Überblick und Hintergründe

1.1.1 Der Schizophreniebegriff

Als *Kraepelin* 1896 mit der Konzeptualisierung der Krankheits Einheit *Dementia praecox* begann, standen ihm die Katatonie, die Hebephrenie und die „*Dementia paranoides*“ als bereits fertig umschriebene klinische Bilder vor Augen, deren gemeinsames Merkmal der chronische Verlauf und die schlechte Prognose mit raschem Ausgang in die „Verblödung“ war. Sie wurden von *Kraepelin* den manisch-depressiven Erkrankungsformen gegenüber gestellt, da diese grundsätzlich einen günstigeren Verlauf und Ausgang zeigten (Dichotomie des *Kraepelin*schen Konzepts).

Seinen Beobachtungen zufolge konnten die als eigenständige Krankheiten angesehenen Syndrome der Katatonie, der Hebephrenie und der Paranoia im Verlauf fließend ineinander übergehen und zudem alle drei in die „gleichen eigenartigen Schwächezustände“ einmünden. Man musste sie also offenbar zusammenfassen, sodass aus der Katatonie der katatone, aus der Hebephrenie der hebephrene und aus der „*Dementia paranoides*“ der paranoide Subtyp der Schizophrenie wurde. Die Art und Anzahl der beschriebenen Unterformen der *Dementia praecox* veränderten sich im Laufe gravierend, wobei zwischenzeitlich zehn Unterformen definiert wurden, von denen die meisten später an Bedeutung verloren.

Auch erkannte *Kraepelin*, dass die „Schwächesymptome“ ebenso alleine auftreten und über den gesamten Verlauf der Erkrankung ohne katatone, hebephrene oder paranoid-halluzinatorische Überlagerungen bleiben konnten. Damit kam zu den drei ursprünglich synthetisierten Bildern noch die einfache „*Dementia praecox*“, die spätere *Schizophrenia simplex*, hinzu. Die Merkmale der „eigenartigen Schwächezustände“, wie

sie eben als Schizophrenia simplex auch selbstständig vorkommen konnten, wurden von Kraepelin 1904 als „überdauernde und kennzeichnende Grundstörungen“ eingestuft. Zu diesen zählten die Verstandesabnahme, die Gemütsabstumpfung und eine Einbusse an Willensfestigkeit und Tatkraft. Alle übrigen Symptombildungen (katatone, hebephrene, paranoid-halluzinatorische Symptomatik) beschrieb Kraepelin als „mehr zufällige und vorübergehende „Erscheinungsformen“, die sich von den Grundstörungen abhoben (94).

Der Begriff „Schizophrenie“ wurde schließlich erst 1908 durch den Schweizer Psychiater *E. Bleuler* eingeführt. Bleuler entwickelte die bis dahin geltende Zweiteilung Kraepelins zu einer Gegenüberstellung von dauerhaften Grundsymptomen und akzessorischen Symptomen weiter fort. Dabei sollten die Grundsymptome bestehend aus Ambivalenz, Assoziations- und Affektstörung sowie Autismus die für die Diagnosestellung entscheidenden Symptome darstellen, während die akzessorischen Symptome (Halluzinationen, Wahn, katatone Symptome) eher eine geringere Bedeutung für die Diagnose hätten (16).

1.1.2 Kontroverse um die Diagnosekriterien

Den von Bleuler begonnenen Weg der unterschiedlichen diagnostischen Wertigkeit von Symptomen vollendete *Kurt Schneider*, indem er die schizophrene Symptomatik in Symptome ersten und zweiten Ranges unterteilte, was Auswirkungen bis in die Gestaltung der modernen operationalen Diagnosesysteme hat.

Als Symptome ersten Ranges wurden von ihm das Gedankenlautwerden, der Gedankenentzug, die Gedankenausbreitung, akustische Halluzinationen in Form von dialogischen und kommentierenden Stimmen, Wahnwahrnehmungen sowie leibliche Beeinflussungserlebnisse genannt, wobei er vorschlug, die Diagnose einer Schizophrenie als gesichert anzusehen, wenn die genannten Symptome zweifelsfrei fassbar sind und keine körperliche Grunderkrankung als Ursache der Symptome vorliegt. Andererseits sind die Symptome ersten Ranges nicht obligat für die Diagnose einer Schizophrenie, vor allem sind sie nicht in jedem Stadium der Erkrankung vorhanden. Sie können vorübergehend in den Hintergrund treten oder sogar auf Dauer verschwinden, ohne dass deshalb die Diagnose zu einem früheren Zeitpunkt zu Unrecht gestellt worden wäre. In diesen Fällen erlaubt der Nachweis der Symptome

zweiten Ranges (andere Sinnestäuschungen, Wahneinfälle) in Verbindung mit bestimmten Ausdruckssymptomen, zu denen die formalen Denkstörungen, katatone Symptome sowie Affekt- und Kontaktstörungen zählen, schließlich doch eine diagnostische Zuordnung.

Insbesondere die in diesen Fällen angeklagte diagnostische Unschärfe und die damit im Zusammenhang stehende, vorrangig aus angloamerikanischer Schizophrenieforschung stammende Forderung nach Umgewichtung der zur Diagnosestellung relevanten Symptome, brachte weitere diagnostisch-klassifikatorische Schizophreniekonzepte hervor. Diese sollten insbesondere zu einer deutlicheren Berücksichtigung jener Symptome führen, die größtenteils Bleulers Grundsymptomen entsprachen und in der Folge unter verschiedenen Bezeichnungen wie „defizitäre Symptome“, „aproduktive Symptome“ und schließlich „**negative Symptome**“ subsummiert wurden (4).

Eine Kontroverse begann, da andere Autoren die positive Symptomatik, welche zwar nicht als spezifisch für die schizophrene Erkrankung gelten kann, aber zuverlässig und unterscheidbar ist, für relevanter als diagnostisches Kriterium der Schizophrenie hielten (30).

1.1.3 Die Positiv- und Negativ- Dichotomie

Den Hintergrund sämtlicher diagnostisch-klassifikatorischer Bemühungen stellt die in der Tradition von Kraepelin und Schneider stehende Abgrenzung zweier Typen schizophrener Gestörtseins dar, die sich vor allem im klinischen Alltag unter den Gesichtspunkten therapeutisch-rehabilitativer Bemühungen bewährt haben.

Die erste Gruppe von Patienten leidet an einem Syndrom, wie es vor allem in akuten Stadien vorkommt. Man nennt die damit einhergehenden Symptome produktiv oder floride und bezeichnet Sie als Plussymptomatik. Bei der zweiten Patientengruppe stehen dagegen die sogenannten negativen Symptome, als Minussymptomatik bezeichnet, im Vordergrund, worunter man vor allem die Antriebslosigkeit, den affektiven und sozialen Rückzug, die Sprachverarmung und die Aufmerksamkeitsstörung subsummiert. Diese Minussymptomatik wird insbesondere bei chronischen schizophrenen Störungen beobachtet, liegt jedoch nicht selten auch schon vor einer erstmaligen akuten, produktiv-schizophrenen Exazerbation in klinisch relevantem Ausmaß vor.

Es kann nicht nachdrücklich genug betont werden, dass beide Zustände jeweils im Querschnitt und zu jeglichem Zeitpunkt im longitudinalen Verlauf ineinander übergehen können.

Konzeptualisiert wurde die heutige dichotome Aufteilung psychopathologischer Veränderungen bei schizophrenen Patienten in sogenannte „positive“ und „negative“ Syndrome von *Wing und Brown*. Sie nahmen damit die von Kraepelin eingeführte und durch E. Bleuler weiter ausgearbeitete Trennung zwischen der in der Regel reversiblen und akuten produktiven Symptomatik auf der einen Seite und der chronisch defizitären Grundsymptomatik auf der anderen Seite mittels einer Terminologie von Positiv- und Negativsymptomatik wieder auf (165).

Die ursprüngliche Prägung der Begriffe „positive und negative“ Symptome als voneinander abhängige Phänomene stammen bereits aus dem Jahre 1884 von *Hughling Jackson* (73). Sie entstanden nach der Vorstellung Jacksons im Zusammenhang mit einem schichtförmigen Modell cerebraler Funktionen, wobei die „Negativsymptomatik“ Ausdruck des Verlustes „normaler“ Funktionen als unmittelbare Folge morphologischer Veränderungen darstelle, z.B. durch Gewebsverletzungen mesencephaler Strukturen. Die Negativsymptome von Patienten sind laut Jackson immer Defizite als Zeichen der Auflösung. Sie stehen für alles das, was im Gehirn verloren gegangen ist, so dass die entsprechenden Leistungen nicht mehr erbracht werden können, während die „positive“ Symptomatik als Verformung und extreme Übersteigerung „normaler“ Funktionen von ihm interpretiert wurde. Dabei entsprechen die Positivsymptome nach Jackson einer älteren, von der Evolution eigentlich überholten Anpassungsstufe, die normalerweise inhibiert ist, nun aber im Zustand der Erkrankung wieder aktualisiert wird.

Crow erweiterte das Konzept der Dichotomie der schizophrenen Psychosen durch ätiopathogenetische Überlegungen und prognostische Implikationen, wobei er das Modell der Typ I- („positive Schizophrenie“) und Typ II- Syndroms („negative Schizophrenie“) schuf. Während das Typ I-Syndrom positive schizophrene Symptome charakterisiert wie Wahn, Halluzinationen und Denkstörungen, die mit Merkmalen wie gutem prämorbidem Interaktionsniveau, relativ günstigem Ausgang, akutem Beginn, guter Resonanz auf medikamentöse Therapie und hyperdopaminergem Aktivität bei strukturell intaktem Gehirn einhergeht, ist das Typ II-Syndrom mit negativen Symptomen im Sinne von Affektverflachung, Antriebsverarmung und kognitiven

Störungen vergesellschaftet, die durch schlechtes prämorbidem Interaktionsniveau, schlechte Reaktion auf pharmakologische Therapie, strukturellen Abnormitäten des Gehirns und schlechter Prognose gekennzeichnet sind (29).

In eben diesem Kontext entwarf *Andreasen* zur Erforschung der „Zweisyndromhypothese“ Erfassungskriterien, die nur auf klinischen Symptomen basieren. Sie unterschied drei Subtypen der Schizophrenie, nämlich die „positive“, „negative“ und „gemischte“ Schizophrenie. Schließlich entwickelte *Andreasen* definitorische Operationalisierungen für die Negativsymptomatik, wobei zu den negativen Symptomen die Alogie (Sprachverarmung), die Anhedonie (Empfindungs-, Freudlosigkeit), die Apathie, die Affektverflachung, die Asozialität und die Aufmerksamkeitsstörung zählen (Die 6 „A`s“ nach Andreasen (1)).

Die Gruppe um *Carpenter* modifizierte das Konzept und entwickelte Hypothesen zur Ätiopathogenese schizophrener Minussymptomatik. Besondere Bedeutung kommt dabei der Einteilung in sogenannte primäre und sekundäre negative Symptome zu. Als **primäre negative Symptome** wurden dabei die klassischen Affekt- und Antriebsstörungen beschrieben, wie sie seit Kraepelin und Bleuler als wesentliche Grundstörungen bzw. Grundsymptome den schizophrenen Erkrankungen eigen sind und somit als direkte Folge der schizophrenen Pathophysiologie angesehen werden können.

Mit den **sekundären negativen Symptomen** ist im wesentlichen die Negativsymptomatik gemeint, die Folge einer neuroleptischen Medikation, eine Konsequenz dysfunktionaler Bewältigungsbemühungen oder sozialer Deprivation darstellt oder im Zusammenhang mit depressiven Syndromen im Verlauf schizophrener Erkrankungen steht (22; 23).

1.2 Kognitive Dysfunktionen und Schizophrenie

In der Diskussion über die Schwächen gängiger Klassifikationssysteme hat der Aspekt der bisher nur unzureichend berücksichtigten neurokognitiven Einschränkungen schizophrener Patienten in letzter Zeit zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Kognitive Dysfunktionen gelten als Kernsymptome der Schizophrenie und werden zunehmend als potentiell Behandlungsziele erforscht. So hat die US-amerikanische Food- and Drug-Administration darauf hingewiesen, dass die Berücksichtigung kognitiver Beeinträchtigungen in der diagnostischen Nomenklatur ein wichtiger Schritt wäre, um eine pharmakologische Indikation für eine Substanz, die die Kognition verbessert, zu repräsentieren (54).

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ist ein Abfall des kognitiven Leistungsvermögens in praktisch allen Teilbereichen bei den meisten schizophrenen Patienten als mäßig schwer bis schwer einzustufen, weswegen die kognitiven Defizite nach Ansicht vieler Meinungsträger künftig nicht nur als diagnostisches Kriterium berücksichtigt, sondern auch zunehmend in den Fokus klinisch-therapeutischer Bemühungen rücken werden (87).

Unter dem Begriff der „kognitiven Dysfunktionen“ werden Beeinträchtigungen von verschiedenen Einzelleistungen zusammengefasst, die für das Funktionieren im Alltag und eine selbständige Lebensführung unverzichtbar sind. Dabei sind vor allem Defizite in der Informationsaufnahme, der Informationsverarbeitung sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit gemeint. Die Kognitionsexperten des jüngst ins Leben gerufenen Projekts „Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia (MATRICS)“ kamen zu dem Schluss, dass die Schizophrenie und die schizoaffektiven Störungen ein ähnliches Muster an kognitiven Defiziten aufweisen, welches sich von dem Muster bei der Major depression, der bipolaren Störung und der Alzheimer Demenz unterscheidet (19).

In der aktuellen Forschung herrscht großer Konsens darüber, dass drei kognitive Funktionsbereiche in besonderem Ausmaß bei schizophrenen Patienten beeinträchtigt sind: Aufmerksamkeits-, verbale Lern- und Gedächtnis- sowie exekutive Funktionen.

Nach Auffassung einiger Autoren gelten die Bereiche der Wahrnehmung und Sprache hingegen als eher unauffällig (94, 126, 141). Eine umfangreiche Metaanalyse von Vergleichen schizophrener Patienten mit Gesunden bestätigt und erweitert gleichzeitig diese Einschätzung. Zeigten sich dabei erwartungsgemäß das verbale Gedächtnis, das akustische sowie das visuelle Arbeitsgedächtnis, die exekutiven Funktionen, die Handlungsmotivierung und die Daueraufmerksamkeit besonders betroffen, zählten

überraschender Weise auch eine eingeschränkte Wortflüssigkeit zu den besonderen Defiziten (65).

Dabei ist zu beachten, dass schizophrene Patienten hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Auffälligkeiten starke inter- und intraindividuelle Unterschiede aufweisen. Die Ursachen für diese Variabilität sind noch nicht abschließend geklärt.

Wenngleich in einzelnen Querschnittsstudien Unterschiede zwischen prodromalen, erstmanifestierten und chronisch schizophrenen Patienten aufgezeigt werden konnten, so zeigt sich in Langzeitstudien kein intraindividueller Leistungsabfall über die Erkrankungsdauer (116, 142).

Auch in den meisten Langzeitstudien, die den Verlauf von kognitiven Störungen in Abhängigkeit von Verlaufsparemtern wie Zeit und Erkrankungsdauer betrachten, ist kein progressiver Abfall neuropsychologischer Leistungen zu beobachten, wie eine umfassende Metaanalyse zeigte (68).

In einer durch die Manchester Arbeitsgruppe durchgeführten Follow-up-Studie, in deren Rahmen der kognitive Verlauf von 112 schizophrenen Patienten im Anschluss an die erste Episode über weitere zehn bis zwölf Jahre dokumentiert wurde, konnte festgestellt werden, dass sich die während der ersten Episode nachweisbaren Einbußen der Exekutivfunktionen im weiteren Verlauf nicht zwangsweise progredient zeigten. Demgegenüber konnte für die visuospatialen (visuell-räumlichen) kognitiven Leistungen eine potentielle Verschlechterung während des Beobachtungszeitraumes aufgezeigt werden. Veränderungen in diesen beiden kognitiven Teilbereichen wurde eine prädiktive Bedeutung für den „klinischen Outcome“ der schizophrenen Patienten zugeschrieben (146).

In der Folge soll auf die drei in besonderem Ausmaß beeinträchtigten neurokognitiven Teilbereiche schizophrener Patienten näher eingegangen werden:

1.2.1 Aufmerksamkeitsstörungen

Unter (gerichteter) Aufmerksamkeit wird die Fähigkeit zur Selektion eines bestimmten Reizes aus zahlreichen anderen (ablenkenden) Reizen verstanden, auf den wir dann unsere bewusste Wahrnehmung ausrichten.

Unter Vigilanz (Daueraufmerksamkeit) versteht man dementsprechend die gezielte und dauerhafte Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit auf einen bestimmten Reiz oder ein bestimmtes Signal. Von einer Aufmerksamkeitsleistung sprechen wir also dann, wenn die Informationsverarbeitung in bestimmter Weise ausgerichtet wird. Aufmerksamkeitsstörungen wurden bereits von Kraepelin beschrieben:

Ganz allgemein geht ihnen (den schizophrenen Patienten) Neigung und Fähigkeit ab, ihre Aufmerksamkeit aus eigenem Antriebe stark und dauernd anzuspannen. Oft ist es schwierig, sie überhaupt zum Aufmerken zu bringen (91).

Schizophrene Patienten zeigen bereits in den frühen Phasen der Informationsverarbeitung und in den verschiedensten Aspekten der Aufmerksamkeit wie Daueraufmerksamkeit, geteilte Aufmerksamkeit sowie Aufmerksamkeitsspanne deutliche Störungen. Die breite **Störung von Aufmerksamkeitsfunktionen** wird durch eine Untersuchung von Lussier und Stip belegt. An dieser Studie nahmen 16 schizophrene Patienten teil, die noch nie neuroleptisch behandelt worden waren, sodass der Effekt der Erkrankung ohne Beeinflussung durch pharmakologische Behandlungseffekte zu erfassen war. Die untersuchten Aufmerksamkeitsfunktionen waren alle beeinträchtigt und wichen um eine bis zwei Standardabweichungen vom Mittel gesunder Personen ab (98).

1.2.2 Gedächtnisstörungen

Unter Gedächtnisleistungen versteht man ganz allgemein die Fähigkeit zur Speicherung von Erfahrungen und Lerninhalten. Selbst bei Berücksichtigung von Aufmerksamkeitsstörungen sind die Gedächtnisstörungen bei Schizophrenen immer noch derart ausgeprägt, dass es sich dabei nicht um ein sekundäres Problem gestörter Aufmerksamkeit handelt.

Dies ergibt sich aus den Ergebnissen einer Metaanalyse von über 70 Studien zu verschiedenen Gedächtnismaßen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. In allen berücksichtigten Parametern wurden hoch signifikante Abweichungen der Gedächtnisfunktionen gefunden. Diese erwiesen sich als unabhängig von der Medikation, der Dauer sowie dem Schweregrad der Erkrankung (5).

Sensorische Gedächtnisspeicher stellen die erste Stufe der Informationsverarbeitung dar. In ihnen werden nur sehr kurzlebige visuelle oder auditive Stimuli für ca. eine halbe Sekunde gespeichert. Dieses unmittelbare Behalten (Merkspanne) zeigt sich bei schizophrenen Patienten in einer Vielzahl von Studien konsistent nur wenig beeinträchtigt (127).

Der größere Teil unserer Gedächtnisleistung erstreckt sich jedoch über Zeiträume, die die Kapazität der sensorischen Speicher übersteigen und daher zusätzliche Speichersysteme wie das **Arbeitsgedächtnis** erforderlich machen (10). In ihm stehen Informationen so lange bereit, wie sie zum unmittelbaren Lösen einer Aufgabe gebraucht werden. Erst durch Üben, häufiges Wiederholen oder wenn Informationen besondere Bedeutung für uns haben, kann ein Transfer in das **Langzeitgedächtnis** erfolgen, wo sie dann auch nach längerer Zeit immer wieder abrufbar sind (158).

Diesen drei Teilbereichen des Gedächtnisses sind die Basisfunktionen Enkodieren (Verschlüsseln), Konsolidieren (Speichern) und Abrufen (Erinnern) von Informationen gemeinsam. Fehler auf einer der drei Stufen führen zum Vergessen.

Unter **Enkodierung** versteht man dabei die Übersetzung aufgenommener Informationen in einen speicherfähigen Code. Den Vorgang des **Speicherns** versuchen *Baddeley und Hitch* (11) in ihrem „Arbeitsspeichermodell“ zu erklären. Dabei wird eine übergeordnete (zentrale) exekutive Instanz angenommen, die vor allem in Netzwerken des Präfrontalkortex realisiert ist und die zur Erledigung ihrer Aufgaben einerseits auf eine „phonologische Schleife“ zugreifen kann, in der akustische Informationen zirkulieren, solange sie gebraucht werden, und andererseits auf einen „visuospatialen Skizzenblock“, der vermutlich weiter dorsal im Gehirn lokalisiert ist. Bei schizophrenen Patienten bestehen erhebliche Beeinträchtigungen des verbalen und visuospatialen Arbeitsgedächtnisses (147) und es wurde ein enger Zusammenhang zwischen Störungen des Arbeitsgedächtnisses und den formalen Denkstörungen gefunden (144). Der **Abruf** (Erinnern) von Informationen betrifft die Lokalisierung der zuvor im Gedächtnis gespeicherten Items. Bei schizophrenen Patienten scheint vor allem eine Störung dieser Abruffunktion vorzuliegen, da bei ihnen deutlichere Defizite beim Wiedererinnern als beim Wiedererkennen auftreten (118). Die Störung des Abrufes ist demnach eher auf Probleme des Zugriffes denn der Verfügbarkeit zurückzuführen.

Neben der Einteilung in ein sensorisches Gedächtnis, Arbeits- und Langzeitgedächtnis kann auch nach der Art der abgespeicherten Informationen eine Unterteilung in ein **verbales** und in ein **nicht verbales Gedächtnis** vorgenommen werden. Bei den schizophrenen Patienten liegt dabei eine unverhältnismäßig starke Beeinträchtigung des verbalen Gedächtnisses vor, das sich mit dem Erinnerungsvermögen sprachlicher Inhalte befasst. Das nicht verbale Gedächtnis betrifft die Erinnerung an Formen, Strukturen, Gesichter und scheint weniger beeinträchtigt (132).

Die Einteilung in ein **explizites (deklaratives)** und **implizites (nicht deklaratives) Gedächtnis** berücksichtigt dagegen die Fähigkeit zum unbewussten Erlernen von Abläufen, zum Beispiel von bestimmten Bewegungsabfolgen. Dabei ermöglicht unser explizites (deklaratives) Gedächtnis, dass vorher gesehene oder gehörte Inhalte bewusst wiedergegeben werden können. Im Gegensatz dazu fasst der Begriff implizites (nicht deklaratives) Gedächtnis unbewusste Gedächtnisleistungen wie beispielsweise das prozedurale Lernen zusammen, bei dem Probanden eine bestimmte Aufgabe z.B. durch Wiederholen eines definierten Bewegungsablaufes erlernen. In der bereits erwähnten Studie von Lussier und Stip an bisher unbehandelten Schizophrenen zeigte sich eine deutliche Störung expliziter (deklarativer) Gedächtnisleistungen bei weitgehend erhaltenem implizitem (nicht deklarativem) Gedächtnis (98).

1.2.3 Störungen der Exekutivfunktionen

Unter den Exekutivfunktionen versteht man die Fähigkeit abstrakte Konzepte zur Handlungsplanung oder Problemlösung zu nutzen und diese Strategien mit den notwendigen Rückmeldungen und Korrekturen umzusetzen.

Thorndike (154) postulierte Problemlöseverhalten über „Versuch und Irrtum“. Von Harlow (61) stammt die These, dass sich das Lernen über Versuch und Irrtum unter Zuhilfenahme eines so genannten Lernsets generalisieren lasse. Dies kennzeichne einen Zustand mentaler Bereitschaft, bestimmte Probleme auf spezifische Art und Weise zu lösen. Die Erfahrung, ein Problem auf eine definierte Art und Weise gelöst zu haben, kann zukünftig dazu führen, dass die bewährte Lösungsstrategie auch eingesetzt wird, wenn sie nicht weiterhilft. Somit hätte eine bestimmte Einstellung („mental set“) und die einmal erlernten Assoziationen und Denkgewohnheiten („habits of thought“) und die nunmehr verallgemeinerte Herangehensweise an zu lösende

Probleme die Sicht auf (effektivere) Alternativlösungen versperrt. Die daraus resultierende verminderte **kognitive Flexibilität** führt nicht selten zu einem rigiden Antwort- und Sozialverhalten schizophrener Patienten, was ihre soziale Interaktion und Integration erschwert.

Um Mechanismen zu charakterisieren, die es erlauben diese Beschränkungen zu durchbrechen beschrieb De Bono (32) die Fähigkeit des „lateralen Denkens“, wobei das ursprüngliche Lösungsmuster eines Problems verlassen wird, um den Weg für neue Lösungsalternativen frei zu machen.

Die Beeinträchtigung exekutiver Funktionen bei schizophrenen Patienten fanden insbesondere im Gefolge der Arbeiten von Frith (42) und der bildgebenden Studien von Weinberger und Berman aus den 80er-Jahren über aufgabenspezifische Aktivierungsminderungen des dorsolateralen, präfrontalen Kortex große Beachtung (163). Weinberger et al. belegten später eine Hypoaktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten auch im fMRT, die zum Teil mit dem Ausmaß der Negativsymptomatik korreliert war (162).

Die Prävalenz von Störungen im Bereich der Exekutivfunktionen gilt mit ca. 90% als besonders ausgeprägt (155). Sie sind sowohl bei chronisch als auch ersterkrankten schizophrenen Patienten gut dokumentiert und scheinen für die Entwicklung und Verfolgung von Plänen, Einhaltung von sozialen Regeln, Problemlösestrategien und Adaptationsfähigkeit auf unerwartete Ereignisse und damit für den Langzeitverlauf und hierbei vor allem für die soziale Wiedereingliederung von besonderer Bedeutung zu sein (71). Somit dürften gerade Störungen der Exekutivfunktionen besonders weitreichende psychosoziale Implikationen besitzen (48).

1.3 Relevanz kognitiver Dysfunktionen

Kognitive Störungen sind keine sekundären Erscheinungen der Schizophrenie, sondern gehören zum Kern der Erkrankung und wurden dementsprechend bereits von *Kraepelin und Bleuler* als wichtige Charakteristika der Erkrankung angesehen und beschrieben.

Unter den vielfältigen Untersuchungen sprach Chapman im Hinblick auf kognitive Störungen von sogenannten Blockierungsphänomenen des Denkens. Diese seien für die Betroffenen schon lange vor der psychischen Erstmanifestation bemerkbar und

kämen klinisch erst viel später als manifestes Negativsymptom oder als ein Gedankenabreißen im Sprechverhalten zum Ausdruck (24).

In diesem Kontext entstand auch das „Konzept der Basissymptome“ nach Huber, in dem kognitive Funktionseinbußen als Komponenten der neuropsychologischen Vulnerabilität für Schizophrenie angesehen werden (69).

Die Übergangsreihenhypothese von Klosterkötter erklärt die Schizophrenie im Rahmen eines Prozesses zunehmender, stressorbedingter Irritationen bereits bestehender Informationsverarbeitungsstörungen. Die Basissymptome stellen demnach sowohl Indikatoren für eine „basale Irritation“ des Informationsverarbeitungssystems im Sinne von Vulnerabilitätsfaktoren als auch prodromale Symptome dar (88).

Mehrere Studien konnten belegen, dass kognitive Funktionen bei mehr als 85 % der schizophrenen Patienten im Vergleich zu demographisch gemischten Personen auffällig sind und dass die Defizite in der Regel bereits seit der Kindheit bestehen (37, 38).

Das Interesse an neuropsychologischen Störungen Schizophrener hat aus mehreren Gründen in den letzten Jahren stark zugenommen. So gelten Sie heutzutage, im Gegensatz zu den psychotischen Symptomen, als die besten Prädiktoren für die psychosoziale und berufliche Rehabilitation (94, 126, 141). Obwohl der Ausgang psychosozialer Rehabilitationsprogramme von einer Vielzahl von Variablen abhängig ist, nimmt die Kognition mit mehr als 20 % erklärter Varianz doch einen beträchtlichen Anteil ein (156).

Für die Arbeitsgruppe um Green stellen defizitäre kognitive Funktionen unter allen Variablen klinisch die ungünstigsten Einflüsse auf die Erfolgsaussichten von Rehabilitationsprogrammen und damit für die psychosoziale Funktionsfähigkeit dar (49; 50; 51, 52).

Liddle wies nach, dass Defizite in den exekutiven Funktionen und schlechte Testleistungen im verbalen Gedächtnis, Vigilanz und Arbeitsgedächtnis starke Prädiktoren für eine schlechte Reintegration in die Gemeinschaft bzw. für soziale Funktionsbeeinträchtigung sind (97). Es gibt jedoch erhebliche interindividuelle Unterschiede, da nur bei einem Teil der Patienten schwere neuropsychologische Defizite festzustellen sind, während andere Patienten diesbezüglich weitgehend unauffällig sind (141). Je nach untersuchter kognitiver Funktion scheinen jedoch bis zu 60-80 % aller schizophrenen Patienten betroffen zu sein (126; 65).

Diese interindividuellen Unterschiede könnten ein Schlüssel zum Verständnis der symptomatischen Heterogenität schizophrener Patienten bzw. der schizophrenen Subtypen darstellen und somit einen Hinweis auf psychopathologische Mechanismen liefern. Es gilt heute als wahrscheinlich, dass die über eine genetische Disposition ausgelösten neurochemischen und neuropathologischen Veränderungen an neuronalen, synaptischen Netzwerken die bereits früh in Erscheinung tretenden neuropsychologischen Defizite bedingen.

So konnten Erlenmeyer et al. in einer prospektiven Studie zeigen, dass bei Kindern erkrankter Eltern die festgestellten neuropsychologischen Defizite bereits in einem Alter von neun Jahren das Auftreten einer schizophrenieartigen Psychose in den nächsten fünfzehn Jahren sehr gut vorhersagen lassen (38).

1.4 Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion und Negativsymptomatik

Es besteht inzwischen breiter Konsens darüber, dass insbesondere die negativen Symptome der Schizophrenie Korrelationen mittlerer Stärke zu den neuropsychologischen Auffälligkeiten aufweisen, während den positiven Symptomen keine nennenswerten Beziehungen zu den neuropsychologischen Auffälligkeiten zugeschrieben werden (62).

Hawkins untersuchte diesbezüglich 46 schizophrene Patienten mittels einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie, wobei die neuropsychologischen Auffälligkeiten der Patienten ohne Negativsymptomatik zwischen 0,5–1,5 Standardabweichungen unter den Mittelwerten der gesunden Kontrollgruppe lagen, während die Werte der Patienten mit Negativsymptomatik im Bereich von 1,0–3,0 Standardabweichungen nach unten abwichen (64).

Das Ausmaß der bestehenden Negativsymptomatik stellt beispielsweise den bisher stärksten Zusammenhang mit der schizophrenen Gedächtnisstörung dar, während sich die Medikation, die Erkrankungsdauer und die Stärke der psychotischen Symptomatik als diesbezüglich nur wenig relevant erwiesen (5, 127).

Einer anderen Studie zufolge korreliert auch die Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen deutlich mit Negativsymptomen wie Affektverflachung, Alogie und sozialem Rückzug. Von den auch zum größten Teil in der neuen Schizophrenieliteratur aufgegriffenen Konzeptionen Kraepelins und Bleulers ausgehend, sind die kognitiven Störungen als die Basissymptome anzusehen, aus denen sich die anderen, klinisch

oftmals im Vordergrund stehenden Symptome der Schizophrenie entwickeln. Dabei wird der Negativsymptomatik eine größere zeitliche Stabilität zugeschrieben, während die positiven Symptome häufig nur vorübergehend in den Vordergrund treten (160).

Vor diesem Hintergrund werden die Negativsymptomatik und die kognitiven Störungen als die eigentliche Basisstörung der Schizophrenie angesehen (21; 160).

In Anlehnung an das Konzept Carpenters, welches eine primäre und sekundäre Negativsymptomatik postuliert, fanden *Brazo et al.*, dass die neuropsychologischen Defizite bei Patienten mit primären negativen Symptomen noch ausgeprägter waren als bei Patienten mit sekundärer Negativsymptomatik. Diese Unterschiede fanden sich vor allem in den Exekutivfunktionen, insbesondere im Kategorienfinden und in der verbalen Flüssigkeit (18).

Auch *Penades* beschrieb bei schizophrenen Patienten mit prädominanter Negativsymptomatik eine Subgruppe, die keine und eine andere Gruppe, die deutliche neuropsychologische Einschränkungen aufwies, wobei sich die Letztere durch eine schlechtere Prognose, eine Tendenz zur Chronifizierung und eine mangelhafte psychosoziale Kompetenz auszeichnete (117).

Verschiedene Studien legen nahe, dass es einen gemeinsamen Mechanismus gibt, der sowohl Negativsymptomatik als auch neurokognitive Defizite bedingt. In diesem Falle wäre es nicht weiter verwunderlich, wenn eine effektive, pharmakologische Behandlung über die Beeinflussung dieses gemeinsamen Mechanismus beide Bereiche schizophrener Symptomatik simultan bessern würde (63, 156).

Mehrere Längsschnitt-high-risk-Studien konnten zeigen, dass sich eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit in den Bereichen der Aufmerksamkeit, der perzeptuell-kognitiven und motorischen Funktionen auch bei Kindern und noch nicht erkrankten erstgradigen Verwandten von Schizophrenen nachweisen lassen. Aus diesen Befunden an Hochrisikopersonen wurde gefolgert, dass die kognitiven Defizite im Verlauf früher als die negativen Symptome auftreten (27, 38).

Ob kognitive Dysfunktionen in späteren Verlaufsphasen in direkter oder indirekter Verbindung zur Negativsymptomatik stehen oder sogar einen gemeinsamen Ausdruck desselben Pathomechanismus darstellen, ist noch nicht ausreichend verstanden und ist daher Gegenstand intensiver, aktueller Forschungsbemühungen.

Von anderen Autoren wird ein großer Teil der Negativsymptomatik auf emotionale Störungen zurückgeführt. Aus diesem Grund schlagen diese eine eher symptom- als syndromorientierte Untersuchung dieser Frage vor (26).

Hughes et al. führten eine Studie mit 62 chronischen, an Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung erkrankten Patienten durch, die zwei mal in einem Abstand von sechs Monaten mit der PANSS und einer neuropsychologischen Testbatterie (Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit, verbales und nonverbales Gedächtnis, Exekutivfunktionen) untersucht wurden. Das Ausmaß der Negativsymptomatik war zum initialen Zeitpunkt mit niedrigen IQ-Werten, mit der Wortflüssigkeit (Word fluency) und mit Gedächtnisparametern korreliert. In den Folgeuntersuchungen, die nach einem halben Jahr erfolgten, konnten keine signifikanten Verbesserungen der einzelnen Symptome und Defizite festgestellt werden. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass beim Vorliegen sowohl von Negativsymptomatik als auch von kognitiven Störungen im Querschnitt noch keine eindeutigen Rückschlüsse auf den Langzeitverlauf und die Prognose erlauben (70).

1.5 Ursachen kognitiver Dysfunktionen

Als neurobiologischer Erklärungsansatz der kognitiven Dysfunktionen wird eine frühe Störung der neuronalen Entwicklung vermutet, die bereits intrauterin oder perinatal erworben wird, eine abnorme Synaptogenese beinhaltet und lange Zeit klinisch stumm bleibt (6). Hierfür sprechen neben charakteristischen Veränderungen der kortikalen Zytoarchitektur einschließlich dem Fehlen von migrationsanstoßenden und –steuernden Proteinen, die für frühe Migrationsstörungen der Neurone sprechen, insbesondere das schon subklinische Auftreten vereinzelter schizophrener Symptome in der Kindheit und Jugend sowie das häufige Auftreten neuropsychologischer Defizite bereits vor dem Ausbruch der manifesten Psychose (38).

Als schädigende Einflüsse werden u.a. perinatale Komplikationen (Hypoxie), pränatale Virusinfektionen und Fehlernährung der Mutter während der Schwangerschaft diskutiert (158). Diese Störungen der neuronalen Entwicklung könnten die Grundlage für strukturelle und funktionelle Dysfunktionen darstellen, was in einer mangelhaften Abstimmung der verschiedenen Module untereinander resultiert und somit zu einer funktionellen Dyskonnektion führt.

So berichten *Dolan et al.* von funktionellen Fehlverbindungen in frontotemporalen und frontoparietalen Netzwerken, was zu pathologischen Mustern kortikaler Aktivierungen und Deaktivierungen bei schizophrenen Patienten führe und wesentlich für die kognitiven Leistungseinbußen sein könne (34).

Als zentrale Integrationsstruktur wird dabei der anteriore Gyrus cinguli als Teil des limbischen Systems vermutet, der bei schizophrenen Patienten unteraktiviert ist und diese Rolle nur bei ausreichender Aktivierung des D1- Rezeptorsystems ausüben kann. Diese lokalisierte Unteraktivität des D1-Rezeptorsystems steht der sonstigen D2-Rezeptor-Überaktivität bei schizophrenen Erkrankungen gegenüber und wird von manchen Autoren als kritischer Faktor für die mangelhafte Funktionalität des anterioren Gyrus cinguli im Sinne einer fehlenden Integration der Aktivierung verschiedener kortikaler und subkortikaler Neurone verantwortlich gemacht (34, 67).

Mit Hilfe der morphologischen Bildgebung lassen sich relevante Schlüsselregionen der bei Schizophrenen betroffenen neuronalen Netzwerke darstellen. Neben Erweiterungen im Ventrikelsystem als Hinweis auf eine Hirnentwicklungsstörung zeigten MRT-Querschnittsstudien neben einer präfrontalen Minderaktivierung zusätzlich auch Volumenreduktionen im frontalen Kortex, in der Temporalregion und im Thalamus. Temporo-limbische Volumenreduktionen ließen sich dabei eher mit Positivsymptomatik assoziieren, während Verminderungen insbesondere des Frontalvolumens eher mit Negativsymptomen und kognitiven Defiziten einhergingen (141, 155).

Insgesamt weisen die Befunde auf Störungen dynamischer Netzwerke hin, die in Abhängigkeit der Aufgabenstellung und der kognitiven Anforderungen zu spezifischen Dysfunktionen führen, die über das Konzept der Hypofrontalität hinausgehen. Damit ist absehbar, dass sich unter Einsatz funktioneller bildgebender Verfahren mit unterschiedlichen Stimulationsparadigmen klinische Subgruppen unterscheiden lassen. Zumindest für die chronische Schizophrenie konnten aufgrund klinischer, neuropsychologischer und funktioneller Befunde schon drei wesentliche klinische Hauptgruppen identifiziert werden:

Schizophrene Patienten mit psychomotorischem Antriebsmangel sowie Defiziten im „Verbal fluency test“ hatten einen verminderten Blutfluss im dorsolateralen präfrontalen Kortex, der normalerweise bei der Durchführung dieser Aufgaben aktiviert wird. Patienten mit im Vordergrund stehenden Desorganisationssyndrom zeigten einen abnorm erhöhten Blutfluss im Gyrus cinguli und im Thalamus, während Patienten mit gestörter Realitätswahrnehmung Auffälligkeiten insbesondere im linken Temporallappen zeigten (96).

1.6 Einfluss von Psychopharmaka auf kognitive Dysfunktionen

Die klassischen Antipsychotika wie Haloperidol scheinen wenig therapeutische Wirkung auf die kognitiven Defizite zu haben, während sich inzwischen die Befunde häufen, dass atypische Antipsychotika wie Risperidon, Olanzapin und Clozapin kognitive Störungen im Vergleich zu klassischen Neuroleptika günstiger beeinflussen (52).

Besonders gut dokumentiert ist die günstige Beeinflussung nahezu aller kognitiven Teilfunktionen für Clozapin. Die meisten Untersuchungen an chronisch Schizophrenen verglichen die Wirkung von Clozapin und hoch dosierten klassischen Antipsychotika auf die kognitiven Leistungen (45).

Eine Metaanalyse von *Keefe et al.* bestätigt die Überlegenheit der atypischen über die konventionellen Antipsychotika in der günstigeren Wirkung im Hinblick auf kognitive Beeinträchtigungen. Relativ am stärksten veränderten sich die Wortflüssigkeit (Word fluency), die Aufmerksamkeitsleistungen im Zahlen-Symbol-Test (Digit Symbol Substitution Test), die Feinmotorik und die Exekutivfunktionen (86).

Green verwies darauf, dass die günstigeren Wirkungen der atypischen Neuroleptika nicht allein auf ihrer geringeren Potenz in der Auslösung extrapyramidaler Symptomatik basieren (52).

In einem Vergleich von Quetiapin und Ziprasidon zu Haloperidol konnte gezeigt werden, dass die Überlegenheit der atypischen Neuroleptika in der Verbesserung der kognitiven Defizite von deutlichen Effekten auf die Minussymptomatik und die depressive Begleitsymptomatik begleitet war, sodass günstige therapeutische Effekte in diesem Bereich offenbar auch besonders förderlich für eine neuropsychologische Gesundheit sind (122). Dabei greifen beide atypischen Antipsychotika insbesondere in die serotonerge synaptische Transmission ein. Ziprasidon nimmt eine Sonderstellung ein, da es nicht nur ein 5-HT-2A-, 2C-, 1B- und 1C-Antagonist, sondern auch ein serotonerger 5-HT-1A-Agonist ist. Darüber hinaus hemmt es die neuronale Wiederaufnahme von Serotonin und verhält sich in dieser Hinsicht wie ein Antidepressivum vom SSRI-Typ (133), was die postulierte Rolle des Serotonins in Bezug auf die Verbesserung kognitiver Defizite einmal mehr unterstreicht.

Vor diesem Hintergrund sind in letzter Zeit den einzelnen Serotonin-Rezeptorsubtypen besonders intensive Forschungsbemühungen hinsichtlich des Einflusses auf die

kognitiven Funktionen gewidmet worden. So sehen einige Autoren in der in Relation zur D2-Rezeptoraffinität vergleichsweise hohen Affinität zu 5-HT-2A-Rezeptoren die wesentliche pathophysiologische Schlüsselrolle. Die daraus resultierende Aktivitätssteigerung frontaler dopaminerger Neurone dürfte für den günstigen Effekt atypischer Präparate auf kognitive Einbußen verantwortlich sein (17). Die Arbeitsgruppe um Meltzer hingegen schreibt dem 5-HT-1A-Rezeptorsubtyp die entscheidende Bedeutung für die günstige serotonerge Beeinflussung der kognitiven Beeinträchtigungen zu (102).

Trotz gewisser gemeinsamer pharmakologischer Merkmale dürfte es in Abhängigkeit vom Rezeptorprofil der einzelnen Substanzen klinisch relevante Unterschiede hinsichtlich der Beeinflussung kognitiver Teilfunktionen geben.

Vergleichende Aussagen über eine Überlegenheit der einzelnen atypischen Neuroleptika untereinander bezüglich ihrer Wirkung auf kognitive Funktionen sind zurzeit noch kaum möglich. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass auch atypische Neuroleptika die neuropsychologischen Funktionen bei weitem nicht normalisieren, sondern bestenfalls den Unterschied zu Gesunden auf drei Viertel bis zu zwei Dritteln reduzieren (52).

Ähnlich wie die Antipsychotika beeinflussen auch die Antidepressiva meist nicht selektiv nur ein Transmittersystem. Ihre therapeutische Wirkung wird überwiegend mit einem verstärkenden Effekt auf die monoaminerge Neurotransmission erklärt. Antagonistische Wirkungen der Antidepressiva an Histamin-, Azetylcholin-, sowie Alpha1- und Alpha2-adrenergen Rezeptoren werden dagegen eher mit dem Auftreten sedierender Effekte assoziiert und stellen somit eine unerwünschte Nebenwirkung dar, die zu erheblichen Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und damit der sozialen und beruflichen Integration der Patienten führen kann. Das Ausmaß des durch ein Präparat verursachten Leistungsabfalls ist oft nur schwer einzuschätzen, da die durch eine Behandlung erzielte symptomatische Verbesserung zu einer Steigerung der Leistung beim Lösen der gestellten Aufgaben führen kann und damit gleichzeitig auftretende unerwünschte Effekte auf die Kognition überlagert werden. Antidepressive Substanzen, die zu kognitiven Beeinträchtigungen führen können, sind in ihrem biochemischen Profil meist durch eine starke, anticholinerge Komponente mit zu erwartenden Effekten hinsichtlich des prozeduralen Gedächtnisses und selektiver Aufmerksamkeitsleistungen

und/oder durch eine hohe Affinität zu histaminergen H1-Rezeptoren und damit durch eine sedierende Wirkung charakterisiert (8).

Substanzen ohne anticholinerge und antihistaminerge Nebenwirkungen wie z.B. die SSRI lassen kognitive Funktionen dagegen eher unbeeinträchtigt (8). Mehr noch, so zeigte eine kürzlich durchgeführte Studie, dass es unter einer 8 Wochen andauernden Behandlung mit dem SSRI Paroxetin bei 63 Patienten, die unter einer posttraumatischen Belastungsstörung litten, zu einer signifikanten Verbesserung sozialer Funktionsstörungen kam. Als möglicher Wirkmechanismus wird dabei postuliert, dass sich der serotonerge Zusatz günstig über eine das Dopaminsystem modulierende Wirkung überträgt, welche von einem bestimmten Allele-Status vorhandener Dopaminrezeptor-Gene (DRD2) abzuhängen scheint (95).

1.7 Motivation zur Durchführung der vorliegenden Arbeit im Kontext des aktuellen Wissensstandes

Sowohl zum Zwecke ergänzender ätiopathogenetischer Überlegungen als auch im Hinblick auf die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien der Schizophrenie, ist das serotonerge System in den letzten Jahren zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Dabei gelten die Negativsymptomatik und die damit hochgradig assoziierten kognitiven Störungen in besonderem Maße als Zielsymptome, da sie die entscheidenden Prädiktoren für den „funktionellen Outcome“ der schizophrenen Patienten darstellen (102, 150).

Die Arbeitsgruppe um Meltzer spricht in diesem Zusammenhang sogar von der Schlüsselrolle der Serotoninrezeptoren für die pharmakologische Behandlung der Schizophrenie (98). Insbesondere den Serotoninrezeptorsubtypen 5-HT-1A, 5-HT-2A, 5-HT-4 und 5-HT-6 wird dabei eine entscheidende Rolle für die Beeinflussung kognitiver Funktionen zugeschrieben (125). So wurden in jüngster Zeit effektive therapeutische Strategien entwickelt, die eine pharmakologische Behandlung mit kombinierten partiellen Serotonin 5-HT-1A-Rezeptor-Agonisten und Dopamin (D2)-Rezeptor-Antagonisten oder alternativ die Kombination selektiver Serotonin Wiederaufnahme Inhibitoren (SSRI) mit D2-Rezeptor-Antagonisten beinhalten (79).

Bereits im Jahre 1954 postulierten Woolley und Shaw sowie Gaddum eine serotonerge Mitbeteiligung an der Entstehung schizophrener Psychosen anhand der Beobachtung, dass die halluzinatorisch wirksame Droge LSD ein peripherer Serotoninantagonist sei, weswegen die Schizophrenie durch ein Defizit an Serotonin hervorgerufen werden könne (43, 166).

Bei neun Patienten mit chronischer Schizophrenie konnten postmortem erhöhte Serotoninkonzentrationen im Putamen nachgewiesen werden (28). In postmortalen Rezeptorbindungsstudien bei chronisch schizophrenen Patienten mit im Vordergrund stehender Minussymptomatik konnte im präfrontalen Kortex eine verminderte Anzahl von Serotonin (5-HT₂)–Rezeptorbindungsstellen nachgewiesen werden. Dabei konnten keine Unterschiede zwischen der Patientengruppe festgestellt werden, die bis zum Tode Neuroleptika eingenommen hatte und derjenigen, die bis zu zwei Monate vor Todeseintritt Neuroleptika nahm (105).

Unter einer Therapie mit dem ausgeprägt serotonin-antagonistisch (5-HT-2A) wirksamen Neuroleptikum Clozapin war in ca. 30-50 % der Fälle eine wesentliche Besserung sowohl der produktiv psychotischen als auch der Negativsymptomatik bei chronisch schizophrenen Patienten erzielbar (81, 103).

In einer doppelblind placebokontrollierten Studie konnte nachgewiesen werden, dass durch Zugabe des Serotoninantagonisten Ritanserin zur vorbestehenden neuroleptischen Behandlung eine deutliche Besserung der negativen Symptomatik erreicht werden konnte (124).

In einer achtwöchigen, offenen Studie wurden 15 chronisch schizophrenen Patienten, zusätzlich zu einer stabilen neuroleptischen Medikation mit Clozapin, 30 mg des noradrenerg und serotonerg agonistisch wirksamen Mirtazapins verabreicht, was eine signifikante Besserung kognitiver Dysfunktionen zur Folge hatte (33).

Diese vielfältigen und zum Teil paradoxen Befunde werden durch die Komplexität multipler Serotonin-Rezeptor-Subtypen erklärt, wobei deren jeweilige Verteilung, deren jeweilige Affinität zu Serotonin, die teilweise divergierenden postsynaptischen Effekte und nicht zuletzt die unterschiedlichen Affinitäten des jeweiligen Pharmakons zu den einzelnen Rezeptor-Subtypen hierfür verantwortlich gemacht wird (167).

Die Arbeitsgruppe um Kahn sprach erstmalig von einer „Serotoninhypothese der Schizophrenie“ und stellte gleichzeitig einen Bezug zu Crows Zwei-Syndrom-Hypothese der Schizophrenie her, wobei ihren Studienergebnissen zufolge insbesondere die Verbesserung der Negativsymptomatik im Zusammenhang mit Veränderungen des Serotoninmetabolismus stehe (15).

Erstmals wurden in den 70er Jahren Studien durchgeführt, bei denen in der Therapie chronisch Schizophrener zusätzlich zu der stabilen, neuroleptischen Therapie tri- und tetrazyklische Antidepressiva in verschiedenen Dosierungen und über verschiedene Zeiträume verabreicht wurden, was zur Besserung der depressiven Symptomatik führte, wobei jedoch keine signifikante und anhaltende Verbesserung der Negativsymptomatik nachgewiesen werden konnte (120).

Mit Einführung der antidepressiv wirksamen selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in den frühen 90er Jahren wie Fluoxetin und Fluvoxamin wurden diese zusätzlich zu einer stabilen neuroleptischen Medikation mit dem Ziel verabreicht, eine Reduzierung der Negativsymptomatik über einen längeren Zeitraum zu bewirken (20, 44, 46, 136-138, 152). Dieses Vorgehen wurde insbesondere durch Studien gestützt, welche einen Zusammenhang zwischen der negativen Symptomatik bei schizophrenen Psychosen und einer serotonergen Dysfunktion sahen (15, 72, 114).

So verabreichten Goldman und Janecek in einer Studie acht an einer therapieresistenten, chronischen Schizophrenie erkrankten Klienten über durchschnittlich 10,6 Wochen 20 mg Fluoxetin täglich zusätzlich zu Ihrer antipsychotischen Medikation, wobei sich hinsichtlich der Negativsymptomatik alle Patienten klinisch verbesserten (46). Ebenfalls 20mg Fluoxetin täglich wurde bei schizophrenen Patienten in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie über 6 Wochen zusätzlich zu einem Depotneuroleptikum addiert. Auch hier stellte sich eine signifikante Verbesserung der negativen Symptome heraus (44). In einer ähnlich angelegten doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 30 Patienten, die nach DSM-Kriterien an einer chronischen Schizophrenie erkrankt waren, erhielt die Verumgruppe zunächst über eine Woche 50 mg, dann über vier Wochen 100mg und wiederum für eine Woche 50 mg Fluvoxamin zusätzlich zu Ihrer antipsychotischen Therapie und ebenfalls konnte eine signifikante Verbesserung der Negativsymptomatik

festgestellt werden, was die Gruppe um Silver in den Folgejahren mit ähnlich angelegten Studien wiederholt bestätigte (136-138).

Eine umfassende Metaanalyse weist auf die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse und Diskrepanzen von elf in jüngster Zeit publizierten Studien hin, die ein seriöses Studiendesign aufwiesen und bei denen jeweils ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor (SSRI) im Rahmen einer Augmentationsbehandlung zur Verbesserung der Negativsymptomatik verabreicht wurde. Hierbei ergab sich zwar keine generelle Empfehlung zur Augmentation, jedoch konnte insbesondere für besonders schwer erkrankte, chronische Patienten ein signifikanter Effekt auf die Negativsymptomatik beschrieben werden (135).

Bei den meisten bisher durchgeführten serotonergen „Add-on“-Studien stand die Frage nach dem Verlauf der Negativsymptomatik im Mittelpunkt, während Untersuchungen zu einer möglichen simultanen Verbesserung der kognitiven Einschränkungen in der Regel nicht zum Einsatz kamen.

Dieser Sachverhalt stellt im engeren Sinne die Motivation zur Durchführung der vorliegenden Arbeit dar, die somit zum Ziel hatte, neben dem Effekt einer serotonergen Zusatzmedikation auf die Negativsymptomatik, gleichzeitig eine von uns postulierte, simultane Verbesserung der neurokognitiven Dysfunktionen zu detektieren. Zu diesem Zweck schlossen wir zunächst im Rahmen einer offenen Pilotstudie acht chronisch schizophrene Patienten ein, denen über einen Zeitraum von 12 Wochen einmal täglich 30 mg des Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers Paroxetin zusätzlich zur ihrer antipsychotischen Medikation verabreicht wurde. Alle Patienten zeigten eine klinisch relevante Besserung der Negativsymptomatik, insbesondere hinsichtlich der emotionalen Ansprechbarkeit, des Antriebes und der Vitalität, was sich auf der dafür gebräuchlichen Skala (PANSS) gut abbilden ließ (76).

Im Rahmen einer in der Folge von uns durchgeführten doppelblinden, placebokontrollierten Studie ließen sich diese Befunde sowohl unmittelbar nach Abschluss der Studie als auch im Rahmen einer Nachversorgung, die sich über mindestens 30 Monate an die Studie anschloss, bestätigen (77).

Zudem führten wir in der Studie jeweils zu Beginn und nach Abschluss der Behandlungszeit eine umfassende, neurokognitive Testung durch. Im Mittelpunkt des

Interesses stand dabei die von uns aufgestellte Hypothese, dass die mit Paroxetin behandelten Patienten neben der Negativsymptomatik auch eine signifikante Steigerung der kognitiven Testleistungen gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten zeigen.

Diese Hypothese stellt gleichzeitig das im Vordergrund stehende Motiv der vorliegenden Dissertationsarbeit dar. Dabei könnte eine nachgewiesene, simultane Verbesserung sowohl der Negativsymptomatik als auch der kognitiven Testleistung einen weiteren Beitrag zu der Annahme liefern, dass hinter den Phänomenen der Negativsymptomatik vor allem neurokognitive Störungen stehen, wie es bereits von der Arbeitsgruppe um Green und Nuechterlein postuliert worden ist (50).

Zunächst betonte Green dabei in einem umfassenden Review vergleichend die Bedeutung kognitiver Dysfunktionen und negativer Symptome für den funktionellen Outcome im Verlauf schizophrener Erkrankungen, wobei der konsistenteste Befund für das verbale Gedächtnis zu erheben war (49). In einem Update dieser Arbeit konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Es stellte sich zudem heraus, dass sich der funktionelle Outcome von schizophrenen Patienten durch die kognitiven Funktionen des Kurzzeitgedächtnisses, des verbalen Langzeitgedächtnisses, der Daueraufmerksamkeit/Vigilanz und der exekutiven Funktionen mit mittleren bis großen Effektstärken vorhersagen lässt (51).

Das von uns als Add-on-Therapie ausgewählte Antidepressivum Paroxetin erschien uns für die Zielsetzung einer signifikanten Verbesserung der Negativsymptomatik und in deren Folge ebenso der kognitiven Dysfunktionen besonders geeignet, da Substanzen mit geringer anticholinerger und antihistaminenger Wirkung die kognitiven Funktionen weitgehend unbeeinträchtigt lassen, während die klassischen tri- und tetrazyklischen Antidepressiva eine vermutlich anticholinerge sowie sedationsbedingte, unspezifische und oft dosisunabhängige Einschränkung kognitiver Funktionsleistungen aufweisen (8).

1.8 Zusammenfassende Problemstellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Da eine suffiziente Verbesserung der neurokognitiven Störungen und der damit häufig simultan auftretenden Negativsymptomatik insbesondere im Hinblick auf die Prognose und den funktionellen Outcome höchst relevant ist, wird der Frage, wie diese beiden

Syndrome effektiver pharmakologisch zu beeinflussen sind und ob ihr Krankheitsverlauf überhaupt durch ein gemeinsames Schicksal verbunden ist, eine zunehmende Bedeutung im Bereich der Schizophrenieforschung beigemessen (62).

Jahn und Rockstroh fassen in einer ausführlichen Übersichtsarbeit über neuropsychologische Befunde bei schizophrenen Patienten Studien zusammen, in denen Beziehungen zwischen unterschiedlichen kognitiven Leistungen und Alltagsfähigkeiten der Patienten hergestellt werden. Nach den Ergebnissen dieser Studien ist davon auszugehen, dass die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten ganz wesentliche Auswirkungen auf deren Fähigkeit hat, sich im Alltag zurecht zu finden. Danach stellen das Ausmaß der kognitiven Störung sowie deren Verlauf und Beeinflussbarkeit das wichtigste Kriterium für die Prognose des Krankheitsverlaufes und deren sozialen Rehabilitation dar (74).

Auf der Suche nach alternativen bzw. unterstützenden Therapiemöglichkeiten lieferten kürzlich durchgeführte Studien unterschiedliche Aussagen zur Wertigkeit eines kognitiven Trainings und dem Erlernen sozialer Fertigkeiten zur Verbesserung der kognitiven Einbußen bei schizophrenen Patienten (89,119), was die Notwendigkeit weiterer Forschungsbemühungen auf der Suche nach einer wirksamen pharmakologischen Behandlung umso wichtiger erscheinen lässt.

Konventionelle Antipsychotika sind hocheffektiv in der Behandlung insbesondere der positiven Symptomatik schizophrener Erkrankungen, während Ihr klinischer Einfluss auf die primären negativen Symptome und die kognitiven Einschränkungen geringer ist (31). Atypische Antipsychotika zeigen gegenüber konventionellen Neuroleptika eine deutlichere Wirksamkeit in der Verbesserung neurokognitiver und negativer Symptome, sowohl in akuten Phasen der Erkrankung, als auch in chronischen Verlaufsformen (75, 108).

Daher werden zur Verbesserung beider Subsyndrome derzeit im klinischen Alltag meist Antipsychotika der zweiten oder dritten Generation eingesetzt, die zum Teil eine Serotonin-agonistische (5-HT-1A) Wirkung aufweisen wie beispielsweise Aripiprazol, das in einer Langzeitstudie über 52 Wochen mit 1294 Patienten mit chronischer Schizophrenie in der PANSS-Negativskala zu einer statistisch signifikanten Verbesserung gegenüber Haloperidol am Ende der Behandlungszeit führte. Hierbei

zeigte sich der Effekt auf die Negativsymptomatik umso deutlicher, je stärker diese initial ausgeprägt war (83).

Dennoch gibt es Fälle, bei denen sowohl die kognitiven Beeinträchtigungen als auch die negativen Symptome trotz einer Behandlung mit Neuroleptika deutlich persistieren und sich auch im Langzeitverlauf nicht wesentlich bessern. Hinzu kommt, dass auch atypische Antipsychotika zu einer Reihe individuell sehr unterschiedlicher unerwünschter Nebenwirkungen, wie z.B. zu einer verminderten Glukosetoleranz, Gewichtszunahme, Prolaktinerhöhung oder QTc-Verlängerung führen können.

Vor diesem Hintergrund werden zunehmend andere Behandlungsstrategien, häufig im Rahmen zusätzlicher „Add-on-Therapien“ mit der Frage untersucht, ob sich die kognitiven Einbußen bei Besserung der Negativsymptomatik rückläufig zeigen und umgekehrt.

Die von uns durchgeführte doppelblinde, placebokontrollierte Augmentationsstudie fand mit chronisch schizophrenen Patienten statt, die vor allem an einer ausgeprägten und stabilen Negativsymptomatik litten. Dabei verabreichten wir das SSRI Paroxetin zusätzlich zu einer unveränderten antipsychotischen Medikation und führten neben der regelmäßigen Verlaufsdokumentation der aktuellen Psychopathologie, sowohl vor als auch nach Abschluss der 12wöchigen Behandlungsdauer eine umfassende neurokognitive Testung mit der Absicht durch, damit einen weiteren Beitrag zu dieser vor allem klinisch so wichtigen Fragestellung zu liefern.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenauswahl mit Ein- und Ausschlusskriterien

In die doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurden 29 Patienten der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Standort Eschenallee, mit der Diagnose einer chronischen Schizophrenie nach DSM IV Kriterien (American Psychiatric Association 1994) eingeschlossen. Dabei handelte es sich um 14 Männer und 15 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 39,8 Jahren (21-64 J.) und einer mittleren Erkrankungsdauer von 10,0 Jahren (2-20 J.). Die Diagnosestellung erfolgte durch die behandelnden Studienärzte, die im stationären Bereich tätig waren.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien galten sowohl für Patienten der Placebo- als auch für die Patienten der Verumgruppe : Es wurden lediglich Patienten in die Studie aufgenommen, die mindestens für die Zeitdauer eines halben Jahres vor Beginn der Studie klinisch stabil waren und bei denen in dieser Zeit keine Änderungen der antipsychotischen Behandlung vorgenommen wurde. Zum Einschluss in die Studie waren außerdem ein Mindestpunktwert von 20 Punkten auf der negativen Subskala der PANSS (84) und ein Mindestpunktwert von 4 Punkten auf der Clinical global impression scale (CGI; 57) erforderlich. Um Patienten von der Studie auszuschließen, die vorrangig an einer depressiven Symptomatik im Rahmen der schizophrenen Psychose leiden statt an einer Negativsymptomatik, wurde auf der Hamilton Depression Scale (HAMD; 59) ein maximaler Punktwert von 12 Punkten erlaubt, was durch ein kurzes, strukturelles klinisches Interview (MINI-SCID) ermittelt wurde. Außerdem mußte jeder Patient eine Selbstbeurteilung mit Hilfe des Beck self-rating depression inventory (BDI; 13) vornehmen.

Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen wurden über die Simpson Angus Scale (SAS; 139), die Barnes Akathisia Scale (BAS; 12) und die Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS; 56) erfasst. Überstieg eine der darin aufgeführten Items den Punktwert 1 bedeutete dies den Ausschluss aus der Studie. Dieses Vorgehen verfolgte insbesondere den Sinn, Patienten von der Studie auszuschließen, bei denen die sekundär negativen Symptome das klinische Bild dominieren.

Mögliche Nebenwirkungen der Studienmedikation selber wurden in zweiwöchigen Abständen erfragt und in vier Schweregrade unterteilt, wobei eine Beendigung der

Studie zu jedem Zeitpunkt vom Patienten selbst durch Rückzug der Einwilligung zur Beteiligung an der Studie erlangt werden konnte. Patienten, die auf der positiven Subskala der PANSS in zwei der aufgeführten Items mehr als 3 Punkte erreichten oder einen Gesamtpunktwert von 10 aufwiesen, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

Auch Patienten mit komorbiden Begleiterkrankungen wie Substanz- oder Alkoholabhängigkeit, anderen psychiatrischen oder somatischen Erkrankungen, kamen für die Studie nicht in Betracht. Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf das Vorliegen prä-, peri- und postnataler, frühkindlicher oder posttraumatischer Schädigungen des Nervensystems sowie Patienten mit mentaler Retardierung wurden nicht für die Studie berücksichtigt.

Die folgenden **Tabellen 1 und 2** geben einen Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien.

Tab. 1 : Einschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien

- (1) Die Diagnose einer Schizophrenie gilt nach DSM IV als gesichert.
 - (2) Die Einwilligungserklärung (informed consent) wurde vor dem Einschluss in die Studie unterschrieben.
 - (3) Mindestens drei der sieben Items der negativen PANSS liegen bei >3 und die Summe aller Items ergibt mindestens einen Wert von 20.
 - (4) Die neuroleptische Medikation ist seit mindestens 4 Wochen stabil.
 - (5) Die Negativsymptomatik steht seit mindestens 6 Monaten im Vordergrund
 - (6) Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter ist eine adäquate Kontrazeption gesichert
 - (7) Alter des Patienten zwischen 18 und 65 Jahren
-

Tab. 2 : Ausschlusskriterien der Studie

Ausschlusskriterien

- (1) Der Scorewert in mehr als 2 der folgenden Items der PANSS: P1, P2, P3, P6 erreicht einen Wert von >3 oder die Summe von zwei von ihnen ≥ 10
 - (2) Der HAMD-Gesamtscore >12
 - (3) Komorbidität mit anderen psychiatrischen Diagnosen
 - (4) Alkohol- oder Drogenabhängigkeit
 - (5) Eine schwerwiegende ZNS-Erkrankung oder ein bedeutsamer neurologischer Befund, der die Effizienz, Sicherheit oder Verträglichkeit der Studienmedikation negativ beeinflusst
 - (6) Einnahme einer anderen psychotropen Substanz in den letzten 14 Tagen vor Studieneinschluss. Ausgenommen die stabile neuroleptische Medikation.
 - (7) Patienten, die in den letzten 8 Wochen vor Studienbeginn an einer anderen Studie teilgenommen haben, im Rahmen deren sie ein Medikament nehmen mussten
 - (8) Akute Suizidalität oder ausgeprägte Aggressivität
 - (9) Patientinnen, die stillen.
 - (10) Bekannte Allergie gegen die Studienmedikation oder gegen eine Komponente der galenischen Zubereitung
 - (11) Ein Serotonin-Syndrom in der Vorgeschichte des Patienten
-

2.2 Studiendesign

Nach Zustimmung zur Studie durch die Ethikkommission erhielten alle Patienten eine detaillierte Erklärung über sämtliche Studienmodalitäten.

Während der Behandlungsdauer von 12 Wochen wurde bei keinem der 29 in die Hauptstudie eingeschlossenen Patienten eine Änderung der vorbestehenden neuroleptischen Therapie vorgenommen.

Nach dem Prinzip der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie erhielt die Verumgruppe für die ersten 4 Wochen zusätzlich zu Ihrer antipsychotischen

Medikation 20 mg Paroxetin täglich. Anschließend wurden für weitere 8 Wochen 30 mg Paroxetin täglich verabreicht. Die Compliance der Patienten wurde durch gemeinsames Abzählen der verbleibenden Tablettenanzahl in zweiwöchigen Abständen überprüft. Alle 4 Wochen wurden die Punktwerte der psychopathologischen Skalen: PANSS, HAMD, CGI bestimmt. Die Punktwerte der Skalen: SAS, BAS, AIMS, sowie die Evaluationskala zur Erfassung möglicher Nebenwirkungen wurden dagegen zweiwöchig erhoben. Die Ausgangsdaten und die zuletzt ermittelten Daten (im Idealfall zu Beginn der Studie und nach 12 Wochen) wurden in die Analyse einbezogen, wenn ein Behandlungszeitraum von mindestens vier Wochen garantiert war.

Alle Patienten, d.h. sowohl die Patienten aus der Verum-, als auch aus der Placebogruppe wurden zu Beginn (Baseline/ T0) und innerhalb von 7 Tagen nach Abschluss der Behandlung (Follow up/ T12) mit jeweils derselben, umfassenden, neuropsychologischen Testbatterie sowie mit den Selbstbeurteilungsskalen untersucht. Die Durchführung der Untersuchung fand jeweils in einer Testsitzung und immer im gleichen Raum statt. Wegen zu vermutender Leistungsschwankungen durch die Biorhythmik fanden alle Untersuchungen zwischen 09:00 – 13:00 Uhr statt. Die Durchführung sämtlicher Testverfahren dauerte in der Regel zwischen 60–90 Minuten, wobei die Schwankungen hauptsächlich durch die zeitlich aufwendigeren Selbstbeurteilungsskalen bedingt waren.

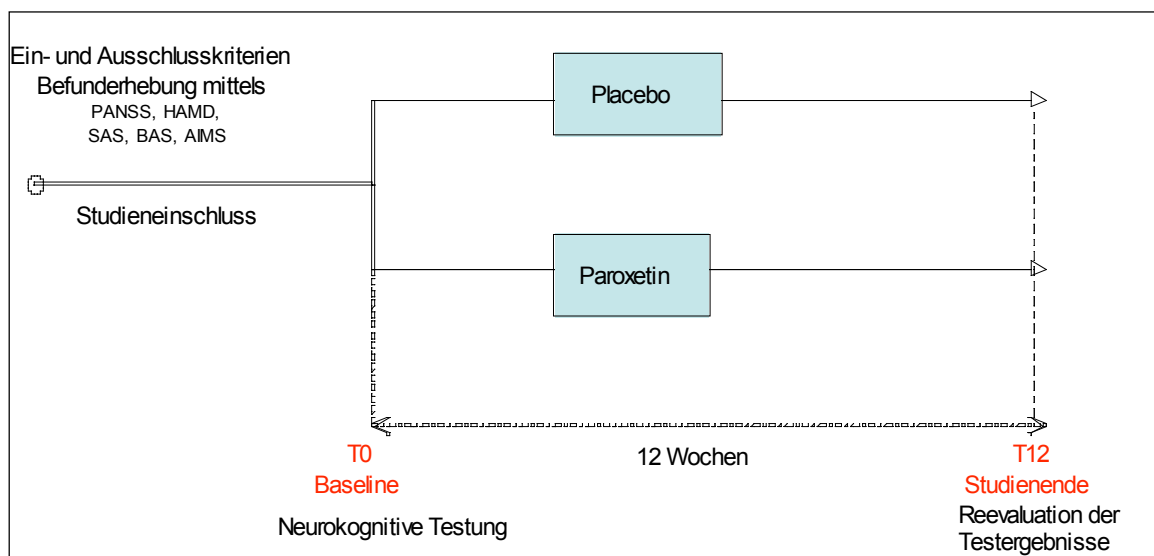


Abbildung 1: Die Abbildung zeigt ein Übersichtsschema zum Studiendesign

2.3 Paroxetin als verwendetes Pharmakon

2.3.1 Chemie

Paroxetin ist ein Phenylpiperidenderivat und liegt in der Darreichungsform des von uns verwendeten Seroxat[®] als Hydrochlorid vor. Paroxetinhydrochlorid liegt als Filmtablette zur oralen Einnahme vor (22,9 mg Paroxetinhydrochlorid entsprechen 20 mg Paroxetin).

2.3.2 Pharmakodynamik

Paroxetin inhibiert selektiv und dosisabhängig die neuronale Wiederaufnahme des im ZNS synthetisierten Neurotransmitters Serotonin (5-Hydroxytryptamin) aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Nervenendigung und gilt unter den derzeit verfügbaren als der potenteste und stärkste selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (**S**elective **S**erotonin **R**euptake **I**nhibitor = SSRI) (99).

Die Wiederaufnahmehemmung von Serotonin bleibt auch bei wiederholter Gabe von Paroxetin erhalten. Paroxetin besitzt nur eine minimale Affinität zu folgenden Neurotransmitterrezeptoren im ZNS: Alpha1- und Alpha2-Rezeptoren, β -Adrenorezeptoren, D2-Dopaminrezeptoren, 5HT1- und 5HT2- Serotoninrezeptoren und H1-Histaminrezeptoren. Es bindet nur geringgradig an muskarinerge Acetylcholinrezeptoren, etwa 15mal schwächer als Amitriptylin, was vor allem das Fehlen von klinisch relevanten, für die trizyklischen Antidepressiva typischen, antihistaminergen und anticholinergen Eigenschaften erklärt. Unter Paroxetin ist keine signifikante Beeinträchtigung kognitiver Funktionen wie psychomotorischer Leistungsfähigkeit und Vigilanz bekannt, sowohl bei Akutgabe als auch bei subchronischer Verabreichung. Auch die Fahrtauglichkeit zeigt sich nicht beeinträchtigt. Paroxetin zeigt in therapeutischen Dosen nur eine minimale Beeinflussung kardiovaskulärer Parameter (153).

2.3.3 Pharmakokinetik

Paroxetin wird zu 99% aus dem Darm resorbiert, lediglich 1% wird unverändert mit den Faeces wieder ausgeschieden. Paroxetin unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-

Effekt, der auf 50% geschätzt wird. Die Bioverfügbarkeit ist höher nach mehrfachen Dosen als nach einer einmaligen Substanzgabe, was auf eine teilweise Sättigung des First-Pass-Effekts zurückgeführt wird. Es verteilt sich gleichmäßig zwischen Erythrozyten und Plasma und ist aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften sehr gut gewebebegänglich. Die Plasmaproteinbindung beträgt 95%. Paroxetin wird durch Oxidation und Konjugation abgebaut. Als Hauptprodukte entstehen ein Glucuronid und ein Sulfametabolit. Die unkonjugierten Metaboliten erreichen aufgrund der rasch folgenden Konjugation nur Plasmaspiegel $< 1\%$ des Paroxetinspiegels. Im Gegensatz zu anderen SSRI entstehen keine klinisch relevanten aktiven Metaboliten. Nur ca. 2% der verabreichten Dosis werden unverändert über die Niere ausgeschieden, während die Ausscheidung der Metaboliten zu 64% über die Nieren erfolgt. Der verbleibende Rest gelangt über die Galle in die Faeces. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Seroxat beträgt ca. 24 Std.

Paroxetin ist gleichzeitig Substrat und potenter Inhibitor des Cytochrom P 450-Enzymkomplexes in der Leber, wobei es insbesondere die CYP2D6-Untereinheit inhibiert. Dies ist insofern von besonderer Bedeutung als das Paroxetin zu einem dosisabhängigen Anstieg des Plasmaspiegels simultan verabreichter Substanzen führt, die durch die CYP2D6-Untereinheit metabolisiert werden. Dies ist in umfangreichen Studien bereits für die Interaktion mit Antipsychotika wie Risperidon, Perphenazin, Haloperidol und Thioridazin sowie für die Interaktion mit trizyklischen Antidepressiva belegt (128, 145).

Grundlage der Angaben über mögliche Nebenwirkungen von Paroxetin sind die gepoolten Daten der klinischen Kurz- und Langzeitvergleichsstudien, die zur Sicherheit und Verträglichkeit von Paroxetin durchgeführt wurden (35). Während unter Paroxetin Nebenwirkungen seitens des Gastrointestinaltraktes und des ZNS imponieren, zeigten die Vergleichssubstanzen das typische anticholinerge und kardiovaskuläre Nebenwirkungsspektrum. Paroxetin zeigt außerdem keine antihistaminerge Aktivität. Die psychomotorische Leistungsfähigkeit wird nur minimal beeinflusst (10). Die meisten unerwünschten Wirkungen unter der Therapie mit Paroxetin traten während der ersten Woche auf und verschwanden im weiteren Therapieverlauf. Es bestand ein fast linearer Zusammenhang zwischen Paroxetin-Dosis und der Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Tabelle 3: Häufigste Nebenwirkungen (in %) von Paroxetin in der Kurzzeittherapie

In: Seroxat ® Basisinformation von *SmeethKline Beecham* (1992)

Nebenwirkung	Paroxetin	Vergleichssubstanz
Übelkeit	12	1
Somnolenz	11	18
Schwitzen	9	11
Tremor	8	13
Schwäche	7	7
Mundtrockenheit	7	40
Schlaflosigkeit	6	3
Obstipation	4	14
Schwindel	4	9
Libidoverlust	3	2
Ejakulationsstörung	3	1
Sehstörungen	3	4

Tabelle 4: Häufigste Nebenwirkungen (in %) von Paroxetin in der Langzeittherapie

In: Seroxat ® Basisinformation von *SmeethKline Beecham* (1992)

Nebenwirkung	Paroxetin	Vergleichssubstanz
Kopfschmerz	15	9
Schwitzen	12	20
Gewichtszunahme	9	11
Schwäche	8	7
Obstipation	8	17
Schlaflosigkeit	8	4
Somnolenz	6	10
Juckreiz	3	3
Diarrhoe	3	-
Mundtrockenheit	3	47
Agitation	3	2
Schwindel	3	7
Libidoverlust	3	2

2.4 Angewandte Verfahren zur Erfassung der Psychopathologie

2.4.1 Fremdbeurteilungsverfahren

PANSS (Positive and negative syndrome scale)

Die PANSS (Positive and negative syndrome scale; 85) hat sich für die Messung und Darstellung der Wirksamkeit von Antipsychotika etabliert, da sich mit ihr nicht nur der psychiatrische Gesamtbefund messen lässt, sondern auch die Entwicklung der Positiv- und der Negativsymptomatik herausarbeiten lässt. Sie besteht aus 30 Symptomkomplexen (Items), wobei jedes Symptom nach seinem Schweregrad mit 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem vorhanden) bewertet wird. Für die gesamte PANSS ergibt sich somit ein Summenscore mit einem theoretischen Minimum von 30 und einem Maximum von 210 Punkten.

Die 30 Items der Gesamt-PANSS sind untergliedert in 7 Items zur Bewertung der Positivsymptomatik (Positivskala P1 bis P7), 7 Items zur Bewertung der Negativsymptomatik (Negativskala N1 bis N7) und 16 Items für die Beurteilung der allgemeinen Psychopathologie (G1 bis G16).

CGI (Clinical global impressions)

Die CGI (Clinical global impressions; 57) dient zur Nutzen-Risiko-Bewertung bei der medikamentösen Behandlung psychisch Kranker und eignet sich für Verlaufsbeschreibungen. Es ist eine globale Skala des klinischen Eindrucks, die sich auch zur Verlaufsbeschreibung eignet.

Der Beurteiler hat nacheinander den Schweregrad der Erkrankung, den Heilungsverlauf sowie die therapeutische Wirksamkeit einzuschätzen. Zur Erhöhung der Messgenauigkeit wurde für jedes Item der Bezugsrahmen der Beurteilung neu festgelegt. Bei der Einschätzung der Zustandsänderung wird im Gegensatz zur alten Fassung deutlich unterschieden zwischen der Beurteilung der Zustandsänderung insgesamt (Item 2) und der Veränderung, die nach Meinung des Beurteilers allein der Wirkung des verabreichten Medikaments zuzuschreiben ist (Item 3). Die Beurteilung bezieht sich auf die Woche vor dem Zeitpunkt der Untersuchung.

Dies gilt jedoch nur für die Items 1 (Schweregrad der Krankheit) und 3 (Wirksamkeitsindex), nicht jedoch für Item 2, da hierbei zur Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung die Zeitspanne seit Beginn der jeweiligen Behandlungsdauer zu berücksichtigen ist. Die Feststellung des Schweregrades der Erkrankung wird i.d.R. zu Behandlungsbeginn sowie mindestens ein weiteres Mal bei Behandlungsabschluss angewendet. Die Skala besteht aus 3 Items. Die ersten beiden enthalten jeweils 7 Antwortrubriken und eine Rubrik „nicht beurteilbar“. Mit dem dritten Item soll ein „Wirksamkeitsindex“ ermittelt werden, der eine Relation zwischen der Beeinträchtigung durch das Auftreten von Nebenwirkungen und der therapeutischen Wirksamkeit der Behandlung angibt. Jedes Item wird getrennt ausgewertet. Die Berechnung eines Summenscores entfällt.

HAMD (Hamilton Depression Scale)

Die HAMD (Hamilton Depression Scale; 59) dient der Einschätzung des Schweregrades einer depressiven Störung. Die Gesamtskala besteht aus 21 Items, die jeweils auf mehrstufigen Kategorienskalen, die sich auf die Intensität der Symptomatik beziehen, beurteilt werden. Die Kategorien enthalten verbale Beschreibungen. Dabei ist darauf zu achten, dass die Informationen nicht durch direktes Abfragen der Items gesammelt werden. Die HAMD wird häufig eingesetzt, um den Verlauf depressiver Störungen unter Therapie zu beschreiben. Die ursprüngliche Skala bestand aus 17 Symptomen (59). Später wurde sie auf 21 und 24 Symptome erweitert. Bei 16 Items sind die Symptomschweregrade operational definiert. Dadurch ist der Untersucher angewiesen, die Schweregradeinschätzung aufgrund beschriebener inhaltlicher, stimmlicher, mimischer, gestischer oder sonstiger Auffälligkeiten vorzunehmen. Bei den restlichen Items sind nur die Intensitäten der Symptome einzuschätzen. Zur Auswertung werden die Urteilswerte pro Symptom addiert sofern 2 Kliniker unabhängig voneinander ihre Beurteilungen vornehmen. Wird die Einschätzung von einer Einzelperson vorgenommen, so sind die Urteilswerte mit 2 zu multiplizieren, wenn Vergleichbarkeit zu doppelt beurteilten Patienten und deren Werten hergestellt werden soll. Bewertungsgrundlage sind die letzten 7 Tage vor der aktuellen Beurteilung (60).

BDI (Beck self rating depression inventory)

Die BDI (Beck Self rating depression inventory; 13) ist eine Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung und Verlaufsbeurteilung eines depressiven Syndroms. Sie besteht aus 21 Einzelfragen, die nach unterschiedlichen Ausprägungsgraden von Symptomen einer Depression fragen, sodass eine gute Einschätzung der Stimmungslage ermöglicht wird. Bei einem Ergebnis von 0-10 Punkten soll keine Depression vorliegen, bei 11-17 eine leichte Depression, bei 18-23 Punkten eine mittelgradige Depression und bei über 24 Punkten eine schwere Depression.

Skalen zur Erfassung extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen

Die übrigen von uns verwendeten Skalen SAS (Simpson Angus Scale; 139), BAS (Barnes Akathisia Scale; 12) und AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale; 56) dienten der Erfassung extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen.

2.4.2 Selbstbeurteilungsverfahren

Bei den zum Einsatz gekommenen Selbstbeurteilungsskalen werden vorrangig subjektive Einschätzungen der eigenen Stimmungslage, des Affekts, der psychomotorischen Vitalität und der allgemeinen Wachheit bzw. Aktivität von den Probanden abverlangt. Die Gesamtheit der Items repräsentiert dabei typische Anforderungen an Daueraufmerksamkeit, kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, Ablenkbarkeit, Ermüdbarkeit und Antrieb.

Unserer Ansicht nach sind diese Tests zur Komplementierung eines klinischen Gesamteindrucks und zur Verlaufsbeurteilung deswegen unentbehrlich, da nur wenige chronisch Schizophrene von sich aus Alltagssituationen beschreiben können, die einen isolierten Aufmerksamkeitsaspekt genau genug widerspiegeln. Nicht zuletzt ist das Auftreten von Schwierigkeiten in den zu beurteilenden geschilderten Situationen maßgeblich für die Bewältigung des Alltags eines Patienten, wodurch sich eine nicht zu unterschätzende klinische Relevanz im Hinblick auf das Reintegrations- und Rehabilitationspotential des jeweiligen Patienten ergibt. Neben einer stärkeren Berücksichtigung der Negativsymptomatik und der kognitiven Störungen ist

insbesondere die überfällige Berücksichtigung der Patientenperspektive eine wesentliche Erweiterung. Die Sicht der Betroffenen, ihre Lebensqualität oder ihre subjektive Befindlichkeit, wurden bis in die neunziger Jahre nur selten erhoben, obwohl sie ein entscheidendes Kriterium für die Compliance des Patienten und die funktionale Wiederherstellung darstellen (110, 111).

Scale to measure subjective well-being under neuroleptic treatment (SWN)

Bei der Scale to measure subjective well-being under neuroleptic treatment (SWN) , (109) handelt es sich um ein Instrument zur Messung der subjektiven Lebensqualität, wobei 38 Items zu beurteilen sind, bei denen der Proband zwischen 6 Ausprägungsgraden auswählen kann. Der Ausprägungsgrad 6, entsprechend 6 Punkten bedeutet hierbei die positivste Selbsteinschätzung bezogen auf die jeweilige Frage oder Aussage, während der Ausprägungsgrad 1 die negativste Dimension darstellt. In diesem Falle würde demnach auch nur ein Punkt berechnet werden. Daraus ergibt sich nach Summierung aller Punkte ein Gesamtscore. Je höher dieser liegt, desto positiver ist die Selbstbeurteilung der Testperson bezogen auf die gestellten Fragen nach der subjektiven Befindlichkeit ausgefallen. Dabei sollten lediglich die letzten 7 Tage vor Testung als Bezugszeit vom Probanden bewertet werden.

Der Test wurde von Naber et al. konzipiert, nachdem dieser bereits in mehreren Arbeiten auf die Relevanz von Patientenaussagen zu ihrer Lebensqualität und ihrem subjektiven Wohlbefinden im Hinblick auf den Effekt der Therapie und der damit im Zusammenhang stehenden Compliance hingewiesen hat (109).

EuroQol-EQ5D

Eine weitere von uns eingesetzte Selbstbeurteilungsskala entstammt dem EuroQol (159), das ein krankheitsunspezifisches Lebensqualität-Meßinstrument darstellt und häufiger in gesundheitsökonomischen Studien eingesetzt wird. 1987 gründete eine Gruppe von Ärzten, Psychologen, Soziologen, Ökonomen, Mathematikern, Philosophen und Krankenpflegern aus 5 Ländern die sog. „EuroQol- Group“. Sie hatte das Ziel, ein einfaches und standardisiertes Lebensqualitätsmeßinstrument zu entwickeln (The EuroQol Group, 1990). Die deutsche Übersetzung wurde 1998 von Graf von der Schulenburg et al. publiziert (159). Der EuroQol ist praktikabel, kurz gefasst,

psychometrisch geprüft und international vergleichbar, wobei seine Sensitivität weniger hoch ist. Deshalb sollte er in Kombination mit anderen Verfahren eingesetzt werden.

In der vorliegenden Studie wurde lediglich der zweite Teil des EuroQol-Instruments eingesetzt, welcher aus einer sog. visuellen Analogskala (VAS) besteht. Hier soll der Proband auf einer thermometerähnlich gestalteten Ratingskala zwischen 0 und 100 seinen aktuell empfundenen Gesundheitszustand einzeichnen. Null bezeichnet dabei den schlechtest denkbaren und 100 den bestmöglichen Gesundheitszustand. Der sog. Bewertungsteil der EuroQol, in dem Probanden 16 theoretisch denkbare Gesundheitszustände bezüglich ihrer Lebensqualität einordnen sollen, wird in klinischen Studien nur sehr selten eingesetzt, er kam auch in der vorliegenden Arbeit nicht zur Anwendung.

2.5 Angewandte neurokognitive Testverfahren

Die kognitive Testung aller 29 Patienten, die jeweils zu Beginn und nach Ablauf der Behandlungszeit von 12 Wochen durchgeführt wurde, bestand insgesamt aus 7 Subtests. Bei diesen Subtests handelte es sich um eine Auswahl an Testverfahren aus international häufig eingesetzten Testbatterien, die eine ausreichende Reliabilität und Validität besitzen. Normwerte sind verfügbar, sodass Vergleiche zu den Ergebnissen der eigenen Gruppen angestellt werden können. Eingesetzt wurden in erster Linie Verfahren, die sich bereits im Rahmen der internationalen Schizophrenieforschung als sensitiv erwiesen haben. Untersucht wurden Funktionen der Aufmerksamkeit, der Konzentration und der psychomotorischen Geschwindigkeit, vor allem verbale Lern- und Gedächtnisfunktionen sowie Exekutiv-, einschließlich Arbeitsgedächtnisfunktionen. Dabei gewährleistet die Kürze der ausgewählten Testverfahren eine zumutbare Belastung der Patienten, wodurch auch schwerkranke Patienten in die Untersuchung miteinbezogen werden konnten.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die angewandten Testverfahren.

Tabelle 5: Neuropsychologische Testverfahren und erfasste Funktionen im Überblick

Neuropsychologische Testverfahren		Neuropsychologische Funktionen
Aufmerksamkeit		
• Zahlen-Symbol-Test (Digit symbol substitution test)	DSST	Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis psychomotorische Geschwindigkeit
• Trail Making Test A	TMT-A	Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit
Gedächtnis		
• Assoziante Learning Task	ALT	Verbale Gedächtnisfunktionen
• Zahlenspanne rückwärts (Digit Span Backward Test)	DSB	Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit Arbeitsgedächtnis
Exekutive Funktionen		
• Trail Making Test B	TMT-B	Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität
• Wortflüssigkeit lexikalisch	F,A,S	Kognitive Flexibilität
• Wortflüssigkeit semantisch	C,F,T	Kognitive Flexibilität

2.5.1 Verfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis und psychomotorischer Geschwindigkeit

Digit symbol substitution test

Der Zahlen-Symbol-Test (Digit Symbol Substitution Test) ist dem Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R, 1991) (151) entnommen. Hierbei gilt es, insgesamt 67 leeren Kästchen ein bestimmtes Symbol zu zuordnen, wobei die Auswahl des jeweils richtigen Symbols fest an eine bestimmte Zahl gebunden ist, die sich jeweils über dem auszufüllenden, leeren Kästchen befindet. Die jeweiligen Paare, die immer aus einer bestimmten Zahl und dem zugehörigen Symbol bestehen, können einer Symbol-Paar-Leiste, welche sich am Kopf des Protokollbogens befindet, entnommen werden. Diese wird auch während des Tests, der eine Bearbeitungsdauer von 90 Sekunden vorsieht, nicht abgedeckt, sodass der Proband stets die Gelegenheit hat sich

auch während der Bearbeitung des Tests erneut über die jeweiligen Zahlen-Symbol-Paare rückzuversichern.

Der Zahlen-Symbol-Test dient der Erfassung von Störungen der Aufmerksamkeitsteilung. Er kann außerdem als Maß für das Konzentrationsvermögen, die Wahrnehmungsgeschwindigkeit bzw. das allgemeine kognitive Verarbeitungstempo benutzt werden (130). Das Testergebnis, welches die Anzahl der korrekt ausgefüllten Kästchen bzw. der richtig zugeordneten Symbole in einer Zeitdauer von 90 Sekunden darstellt, kann für die jeweilige Altersgruppe anhand einer Normwerttabelle verglichen werden, da das Testergebnis in starkem Maße altersabhängig ist.

Trail Making Test Part A (TMT- A)

Zu den durchgeführten Tests zählten außerdem die sog. Trail making Tests (Zahlen- bzw. Zahlen-Buchstaben-Verbindungstests) Teil A und Teil B (s. Exekutivfunktionen).

Der Trailmaking Test (TMT) wurde ursprünglich als Teil der Army Individual Test Battery (1944) zur Untersuchung von Rekruten in den USA entwickelt und später als „Divided Attention test“ von Reitan in die „Halstead Battery“ eingebunden (123).

Beim Teil A sind die Zahlen 1-25, jeweils in Kreisen abgebildet, willkürlich auf dem Protokollblatt verteilt zu sehen. Der Proband hat die Aufgabe die Zahlen in möglichst kurzer Zeit der Reihenfolge nach zu verbinden. Die hierfür benötigte Zeit in Sekunden gilt als Maß für die erbrachte Leistung und stellt somit das unmittelbare Testergebnis dar. Bei Fehlern weist der Versuchsleiter den Probanden sofort darauf hin und fordert ihn auf, diese zu verbessern und fortzufahren. Dies bedeutet, dass Fehler über eine verlängerte Bearbeitungszeit Berücksichtigung finden.

Der TMT-A gilt als Maß für die Aufmerksamkeit, das allgemeine kognitive Tempo (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit) und das Tempo der visuomotorischen Koordination.

2.5.2 Verfahren zur Erfassung von Gedächtnisfunktionen

Digit span backward test

Der so genannte Zahlennachsprechttest (Digit span backward test) oder Zahlenspanne-rückwärts-Test ist dem Verbalteil des Hamburg-Wechsler Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R) (151) entnommen. Die Aufgabe ist in zwei Untertests

untergliedert, die Vorwärts- und die Rückwärtsvariante, wobei in unserem Falle lediglich die Rückwärtsvariante verwendet wurde. Sie besteht insgesamt aus sieben Durchgängen, wobei ein Durchgang wiederum jeweils zwei Versuche beinhaltet. Dabei werden dem Probanden Zahlenreihen mit zunehmender Länge (zwei bis acht Ziffern) vorgelesen. Nach jeder vorgelesenen Zahlenreihe soll der Proband die eben gehörten Zahlen in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Jede korrekt wiedergegebene Zahlenreihe bedeutet einen Punkt, woraus sich eine erreichbare Höchstpunktzahl von 14 Punkten bei erfolgreicher Lösung von 7 x 2 Zahlenreihen mit jeweils ansteigender Länge ergibt. Werden zwei Zahlenreihen derselben Länge hintereinander falsch nachgesprochen (d.h. falsche Reihenfolge, Vergessen, etc.), so wird der Test an dieser Stelle abgebrochen.

Der Test erlaubt Aussagen über Aufmerksamkeitsleistungen, dient aber ebenso der Untersuchung der Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisfunktionen (47). Während die Vorwärts-Variante des Tests ausschließlich die kurzfristige Einspeicherung verbalen Materials überprüft, werden in der Rückwärts-Variante zusätzlich aktivere Aspekte der Informationsverarbeitung (Reorganisation im Arbeitsgedächtnis) benötigt. Der Test liefert somit Hinweise auf die Menge der Informationen, die eine Person kurzfristig speichern und damit im Überblick behalten kann, sodass Aussagen zur Speicherkapazität gemacht werden können.

Associate learning task

Der von uns weiterhin eingesetzte Subtest **verbale Paarererkennung I (Associate learning task)** entstammt der revidierten Fassung des Wechsler Gedächtnistests (Wechsler Memory Scale/WMS-R) (161) (58). Hierbei werden dem Probanden hinter einander 8 Wortpaare vorgelesen, von denen er bei der anschließenden Vorgabe des jeweils ersten Wortes durch den Untersucher das zugehörige zweite Wort erinnern soll. Es finden insgesamt drei Durchgänge statt. Dabei sind vier der Wortpaare semantisch hoch assoziiert (leichte Kombinationen, z.B. Rose und Blume), während die anderen vier Wortpaare dies nicht sind (schwere Kombinationen, z.B. Kohl und Feder). Der Gesamtpunktwert ist die Summe der leichten und schweren Kombinationen in den drei Durchgängen und kann maximal 24 Punkte betragen.

Der Test bietet nach Erickson und Scott (36) eine gute Möglichkeit Lern- und Gedächtnisprozesse zu testen, indem die Fähigkeit überprüft wird, verbal präsentierte

Wortpaare assoziativ miteinander zu verknüpfen und abzurufen. Somit ermöglicht der Test Aussagen darüber, wie gut ein Patient in der Lage ist (verbale) Informationen über längere Zeit aufzunehmen, abzuspeichern und wiederholt zu reproduzieren (verbales Gedächtnis). Ein potentieller Lernzuwachs wird mittels der Durchführung mehrerer Durchgänge detektiert.

2.5.3 Verfahren zur Erfassung von Exekutivfunktionen und kognitiver Flexibilität

Trail making test Part B (TMT-B)

Der Teil B ist komplizierter gestaltet als der Teil A (s.o.), indem zusätzlich zu den Zahlen (1-13) Buchstaben (A-L) aufgeführt sind. Wieder beginnt die Verbindungslinie bei der ersten Zahl, soll aber anschließend zum ersten Buchstaben verlaufen, dann zur zweiten Zahl und von dort zum zweiten Buchstaben (1-A-2-B-3-C usw.).

Fehler werden wieder über die verlängerte Bearbeitungszeit berücksichtigt. Erneut stellt die aufgewendete Zeit in Sekunden, um alle Zahlen und Buchstaben in der korrekten Reihenfolge zu verbinden, gleichzeitig das Testergebnis dar. Das heißt, je kürzer die aufgewendete Zeit, desto besser ist die Testleistung. Bei beiden Tests (TMT-A+TMT-B) erhält der Proband vorher Gelegenheit auf gesonderten Protokollblättern eine Beispielaufgabe in verkürzter Version durchzuführen.

Der Trail Making Test Teil B (TMT-B) erfasst vor allem die Fähigkeit der geteilten Aufmerksamkeit und stellt ein geeignetes Maß für die kognitive Flexibilität bzw. Umstellfähigkeit des Probanden dar. Er prüft damit die zentrale Exekutivfunktion des Arbeitsgedächtnisses (78).

Wortflüssigkeitsaufgaben (Word und Category fluency)

Zur Anwendung kamen außerdem zwei Wortflüssigkeitsaufgaben (Word and category fluency tasks) (9). Beide Tests dienen der Erfassung von Beeinträchtigungen des Abstraktionsvermögens, der kognitiven Flexibilität und der Kreativität des Denkens, wobei letztere im engeren Sinne durch die Flüssigkeit der Ideenproduktion definiert wird, die eine Komponente des problemlösenden Denkens darstellt. Hierfür ist die Fähigkeit zum divergenten Denken erforderlich, das im Gegensatz zum konvergenten Denken, bei dem es nur eine einzige richtige Lösung pro Aufgabe gibt, die Produktion

möglichst vieler und origineller Lösungsideen erfordert. Abhängige Variablen sind die Anzahl der produzierten Wörter und die Anzahl der Fehler, die vom Probanden gemacht werden.

Beim word fluency test (Controlled oral word association test) soll der Proband in 60 Sekunden möglichst viele Wörter mit bestimmten Anfangsbuchstaben (F, A, S) generieren, wobei Namen und Wiederholungen durch Umformungen eines genannten Wortes, beispielsweise vom Verb ins Substantiv, nicht erlaubt sind und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Das Ergebnis ist die Summe aller korrekt genannten Wörter in 60 Sekunden.

Beim word fluency test (Controlled oral word association test) wird die formallexikalische Wortflüssigkeit als Funktion der divergenten Ideenproduktion erfasst. Die Organisation der Aufgabe, Wörter zu finden, die z.B. mit dem Buchstaben „A“ beginnen, beinhaltet Elemente exekutiver Handlungssteuerung. So müssen z.B. zum Begriff Auto die möglicherweise nahe liegenden Assoziationen wie „Motor“ und „Sport“ oder Wortvariationen wie „Autobus“ inhibiert werden. Da Wortwiederholungen als Fehler gewertet werden und zum Punktabzug führen, wird Wortflüssigkeitsaufgaben auch eine Gedächtniskomponente zugeschrieben. Zur Beurteilung liegen vorläufige Normwerte vor. Der Wortflüssigkeitstest zeigt eine Sensitivität insbesondere für links-frontale Läsionen. Wie auch bei anderen Tests exekutiver Funktionen ist er nicht spezifisch für frontale Funktionsstörungen, da auch andere Kortextbereiche für eine unauffällige Leistung in diesem Test erforderlich sind (7).

Beim category fluency (Category Instance Generation test) hat der Proband die Aufgabe wiederum in 60 Sekunden möglichst viele Wörter zu nennen, die zu einer bestimmten Kategorie passen (Tierarten, Fortbewegungsmittel, Gemüsesorten). Auch hierbei stellt die Summe aller korrekt genannten Wörter das Testergebnis dar. Der Test prüft somit die semantische Wortflüssigkeit.

Moore et al. untersuchten eine große Gruppe älterer Patienten mit Schizophrenie (n=163) und Kontrollprobanden (n=92) mit „word fluency“ und „category fluency“ Tests (107). Die Patienten zeigten in beiden Varianten eine verminderte Anzahl richtig benannter Wörter. Zusätzlich untersuchten die Autoren den Inhalt der benannten Wörter auf die Zahl und die Größe inhaltlicher Cluster von Wörtern sowie die Anzahl der Wechsel zwischen den Clustern. In der Analyse der Clusterbildung fanden die Autoren in beiden Varianten keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden. In Bezug auf die Clusterwechsel unterschieden sich die Gruppen dagegen sowohl in den

„word fluency“ als auch in den „category fluency“ Tests. Damit scheinen schizophrene Patienten eher Probleme mit kognitiver Flexibilität als mit dem Zugriff auf semantische Inhalte zu haben (107).

2.6 Statistische Auswertung

Die neurokognitiven Maße wurden nach theoretischen Überlegungen den drei Funktionsbereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen zugeordnet. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die den drei Funktionsbereichen zugewiesenen Tests und die jeweils berücksichtigten Variablen.

Tabelle 6: Einteilung der kognitiven Maße in Funktionsbereiche und berücksichtigte Variablen je Funktionsbereich.

Funktionsbereiche	Berücksichtigte Variablen
Aufmerksamkeit	
<ul style="list-style-type: none"> Zahlen Symbol Test DSST 	Anzahl richtiger Lösungen
<ul style="list-style-type: none"> Trail Making Test A TMT-A 	benötigte Zeit (s)
Gedächtnis	
<ul style="list-style-type: none"> Assoziante Learning Task 	ALT Anzahl richtige Wörter 1.-3. Lerndurchgang
<ul style="list-style-type: none"> Digit Span Backward Test 	DSB Zahlennachsprechen rückwärts, Anzahl richtige
Funktionsbereiche	
Exekutive Funktionen	
<ul style="list-style-type: none"> Trail Making Test B TMT-B 	benötigte Zeit (s)
<ul style="list-style-type: none"> Wortflüssigkeit lexikalisch, semantisch 	1 min, Anzahl richtiger Wörter

Die Auswertung der verwendeten Testverfahren verläuft nach einheitlichem Schema und wird dementsprechend im folgenden Ergebnisteil dargestellt:

1. Zuerst werden Mittelwert und Standardfehler zu beiden Zeitpunkten getrennt nach Gruppenzugehörigkeit (Verum, Placebo) grafisch dargestellt.
2. Dann werden in tabellarischer Form die üblichen statistischen Kennwerte (Mittelwert, Standardabweichung, Anzahl N, Minimum sowie Maximum) für die jeweiligen Messwerte zu den beiden Zeitpunkten t0 und t12 angegeben.
3. Zusätzlich sind diese Kennwerte für die Differenz (t12 - t0) der jeweiligen Testergebnisse dargestellt. Diese Differenzwerte kennzeichnen die Veränderung von t0 nach t12 des jeweiligen Tests.
4. Abschließend wird überprüft, ob sich die Differenzwerte zwischen Verum- und Placebogruppe statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Falls dies der Fall ist (also wenn der p-Wert < 0.05), so kann man davon ausgehen, dass ein Effekt (Wirkung des Medikaments) vorhanden ist.
5. Das übliche statistische Mittel, um dies zu überprüfen ist der t-Test. Dieser ist an bestimmte Voraussetzungen gebunden (normal verteilte Daten). Da diese nicht per se als gegeben betrachtet werden können, wurde zur Absicherung auch jeweils noch ein nicht-parametrischer Test (Mann-Whitney-u-Test), der diese Voraussetzungen nicht hat, durchgeführt.
6. Aus der Theorie über Veränderungswerte ist bekannt, dass die Betrachtung der Veränderungswerte alleine zu Fehlschlüssen führen kann (Regression zur Mitte etc.). Deswegen wurde zur Absicherung der Resultate jeweils noch eine Kovarianzanalyse durchgeführt. Als unabhängige Größe ging hierbei die Gruppenzugehörigkeit, als abhängige Größe die Veränderungswerte und als Kovariate der Ausgangswert (also die Testergebnisse zum Zeitpunkt t0) in das Modell ein. Falls man als Resultat immer noch signifikante Unterschiede der Differenzwerte zwischen den beiden Gruppen (Placebo vs. Verum) erhält, so kann auf einen Effekt (Wirkung) des Medikaments geschlossen werden.

3. Ergebnisse

3.1.0 Ergebnisse der Verfahren zur Erfassung der Psychopathologie

3.1.1 Fremdbeurteilungsverfahren

In der Verum-(Paroxetin) Gruppe lag der Ausgangswert auf der negativen Subskala der PANSS bei 32,27 (Standardabweichung 4,40). Nach der 12- wöchigen Behandlungszeit ergab sich ein Punktwert von 23,09 (Standardabweichung 5,47).

In der Placebogruppe ergaben sich dagegen Werte von 29,64 (Standardabweichung 4,30) vor Beginn der Studie und 25,36 (Standardabweichung 6,86) nach Ablauf der Studie. Dies ergibt einen mittleren Unterschied zwischen Ausgangs- und Endpunkt in der Verumgruppe von 9,18 und in der Placebogruppe von 4,28 (77).

Die Kovarianzanalyse zeigt einen signifikanten Effekt beim Vergleich der Ausgangswerte ($\beta=0,86$, $t=3,49$, $p=0,002$) mit den Abschlusswerten nach Beendigung der Behandlung ($\beta=-4,53$, $t=2,08$, $p=0,049$). Damit zeigt die Paroxetingruppe eine mittlere Reduktion von - 4,53 auf der negativen PANSS-Skala.

Beleuchtet man einzelne Items auf der negativen Subskala der PANSS gesondert, so fällt in einzelnen Punkten eine besonders deutliche Verbesserung auf. Dies gilt vor allem für die Punkte Affektverflachung (Reduktion von 5,18 (Standardabweichung 1,07) auf 3,36 in der Verumgruppe und von 4,57 auf 4,07 in der Placebogruppe), beeinträchtigte abstrakte Denkfähigkeit (Reduktion von 4,18 auf 3,27 in der Verumgruppe und von 2,93 auf 2,64 in der Placebogruppe) und verminderte Spontansprache (Reduktion in der Verumgruppe von 4,73 auf 3,45 und in der Placebogruppe von 4,14 auf 3,71).

Auch die Ergebnisse der CGI (Clinical Global Impression Scale) spiegeln die deutlichere klinische Verbesserung der Verumgruppe (Reduktion von 5 auf 3) gegenüber der Placebogruppe (Reduktion von 4 auf 3) wieder.

Kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ergab sich in Bezug auf die Items „emotionaler Rückzug“ ($p=0,574$), „verminderter affektiver Rapport“ ($p=0,255$), „passiver sozialer Rückzug“ ($p=0,34$) und „stereotypes Denken“ ($p=0,429$) (77).

Die Punktwerte der HAMD (Hamilton Depression Score) blieben in beiden Gruppen über den gesamten Behandlungszeitraum von 12 Wochen annähernd stabil ($p=0,995$).

Bei allen in die Analyse einbezogenen Patienten konnte kein klinisch signifikanter Anstieg an extrapyramidal motorischen Nebenwirkungen festgestellt werden.

Die folgenden Tabellen 7 und 8 geben einen Überblick über die Wirksamkeit der Behandlung mit Paroxetin versus Placebo jeweils nach 12 Wochen auf die Negativsymptomatik und die psychopathologischen Skalen.

Tab. 7 : Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse in der negativen Subskala der PANSS (Vergleich der Paroxetin- und der Placebogruppe) (77)

	Paroxetin		Placebo		P für Gruppenunterschied
	T0	T12	T0	T12	
N Gesamt	32.27 SD 4.4	23.09 SD 5.47	29.64 SD 4.3	25.36 SD 6.86	0.049
N1 Affektverflachung	5.18 SD 1.07	3.36 SD 0.81	4.57 SD 0.83	4.07 SD 1.08	0.009
N5 Beeinträchtigung des abstrakten Denkens	4.18 SD 0.98	3.27 SD 1.01	2.93 SD 0.83	2.64 SD 1.08	0.026
N6 Spontansprache und Spontaneität	4.73 SD 1.19	3.45 SD 0.69	4.14 SD 1.10	3.71 SD 1.14	0.018
CGI	Median 5 (IQR1)	3 (IQR1)	5 (IQR1)	4 (IQR1)	0.004

Legende zu Tab. 7: T0: Beginn der Messung vor der Medikamentengabe, T12: Messung am Ende der Studie; SD Standardabweichung; CGI: Clinical global Impression scale; IQR: Interquartilsabstand.

Tab. 8:

Die Tabelle 8 gibt einen Überblick über die soziodemographischen Daten sowie über die Ausgangs (T0) - und die Kontrollwerte (T12) der Folgeuntersuchung nach 12 Wochen in den psychopathologischen Skalen (77).

	Paroxetin		Placebo	
Patientenzahl	14		15	
Männer/Frauen	5/9		9/6	
Alter (SD)	39.9 (SD 7.2)		39.7 (SD 12.2)	
Krankheitsdauer (SD)	10.4 (SD 7.5)		9.7 (SD 7.1)	
Komplett abgeschlossen (ITT)	14		15	
Antipsychotika				
Haloperidol	1		1	
Flupenthixol	3		2	
Zuclopenthixol	1		1	
Pimozid	1		1	
Perazin	2		2	
Risperidon	2		2	
Olanzapin	1		2	
Clozapin	3		4	
CPZ (SD)	438.5 (SD 314.2)		421.0 (SD 307.7)	
	T0*	T12*	T0	T12
PANSS positiv	8.4 SD 1.6	8.0 SD 1.2	10.2 SD 2.3	9.3 SD 2.7
SAS	0.2 SD 0.6	0.5 SD 1.2	0.9 SD 1.9	0.6 SD 1.4
BAS	0.7 SD 1.1	1.1 SD 2.1	1.5 SD 2.0	0.8 SD 2.1
AIMS	0.6 SD 1.4	0.8 SD 1.9	1.2 SD 2.5	2.0 SD 3.5
HAMD	5.7 SD 2.9	4.7 SD 2.2	6.9 SD 2.6	6.2 SD 3.5

Legende zu Tab. 8: T0: Beginn der Messung vor der Medikamentengabe, T12: Messung am Ende der Studie; SD Standardabweichung; PANSS: Positive and Negative Syndrom Scale; SAS: Simpson Angus Scale; BAS: Barnes Akathisia Scale; AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale, HAMD: Hamilton Depression Scale; ITT: Intention to Treat; CPZ: Chlorpromazin Equivalente Dosis

- **Selbstbeurteilungsverfahren**

Subjective well being under neuroleptic treatment (SWN)

Die Veränderung in der Verumgruppe ist mit -42.64 ± 22.65 (MW \pm SD) wesentlich stärker als diejenige in der Placebogruppe (-4.60 ± 9.70). Dieser Unterschied in der Veränderung ist statistisch signifikant ($p < 0.001$, t-Test, $p < 0.001$, Mann-Whitney-u-Test).

Kovarianzanalyse:

Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Kovariaten (F (df1 = 1, df2 = 29) = 4.1, $p = 0.042$). Die um den Einfluss der Kovariaten bereinigten Mittelwertsunterschiede der Veränderungen bleiben erhalten (F (df1 = 1, df2 = 29) = 43.6, $p < 0.001$).

Tab 9: Mittelwerte und Standardabweichung in der Skala der Subjective well being under neuroleptic treatment (SWN)

Gruppe		SWNt0	SWNt12	d_ SWN	t-Test	Mann-Whitney-u-Test
Placebo	Mittelwert	119,73	124,33	-4,60	t (df = 27) = 5.952 p < 0.001	z = -4.106 p < 0.001
	N	15	15	15		
	SD	28,296	27,220	9,701		
	Minimum	52	74	-22		
	Maximum	166	170	14		
Verum	Mittelwert	128,36	171,00	-42,64		
	N	14	14	14		
	SD	23,213	22,374	22,650		
	Minimum	96	126	-77		
	Maximum	162	212	-12		

Legende zur Tabelle 9 : Mittelwerte und Standardabweichung (SD) der angegebenen Punktzahl in der Subjective well being neuroleptic treatment (SWN)- Skala zum Zeitpunkt t0 und nach 12 Wochen Behandlung t12. SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten der jeweiligen Gruppe; d_SWN: errechnete Differenz zwischen t0 und t12.

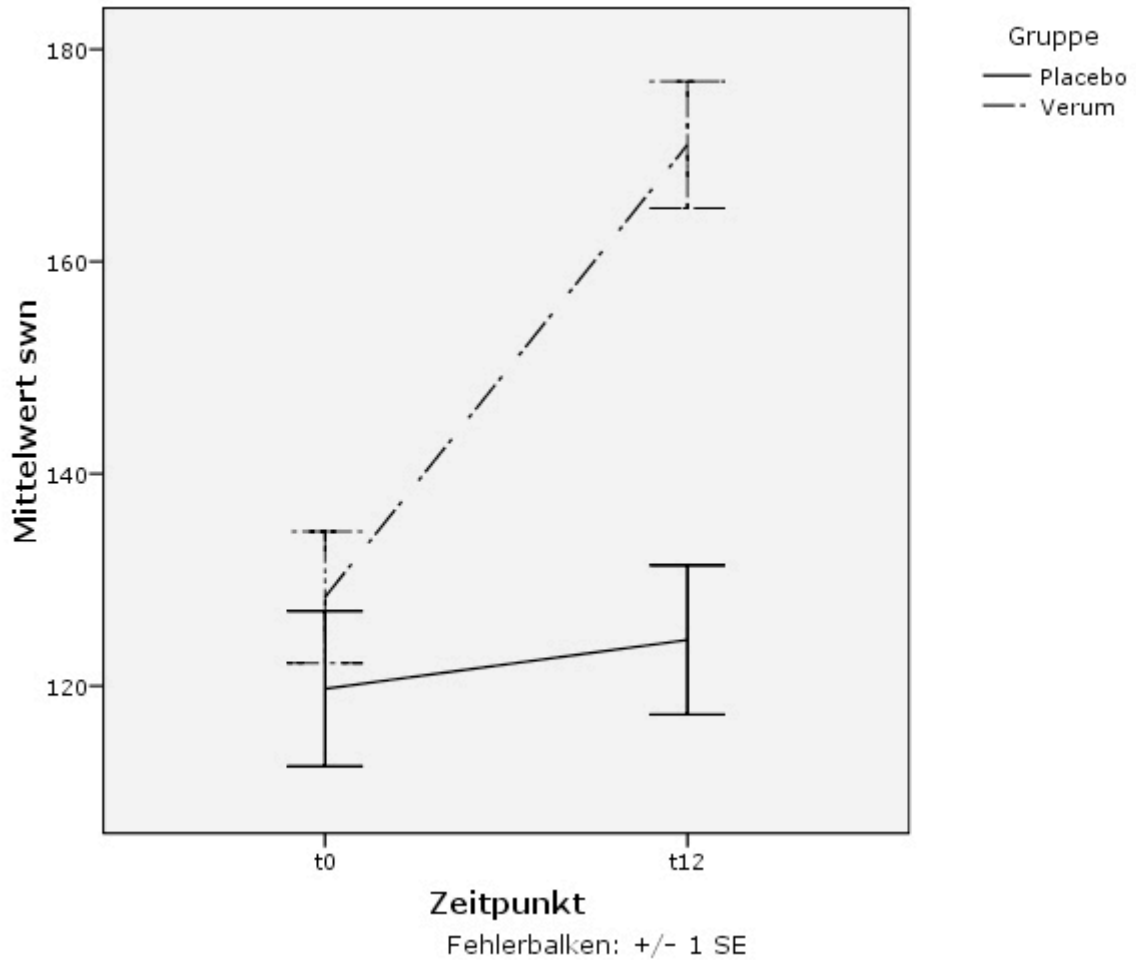


Abbildung 2: Graphische Darstellung der veränderten Testergebnisse in der Placebo- und in der Verumgruppe in dem Selbstbeurteilungsverfahren: Subjective well being under neuroleptic treatment (SWN).

Vom Zeitpunkt t0 bis zum Zeitpunkt t12 war der Unterschied bezüglich einer gebesserten Befindlichkeit zwischen der Verum- und Placebogruppe statistisch signifikant ($p < 0.001$ im Mann-Whitney-u-Test). Die Differenz zwischen Baseline (t0) und Follow-Up-Messung nach 12 Wochen betrug in der Verumgruppe 42,64 und in der Placebogruppe lediglich 4,60.

EuroQol (EQ5D) -Visuelle Analogskala (VAS)

Die Veränderung in der Verumgruppe ist mit -22.50 ± 12.82 (MW \pm SD) wesentlich stärker als diejenige in der Placebogruppe (-5.00 ± 9.06). Dieser Unterschied in der Veränderung ist statistisch signifikant ($p < 0.001$, t-Test, $p = 0.001$, Mann-Whitney-u-Test).

Kovarianzanalyse:

Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Kovariaten ($F(df1 = 1, df2 = 29) = 13.1, p = 0.001$). Die um den Einfluss der Kovariaten bereinigten Mittelwertsunterschiede der Veränderungen bleiben erhalten ($F(df1 = 1, df2 = 29) = 17.9, p = 0.001$).

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichung der Visuellen Analogskala (VAS)

Gruppe		VAS t0	VAS t12	d_VAS	t-Test	Mann-Whitney-u-Test
Placebo	Mittelwert	52,00	57,00	-5,00	t(df = 27) = 4.268 p < 0.001	z = -3.396 p = 0.001
	N	15	15	15		
	SD	19,34	15,44	9,06		
	Minimum	20	30	-25		
	Maximum	90	90	10		
Verum	Mittelwert	44,64	67,14	-22,50		
	N	14	14	14		
	SD	14,47	12,35	12,82		
	Minimum	10	45	-45		
	Maximum	65	90	0		

Legende zur Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichung der angegebenen Punktwerte auf der visuellen Analogskala (VAS) zum Zeitpunkt t0 und nach 12 Wochen t12 Behandlung. SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe; d_VAS: errechnete Differenz zwischen Placebo- und Verumgruppe.

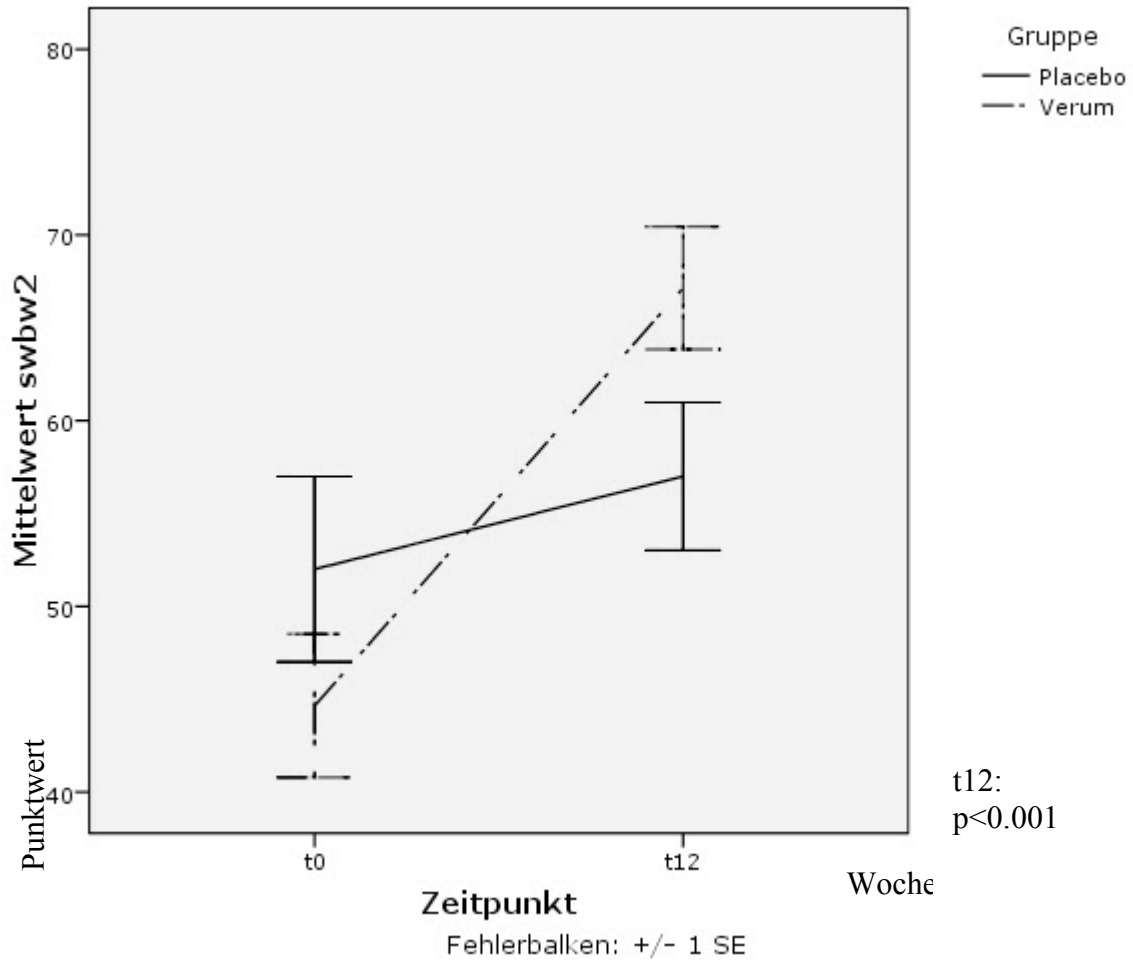


Abbildung 3 : Graphische Darstellung der veränderten Testergebnisse in der Placebo- und in der Verumgruppe in der Selbstbeurteilungsskala VAS.

Vom Zeitpunkt t0 bis zum Zeitpunkt t12 war der Unterschied bezüglich einer gebesserten Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes zwischen der Verum- und Placebogruppe statistisch signifikant ($p < 0.001$ im t-Test und $p = 0.001$ im Mann-Whitney-u-Test). Die schlechten Ausgangswerte der Verumgruppe besserten sich im Vergleich zur Placebogruppe im Behandlungszeitraum deutlich (d_{VAS} : 22,50 in der Verumgruppe und d_{VAS} : 5,00 in der Placebogruppe).

- **Ergebnisse der neurokognitiven Testverfahren**

Auch für die neurokognitiven Testverfahren gab es zwei Messzeitpunkte (t0 und t12). Dabei stellt der Messzeitpunkt t0 die Baseline dar, das heißt den Messzeitpunkt vor

Beginn der Behandlungszeit mit dem SSRI Paroxetin, während t12 den Zeitpunkt nach der 12wöchigen Behandlungszeit darstellt. Die Ergebnisse für jede Gruppe (Verum vs. Placebo) und jedes einzelne Testverfahren wird in der Folge in den jeweils zugehörigen Tabellen und Abbildungen dargestellt (Mittelwert \pm Standardabweichung, Differenzen).

Für sämtliche Testverfahren wurde überprüft, ob die zwölfwöchige Medikation sowohl in der Verumgruppe als auch in der Placebogruppe zu einer Verbesserung der Testleistung geführt hat. Diese Veränderungen wurden im nächsten Schritt miteinander verglichen und schließlich auf Signifikanz geprüft.

Die Veränderung der Testleistungen beider Gruppen (also der Effekt/die Wirkung) drückt sich in der Differenz der beiden Messwerte (t0 und t12) aus. Je größer die Differenz desto stärker die Wirkung bzw. der postulierte Effekt des Paroxetins.

Die deskriptiven Statistiken (Mittelwert, Standardabweichung, N, Minimum, Maximum) für t0, t12 und den Differenzwert sind für jede Gruppe und jeden Test in einer Tabelle dargestellt. Es folgt außerdem jeweils eine graphische Darstellung der Differenzen als Boxplot.

Die Differenz wird auf Signifikanz getestet, dies geschieht mit dem t-Test. Falls dabei ein p-Wert < 0.05 resultiert, so ist die Veränderung zwischen den beiden Gruppen (Placebo vs. Verum) statistisch signifikant. Da man nicht davon ausgehen kann, dass die gemessenen Werte einer normal verteilten Grundgesamtheit entstammen, wurde zur Sicherheit noch ein nicht-parametrischer Test (Mann-Whitney-u-Test) gerechnet (letzte Spalte der Tabellen).

Aus der Theorie über Veränderungswerte ist bekannt, dass die Betrachtung der Veränderungswerte alleine zu Fehlschlüssen führen kann (Regression zur Mitte etc.). Deswegen wurde zur Absicherung der Resultate jeweils noch eine Kovarianzanalyse durchgeführt. Als unabhängige Größe ging hierbei die Gruppenzugehörigkeit, als abhängige Größe die Veränderungswerte und als Kovariante der Ausgangswerte (also die Testergebnisse zum Zeitpunkt t0) in das Modell ein. Falls man als Resultat immer noch signifikante Unterschiede der Differenzwerte zwischen den beiden Gruppen (Placebo vs. Verum) erhält, so kann auf einen Effekt (Wirkung) des Medikaments geschlossen werden.

- **Ergebnisse zu den Funktionen Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis, Konzentration und psychomotorische Geschwindigkeit**

Bei den durchgeführten Testverfahren zur Erfassung der Aufmerksamkeit, des Kurzzeitgedächtnisses, der Konzentration sowie der psychomotorischen Geschwindigkeit zeigte sich im t-Test, dass die Patienten der Verumgruppe (n=14) zur Baselineuntersuchung (t0) sowohl im DSB als auch im DSST schlechtere Werte als die Patienten der Placebogruppe (n=15) erreichten. Beim TMT-A wiesen dagegen die Patienten der Verumgruppe bessere Ausgangswerte auf, da die zur Erfüllung der Aufgabe benötigte Zeit kürzer war als bei den Patienten der Placebogruppe.

Die Verumgruppe zeigte im DSB und im DSST deutlichere Verbesserungen (Differenzen) der Messwerte beim Vergleich beider Messzeitpunkte (t0 / t12) gegenüber der Placebogruppe (n = 15), wobei die Differenz der Ergebnisse im DSST (Zahlen-Symbol-Test) am ausgeprägtesten war (d_DSST = 4,07).

Im Trail Making Test Part A (TMT A) zeigte sich dagegen bei der Placebogruppe eine größere Differenz (d_TMTA = -6,27) hinsichtlich der benötigten Zeit zur Erledigung der Aufgabe gegenüber der Verumgruppe. Jedoch konnte in keiner der drei Untersuchungen (DSB, DSST, TMT-A) mit dem t-Test ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p-Wert > 0.05).

In der Folge werden die Ergebnisse der einzelnen Testverfahren getrennt voneinander aufgeführt.

Digit span backward test (DSB)

Die Veränderung in der Verumgruppe ist mit 1.43 ± 1.99 stärker als diejenige in der Placebogruppe 0.27 ± 1.03 . Die Veränderung ist zwar nicht statistisch signifikant, zeigt jedoch einen statistischen Trend (p = 0.056, t-Test; p = 0.047, Mann-Whitney).

Die Ergebnisse der Kovarianzanalyse belegen jedoch, dass es einen signifikanten Einfluss der Ausgangswerte (t0) gibt: (F(df1 = 1, df2 = 29) = 7.2, p = 0.002). Die um den Einfluss der Ausgangswerte bereinigten Veränderungswerte unterscheiden sich nicht

mehr signifikant voneinander ($F(df1 = 1, df2 = 29) = 3.1, p = 0.088$). Damit ist eine signifikante Wirkung nicht nachweisbar.

Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen im Digit span backward test (DSB-Test)

Gruppe		DSB t0	DSB t12	d_DSB	t-Test	Mann-Whitney-u-Test
Placebo	Mittelwert	7,27	7,53	,27	T (df = 27) = -1.994 p = 0.056	z = -1.986 p = 0.047
	N	15	15	15		
	SD	1,83	2,07	1,03		
	Minimum	4,0	4,0	-1,0		
	Maximum	11,0	11,0	2,0		
Verum	Mittelwert	6,71	8,14	1,43		
	N	14	14	14		
	SD	1,86	1,41	1,99		
	Minimum	5,0	6,0	-2,0		
	Maximum	10,0	10,0	5,0		

Legende zur Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichung der erreichten Punktzahl im Digit span backward test (DSB-Test) zum Zeitpunkt t0 und nach 12 Wochen Behandlung t12. SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe; d_DSB: errechnete Differenz zwischen der Placebo- und der Verumgruppe.

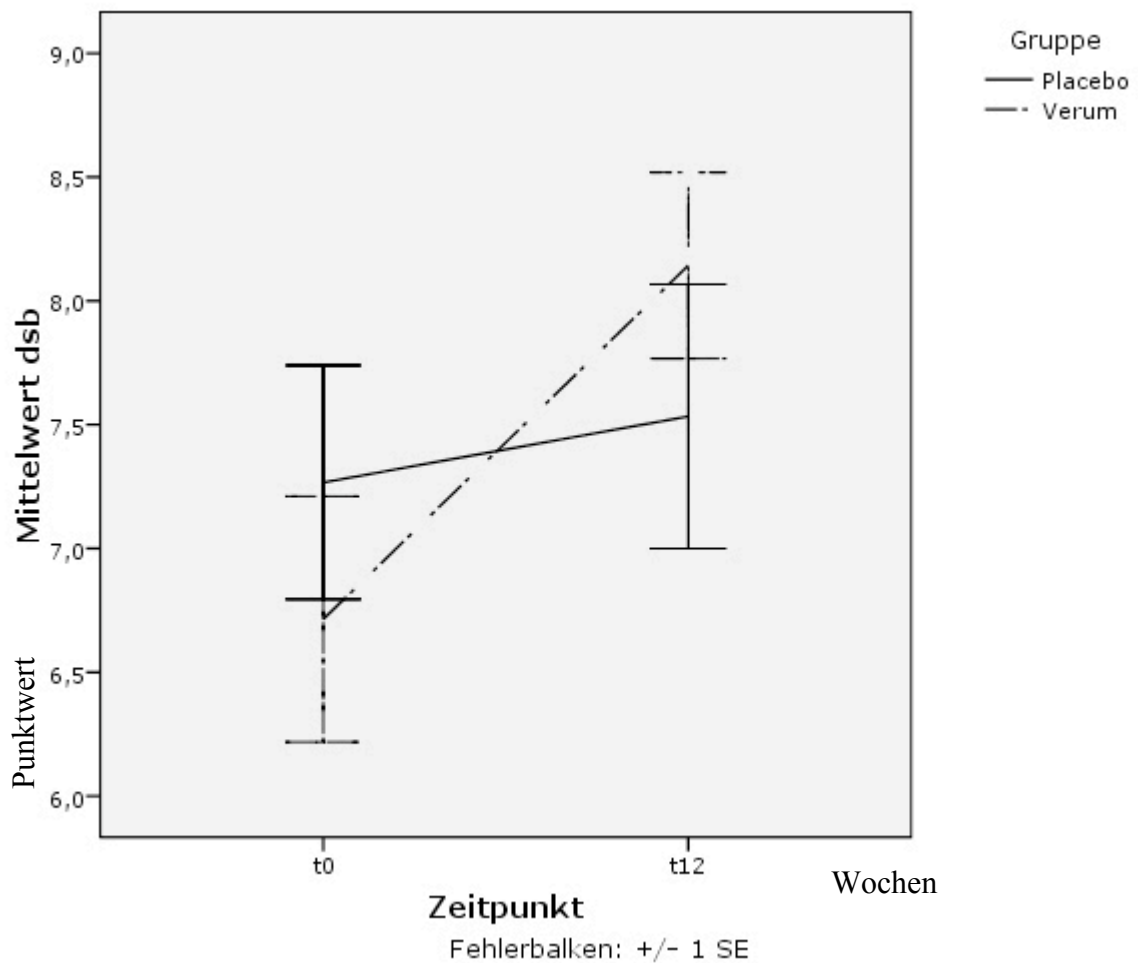


Abbildung 4 : Graphische Darstellung der veränderten Testergebnisse in der Placebo- und in der Verumgruppe im DSB-Test. Die erreichte Punktzahl im Zahlennachsprechen verbesserte sich in der Verumgruppe nach 12 Wochen um 1,43 Punkte und in der Placebogruppe um 0,27. Es zeigt demnach keine statistische Signifikanz aber durchaus einen statistischen Trend ($p = 0.056$ im t-Test und $p = 0.047$ im Mann-Whitney-u-Test).

Digit symbol substitution test (DSST)

In der Verumgruppe zeigt sich eine Zunahme um 4.07 ± 6.0 auf der DSST-Skala, wohingegen bei der Placebo-Gruppe eine Abnahme um 1.3 ± 8.0 zu verzeichnen ist. Dieser Unterschied zeigt einen statistischen Trend ($p = 0.051$, t-test; Mann-Whitney- u-Test).

Ergebnis der Kovarianzanalyse:

Aus der Grafik ist ersichtlich, dass die beiden Gruppen stark unterschiedliche Ausgangswerte haben. Dieses bestätigt sich bei Analyse der Resultate der Kovarianzanalyse. Ein signifikanter Einfluss der Kovariaten ($F(df1 = 1, df2 = 29) = 6.8, p = 0.015$) ist erkennbar. Die um den Einfluss der Kovariaten bereinigten Mittelwertsunterschiede bleiben nicht erhalten ($F(df1 = 1, df2 = 29) = 2.6, p = 0.122$). Es kann also nicht auf Unterschiedlichkeit der Veränderung zwischen den beiden Gruppen geschlossen werden.

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen im Digit symbol substitution test (DSST).

Gruppe		DSSTt0	DSSTt12	d_DSST	t-Test	Mann-Whitney-u-Test
Placebo	Mittelwert	44,60	43,27	-1,33	T(df = 27) = 2.04 p = 0.051	z = -1.976 p = 0.051
	N	15	15	15		
	SD	10,907	10,793	8,024		
	Minimum	31	30	-22		
	Maximum	66	67	15		
Verum	Mittelwert	40,07	44,14	4,07		
	N	14	14	14		
	SD	9,093	7,420	6,019		
	Minimum	25	27	-4		
	Maximum	54	57	13		

Legende zur Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichung der erreichten Punktwerte im Digit symbol substitution test (DSST) zum Zeitpunkt t0 und nach 12 Wochen Behandlung t12. SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten in der Gruppe; d_DSST: errechnete Differenz zwischen der Placebo- und der Verumgruppe.

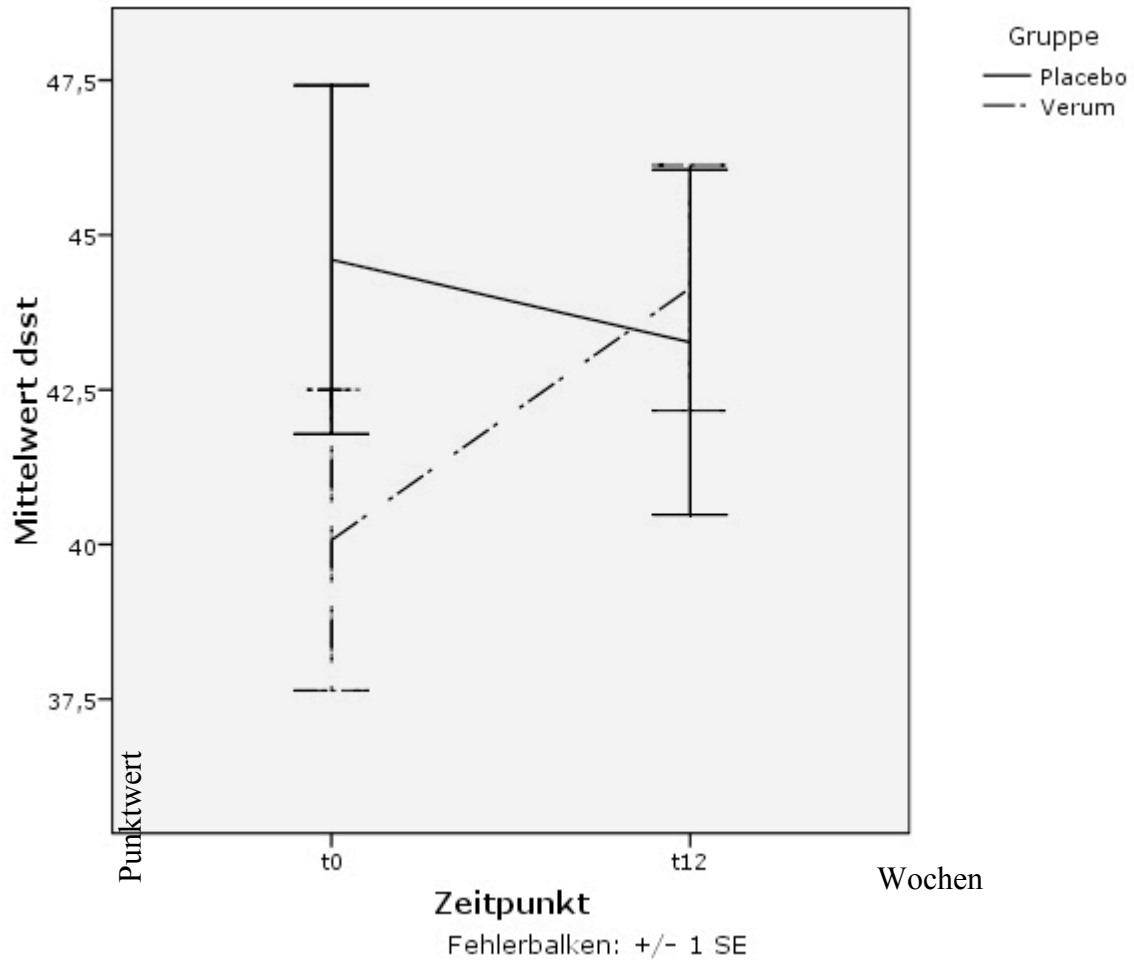


Abbildung 5: Graphische Darstellung der veränderten Testergebnisse in der Placebo- und in der Verumgruppe im DSST. Die beiden Gruppen zeigten bereits zum Zeitpunkt t0 stark unterschiedliche Ausgangswerte. Im Verlauf zeigte sich in der Verumgruppe eine Zunahme um 4.07 Punkte und in der Placebogruppe eine Abnahme um 1.3 Punkte, $p = 0.051$ im t-Test und Mann-Whitney-u-Test). Dieser Unterschied ist nicht signifikant, zeigt aber einen statistischen Trend.

Trail making test part A (TMT A)

Die Veränderung von t0 nach t12 ist in der Placebogruppe (-6.3 ± 12.5) stärker als in der Verumgruppe (-1.6 ± 11.6), jedoch erweist sich diese Unterschiedlichkeit als nicht statistisch signifikant ($p = 0.312$, t-Test; $p = 0.581$, Mann-Whitney-u-Test). Es kann also nicht auf unterschiedliche Veränderungen geschlossen werden.

Dieses Ergebnis wird durch die Kovarianzanalyse bestätigt:

Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Kovariaten ($F(df1 = 1, df2 = 29) = 9.7, p = 0.005$). Die um den Einfluss der Kovariaten bereinigten Mittelwertsunterschiede sind auch nach Elimination nicht statistisch signifikant ($F(df1 = 1, df2 = 29) = 0.9, p = 0.77$). Dies bedeutet, dass man nicht davon ausgehen kann, dass es zwischen Placebo- und Verumgruppe unterschiedliche Veränderung auf der TMT A-Skala gibt.

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichung im Trail making Test part A (TMT-A)

Gruppe		TMTA t0	TMTA t12	d_ TMTA	t-Test	Mann-Whitney-u-Test
Placebo	Mittelwert	45,53	39,27	-6,27	T(df = 27) = 1.031 p = 0.312	z = -0.596 p = 0.551
	N	15	15	15		
	SD	17,447	16,637	12,475		
	Minimum	15	12	-35		
	Maximum	80	70	5		
Verum	Mittelwert	37,14	35,50	-1,64		
	N	14	14	14		
	SD	12,240	9,630	11,613		
	Minimum	20	25	-20		
	Maximum	65	57	27		

Legende zur Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichung der benötigten Sekunden im Trail making Test part A (TMT-A) zum Zeitpunkt t0 und nach 12 Wochen Behandlung t12. SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe; d_ TMT-A: errechnete Differenz zwischen Placebo- und Verumgruppe.

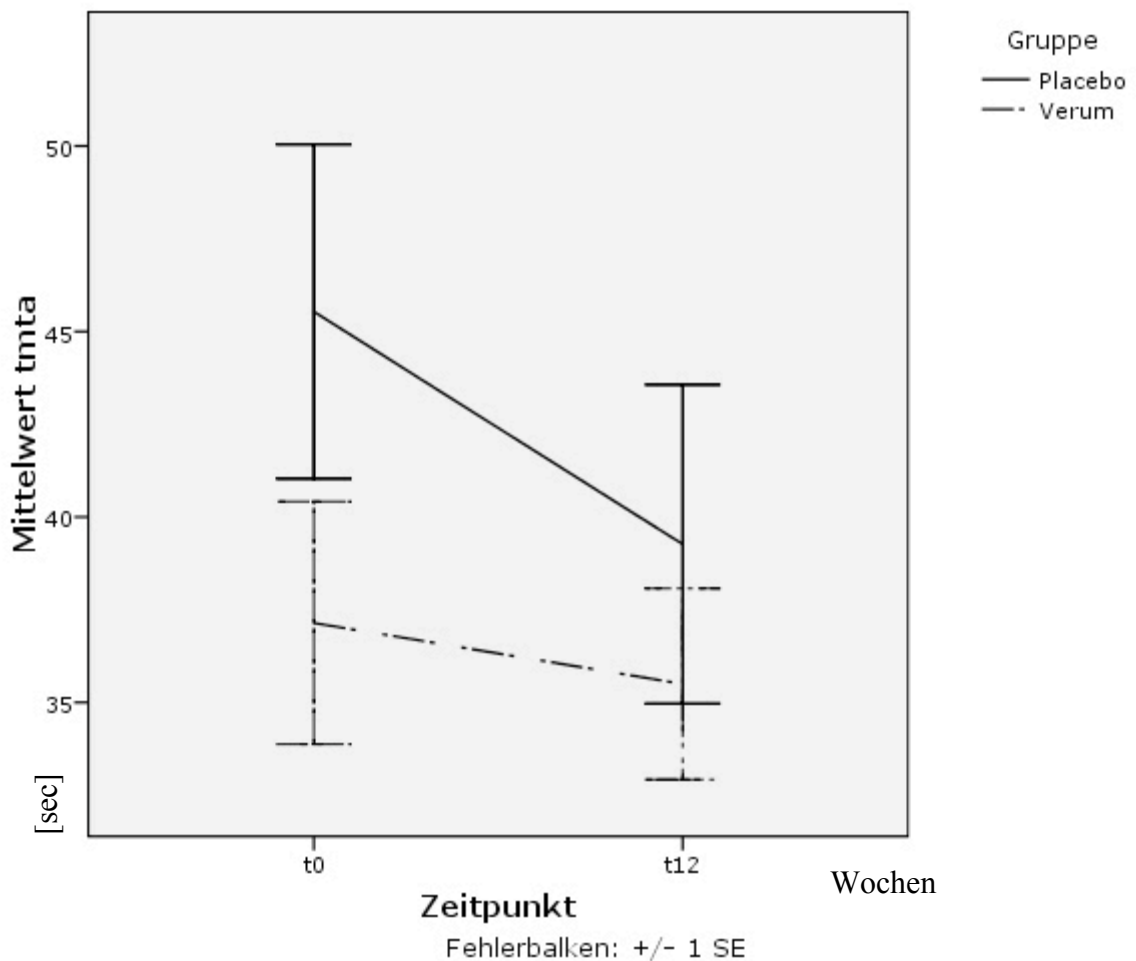


Abbildung 6: Graphische Darstellung der veränderten Testergebnisse der Placebo- und in der Verumgruppe im TMT-A-Test.

Die Veränderung von t0 nach t12 ist in der Placebogruppe (-6.3 ± 12.5) stärker als in der Verumgruppe (-1.6 ± 11.6), jedoch erweist sich diese Unterschiedlichkeit als nicht statistisch signifikant ($p = 0.312$, t-Test; $p = 0.581$, Mann-Whitney-u-Test). Es kann also nicht auf unterschiedliche Veränderungen geschlossen werden.

3.2.2 Ergebnisse zu den Gedächtnisfunktionen

Associate learning task (ALT)

Die Ausgangswerte in den Testleistungen bei der Baselineuntersuchung (t0) in der Placebogruppe (Mittelwert=18) und der Verumgruppe (Mittelwert=17,1) zeigten sich nahezu identisch.

Während in der Placebo-Gruppe jedoch nahezu keine Differenz (Verbesserung) im Verlauf feststellbar ist (d_ALT: 0.4), erreichte die Verumgruppe eine deutliche Zunahme der Werte (d_ALT: 2.93) auf der ALT-Skala. Diese Werte unterscheiden sich statistisch signifikant voneinander (p = 0.006, t-Test; p = 0.014, Mann-Whitney-u-Test).

Ergebnis der Kovarianzanalyse:

Da sich die Ausgangswerte (t0) stark voneinander unterscheiden, zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Kovariaten (F(df1 = 1, df2 = 29) = 16.2, p < 0.001). Die um den Einfluss der Kovariaten bereinigten Mittelwertsunterschiede bleiben erhalten (F(df1 = 1, df2 = 29) = 9.9, p = 0.004). Die Veränderung auf der ALT-Skala ist also zwischen Verum- und Placebo-Gruppe statistisch signifikant.

Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichung im Associate learning task (ALT).

Gruppe		ALT t0	ALT t12	d_ALT	t-Test	Mann-Whitney-u-Test
Placebo	Mittelwert	18,00	18,40	0,40	t(df = 27) = 2.983 p = 0.006	z = -2.468 p = 0.014
	N	15	15	15		
	SD	3,423	3,180	2,131		
	Minimum	11	13	-3		
	Maximum	24	24	5		
Verum	Mittelwert	17,07	20,00	2,93		
	N	14	14	14		
	SD	3,605	2,219	2,433		
	Minimum	11	16	-1		
	Maximum	23	24	6		

Legende zur Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichung im Associate learning task (ALT) zum Zeitpunkt t0 und nach 12 Wochen Behandlung t12. SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe; d_ALT: errechnete Differenz zwischen der Placebo- und der Verumgruppe.

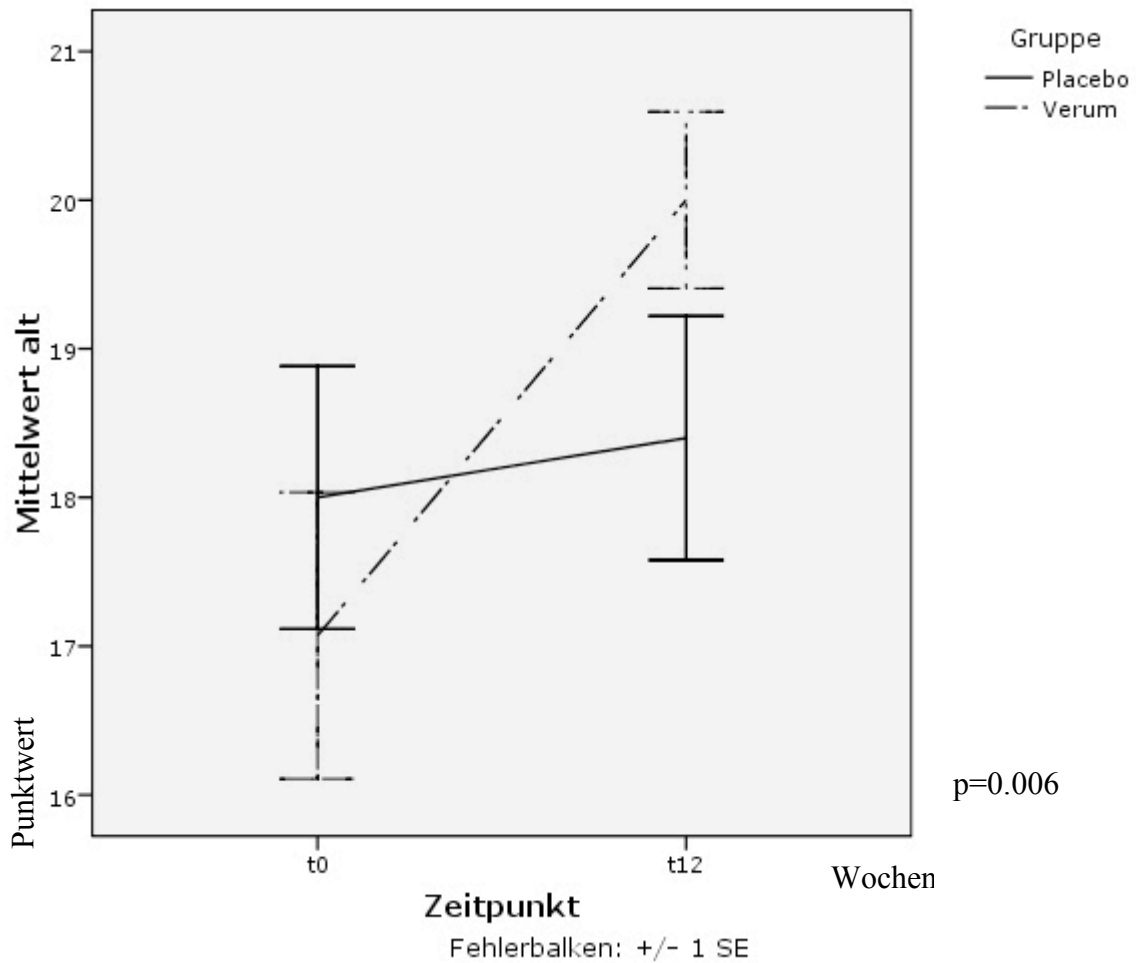


Abbildung 7: Graphische Darstellung der veränderten Testergebnisse in der Placebo- und in der Verumgruppe im ALT-Test. In der Placebogruppe fand im Beobachtungszeitraum keine nennenswerte Verbesserung statt (0,4 Punkte). In der Verumgruppe zeigte sich dagegen eine deutliche Zunahme der Punktwerte (2.93). Dieser Unterschied in den beiden Gruppen ist statistisch signifikant (t-Test: $p=0.006$ und Mann-Whitney-u-Test: $p=0.014$).

3.2.3 Ergebnisse zu den Exekutivfunktionen und kognitiver Flexibilität

Sowohl die Verum- als auch die Placebogruppe verbesserten sich im Verlauf deutlich bezüglich der benötigten Zeit zur Durchführung des Trail Making Test Teil B (TMT- B), wobei die verbesserten Werte in der Verumgruppe deutlicher ausfielen. Die sich ergebenden Differenzen ($d_{\text{TMT-B Placebogruppe}} = -13,00$; $d_{\text{TMT-B Verumgruppe}} = -16$) beider Gruppen, wiesen im Trail Making Test Part B (TMT-B) jedoch keine signifikanten Unterschiede auf ($p > 0.05$).

Die Ausgangswerte bei der Baselineuntersuchung (Mittelwerte der Placebogruppe bei $t_0 = 101$; Mittelwerte der Verumgruppe bei $t_0 = 99$) waren nahezu identisch.

Wie in den Tabellen sechs und sieben erkennbar, unterschieden sich die Ausgangswerte in den Baselineuntersuchungen bei beiden Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit nicht wesentlich voneinander.

Dagegen generierte die Verumgruppe sowohl bei der lexikalischen ($d_{\text{FAS Placebogruppe}} = 4,0$; $d_{\text{FAS Verumgruppe}} = 8,65$; $p = 0.024$) als auch bei der semantischen Wortflüssigkeitsaufgabe ($d_{\text{CFT Placebogruppe}} = 2,47$; $d_{\text{CFT Verumgruppe}} = 9.93$; $p = 0.008$) im Verlauf signifikant mehr Wörter als die Placebogruppe.

Trail making test part B (TMT B)

Bei dem TMT Part B zeigt sich die Veränderung auf der Skala in der Placebo-Gruppe (-13.0 ± 20.8) unwesentlich geringer als in der Verumgruppe (-16.7 ± 35.6).

Diese Unterschiede erweisen sich als nicht statistisch signifikant ($p = 0.732$, t-Test; $p = 0.451$, Mann-Whitney-u-Test).

Auch die Resultate der Kovarianzanalyse bestätigen dieses Bild:

Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Kovariaten ($F(df1 = 1, df2 = 29) = 12.1, p = 0.002$). Die um den Einfluss der Kovariaten bereinigten Mittelwertsunterschiede sind auch nach Elimination nicht statistisch signifikant ($F(df1 = 1, df2 = 29) = 0.3, p = 0.62$). Dies bedeutet, dass die Veränderung zwischen Verum- und Placebo-Gruppe nicht als statistisch signifikant ausgewiesen werden kann.

Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichung im Trail making Test part B (TMT-B)

Gruppe		TMT-B t0	TMT-B t12	d_ TMT-B	t-Test	Mann-Whitney-u-Test
Placebo	Mittelwert	101,33	88,33	-13,00	t(df = 27) = - 0.346 p = 0.732	z = -0.792 p = 0.451
	N	15	15	15		
	SD	48,501	43,696	20,781		
	Minimum	30	25	-68		
Maximum	185	180	20			
Verum	Mittelwert	99,21	82,50	-16,71		
	N	14	14	14		
	SD	33,023	21,817	35,593		
	Minimum	60	60	-110		
	Maximum	180	120	60		

Legende zur Tabelle 15: Mittelwerte und Standardabweichung im Trail making Test part B zum Zeitpunkt t0 und nach 12 Wochen Behandlung t12. SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe; d_TMT-B: errechnete Differenz zwischen der Placebo- und der Verumgruppe.

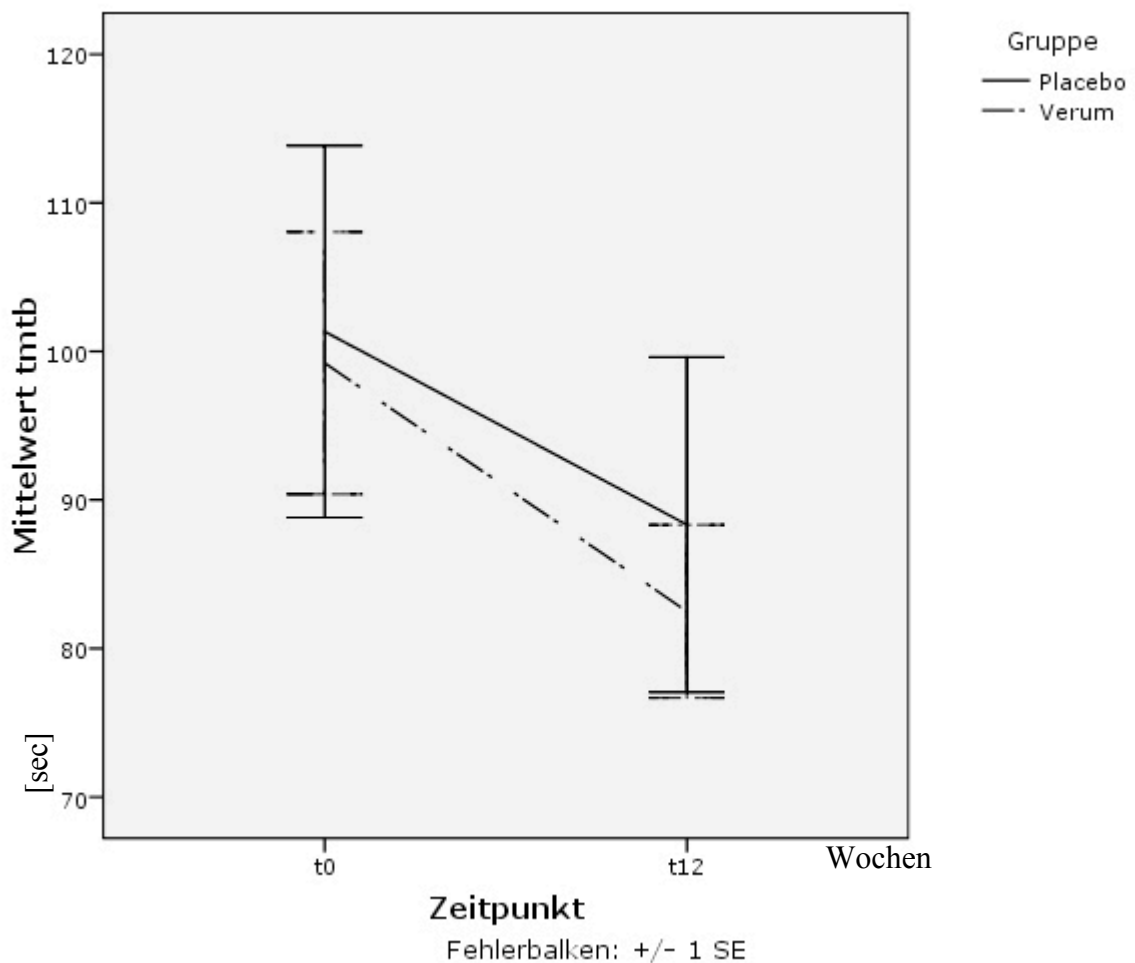


Abbildung 8: Graphische Darstellung der veränderten Testergebnisse in der Placebo- und in der Verumgruppe im TMT-B-Test. Die Veränderungen in den beiden Gruppen waren in dem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen nicht statistisch signifikant. In der Placebogruppe verkürzte sich die Zeit durchschnittlich um 13 sec (d-TMT-B: -13,00), in der Verumgruppe um durchschnittlich 16,7 sec. (d_TMT-B: -16,71). t-Test: $p=0.732$ und Mann-Whitney-u-Test: $p=0.451$.

Word fluency test (F, A, S)

Auf der FAS-Skala zeigt sich eine durchschnittliche Veränderung von 4.0 ± 6.7 in der Placebo-Gruppe, hingegen veränderte sich in der Verumgruppe der mittlere FAS-Wert

um 8.6 ± 3.0 . Der Unterschied der Veränderung ist statistisch signifikant. Das bedeutet, dass in der Verumgruppe eine signifikant stärkere Zunahme des FAS-Wertes zu verzeichnen ist ($p = 0.024$, t-Test bzw. $p = 0.014$, Mann-Whitney-u-Test).

Ergebnis der Kovarianzanalyse:

Es zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Kovariaten ($F(df1 = 1, df2 = 29) = 1.0, p = 0.317$). Die um den Einfluss der Kovariaten bereinigten Mittelwertsunterschiede bleiben erhalten ($F(df1 = 1, df2 = 29) = 6.1, p = 0.02$). Es kann also auf eine statistisch signifikante Wirkung geschlossen werden.

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichung im word fluency test (F, A, S)

Gruppe		FAS t0	FAS t12	d_FAS	t-Test	Mann-Whitney-u-Test
Placebo	Mittelwert	34,07	38,07	4,00	t(df = 27) = 2.385 p = 0.024	z = -2.452 p = 0.014
	N	15	15	15		
	SD	9,721	13,123	6,676		
	Minimum	18	24	-5		
	Maximum	56	74	18		
Verum	Mittelwert	32,50	41,14	8,64		
	N	14	14	14		
	SD	6,619	7,273	3,003		
	Minimum	26	33	3		
	Maximum	46	55	13		

Legende zur Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichung im word fluency test (F, A, S) zum Zeitpunkt t0 und nach 12 Wochen t12. SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe; d_FAS: errechnete Differenz zwischen der Placebo- und der Verumgruppe.

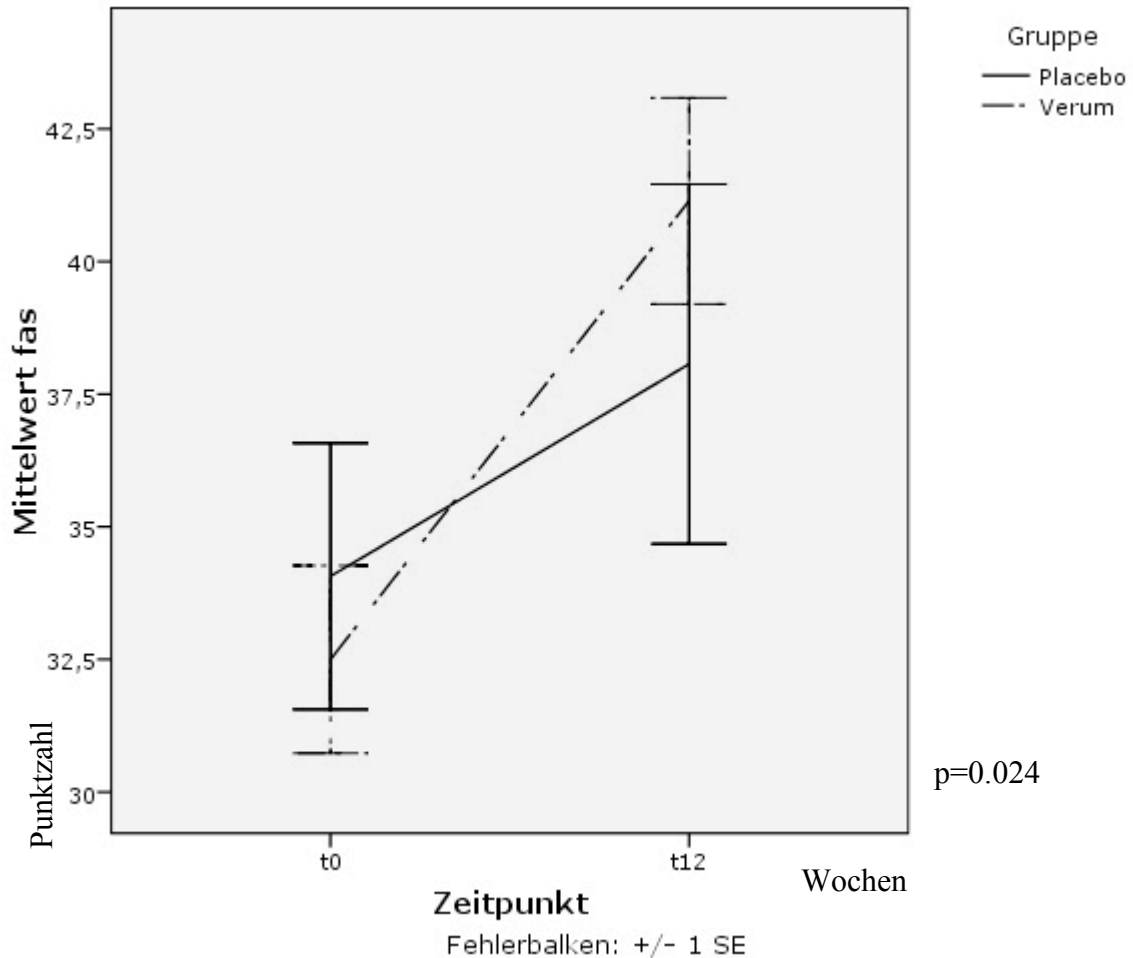


Abbildung 9: Graphische Darstellung der veränderten Testergebnisse in der Placebo- und in der Verumgruppe im F, A, S (word fluency test). Es fand sich eine statistisch Signifikante (t-Test $p=0.024$ und Mann-Whitney-u-Test $p=0.014$) Veränderung der erreichten Punktwerte. In der Placebogruppe wurde dabei eine Verbesserung um 4 Punkte ($d_{FAS}: 4,00$) und in der Verumgruppe eine Verbesserung um durchschnittlich 8,6 Punkte ($d_{VAS}: 8,64$).

Category fluency test (CFT)

Die Veränderung auf der CFT-Skala ist innerhalb der Placebo-Gruppe nahezu konstant (2.5 ± 7.7), hingegen zeigt sich in der Verumgruppe eine wesentlich stärkere Veränderung (9.9 ± 6.2). Diese Unterschiedlichkeit erweist sich als statistisch signifikant ($p = 0.008$, t-Test; $p = 0.009$, Mann-Whitney-u-Test).

Ergebnis der Kovarianzanalyse:

Es zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Kovariaten ($F(df1 = 1, df2 = 29) = 0.1, p = 0.8$). Die um den Einfluss der Kovariaten bereinigten Mittelwertsunterschiede bleiben erhalten ($F(df1 = 1, df2 = 29) = 7.9, p = 0.009$). Es kann also von statistisch signifikant unterschiedlichen Veränderungen zwischen Placebo- und Verumgruppe ausgegangen werden.

Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichung im Category fluency test (CFT).

Gruppe		CFT t0	CFT t12	d_CFT	t-Test	Mann-Whitney-u-Test
Placebo	Mittelwert	42,73	45,20	2,47	t(df = 27) = 2.88 p = 0.008	z = -2.625 p = 0.009
	N	15	15	15		
	SD	9,787	12,740	7,652		
	Minimum	31	32	-6		
	Maximum	63	73	17		
Verum	Mittelwert	38,43	48,36	9,93		
	N	14	14	14		
	SD	8,821	10,987	6,158		
	Minimum	22	31	2		
	Maximum	58	73	25		

Legende zur Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichung im category fluency test (CFT) zum Zeitpunkt t0 und nach 12 Wochen Behandlung. SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe; d_CFT: errechnete Differenz zwischen der Placebo- und der Verumgruppe.

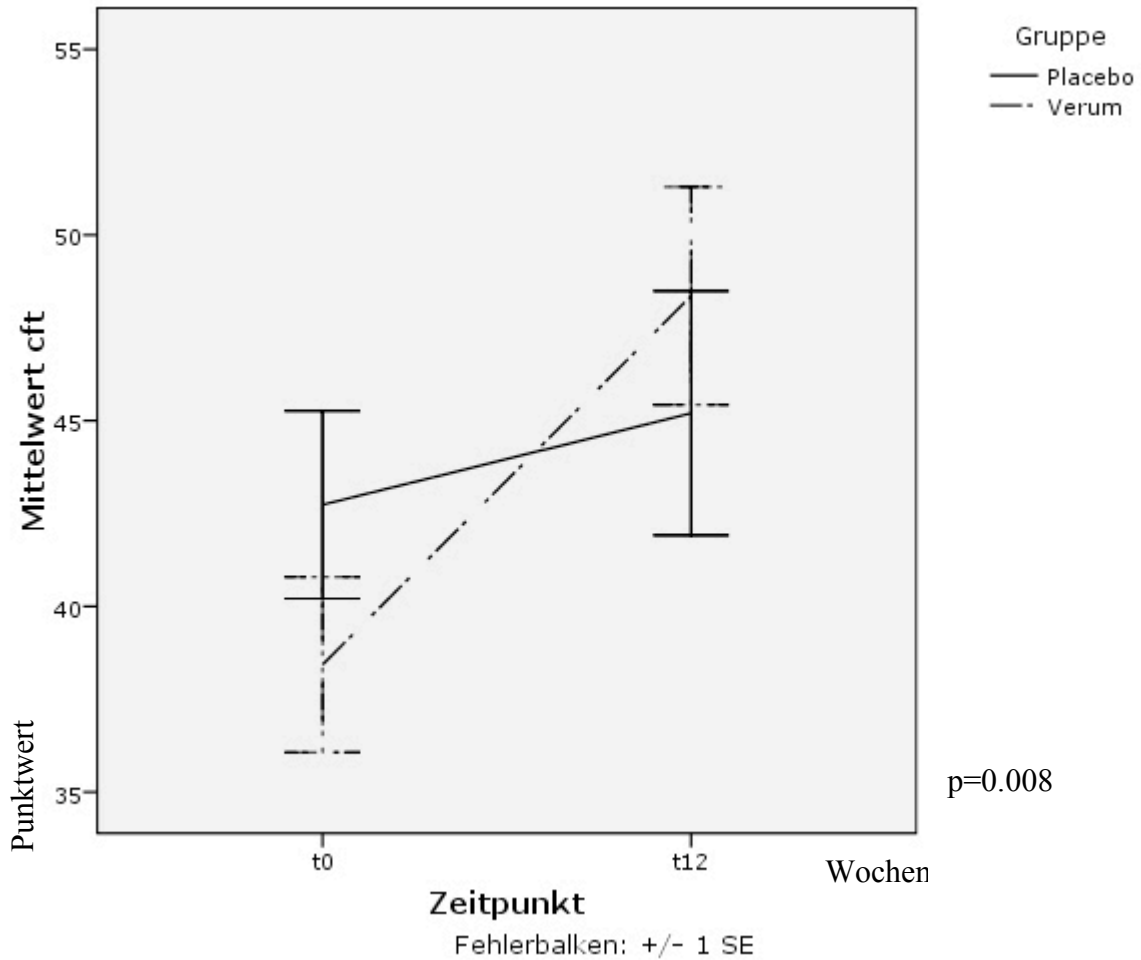


Abbildung 10: Graphische Darstellung der veränderten Testergebnisse in der Placebo- und in der Verumgruppe im Category fluency test (CFT).

Die Veränderung auf der CFT-Skala ist innerhalb der Placebo-Gruppe nahezu konstant (2.5 ± 7.7), hingegen zeigt sich in der Verumgruppe eine wesentlich stärkere Veränderung (9.9 ± 6.2). Diese Unterschiedlichkeit erweist sich als statistisch signifikant ($p = 0.008$, t-Test; $p = 0.009$, Mann-Whitney-u-Test).

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe einer umfangreichen neurokognitiven Testbatterie zu prüfen, ob sich die kognitiven Dysfunktionen chronisch schizophrener Patienten durch Hinzugabe des selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitors Paroxetin zu einer stabilen, neuroleptischen Medikation, im Rahmen einer zwölfwöchigen placebokontrollierten Studie simultan mit der Negativsymptomatik, bessern lassen.

Damit soll die Arbeit einen Beitrag zu der Hypothese leisten, dass die neurokognitiven Defizite schizophrener Patienten in besonders engem Zusammenhang zur Minussymptomatik der Erkrankung stehen und daher von einem gemeinsamen Mechanismus ausgegangen werden kann, der möglicherweise beide Störungsmuster bedingt (21, 62, 117, 160).

Da der Verlauf dieser beiden Subsyndrome in besonderem Maße über den funktionellen Outcome und die psychosoziale Rehabilitationsfähigkeit schizophrener Patienten entscheidet, wäre eine effektive, pharmakologische Behandlung über die Beeinflussung dieses gemeinsamen Mechanismus von gravierender, klinischer Bedeutung.

Weiterhin möchten wir mit dieser Arbeit aufzeigen, dass eine simultane Verbesserung der Negativsymptomatik und der kognitiven Dysfunktionen, konsekutiv zu einer Steigerung der subjektiven Befindlichkeit und Lebensqualität schizophrener Patienten führen kann. Diese verbesserten Lebensbedingungen könnten die Compliance hinsichtlich einer zuverlässigeren und längerfristigen Medikamenteneinnahme steigern, was insbesondere im Hinblick auf den Langzeitverlauf zu einer geringeren Rezidivrate und dies wiederum zu einer dauerhafteren psychosozialen Reintegration beitragen könnte.

Um diese Hypothesen zu überprüfen, dokumentierten wir zunächst durch eine regelmäßige Erfassung der Psychopathologie (PANSS) im Verlauf eine Veränderung der Negativsymptomatik. Im nächsten Schritt prüften wir mit Hilfe der neurokognitiven Testverfahren, ob sich im Behandlungszeitraum außerdem die Testleistungen der Verumgruppe signifikant gegenüber der Placebogruppe gesteigert haben. Schließlich gingen wir durch Verwendung von Selbstbeurteilungsskalen der Frage nach, ob sich

simultan mit Verbesserung der kognitiven Parameter sowie der Negativsymptomatik, zusätzlich auch die subjektive Befindlichkeit und die eigene Einschätzung über den Gesundheitszustand positiv entwickelt bzw. verändert hat.

Das verwendete Studiendesign, das eine vorhergehende, klinische Stabilität von mindestens sechs Monaten ohne Veränderung der vorbestehenden, neuroleptischen Medikation, einen dauerhaften Mindestwert von 20 Punkten auf der negativen Subskala der PANSS sowie einen maximalen Punktwert von 12 Punkten auf der Hamilton Depressions- Skala (HAMD) zum Ausschluss vorrangig depressiver Syndrome voraussetzte, bedingte allerdings eine relativ kleine Stichprobengröße von insgesamt 29 in die Studie eingeschlossenen Patienten (Verum: n=14; Placebo: n=15).

Da lediglich Patienten an der Studie teilnehmen sollten, die an primären, nicht jedoch an sekundären, negativen Symptomen litten, wurde das Vorliegen sowohl extrapyramidaler Nebenwirkungen mittels Simpson Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia Scale (BAS) und Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) sowie von potentiellen Nebenwirkungen der Studienmedikation selbst, regelmäßig im Studienverlauf erfasst. Außerdem wurden alle Patienten, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns auf der positiven Subskala der PANSS einen Gesamtpunktwert von 10 überstiegen, nicht in die Studie aufgenommen.

Da die meisten psychotropen Substanzen Einflüsse auf kognitive Funktionen besitzen, wurden Patienten mit psychotropen Komedikationen zusätzlich zum Neuroleptikum (z.B. Benzodiazepine, anticholinerge Zusatzmedikationen), nicht für die Studie berücksichtigt. Aus methodischen Gründen kamen für die Studie zudem nur Patienten in Betracht, die an einer Schizophrenie (ICD-10: F20) litten, während auf die Rekrutierung spektrumnaher, anderer Erkrankungen (z.B. schizoaffektive Störung, schizophreniforme Störung) verzichtet wurde.

Insgesamt kann rekapituliert werden, dass die Patienten der Verumgruppe im Verlauf der Studie (Differenz t0/t12) sowohl in der Psychopathologie (im engeren Sinne der Negativsymptomatik) als auch in den verwendeten neurokognitiven Testverfahren sowie in den Selbstbeurteilungsskalen zur Bestimmung der subjektiven Befindlichkeit und Lebensqualität durchweg bessere Ergebnisse als die Patienten der Placebogruppe erzielten.

Insbesondere in den kognitiven Testungen, die den Funktionsbereich des verbalen Gedächtnisses sowie die exekutiven Funktionen prüfen, erreichten diese Unterschiede eine statistisch signifikante Relevanz.

Dagegen ergab sich in den Testungen der Funktionen Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis, Konzentration und psychomotorisches Tempo zwar eine tendenzielle Verbesserung der Werte, jedoch erreichten diese Differenzen kein statistisch signifikantes Ausmaß.

Die bisher durchgeführten Studien, bei denen ebenfalls eine serotonerge Augmentation zum Studiendesign zählte, zielten in erster Linie auf eine Verbesserung der bei chronisch schizophrenen Patienten häufig im Vordergrund stehenden Negativsymptomatik ab, während der Effekt auf die kognitiven Einschränkungen weitgehend unberücksichtigt blieb oder zumindest nicht durch nähere Untersuchungen objektiviert und dokumentiert wurde, wie es in der vorliegenden Arbeit erfolgt ist.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse differenziert betrachtet und mit den Literaturdaten verglichen werden:

4.1 Verlauf der Negativsymptomatik

Im Mittelpunkt des Interesses der verwendeten Fremdbeurteilungsverfahren zur Erfassung der Psychopathologie stand die Frage nach dem Verlauf der Negativsymptomatik im Rahmen der 12-wöchigen Behandlungszeit mit Paroxetin bzw. Placebo, was durch Verwendung der negativen Subskala der PANSS geprüft wurde.

Auf dieser wies die Verumgruppe hinsichtlich einer verbesserten Minussymptomatik beim Vergleich der Ausgangs- (t0: 32,27) mit den Abschluß (t12: 23,09)-werten im Gesamtscore (N-total) einen signifikanten Unterschied ($p=0,049$) gegenüber der Placebogruppe (t0: 29,64; t12: 25,36) auf, wobei eine Akzentuierung der Unterschiede insbesondere in den Teilbereichen Affektverflachung ($p= 0,009$), reduzierte abstrakte Denkfähigkeit ($p= 0,026$) und verminderte Spontansprache und Spontaneität ($p= 0,018$) auffiel.

Diese Befunde sprechen eindeutig für die Effektivität einer Paroxetin-Augmentation zur Verbesserung der Negativsymptomatik, wobei die Nachhaltigkeit dieses Effektes, die

gerade für den Langzeitverlauf von besonderer Relevanz ist, bereits in unserer Pilotstudie mittels langfristiger Nachuntersuchungen bis zu dreißig Monate über das Studienende hinaus, demonstriert werden konnte (76).

Dabei sollte dem Befund, dass sich insbesondere der Teilbereich „Affektverflachung“ unter der Augmentation mit Paroxetin gebessert hat, besondere Beachtung geschenkt werden.

So wurde im Zuge der statistischen Auswertung einer anderen Studie mit siebenzig schizophrenen Patienten, die während einer achtwöchigen, antipsychotischen Behandlung insgesamt fünf Mal im Studienverlauf hinsichtlich der jeweils dominierenden Negativsymptomatik mittels PANSS und der CGI untersucht wurden, festgestellt, dass gerade diesem Teilaspekt der Negativsymptomatik besondere Bedeutung als prognostischer Faktor für den Langzeitverlauf und das funktionelle Outcome der Patienten zukommt (92).

Diese sowie die eigenen Befunde liefern bereits einen ersten Hinweis auf die hohe Korrelation zwischen verbesserten negativen Symptomen und der simultanen Verbesserung kognitiver Funktionen, da die in beiden Studien verwendete PANSS zur Erfassung der Negativsymptomatik klinische Aspekte prüft, die sich bei näherer Betrachtung mit den allgemeingültigen Definitionen kognitiver Funktionsstörungen überschneiden.

Daher muss an dieser Stelle auch kritisch darauf hingewiesen werden, dass die ursprüngliche Konzeptualisierung des Konstruktes „Negativsymptomatik“, in dem Bereiche wie Kognition, soziale Fähigkeiten und Negativsymptome zusammengefasst werden, dazu führen kann, dass in Fremdbeurteilungsskalen wie der PANSS im engeren Sinne kognitive Funktionsvariablen wie „abstraktes Denken“ oder „stereotypes Denken“ als Negativsymptome klassifiziert werden. Dies könnte die hohen Korrelationswerte bezüglich des Zusammenhanges kognitiver Funktionen und der Negativsymptomatik zumindest teilweise mit bedingen. Aus diesem Grunde hat man in neueren Studien, die den Zusammenhang zwischen beeinträchtigter Kognition und Psychopathologie untersucht haben, die zum Teil überlappenden Items beider Funktionsbereiche aus der negativen Subskala der PANSS eliminiert (106). Dieses Vorgehen ist in der vorliegenden Studie nicht erfolgt.

In der Vergangenheit wurden bereits mehrere selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) im Rahmen von Augmentationsstudien in Kombination mit Neuroleptika mit dem Ziel verabreicht, die bei chronisch schizophrenen Patienten im Vordergrund stehende Negativsymptomatik zu verbessern (20, 44, 46, 136-138).

Dabei wiesen die meisten dieser Arbeiten ein offenes Studiendesign mit Verzicht auf Doppelverblindung auf und erreichten auf diese Weise zunächst gute Effekte, die sich jedoch in den Kontrollen im Rahmen von Doppelblindstudien nicht regelmäßig bestätigen ließen.

Die bisher erhobenen Befunde variieren. Dies resümiert auch eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse, in der die Ergebnisse von 11 derart angelegten „Add-On“-Studien ausgewertet wurden. Dabei können die Autoren zwar keine generelle Empfehlung zur Augmentation aussprechen, dokumentieren jedoch insbesondere bei chronisch und besonders schwer erkrankten schizophrenen Patienten einen tendenziellen Effekt des serotonergen Zusatzes (137).

Vielfach postulierter Hintergrund für diese, bei erster Betrachtung widersprüchlichen Befunde, könnten die uneinheitlichen Effekte der verschiedenen SSRI's auf die Isoenzyme des Cytochrom P450 Systems der Leber sein. Während beispielsweise Fluoxetin und Paroxetin äußerst potente Inhibitoren der CYP2D6-Untereinheit sind, hemmt Fluvoxamin insbesondere die CYP1A2- und die CYP2C19-Untereinheiten. Je nachdem in welcher Kombination der SSRI verabreicht wird, können Blockierungen des metabolisierenden Systems zu erheblichen Konzentrationsanstiegen des Serumspiegels der jeweils parallel verabreichten Neuroleptika führen, was wiederum Auswirkungen sowohl auf die Psychopathologie als auch auf das kognitive Niveau des Patienten haben kann.

Diese Zusammenhänge werden ausführlich in einer Studie erläutert, die die pharmakokinetischen, interaktiven Effekte der SSRI's untersucht. (143).

Die klinische Bedeutung, die sich aus einem Anstieg des Serumspiegels parallel verabreichter Neuroleptika ergibt, betrifft vor allem das erhöhte Risiko auftretender, extrapyramidaler Nebenwirkungen, insbesondere bei gleichzeitiger Behandlung mit konventionellen Antipsychotika. Dies führt nicht selten dazu, dass die Unterscheidung pharmakogen ausgelöster, sekundärer Negativsymptome mit primären, negativen Symptomen schwer fällt bzw. erst gar nicht unternommen wird. Die Serumspiegel der

Antipsychotika, die in unserer Studie simultan verabreicht wurden zeigten keine nennenswerten Anstiege in den Kontrollen.

Des Weiteren ist gelegentlich von dem Auftreten eines serotonergen Syndroms unter einer Augmentationsbehandlung mit einem SSRI berichtet worden. In der vorliegenden Studie kam es in den regelmäßig stattfindenden Kontrollen unabhängig von der begleitenden Neuroleptikatherapie weder zu ausgeprägten, extrapyramidal-motorischen Begleiteffekten, noch waren spezifische, serotonerge Nebenwirkungen eruierbar.

Die Feststellung des relativ unbedenklichen Umgangs mit Paroxetin im Rahmen solcher Add-on-Strategien, deckt sich mit den Befunden einer Studie, in der die pharmakokinetischen Interaktionen von Clozapin mit den SSRI's Fluvoxamin und Paroxetin unter einer jeweiligen Kombinationsbehandlung untersucht wurden. Während es unter der Kombination mit Paroxetin zu keinen signifikanten Interaktionen kam, führte die simultane Gabe von Clozapin und Fluvoxamin zu beträchtlichen Anstiegen der Serumkonzentration von Clozapin (164).

Der genaue Wirkmechanismus, mit dessen Hilfe serotonerge Zusätze ihren therapeutischen Effekt auf die schizophrene Negativsymptomatik ausüben, ist bislang nicht genau verstanden.

Bezogen auf die günstigen Effekte von Paroxetin, könnten Lawford et al. einen entscheidenden Hinweis zu dieser Frage geliefert haben. Dabei wird eine indirekte, Dopamin modulierende Wirkung des serotonergen Zusatzes postuliert, die über bestimmte Allele des Dopamin D2-Rezeptorgens vermittelt und aller Wahrscheinlichkeit nach auf diesem Wege in einer Studie mit 63 Patienten, die allerdings an einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) litten, innerhalb einer 8wöchigen Behandlungszeit mit Paroxetin zu einer signifikanten Verbesserung der sozialen Leistungsfähigkeit geführt haben (95).

Möglicherweise könnte es sich bei diesem indirekten Effekt um eine durch Paroxetin getriggerte Dopaminfreisetzung in den hierfür relevanten Hirnstrukturen handeln, wie es in einer PET-Studie angenommen wird und aus Hirnregionen wie dem Striatum bereits bekannt ist (40).

Dagegen vermutet eine andere Arbeitsgruppe, die in einer offenen, 12 wöchigen Studie mit 20 chronisch, schizophrenen Patienten eine Augmentation mit Sertralin zusätzlich zu einer stabilen Behandlung mit Depotneuroleptika durchgeführt hat und ebenfalls eine

signifikante Reduktion negativer Symptome feststellen konnte, einen indirekten Effekt des SSRI, der ihrer Ansicht nach auf einer reduzierten dopaminergen Aktivität basieren könnte (152).

Wieder andere Autoren sprechen von einer direkten Wirkung der SSRI's auf die Verbesserung der Negativsymptomatik und sehen in dieser Behandlungsstrategie sogar eine Alternative zu Clozapin, welches bislang häufig vor allem bei Patienten mit therapieresistenter Negativsymptomatik eingesetzt wird (167).

4.2 Verlauf der subjektiven Befindlichkeit und Lebensqualität

Im Vordergrund des Interesses der verwendeten Selbstbeurteilungsverfahren stand die Frage nach der subjektiven Befindlichkeit und Lebensqualität, wobei von besonderer Relevanz war, ob sich diese im Behandlungszeitraum durch eine serotonerge Zusatzmedikation in der Verumgruppe signifikant gegenüber der Placebogruppe verändern würde.

Und tatsächlich ergab sich in der von uns verwandten Selbstbeurteilungsskala „Subjective well being under neuroleptic treatment (SWN)“ nach der 12 wöchigen Behandlungszeit auch nach Kovarianzanalyse ein signifikanter Unterschied bezüglich einer subjektiv gebesserten Befindlichkeit zwischen Verum- und Placebogruppe, wobei die Differenz (d_{SWN}) zwischen Baseline- (t_0) und Follow Up-Messung (t_{12}) in der Verumgruppe 42,64 betrug, während die Placebogruppe lediglich eine Differenz von 4,60 aufwies. Dabei bewegten sich die Ausgangswerte in dem von uns berücksichtigten Gesamtscore auf einem vergleichbaren Niveau (Mittelwerte der Verumgruppe bei t_0 : 128,36; Mittelwerte der Placebogruppe bei t_0 : 119,73).

Zum Vergleich beider Gruppen wurden dabei die Werte des SWN-Gesamt-Score heran gezogen. Auf einen zusätzlichen Vergleich der Subskalen wurde in der vorliegenden Studie verzichtet, da es uns vorrangig um eine direkte Gegenüberstellung beider Gruppen hinsichtlich einer subjektiven, globalen Befindlichkeit und Lebensqualität ging.

Unsere Befunde lassen sich gut in die Literaturdaten einfügen. So berichtete Naber bereits in den 90er Jahren, dass Patienten, die über eine verminderte Lebensqualität im Rahmen ihrer schizophrenen Erkrankung klagen, dies häufig in Zusammenhang mit

beeinträchtigten kognitiven Funktionen und negativen Symptomen wie emotionalem Rückzug, einer Verminderung der Spontaneität und des zielgerichteten Denkens brachten. Da sich die kognitiven Einbußen aufgrund ihrer Subtilität in den im klinischen Alltag geläufigen objektiven Untersuchungsmethoden jedoch häufig nur schlecht abbilden ließen, plädiert der Autor für den häufigeren Einsatz geeigneter Selbstbeurteilungsverfahren, und zwar sowohl zu Forschungszwecken als auch im klinischen Alltag (109-112).

Die aktuelle Studienlage gibt zudem konsistente Befunde wieder, nach denen die subjektive Befindlichkeit der Patienten sowie der Grad ihrer Einsicht in das Vorhandensein kognitiver Beeinträchtigungen erheblich mit der Bereitschaft zur Einnahme einer die kognitiven Fähigkeiten verbessernden Medikation korreliert, was wiederum für das psychosoziale Funktionsniveau von entscheidender Bedeutung sein kann. Daher empfehlen die Autoren nicht nur den häufigeren Einsatz von Selbstbeurteilungsskalen im klinischen Alltag, sondern weitergehend auch eine zunehmende Berücksichtigung der Patientenperspektive sowie die Intensivierung psychoedukativer Verfahren zur Steigerung der Kenntnisse in die eigene Erkrankung mit deren Auswirkungen auf kognitive Funktionen (100, 110-111).

Die SWN zeigte bereits in früheren Studien eine gute Praktikabilität, Reliabilität, Validität und Sensitivität. Zudem war sie stets signifikant korreliert mit der objektiven Psychopathologie (PANSS), Lebensqualität und anderen selbstbewertenden Stimmungsskalen.

Dies stellt einen weiteren Beleg für unsere Hypothese dar, dass sich eine Verbesserung der Negativsymptomatik positiv auf den Verlauf kognitiver Störungen (und umgekehrt) auswirkt und die simultane Verbesserung beider Subsyndrome zu einer verbesserten subjektiven Befindlichkeit und Lebensqualität führt.

Auch in der von uns verwandten visuellen Analogskala (VAS), die dem von der EuroQol Gruppe konzipierten Messinstrument zur Bestimmung der subjektiven Lebensqualität (EQ-5D) entnommen ist, ergaben sich in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe im Verlauf signifikant bessere Ergebnisse in der globalen Einschätzung der eigenen Befindlichkeit. Aufgrund der Konzeption der VAS wurde auch hier der Direktvergleich beider Gruppen mit einem eindimensionalen Punktwert möglich,

welcher den vom Patienten selbst zu bestimmenden, eigenen, globalen Gesundheitszustand jeweils vor und nach der Behandlungszeit widerspiegelt.

Während sich dabei in der Verumgruppe (Mittelwert t0: 44,64) gegenüber der Placebogruppe (Mittelwert t0: 52,00) in der Baselineuntersuchung (t0) noch schlechtere Ausgangswerte zeigten, besserten sich diese im Behandlungszeitraum jedoch signifikant stärker in der Verumgruppe (d_VAS: 22,50) im Vergleich zur Placebogruppe (d_VAS: 5,00).

Diese Befunde sprechen ebenfalls eindrucksvoll für die Wirksamkeit einer serotonergen Zusatzmedikation auf eine verbesserte, subjektive Einschätzung der eigenen Befindlichkeit und des eigenen Gesundheitszustandes.

Zu vergleichbaren Ergebnissen führte eine ähnlich angelegte Studie, bei der das SSRI Citalopram als Adjuvans zu einer stabilen neuroleptischen Medikation im Rahmen einer 12wöchigen placebokontrollierten Studie mit neunzig chronisch schizophrenen Patienten verabreicht und wie in unserer Arbeit die VAS als Selbstbeurteilungsinstrument verwendet wurde. Auf dieser gaben die Patienten der Verumgruppe eine signifikante Steigerung ihres subjektiven Wohlbefindens und ihrer generellen klinischen Verfassung an (129).

4.3 Verlauf der kognitiven Dysfunktionen

Alle 29 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden nach dem test-retest-Prinzip sowohl unmittelbar vor Beginn (t0) als auch nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlungszeit (t12) jeweils mit derselben neurokognitiven Testbatterie untersucht. Dabei stand bei allen Verfahren die Frage im Mittelpunkt, ob sich die Testleistung der Verumgruppe im Vergleich zu der Placebogruppe während des Behandlungszeitraumes signifikant deutlicher verändert, bestenfalls im Sinne unserer Hypothese gesteigert hat.

Zur Überprüfung der bei schizophrenen Patienten wesentlich beeinträchtigten kognitiven Funktionsbereiche Aufmerksamkeit, (verbales) Gedächtnis und Exekutivfunktionen, wurden zum Zeitpunkt des Studienbeginns im Jahre 1997 Testverfahren ausgewählt, die international häufig eingesetzt werden, sodass die Ergebnisse vergleichbar sind. Sie besitzen zudem ausreichende Reliabilität und

Validität. Es sind Normwerte vorhanden, die die generalisierten Einbußen kognitiver Fähigkeiten schizophrener Erkrankter im Vergleich zu gesunden Kontrollen ermöglichen. Eine „gesunde Kontrollgruppe“ wurde jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, da es uns primär um den direkten Vergleich zweier zu Studienzwecken randomisierter Gruppen chronisch-schizophrener Erkrankter ging, die sich bezüglich der zu erwartenden Testleistung hauptsächlich in der Einnahme der Prüfsubstanz unterschieden.

Kritisch anzumerken ist allerdings, dass Lern- bzw. Gewöhnungseffekte bei Testwiederholungen eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit vortäuschen können. Daher wurde bei der Auswahl der Testverfahren darauf geachtet, dass sie sich erfahrungsgemäß durch möglichst geringe Messwiederholungseffekte auszeichnen. Aus diesem Grunde wurde beispielsweise auf die Verwendung des ansonsten häufig eingesetzten Wisconsin Card Sorting Tests zur Prüfung der Exekutivfunktionen verzichtet, da bei diesem das Vorkommen solcher Effekte bei einer Wiederholung bereits nach 12 Wochen als hoch einzustufen ist. Eine statistische Analyse zur Kontrolle der Messwiederholungseffekte fand in den vorliegenden Untersuchungen demnach nicht statt.

Schließlich gewährleistet die Kürze der jeweiligen Tests und damit die Dauer der Gesamtuntersuchung eine zumutbare Belastung für die Probanden, die etwa derjenigen einer „ausführlichen“ Aufnahmeuntersuchung entspricht. Erst dieser Sachverhalt ermöglichte in manchen Fällen die Rekrutierung der meist schwerkranken, durch eine erhebliche Negativsymptomatik beeinträchtigten, chronisch schizophrenen Patienten.

4.3.1 Aufmerksamkeit, Konzentration, Kurzzeitgedächtnis und psychomotorische Geschwindigkeit

In den Testverfahren, die in erster Linie die kognitiven Funktionsbereiche Aufmerksamkeit, Konzentration, Kurzzeitgedächtnis und psychomotorische Geschwindigkeit prüfen, konnten nur zum Teil relevante Verbesserungen der Testleistungen in der Verum- gegenüber der Placebogruppe dokumentiert werden, wobei das Ausmaß der Verbesserung in keinem der eingesetzten Testverfahren eine statistische Signifikanz erreichte.

Das Zahlennachsprechen rückwärts (DSB), das neben Aufmerksamkeits- auch Kurzzeitgedächtnis- und Arbeitsgedächtnisfunktionen prüft, verbesserte sich zwar in der Verumgruppe im Verlauf tendenziell deutlicher als in der Placebogruppe, der statistisch errechnete Unterschied (d_{dsb}) zeigte sich jedoch mit einem Wert von 1,43 in der Verumgruppe gegenüber einem Wert von 0,27 in der Placebogruppe im Anschluss an die Behandlungszeit nur mäßig stärker erhöht.

Im Zahlen-Symbol-Test (DSST), welcher neben der Erfassung von Störungen der Aufmerksamkeit, auch als Maß für das Konzentrationsvermögen, die Wahrnehmungsgeschwindigkeit und das kognitive Verarbeitungstempo eingesetzt wird, fiel die Verbesserung in der Verumgruppe (d_{DSST} : 4,07) im Vergleich zur Placebogruppe (d_{DSST} : - 1,33) zwar wesentlich deutlicher aus, erreichte jedoch ebenfalls kein statistisch signifikantes Ausmaß.

Im Trail Making Test Teil A (TMT-A), der insbesondere die Fähigkeit zur visuellen Aufmerksamkeit, visuomotorischen Geschwindigkeit und Koordination prüft, zeigte sich sogar über den Behandlungszeitraum hinweg, eine geringfügig stärkere Verbesserung der Testwerte in der Placebo- im Vergleich zur Verumgruppe.

Kontrollierte Studien, die den Stellenwert serotonerger Zusatzmedikationen bei schizophrenen Patienten im Hinblick auf eine Verbesserung kognitiver Funktionen prüfen, sind in der Literatur nur schwer zu finden. Das bisherige Forschungsinteresse galt im Rahmen derartiger Studiendesigns bislang überwiegend der Negativsymptomatik, während eine simultane Prüfung des Verlaufs kognitiver Beeinträchtigungen in der Regel nicht zum Einsatz kam.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Studie erhielten 19 schizophrene Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen entweder Placebo oder 40 mg des SSRI Citalopram zusätzlich zu ihrer stabilen, atypischen Neuroleptikamedikation, wobei das jeweilige Behandlungsschema der beiden Gruppen nach 12 Wochen gewechselt wurde. Jeweils einmal vor Behandlungsbeginn, zum Zeitpunkt des Schemawechsels nach zwölf Wochen und ein weiteres Mal nach Abschluss der gesamten Behandlungszeit, wurden die Patienten einer neurokognitiven Testung unterzogen. Dabei konnte in keinem kognitiven Teilbereich ein verbessernder Effekt der serotonergen Augmentation festgestellt werden. Kritisch anzumerken ist allerdings, dass bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien keine Aussage über den

Schweregrad und die Gewichtung der im Vordergrund stehenden Psychopathologie, insbesondere nicht über die Schwere der vorliegenden Negativsymptomatik, getroffen wurde. Die Autoren selber vermuten hinter dem Versagen der Therapie eine mögliche Interaktion der parallel verabreichten atypischen Antipsychotika mit den Serotonin-Rezeptoren. Diese Interaktion könnte demnach einen potenziellen Effekt der serotonergen Augmentation verhindert haben (41).

Daher sollten einer anderen Studie zufolge serotonerge „Add-On-Therapien“ zur Verbesserung kognitiver Funktionen insbesondere in Kombination mit solchen Neuroleptika erfolgen, die sich durch eine möglichst geringe Affinität zu Serotonin-Rezeptoren auszeichnen. Eine besondere Schlüsselrolle bezüglich der Verbesserung kognitiver Funktionen nehmen dabei nach Meinung der Autoren insbesondere die Rezeptorsubtypen 5-HT-1A, 5-HT-2A, 5-HT-4 und 5-HT-6 ein, die daher als Zielmarker entsprechender pharmakologischer Bemühungen fungieren sollten (125).

Auch die Arbeitsgruppe um Meltzer schreibt dem zentralnervösen, serotonergen System und hier insbesondere dem 5-HT-1A-Rezeptorsubtyp die entscheidende Bedeutung in der Beeinflussung kognitiver Funktionen zu. Dabei knüpfen seine Vermutungen an die bereits zitierten Studien an, nach denen es durch Stimulierung der relevanten Serotonin-Rezeptorsubtypen zu einer sekundären Beeinflussung des dopaminergen Systems kommen könnte (40, 95, 102).

Dementsprechend wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie der partielle 5-HT-1A-Agonist Bupiron (30mg/die) 73 schizophrenen Patienten zusätzlich zu einer stabilen Medikation mit atypischen Neuroleptika verabreicht. Vor Behandlungsbeginn, nach sechs Wochen sowie nach drei und sechs Monaten wurde jeweils eine umfangreiche, alle kognitiven Domänen untersuchende Testung durchgeführt. Dabei konnten lediglich in den Aufmerksamkeitsfunktionen, die, wie in unserer Studie, durch den Digit symbol substitution test (DSST) geprüft wurden, signifikante Verbesserungen in den Testleistungen festgestellt werden, während alle anderen Domänen weitgehend unverändert blieben. Diese Verbesserung ließ sich jedoch erst in der Kontrolltestung nach drei Monaten abbilden. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass sich die nach zwölf Wochen nur tendenziell gebesserten Werte in unserer Studie, erst zu einem sehr viel späteren Zeitpunkt in signifikanter Ausprägung hätten demonstrieren lassen können.

Unter einer offen durchgeführten, 8wöchigen Augmentation mit Mirtazapin, welches neben der serotonergen auch die noradrenerge Transmission verstärkt, kam es im Verlauf der Behandlung in der Gruppe der augmentierten Patienten, zu einer globalen Verbesserung aller kognitiven Funktionen. Alle Patienten der Studie erhielten zudem eine stabile neuroleptische Behandlung mit Clozapin. Zu Beginn der Studie wiesen die Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede in der RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of neuropsychological status), in der HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale), in der BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) und in der SANS (Scale for the assessment of negative symptoms) auf (33).

Inwieweit es sich bei diesem Befund um einen Effekt handelt, der auf die verstärkte serotonerge Transmission zurückzuführen ist, kann allerdings nicht exakt bestimmt werden. Zudem ist es fraglich, ob die pharmakodynamischen Effekte von Paroxetin und Mirtazapin auf das serotonerge System und seine Rezeptoren vergleichbar sind.

Jones und Mc Creary berichten in diesem Zusammenhang über neue, serotonerge, pharmakologische Behandlungsstrategien, die die Entwicklung von Substanzen anstreben, die in besonderem Maße ihre Wirkung auf die schizophrenen, kognitiven Störungen ausüben. Dabei handele es sich um Neuentwicklungen (SLV 310, SLV 314), die die Wirkungen eines SSRI mit antagonistischen Effekten am Dopamin-D2-Rezeptor funktionell kombinierten (79).

Die meisten dieser Erkenntnisse gehen mit unserer Hypothese konform, dass sich durch eine Einflussnahme auf das zentrale, serotonerge System in Form einer augmentierenden Zusatzmedikation neben der Negativsymptomatik, auch die kognitiven Beeinträchtigungen schizophrener Patienten effektiv bessern lassen.

Dies zeichnete sich auch in den Ergebnissen der kognitiven Testleistungen unserer Studie in den Teilbereichen Aufmerksamkeit, Konzentration, Kurzzeitgedächtnis und psychomotorische Geschwindigkeit ab, ließ sich jedoch zunächst nicht in statistisch relevantem Ausmaß belegen, was jedoch durch die soeben aufgeführten Sachverhalte zumindest relativiert wird.

4.3.2 Verbale Gedächtnisfunktionen

Die verbalen Gedächtnisfunktionen wurden vor allem mit dem Subtest „verbale Paarerkenntnis“ (ALT) überprüft, der dem Wechsler Gedächtnistest (WMS-R) entnommen ist. Dabei zeigte die Verumgruppe ($d_{2,93}$) im Vergleich zur Placebogruppe ($d_{0,40}$) eine signifikant verbesserte ($p=0,006$) Testleistung im Verlauf.

Diese Befunde sprechen eindeutig für die Wirksamkeit einer serotonergen Zusatzmedikation in Form von Paroxetin im Hinblick auf die Verbesserung verbaler Gedächtnisfunktionen.

Ein vergleichbares Ergebnis wurde in einer offen durchgeführten Studie erzielt, die ebenfalls den Wechsler Gedächtnistest (WMS-R) zur Prüfung von Gedächtnisstörungen einsetzte. Dabei erhielten elf nach Alter „gematchte“, schizophrene Patienten über vier Wochen zusätzlich zu einer stabilen Medikation mit konventionellen Neuroleptika, einmal täglich 30 mg des partialen 5-HT-1A-Agonisten Tansospiron und wurden jeweils vor und nach der Behandlungszeit kognitiv getestet. Hierbei konnte eine signifikante Steigerung der verbalen Gedächtnisfunktionen festgestellt werden, während die Ergebnisse der Testverfahren, die das visuelle Gedächtnis prüfen, keine relevante Besserung aufwiesen (149).

In einer weiteren vergleichbaren Studie mit 29, insbesondere von negativen Symptomen beeinträchtigten, chronisch, schizophrenen Patienten, wurden die Korrelationen zwischen Negativsymptomatik, kognitiver Beeinträchtigung und psychosozialem Funktionsniveau statistisch analysiert. Sowohl die kognitiven Defizite als auch die negativen Symptome werden dabei als gute Prädiktoren für das funktionelle „Outcome“ schizophrener Patienten beschrieben. Den verbalen Gedächtnisfunktionen, denen eine hohe Assoziation mit dem Ausprägungsgrad der parallel vorliegenden Negativsymptomatik zugeschrieben wird, messen die Autoren dabei den entscheidenden Vorhersagewert für das psychosoziale Funktionsniveau und den „funktionellen Outcome“ bei (121).

Die Befunde einer anderen Studie konnten zeigen, dass bereits adoleszente Patienten mit einem Durchschnittsalter von 15.4 Jahren, die an einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis leiden, erhebliche Beeinträchtigungen in den verbalen Gedächtnis- und Lernfunktionen aufweisen. Dabei wurden die Testleistungen von 21 in

die Studie eingeschlossenen Patienten mit den Testleistungen von 28 gesunden Kontrollpersonen (Durchschnittsalter 15.1) verglichen. Es fielen Einbußen vor allem im Wiedererinnern von phonologischen und semantischen Informationen auf. Die Autoren konstatieren, dass es sich bei den schwerpunktmäßigen Einbußen genau um jene Fähigkeiten handelt, die eine weitgehend regelrechte Alltagsfunktion ermöglichen (93).

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten die Autoren einer umfangreichen Metaanalyse von 70 Studien, die in jüngster Zeit über beeinträchtigte Gedächtnisfunktionen schizophrener Patienten referiert hatten. Dabei kamen die Autoren ebenfalls zu dem Schluss, dass insbesondere das Wiedererinnern an einmal vorgegebene, verbale Gedächtnisinhalte bei schizophren Erkrankten statistisch signifikant beeinträchtigt zu sein scheint, während die Fähigkeit zum Wiedererkennen weniger in Mitleidenschaft gezogen sei. Es zeigten sich statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem Ausmaß der vorliegenden Negativsymptomatik und dem Grad der verminderten verbalen Gedächtnisleistungen (5, 118).

Diese mannigfaltigen Befunde und Feststellungen lassen in ihrer Gesamtheit den Schluss zu, dass simultan mit einer verbesserten Negativsymptomatik auch der Grad beeinträchtigter Gedächtnisleistungen abnimmt.

Dies spiegelt sich ebenso in den Befunden unserer Studie wieder und unterstreicht aus unserer Sicht eindrücklich die Hypothese nach einem gemeinsamen, zugrunde liegenden Mechanismus.

4.3.3 Exekutivfunktionen und kognitive Flexibilität

Im Trail Making Test Teil B (TMT-B), der vor allem die kognitive Flexibilität und die zentrale Exekutivfunktion des Arbeitsgedächtnisses prüft, zeigte die Verumgruppe ($d_{\text{TMT-B}} = -16,71$) gegenüber der Placebogruppe ($d_{\text{TMT-B}} = -13,00$) zwar eine deutlichere Steigerung der Testergebnisse im Verlauf, jedoch erreichten diese Unterschiede statistisch keine Signifikanz.

Demgegenüber generierten die Patienten der Verumgruppe sowohl im „word fluency-test“ ($d_{\text{F,A,S}} \text{ Verumgruppe} = 8,64$; $d_{\text{F,A,S}} \text{ Placebogruppe} = 4,00$), der die formallexikalische Wortflüssigkeit prüft, als auch im „category fluency –test“ (d_{CFT}

Verumgruppe= 9,93 ; d_CFT Placebogruppe= 2,47), der die semantische Wortflüssigkeit prüft, im Verlauf auch nach statistischer Analyse ($p < 0,05$) signifikant mehr Wörter im Vergleich zur Placebogruppe.

Diese Ergebnisse decken sich mit einer ähnlich angelegten, randomisierten, doppelblinden Studie, bei der 26 schizophrenen Patienten über sechs Wochen entweder der 5-HT-1A Agonist Tansospiron (30mg/die) oder Placebo zusätzlich zu ihrer stabilen Medikation mit typischen Neuroleptika verabreicht wurde. Dabei fand sowohl vor Beginn als auch nach Abschluss der Behandlung eine kognitive Testung statt. Hier zeigte die Verumgruppe im Verlauf signifikant bessere Testergebnisse, was insbesondere für die Teilbereiche verbales Gedächtnis und Exekutivfunktionen galt (148).

Eine Metaanalyse von insgesamt 71 Studien, die zur Prüfung der Exekutivfunktionen ebenfalls den Trail-Making-Test Teil B (TMT-B) und Wortflüssigkeitsaufgaben verwendeten und jeweils gesunde Kontrollpersonen mit schizophrenen Patienten verglichen, zeigte in der Gruppe der schizophrenen Patienten in allen verwandten Testverfahren einschließlich der exekutiven Domänen, unabhängig von der Komplexität der Aufgabe, signifikant schlechtere Testergebnisse im Vergleich zu Gesunden. Dabei korrelierten die Testleistungen signifikant mit dem Ausprägungsgrad der vorliegenden Negativsymptomatik (78).

Zu diesem Schluss gelangte auch eine Studie, in deren Rahmen 52, antipsychotisch behandelte, symptomatisch stabile, schizophrene Patienten anhand einer umfassenden neurokognitiven Testung mit 24 „alters-gematchten“ gesunden Kontrollprobanden verglichen wurden. Bei den schizophrenen Erkrankten zeigte sich gegenüber den Gesunden ein generelles kognitives Defizit in allen kognitiven Domänen. Dabei korrelierte die Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen bei Patienten mit prädominanter Negativsymptomatik insbesondere mit negativen Symptomen wie Affektverflachung, Alogie und sozialem Rückzug (160).

Dabei weisen einige Autoren darauf hin, dass vor allem das Vorliegen primärer, negativer Symptome schlechtere Ergebnisse in den Exekutivfunktionen mit sich bringt, was in besonderem Ausmaß im „verbal fluency test“ zum Ausdruck käme, welcher vor allem die Fähigkeit zum Problem lösenden Denken repräsentiere. Dagegen hänge die Testleistung im Trail Making Test Teil B (TMT-B), welcher dagegen eher die Fähigkeit

zum Unterdrücken automatisierter Problemlösestrategien symbolisiere, weniger davon ab, ob der Patient vorwiegend primäre oder sekundäre negative Symptome aufweise (18).

Die Befunde der dargelegten Studien lassen sich gut in die Erkenntnisse unserer Arbeit einordnen. Da in unserer Studie von den im Vordergrund stehenden Negativsymptomen insbesondere die Affektverflachung durch eine additive, serotonerge Medikation gebessert werden konnte, kann hier eine Verbindung zu den ebenfalls verbesserten Exekutivfunktionen hergestellt werden, da der simultane positive Verlauf den Rückschluss erlaubt, dass die Besserung des einen Subsyndromes konsekutiv die Besserung des Anderen nach sich zieht oder zumindest begünstigt. Dies wiederum stellt einen weiteren Beleg für unsere Vermutung dar, dass den beiden Syndromen ein gemeinsamer Mechanismus zugrunde liegt, über dessen Beeinflussung sich die simultane Verbesserung erklären lässt.

4.4 Bedeutung der eigenen Ergebnisse im Kontext des aktuellen Wissensstand

Die von uns eingangs aufgestellten Hypothesen lassen sich insgesamt durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie in ausreichendem Umfang bestätigen.

Die Ergebnisse geben transparent wieder, dass sich mit Hilfe einer serotonergen Augmentationsstrategie zusätzlich zu einer stabilen, antipsychotischen Medikation bei chronisch schizophrenen Patienten effektiv sowohl die Negativsymptomatik als auch die kognitiven Funktionen verbessern, wobei sich dies für die kognitiven Funktionen in der vorliegenden Arbeit vor allem für die verbalen Lern- und Gedächtnisfunktionen sowie für die Exekutivfunktionen in statistisch signifikantem Ausmaß nachweisen ließ.

Gerade die Verbesserung dieser kognitiven Domänen ist für den funktionellen Outcome der schizophrenen Patienten von besonderer klinischer Relevanz wie es die Ergebnisse einiger, noch aufzuführender Studien bestätigen.

Im Hinblick auf die aktuellen Literaturdaten, wird der Frage, ob die Negativsymptomatik und die kognitiven Dysfunktionen schizophrener Patienten Folge ein und desselben Pathomechanismus sind, oder ob sie weitgehend voneinander unabhängigen Prozessen unterliegen, höchste Aufmerksamkeit geschenkt.

Einig sind sich jedoch die meisten Autoren bezüglich der Notwendigkeit, dass sie als Zielmarker neuester, pharmakologischer Bemühungen für die Therapie schizophrener Psychosen gelten sollten, da sie die entscheidenden Variablen für den funktionellen Outcome schizophrener Patienten darstellen (62).

Da die Hypothese nach einer möglicherweise gemeinsamen Natur dieser beiden Phänomene zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend geklärt ist, weisen einige Autoren auf die Bedeutung langfristiger Verlaufsbeobachtungen beider Syndrome hin, da diese einen wichtigen Hinweis sowohl auf die Art der Beziehung zueinander sowie deren Beeinflussbarkeit liefern könnten (14).

So wurden in einer longitudinalen Studie 99 schizophrene Patienten zum Zeitpunkt der ersten Episode sowie nach sieben Jahren einer umfassenden, neurokognitiven Testung unterzogen und die jeweiligen Ergebnisse auf ihre Beziehung zu der Schwere der aktuell im Vordergrund stehenden Psychopathologie und im Hinblick auf den individuellen funktionellen Outcome analysiert. Dabei war von besonderem Interesse, ob der Ausprägungsgrad der bei Studienbeginn vorherrschenden Negativsymptomatik den funktionellen Outcome nach sieben Jahren unabhängig vom Schweregrad der koexistenten kognitiven Defizite beeinflusst, oder ob sich die Effekte beider Syndrome im Hinblick auf den funktionellen Outcome überschneiden bzw. addieren. Es stellte sich heraus, dass der Schweregrad der initial vorliegenden Negativsymptomatik entscheidenden Einfluss auf den späteren funktionellen Outcome und das psychosoziale Funktionsniveau der Patienten hat. Unter den kognitiven Domänen waren vor allem Störungen der Aufmerksamkeits-, der verbalen Lern- und Gedächtnisfunktionen und der Verarbeitungsgeschwindigkeit relevant für den funktionellen Outcome, wobei die verbalen Gedächtnisfunktionen als der entscheidende Prädiktor für das Ausmaß der beeinträchtigten Freizeitaktivitäten identifiziert werden konnte (104).

Verschiedene andere Studien, die sich ebenfalls mit dem Zusammenhang negativer und kognitiver Symptome und deren jeweiliger Bedeutung in der Einflussnahme auf das langfristige, funktionelle Leistungsniveau schizophrener Patienten beschäftigten, kamen stets zu jeweils ähnlichen Ergebnissen, nach denen das Ausmaß der vorliegenden Negativsymptomatik sowie der Schweregrad der neurokognitiven Beeinträchtigungen hauptverantwortlich für den Grad des potentiell erreichbaren sozialen Funktionsniveaus sind, während sowohl positive Symptome als auch Desorganisationssyndrome weitaus

weniger Einfluss auf die funktionellen Einbußen und den individuellen Outcome ausüben (55, 157).

Eine andere Longitudinalstudie beschäftigte sich genauer mit der Frage, welche Teilaspekte der Negativsymptomatik den Langzeitverlauf schizophrener Patienten hinsichtlich ihrer funktionellen Kapazitäten und ihres psychosozialen Funktionsniveaus in besonderem Maße beeinflussen. Zu diesem Zweck wurden 61 schizophrene Patienten in einem Zeitraum von 20 Jahren in regelmäßigen Abständen auf die entsprechenden Variablen hin untersucht. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass insbesondere Zunahmen affektiver Beeinträchtigungen und emotionaler Abstumpfungen im Sinne einer Anhedonie sowie adaptive und kognitive Kapazitätsverluste über die Zeit mit einem signifikant schlechteren Outcome verbunden seien (66).

Diese Befunde legen nahe, dass eine antidepressive Zusatzmedikation, die, wie unsere Studie zeigt, einen positiven Effekt auf die affektiven Symptome chronisch schizophrener Patienten ausübt, auch im Hinblick auf den Langzeitverlauf, einen entscheidenden Beitrag zu einem besseren psychosozialen Funktionsniveau und funktionellen Outcome, leisten kann.

Dabei betonen einige Autoren die besondere Relevanz einer möglichst frühen Behandlung und Reduktion der Negativsymptomatik im Hinblick auf den Langzeitverlauf der Erkrankung. Sie stellten in einer Studie mit 32 bisher unbehandelten schizophrenen Patienten fest, dass eine bereits in der ersten Krankheitsepisode effektiv reduzierte Negativsymptomatik zu einer deutlich besseren kognitiven Testleistung im Anschluss an einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren führte (134).

Überdies hat eine möglichst frühe und effektive Behandlung und Minimierung negativer Symptome sowie kognitiver Defizite entscheidenden Einfluss auf eine verbesserte subjektive Lebensqualität schizophrener Patienten, was sowohl in der vorliegenden, wie auch in zahlreichen anderen Studien wiederholt nachgewiesen werden konnte (106, 113, 131).

Dieses Kriterium sollte daher nach Ansicht verschiedener Meinungsträger zunehmende Berücksichtigung und Verwendung in den diagnostischen und therapeutischen Überlegungen des klinischen Alltages erlangen (110).

5. Zusammenfassung

Erst in den letzten Jahren sind die kognitiven Beeinträchtigungen schizophrener Patienten als primäres und überdauerndes Merkmal der Erkrankung, zunehmend in den Fokus internationaler diagnostischer und therapeutischer Forschungsbemühungen gerückt.

Dies liegt vor allem daran, dass neuesten Studie zufolge sowohl der individuelle Schweregrad als auch der Verlauf kognitiver Defizite in besonderem Maße den funktionellen Outcome und das psychosoziale Funktionsniveau der schizophrenen Patienten bestimmen und eine effektivere Behandlung somit von entscheidender klinischer Bedeutung wäre.

Aus diesem Grunde sind in der angloamerikanischen Psychiatrie in jüngster Zeit Forschungsgruppen entstanden, die sich ausschließlich mit der Entwicklung geeigneter diagnostischer und therapeutischer Verfahren zum Zwecke einer möglichst effektiven Erfassung und Beeinflussung dieses so bedeutenden klinischen Phänomens beschäftigen.

Dem zufolge wird von vielen Meinungsträgern in der Schizophrenieforschung gefordert, dass die kognitiven Einbußen eine deutlichere Berücksichtigung in den gängigen operationalisierten Diagnose- und Klassifikationssystemen finden sollten.

In engem Zusammenhang zu den neurokognitiven Einschränkungen, steht oftmals die Negativsymptomatik schizophrener Psychosen, welche insbesondere bei den chronischen Verlaufsformen nicht selten das klinische Bild dominiert. Die Frage nach einer möglicherweise gemeinsamen Natur dieser beiden Subsyndrome, ist derzeit Gegenstand intensivster Forschungsarbeiten.

Atypische Antipsychotika gelten aktuell als Goldstandard in der Behandlung und Verbesserung sowohl der kognitiven als auch der negativen, schizophrenen Symptomatik. Dies wird in besonderem Maße auf ihre Interaktionen mit diversen Serotonin-Rezeptoren und damit auf ihre Beeinflussung des zentralen, serotonergen Systems zurückgeführt. Jedoch üben sie häufig einen nur unzureichenden klinischen Effekt aus. Die somit persistierende Zielsymptomatik verschlechtert den „funktionellen Outcome“ der schizophrenen Patienten erheblich.

Vor diesem Hintergrund sind erstmals in der 90er Jahren antidepressive Augmentationsbehandlungen mit dem Ziel durchgeführt worden, vor allem die Negativsymptomatik chronisch schizophrener Patienten zu verbessern, wobei insbesondere mit der Verwendung der neu entwickelten selektiven Serotonin Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) diesbezüglich viel versprechende Befunde erzielt wurden. Da zunehmend vermutet wird, dass den negativen Symptomen und den kognitiven Defiziten schizophrener Patienten ein gemeinsamer Mechanismus zugrunde liegt, liegt auch der Schluss nahe, dass eine effektive Beeinflussung dieses gemeinsamen Mechanismus, zu einer simultanen Verbesserung beider Syndrome führen müsste.

Mit dieser Hypothese führten wir eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 29 chronisch, schizophrenen Patienten durch, bei denen eine stabile und ausgeprägte Negativsymptomatik klinisch im Vordergrund stand. Über einen Zeitraum von zwölf Wochen erhielten die Patienten entweder Placebo oder den selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor Paroxetin zusätzlich zu ihrer stabilen, antipsychotischen Medikation.

Im Mittelpunkt des Interesses standen dabei die Verläufe der Negativsymptomatik, der kognitiven Dysfunktionen und der subjektiven Lebensqualität der Patienten, wobei sämtliche dieser Parameter jeweils vor und nach Abschluss der Behandlungszeit durch hierfür gebräuchliche und gängige Messverfahren detektiert, analysiert und miteinander verglichen wurden.

Dabei ergab sich, dass die Patienten der Verumgruppe im Verlauf der Studie sowohl in der Psychopathologie (im engeren Sinne die Negativsymptomatik betreffend), in den neurokognitiven Testverfahren und ebenso in den Selbstbeurteilungsskalen zur Bestimmung der subjektiven Befindlichkeit und Lebensqualität, durchweg bessere Ergebnisse als die Patienten der Placebogruppe erzielten. Dabei erreichten die Verbesserungen der Befunde in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe insbesondere in der Reduktion der Negativsymptomatik und in den Ergebnissen der kognitiven Testleistungen für die verbalen Lern- und Gedächtnisfunktionen sowie für die Exekutivfunktionen ein statistisch signifikantes Ausmaß.

Diese Befunde belegen unserer Ansicht nach eindrucksvoll die Wirksamkeit einer serotonergen „Add-on-Strategie“ zur simultanen Verbesserung sowohl der Negativsymptomatik als auch der kognitiven Dysfunktionen schizophrener Patienten und liefern somit einen weiteren Hinweis für unsere Hypothese, dass diesen beiden

klinisch so bedeutenden Phänomenen ein und derselbe Pathomechanismus zugrunde liegen könnte.

Von enormer klinischer Relevanz ist zudem das Ergebnis, dass die mit Paroxetin behandelten Patienten gegenüber den Patienten, die lediglich antipsychotisch behandelt wurden, im Verlauf der Studie eine signifikant deutlichere Verbesserung ihrer subjektiven Befindlichkeit und Lebensqualität angaben, was die Forderung nach einer vermehrten Verwendung von Selbstbeurteilungsskalen im klinischen Alltag, nicht zuletzt zur Verbesserung der Patienten-Compliance, unterstreicht.

6. Literaturverzeichnis

1. Andreasen NC (1982): Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability, *Arch Gen Psychiatry* 39 (7): 784-8.
2. Andreasen NC (1983): Scale for the assessment of negative symptoms (SANS). Iowa City: The University of Iowa.
3. Andreasen NC (1990): Methods for assessing positive and negative symptoms, *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 24: 73-88.
4. Andreasen NC; Flaum M (1991): Schizophrenia: the characteristic symptoms, *Schizophr Bull* 17 (1): 133-56.
5. Aleman A, Hijman R, de Haan EH (1999): Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis, *Am J Psychiatry* 156 (9): 1358-66.
6. Allin M, Murray RM (2002): Schizophrenia: a neurodevelopmental or neurodegenerative disorder, *Curr Opin Psychiatry* 15: 9-15.
7. Alvarez JA, Emory E (2006): Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review, *Neuropsychol Rev* 16 (1): 17-42.
8. Amado-Boccaro I, Gougoulis N, Poirier Litte MF (1995): Effects of antidepressants on cognitive functions: a review, *Neurosci Biohev Rev* 19 (3): 479-93.
9. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000): *Der Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)*. Göttingen: Hogrefe
10. Baddeley A (1986): Modularity, mass-action and memory, *QJ Exp Psychol A* 38 (4): 527-33.
11. Baddeley A, Hitch, G (1974): Working memory. In G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47--89). New York: Academic Press.
12. Barnes TR (1989): A rating scale for drug-induced akathisia, *Br J Psychiatry* 154: 672-6.
13. Beck AT, Ward CH, Mendelson M (1961): An inventory for measuring depression, *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-71.
14. Bell MD, Mishara AL (2006): Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments, *Schizophr Res* 81(1): 17-27.
15. Bleich A, Brown SL, Kahn R (1988): The role of serotonin in

schizophrenia, *Schizophr Bull* 4 (2): 297-315.

16. Bleuler E (1911): *Lehrbuch der Psychiatrie*, Springer Verlag.
17. Blin O (1999): A comparative review of new antipsychotics, *Can J Psychiatry* 44:235-44.
18. Brazo P, Delamillieure P, Morello R (2005): Impairments of executive/attentional functions in schizophrenia with primary and secondary negative symptoms, *Psychiatry Re* 133 (1): 45-55.
19. Buchanan RW, Davis M, Goff D (2005): A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia, *Schizophr Bull* 31(1): 5-19.
20. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, Ball P, Breier A (1996): Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia, *Am J Psychiatry* 153 (12): 1625-7.
21. Capleton RA (1996): Cognitive function in schizophrenia: association with negative and positive symptoms, *Psychol Rep* 78 (1): 123-8.
22. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Alphas LD (1985): Treatment of negative symptoms, *Schizophr Bull* 11 (3): 440-52.
23. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM (1988): Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept, *Am J Psychiatry* 145 (5): 578-83.
24. Chapman J (1966): The early symptoms of schizophrenia, *Br J Psychiatry* 112 (484): 225-51.
25. Chen EY, lam LC, Chen RY, Nguyen DG (2001): Neurological signs and sustained attention impairment in schizophrenia, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252 (1): 1-5.
26. Cohen AS, Docherty NM (2005): Symptom-oriented versus syndrome approaches to resolving heterogeneity of neuropsychological functioning in schizophrenia, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17 (3): 384-90.
27. Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S (1999): Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia, *Dev Psychopathol* 11 (3): 487-508.
28. Crow TJ, Baker H, Cross A(1979): Monoamine mechanism in chronic schizophrenia: post-mortem neurochemical findings, *BrJ Psychiatry* 134: 249-56.
29. Crow TJ (1985): The two-syndrome concept: origins and current status, *Schizophr Bull* 11 (3): 471-86.
30. David AS, Appleby L (1992): Diagnostic criteria in schizophrenia:

accentuate the positive, *Schizophr Bull* 18 (4): 551-7.

31. Davis JM, Schaffer CB, Killian GA (1980): Important issues in the drug treatment of schizophrenia, *Schizophr Bull* (1): 70-87.
32. De Bono E (1969): *The mechanism of mind*. Penguin. Harmondsworth.
33. Delle Chiaie R, Salviati M, Fiorentini S, Biondi M (2007): Add-on mirtazapine enhances effects on cognition in schizophrenic patients under stabilized treatment with clozapine, *Exp Clin Psychopharmacol* 15(6): 563-8.
34. Dolan RJ, Fletcher PC, McKenna P (1999): Abnormal neural integration related to cognition in schizophrenia, *Acta Psychiatr Scand Suppl* 395: 58-67.
35. Dunbar GC, Fuell D, Rasmussen J (1991): An Overview of Safety and Side-effects of Paroxetine in Depressed Patients, *Biol Psychiatry* 29: 256 S.
36. Erickson RC, Scott ML (1977): Clinical memory testing: a review, *Psychol Bull* 84 (6) 1130-49.
37. Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt B (1987): The New York High-Risk Project: a follow up report, *Schizophr Bull* 13 (3): 451-61.
38. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA (2000): Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project, *Am J Psychiatry* 157 (9): 1416-22.
39. Fagerlund B, Glenthøj BY (2008): Cognitive deficits in schizophrenia and other psychotic disorders, *Ugeskr Laeger* 170 (46): 3770-2.
40. Fowler JS, Wang GJ, Volkow ND, Logan J (1999): PET Studies of the effect of the antidepressant drugs nefazodone or paroxetine on (11C) raclopride binding in human brain, *Clin Positron Imaging* 2(4): 205-209.
41. Friedmann JI, Ocampo R, Elbaz Z (2005): The effect of citalopram adjunctive treatment added to atypical antipsychotic medications for cognitive performance in patients with schizophrenia, *J Clin Psychopharmacol* 25: 237
42. Frith CD, Friston KJ, Liddle PF (1992): PET imaging and cognition in schizophrenia, *J R Soc Med* 85 (4): 22-4.
43. Gaddum JH (1953): Antagonism between lysergic acid diethylamide and 5-hydroxytryptamine, *J Physiol* 121 (1): 15P.
44. Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O (1995): A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia, *Psychopharmacology (Ber)* 117 (4): 417-23.
45. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ (1993): The effect of clozapine on

cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia, *Br J Psychiatry* 162: 43-8.

46. Goldman MB, Janecek HM (1990): Adjunctive fluoxetine improves global function in chronic schizophrenia, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2 (4): 429-31.

47. Goldman-Rakic PS (1994): Working memory dysfunction in schizophrenia, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6 (4): 348-57.

48. Gourovitch ML, Goldberg TE (1996): Cognitive deficits in schizophrenia: Attention, executive functions, memory and language processing. In: Pantelis C, Nelson HE, Barnes TR (eds.): *Schizophrenia: A neuropsychological perspective*. Wiley, Chichester: 71-86.

49. Green MF (1996): What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia ?, *Am J Psychiatry* 153 (3): 321-30.

50. Green MF, Neuchterlein KH (1999): Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder ?, *Schizophr Bull* 25 (2): 309-19.

51. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J (2000): Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the „right stuff“?, *Schizophr Bull* 26 (1): 119-36.

52. Green MF, Marder SR, Glynn SM (2002): The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone, *Biol Psychiatry* 51(12): 972-8.

53. Green MF, Kern RS, Heaton RK (2004): Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS, *Schizophr Res* 72 (1): 41-51.

54. Green MF, Nuechterlein KH, Kern RS (2008) et al.: Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia, *Am J Psychiatry* 165(2):163-5.

55. Greenwood KE, Landau S, Wykes T (2005): Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation therapy, *Schizophr Bull* 31(4): 910-21.

56. Guy W (ed) (1976): *ECDEU Assessment Manual*. US Department of Health, Education and Welfare, Rockville/MD, pp 534-537.

57. National Institute of Mental Health (1976): CGI. Clinical Global Impressions. In: Guy, W. (Ed.), *ECDEU Assessment for psychopharmacology*. Rev. Ed. Rockville, Maryland. 217-222.

58. Haerting C, Markowitsch HU, Neufeld H (2000): Wechsler-Gedächtnis-

Test-revidierte Fassung (WMS-R). Verlag: Hans Huber, Bern.

59. Hamilton M (1960): A rating scale for depression, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
60. Hamilton M (1967): Development of rating scale for primary depressive illness, *Br J Soc Clin Psychol* 6 (4): 278-96.
61. Harlow HF (1949): The formation of learning sets, *Psychol rev* 56: 51
62. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR (2006): Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship?, *Schizophr Bull* 32(2): 250-8.
63. Harvey PD, Sukhodolsky D, Parrella M (1997): The association between adaptive and cognitive deficits in geriatric chronic schizophrenic patients, *Schizophr Res* 27 (2-3): 211-8.
64. Hawkins KA, Hoffman RE, Quinlan DM (1997): Cognition, negative symptoms and diagnosis: a comparison of schizophrenic, bipolar and control samples, *J neuropsychiatry Clin Neurosci* 9 (1): 81-9.
65. Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998): Neurocognitive deficit in schizophrenia. A quantitative review of the evidence, *Neuropsychology* 12 (3): 426-45.
66. Herbener ES, Harrow M, Hill SK (2005): Change in the relationship between anhedonia and functional deficits over a 20-year period in individuals with schizophrenia, *Schizophr Res* 75(1): 97-105.
67. Hofer A, Weiss EM (2002): Advances in the neuroimaging of cognitive functions in schizophrenia, *Curr Opin Psychiatry* 15: 3-7.
68. Hoff AL, Svetina C, Shields G (2005): Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia, *Schizophr Res* 78 (1): 27-34.
69. Huber G, Gross G (1989): The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses, *Recenti Prog Med* 80 (12): 646
70. Hughes C, Kumari V, Soni W (2003): Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia, *Schizophr Res* 59 (2-3): 137-46.
71. Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ (1998): Executive function in first-episode schizophrenia, *Psychol Med* 28 (2): 463-73.
72. Iqbal N, van Praag HM (1995): The role of serotonin in schizophrenia, *Eur Neuropsychopharmacol* 5: 11-23.

73. Jackson JH (1887): Remarks on the evolution and dissolution of the nervous system; *J Ment Sci* 33: 25-48.
74. Jahn T, Rockstroh B (2006): Neuropsychologie der Schizophrenie. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G, Hrsg. *Neurobiologie psychischer Störungen*. Berlin. Springer.
75. Javitt DC (1999): Treatment of negative and cognitive symptoms, *Curr Psychiatry Rep* 1: 25-30.
76. Jockers-Scherübl M, Godemann F, Pietzcker A (2001): Negative symptoms of schizophrenia are improved by paroxetine added to neuroleptics: a pilot study, *J Clin Psychiatry* 62 (7): 573.
77. Jockers-Scherübl MC, Bauer A, Godemann F, Reischies FM, Selig F, Schlattmann P (2005): Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind, placebo-controlled study, *Int Clin Psychopharmacol* 20 (1): 27-31.
78. Johnson-Selfridge M, Zalewski C (2001): Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: metaanalytic findings, *Schizophr Bull* 27(2): 305-16.
79. Jones CA, McCreary AC (2008): Serotonergic approaches in the development of novel antipsychotics, *Neuropharmacology* 55(6):1056-65.
80. Jones LA, Cardno AG, Sanders RD (2001): Sustained and selective attention as measures of genetic liability to schizophrenia, *Schizophr Res* 48 (2-3): 263-72.
81. Kane J, Honigfeld G, Singer J (1988): Clozapine for the treatment-resistant schizophrenics, *Arch Gen Psychiatry* 45: 789-796.
82. Kane JM, Honigfeld G, Singer J (1988): Clozapine in treatment-resistant schizophrenics, *Psychopharmacol Bulletin* 24 (1): 62-7.
83. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A (2003): Efficacy and safety of aripiprazole vs. Haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia, *Int J Neuropsychopharmacol* 6(4): 325-37.
84. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia, *Schizophr Bull* 13 (2): 261-76.
85. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP (1989): The positive and negative syndrome scale (PANSS): rationale and standardisation, *BrJ Psychiatry* 7: 59
86. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO (1999): The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and

meta-analysis, *Schizophr Bull* 25 (2): 201-22.

87. Keefe RS (2007): Cognitive deficits in patients with schizophrenia: effects and treatment, *J Clin Psychiatry* 68 Suppl 14:8-13.

88. Klosterkötter J (1988): Basic symptoms and end phenomena of schizophrenia. An empirical study of psychopathologic transitional signs between deficit and productive symptoms of schizophrenia, *Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry Ser* 52: 1-267.

89. Krabbendam L, Aleman A (2003): Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies, *Psychopharmacol (Berl)* 169 (3-4): 376-82.

90. Kraepelin E (1899): *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.*

91. Kraepelin E (1913): *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* 8. vollständig umgearbeitete Auflage. III. Band Klinische Psychiatrie II. Teil. JA Barth, Leipzig.

92. Kukulska D (2003): Evaluation of the emotional blunting and its prognostic importance during neuroleptic treatment of schizophrenia, *Psychiatr Pol* 37(6): 999-1012.

93. Landro NI, Ueland T (2008): Verbal memory and verbal fluency in adolescents with schizophrenia spectrum disorders, *Psychiatry Clin Neurosci* 62 (6): 653-61.

94. Lautenbacher S (1999): Zur Notwendigkeit, die Schizophrenie aus einer neuropsychologischen Perspektive zu verstehen. In: *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin* (1999), Nr. 20: S. 223-248.

95. Lawford BR, McD Young, Noble EP (2003): D2 dopamine receptor gene polymorphism: paroxetine and social functioning in posttraumatic stress disorder, *Eur Neuropsychopharmacol* 13(5):313-20.

96. Liddle PF (1995). Inner connections within domain of dementia praecox: role of supervisory mental processes in schizophrenia, *Eur Arch Psychiatry Clin neurosci* 245 (4-5): 210-5.

97. Liddle PF (2000): Cognitive impairment in schizophrenia: impact on social functioning, *Acta Psychiatr Scand Suppl* 400: 11-6.

98. Lussier I, Stip E (2001): Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia, *Schizophr Res* 48 (1): 45-55.

99. Marks DM, Park MH, Ham BJ (2008): Paroxetine: safety and tolerability issues, *Expert Opin Drug Saf* 7(6): 783-94.
100. Medalia A, Thysen J, Freilich B (2008): Do people with schizophrenia who have objective cognitive impairment identify cognitive deficits on a self report measure? *Schizophr Res* 105(1-3):156-64.
101. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. (2003) : Serotonin receptors : their key role in drugs to treat schizophrenia, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27 (7): 1159-72.
102. Meltzer HY, Sumiyoshi T. (2008): Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia?, *Behav Brain Res* 195(1):98
103. Meltzer HY, Zureick J (1989): Negative symptoms in schizophrenia: a target for new drug development, *Psychopharmacol Ser*: 68-77.
104. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC (2005): Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up, *Am J Psychiatry* 162(3): 495-506.
105. Mita T, Hanada S, Nishino N (1986): Decreased serotonin S2 and increased dopamine D2 receptors in chronic schizophrenics, *Biol Psychiatry* 21 (14):1407-14.
106. Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M (2008): Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia, *Am J Psychiatry* 165(8):978-87.
107. Moore DJ, Savla GN, Woods SP (2006): Verbal fluency impairments among middle-aged and older outpatients with schizophrenia are characterised by deficient switching, *Schizophr Res* 87 (1-3): 254-60.
108. Möller HJ (2003): Management of the negative symptoms of schizophrenia: a new treatment options, *CND Drugs* 17 (11): 793-823.
109. Naber D (1995) : A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables, *Int Clin Psychopharmacol* 10 Suppl 3:133-8.
110. Naber D (2008): Subjective effects of antipsychotic drugs and their relevance for compliance and remission, *Epidemiol Psychiatr Soc* 17(3):174-6.

111. Naber D, Karow A, Lambert M (2005): Subjective well-being under the neuroleptic treatment and its relevance for compliance, *Acta Psychiatr Scand Suppl* 427: 29-34.
112. Naber D, Moritz S, Lambert M (2001) : Improvement of schizophrenic patients subjective well-being under atypical antipsychotic drugs, *Schizophrenia research* 50: 79-88.
113. Narvarez JM, Twamley EW, Mc Kibbin CL (2008): Subjective and objective quality of life in schizophrenia, *Schizophr Res* 98(1-3): 201-8.
114. Ohuoha DC, Hyde TM, Klenman JE (1993): The role of serotonin in schizophrenia: an overview of the nomenclature, distribution and alterations of serotonin receptors in the central nervous system, *Psychopharmacol (Berl)* 112 (1): 5-15.
115. Overall JE, Gorham DR (1962): The brief psychiatric rating scale, *Psychol Rep* 10: 799–812
116. Ozgürdal S, Gudlowski Y, Witthaus H (2008): Neurocognitive performances in participants of at-risk mental state for schizophrenia and in first-episode patients, *J Clin Exp Neuropsychol* 11: 1-10.
117. Penades R, Gasto C, Boget T (2001): Deficit in schizophrenia: the relationship between negative symptoms and neurocognition, *Compr Psychiatry* 42 (1): 64-9.
118. Perry W, Light GA, Davis H (2000): Schizophrenia patients demonstrate a dissociation on declarative and non-declarative memory tests, *Schizophr Res* 46 (2-3): 167-74.
119. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E (2002): Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation, *Psychol Med* 32(5): 783-91.
120. Plasky P (1991): Antidepressant usage in schizophrenia, *Schizophr Bull* 17 (4): 649-57.
121. Puig O, Penades R, Gasto C (2008): Verbal memory, negative symptomatology and prediction of psychosocial functioning in schizophrenia, *Psychiatry Res* 158(1): 11-7.
122. Purdon SE, Malla A, Labelle A (2001): Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol, *J Psychiatry Neurosci* 26 (2): 137-49.

123. Reitan R (1958): Validity of the trail-making test as an indicator of organic brain damage, *Perceptual and motor skills* 8: 271-6.
124. Reyntjens A, Gelders YG, Hoppenbrouwers M-L (1986): Thymosthenic effects of ritanserin (R 55667), a centrally acting serotonin-S2 rezeptor blocker, *Drug Development Research* 8 (1-4): 205-11.
125. Roth BL, Hanizavareh SM, Blum AE (2004): Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders, *Psychopharmacology (Berl)*; 174 (1):17-24.
126. Rung BR, Borg NE (1999): Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review, *acta Psychiatr Scand* 100 (2): 85-95.
127. Rushe TM, Woodruff PW, Murray RM (1999): Episodic memory and learning in patients with chronic schizophrenia, *Schizophr res* 35 (1): 85-96.
128. Saito M, Yasui-Furukori N, Nakagami T (2005): Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients, *J Clin Psychopharmacol* 25(6):527-32.
129. Salokangas RK, Saarijärvi S, Taiminen T (1996): Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: a double blind placebo-controlled study, *Acta Psychiatr Scand* 94(3) : 175-80.
130. Salthouse TA (1992): What do adult age differences in the Digit Symbol Substitution Test reflect?, *J Gerontol* 47 (3): 121-8.
131. Savilla K, Kettler L, Galletly C (2008): Relationships between cognitive deficits, symptoms and quality of life in schizophrenia, *Aust N Z J Psychiatry* 42(6): 496-504.
132. Saykin JA, Gur RC, Gur RE (1991): Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 48: 618-24.
133. Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR (2001): Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile, *Eur J Pharmacol* 425 (3): 197-201.
134. Schuepbach D, Hill SK, Sanders RD (2004): Early treatment-induced improvement of negative symptoms predicts cognitive functioning in treatment-naive first episode schizophrenai: a 2-year followup, *Schizophr Bull* 30(4):837
135. Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E (2007): Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a

- meta-analysis, *J Clin Psychiatry* 68(4): 604-10.
136. Silver H, Nassar A (1992): Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study, *Biol Psychiatry* 31(7): 698-704.
137. Silver H, Aharon N, Kaplan A (2003): Add-on fluvoxamine improves primary negative symptoms: evidence for specificity from response analysis of individual symptoms, *Schizophr Bull* 29 (3): 541-6.
138. Silver H (2004): Selective serotonin re-uptake inhibitor augmentation in the treatment of negative symptoms of schizophrenia, *Expert Opin Pharmacother* 5 (10): 2053-8.
139. Simpson GM, Angus JW (1970): A rating scale for extrapyramidal side effects, *Acta Psychiatr Scand Suppl* 212: 11-9.
140. Singh M, Kay S (1975): A comparative study of haloperidol and chlorpromazine in terms of clinical effects and therapeutic reversal with benztropine in schizophrenia: theoretical implications for potency differences among neuroleptics, *Psychopharmacologia* 43: 103 -113.
141. Snitz BE, Daum J (2001): The neuropsychology of schizophrenia: A selective review, *Neuropsychology* 12: 3-7.
142. Sobizack N, Albus M, Hubmann W, Mohr F (1999): Neuropsychological deficits in the initial acute episode of schizophrenia. A comparison with chronic schizophrenic patients, *Nervenarzt* 70 (5): 408-15.
143. Spina E, Santoro V, D' Arrigo C (2008): Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update, *Clin Ther* 30(7):1206-27.
144. Spitzer M (1993): The psychopathology, neuropsychology, and neurobiology of associative and working memory in schizophrenia, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 243 (2): 57-70.
145. Sproule BA, Naranjo CA, Brenner KE (1997): Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence, *Clin Pharmacokinet* 33(6):454-71.
146. Stirling J, White C, Lewis S (2003): Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort, *Schizophr Res* 65 (2-3): 75-86.
147. Sullivan EV, Shear PK, Zipursky RB (1997): Patterns of content,

- contextual, and working memory impairments in schizophrenia and nonamnesic alcoholism, *Neuropsychology* 11 (2): 195-206.
148. Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S (2001): Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment, *Am J Psychiatry* 158(10): 1722-5.
149. Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I (2001): The effect of tandospirone, a 5-HT_{1A}-agonist, on memory function in schizophrenia, *Biol Psychiatry*; 49(10): 861-8.
150. Terry AV Jr, Buccafusco JJ, Wilson C (2008): Cognitive dysfunction in neuropsychiatric disorders: selected serotonin receptor subtypes as therapeutic targets, *Behav Brain Res* 195(1): 30-8.
151. Tewes U (1991) HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991. Handbuch und Testanweisung. Verlag: Hans Huber
152. Thakore JH, Berti C, Dinan TG (1996): An open trial of adjunctive sertraline in the treatment of chronic schizophrenia, *Acta Psych Scand* 94 (3): 194-7.
153. Thomas DR, Nelson DR, Johnson Am (1987): Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor, *Psychopharmacology (Berl)* 93(2): 193-200.
154. Thorndike EL (1898): Animal intelligence: an experimental study of the associative process in animals, *Psychol rev* 2 (4).
155. Velligan DI, Bow-Thomas CC (1999): Executive function in schizophrenia, *Semin Clin Neuropsychiatry* 4 (1): 24-33.
156. Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL (1997): The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia, *Schizophr Res* 25 (1): 21-31.
157. Villata-Gil V, Vilaplana M, Ochoa S (2006): Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients?, *Schizophr Res* 87(1-3): 246-53.
158. Volz H, Gaser C, Sauer H (2000): Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria in schizophrenia-a structural magnetic resonance imaging study using deformation-based morphometry, *Schizophr Res* 46 (1): 45-56.
159. Von der Schulenburg JM, Claes C, Greiner W (1998): Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens. *Z Gesundheitswissenschaften* 6: 3-20.

160. Voruganti LN, Heslegrave RJ, Awad AG (1997): Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia, *Can J Psychiatry* 42 (10): 1066-71.
161. Wechsler D (1987): WMS-R: Wechsler Memory Scale- Revised (manual). The Psychological Corporation, San Antonio.
162. Weinberger DR, Aloia MS, Goldberg TE, Berman KF (1994): The frontal lobes and schizophrenia, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6(4) : 419-27.
163. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF (1986): Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: regional cerebral blood flow evidence, *Arch Gen Psychiatry* 43(2) : 114-24.
164. Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A (1998): Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study, *J Clin Psychopharmacol* 18(1): 2-9.187.
165. Wing J, Brown GW (1970): Institutionalism and schizophrenia. A comparative study of three mental hospitals 1960-1968. With a chapter by the physician superintendents of the three hospitals; Cambridge University Press, 1970.
166. Woolley DW, Shaw E (1954): A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders, *Proc Nat Acad Sci USA* 40 (4): 228-31.
167. Zullino D, Delacreausaz P, Baumann P (2002): The place of SSRI's in the treatment of schizophrenia, *Encephale* 28: 433-8.

7. Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
ALT	Assoziative Learning Task; „verbale Paarererkennung“
APA	American Psychiatric Association
BAS	Barnes Akathisia Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BDI	Beck Self Rating Depression Inventory
CFT	Category Fluency Test
CGI	Clinical Global Impression
CPZ	Chlorpromazin Äquivalente Dosis
CYP	Cytochrom P450 Oxidase
CYP2D6	Cytochrom P450 Oxidase Subtyp 2D6
DRD2	Dopaminrezeptor-Gen
DSB	Digit Span Backward Test; „Zahlenspanne rückwärts“
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Version IV
DSST	Digit Symbol Substitution Test
EQ-5D	Euro QoL-Group
FAS	Wortflüssigkeitstest
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
5-HT ₂	5-Hydroxytryptamin Rezeptor (Serotoninrezeptor)
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
IQ	Intelligenzquotient
IQR	Interquartilsabstand
ITT	Intention to Treat

LSD	Lysergsäurediethylamid
MATRICES	„Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia“
MINI-SCID	Structured Clinical Interview for DSM IV
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
p-Wert	Signifikanzwert
PANNS	Positive and Negative Syndrome Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RBANS	Repeatable Battery for the Assessment of neuropsychological Status
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAS	Simpson Angus Scale
SD	Standardabweichung
SSRI	Selektive Serotonin Rückaufnahmehemmer
SWN	Scale to measure subjective Well-Being under Neuroleptic Treatment
t_0	Beginn der Messung
t_{12}	Endpunkt der Messung (nach 12 Wochen)
t- Test	Hypothesentest
TMT-A	Trail Making Test A
TMT-B	Trail making Test B
VAS	Visuelle Analogskala
WMS-R	Wechsler Memory Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

Hubert Daniel Schumacher

Berlin

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Daniel Hubert Schumacher versichere, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wirksamkeit einer Add on Therapie mit Paroxetin im Vergleich zu Placebo auf die Negativsymptomatik und die kognitiven Dysfunktionen chronisch schizophrener Patienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 15.04.2011

Danksagung

Mein besonderes Interesse für die Behandlung schizophrener Erkrankungen, sowohl in der Akutphase, in der Rezidivprophylaxe, als auch im Rahmen der Rehabilitation wuchs schon früh während meines Medizinstudiums. Auf der Suche nach unterstützenden Therapiemöglichkeiten der kognitiven Störungen erfuhr ich schließlich von der vorliegenden Studie und entschloss mich spontan dabei mitzuwirken.

Der Beginn der Studie liegt allerdings schon viele Jahre zurück und zwischenzeitlich sah es aufgrund verschiedener Widrigkeiten, die hier nicht näher ausgeführt werden sollen, so aus, als käme die vorliegende Arbeit nicht zum Abschluss. Umso erleichterter bin ich, während ich diese Zeilen schreibe, dass es mir schließlich doch noch gelungen ist, den so lange in den Schubladen verschwundenen Blätterstapel noch einmal hervor zu holen und neuen Mut und Elan zur Fortsetzung der Arbeit gefasst zu haben.

Einen großen Anteil daran hat Fr. Dr. med. Cornelia Wagner, bei der ich im Rahmen meiner psychotherapeutischen Weiterbildung die analytische Selbsterfahrung durchgeführt habe und der ich daher zu tiefstem Dank verpflichtet bin.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich sodann an die wissenschaftliche Betreuerin meiner Promotionsarbeit, Frau PD Dr. med. Maria Jockers-Scherübl, richten, ohne die ich niemals ein Licht am Ende des Tunnels gesehen hätte. Sie brachte mir sehr viel Geduld entgegen und sorgte mit wertvollen Ratschlägen für das Gelingen der Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. em. Hanfried Helmchen, der noch Lehrstuhlinhaber der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der FU Berlin zu Beginn meiner Promotion war, sowie bei Prof. Dr. med. Adolf Pietzker, dem damaligen Leiter der Berliner Lithiumkatamnese. Ohne ihr Dazutun wäre unser Projekt nie zustande gekommen.

Danke auch an Frau Prof. Dr. med. Isabella Heuser, derzeitige Leiterin der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie Charité-Universitätsmedizin, CBF, Eschenallee 3. Sie stand dem Abschluss unseres Projektes nach der Emeritierung von Prof. Helmchen und ihrem Antritt als Lehrstuhlinhaberin nicht im Wege.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank meinen ehemaligen Kommilitonen und inzwischen ärztlichen Kollegen sowie unschätzbaren Freunden, Frau Dr. med. Silke Weixler und Herrn Dr. med. Andreas Jung, die mich auch während meiner „motivationalen Durststrecken“ tatkräftig und unermüdlich unterstützt und mitunter für die erforderliche Abwechslung gesorgt haben.

Dank auch an all die Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Abschließend möchte ich meinem Sohn Maximilian Jonas Leonhard danken, der ein wahrer Sonnenschein in meinem Leben ist und dem ich während der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit viel zu wenig Zeit gewidmet habe.

Meinem Sohn Max möchte ich daher auch die vorliegende Arbeit widmen.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.