

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

## DISSERTATION

---

Evaluierung der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)  
als kognitiver Endophänotyp der Schizophrenie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
von Felix Amadeus Kley  
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. Michael Dettling

Gutachter 1: Prof. Dr. M. Dettling

Gutachter 2: Prof. Dr. P. Falkei

Gutachter 3: Prof. Dr. A. Heinz

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 29. Januar 2010

## Gliederung

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>- 6 -</b>
<b>2. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND</b>	<b>- 8 -</b>
<b>2.1 Schizophrenie</b>	<b>- 8 -</b>
2.1.1 Epidemiologie	- 8 -
2.1.2 Ätiopathogenese	- 8 -
2.1.3 Diagnostik der Schizophrenie	- 11 -
2.1.4 Klinisches Erscheinungsbild	- 12 -
2.1.5 Klassifikation	- 12 -
2.1.6 Verlauf	- 13 -
2.1.7 Kognitive Defizite bei Schizophrenie	- 14 -
2.1.8 Molekularbiologische Untersuchungen der Schizophrenie	- 16 -
<b>2.2 Konzeptualisierung kognitiver Teilleistungsbereiche</b>	<b>- 17 -</b>
2.2.1 Gedächtnis	- 17 -
2.2.2 Exekutive Funktionen	- 18 -
2.2.3 Aufmerksamkeit	- 18 -
<b>2.3 Das Endophänotypkonzept</b>	<b>- 21 -</b>
2.3.1 Endophänotypisierungsstrategien bei Schizophrenie	- 22 -
2.3.2 Merkmale eines Endophänotypen	- 23 -
<b>3 ZIELSETZUNG UND HYPOTHESEN</b>	<b>- 26 -</b>
<b>3.1 Zielsetzung</b>	<b>- 26 -</b>
<b>3.2 Hypothesen</b>	<b>- 27 -</b>
3.2.1 Hypothese 1	- 27 -

3.2.2 Hypothese 2	- 27 -
<b>4 METHODE</b>	<b>- 29 -</b>
<b>4.1 Probanden und Patienten</b>	<b>- 29 -</b>
4.1.2. Patienten	- 30 -
<b>4.2 Neuropsychologische Testung</b>	<b>- 31 -</b>
<b>4.3 Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)</b>	<b>- 33 -</b>
4.3.1.Alertness	- 34 -
4.3.2 Geteilte Aufmerksamkeitsleistungen	- 36 -
4.3.3 Go/NoGo	- 38 -
<b>4.4 Testsystem</b>	<b>- 40 -</b>
4.4.1 Eingesetzte Hardware	- 40 -
4.4.2 Eingesetzte Software	- 40 -
<b>4.5 Statistische Auswertung</b>	<b>- 40 -</b>
<b>5 ERGEBNISSE</b>	<b>- 42 -</b>
<b>5.1 Einfluss des Erkrankungsstatus</b>	<b>- 44 -</b>
5.1.1 Testzeitpunkt 1	- 45 -
5.1.2 Testzeitpunkt 2	- 46 -
<b>5.2 Einfluss der Medikation</b>	<b>- 47 -</b>
<b>5.3 Lerneffekte</b>	<b>- 48 -</b>
<b>5.4 Geschlechtsunterschiede</b>	<b>- 49 -</b>
<b>5.5 Einfluss des Bildungstatus und der intellektuellen Kapazität</b>	<b>- 51 -</b>
<b>6 GRAPHISCHE DARSTELLUNG</b>	<b>- 53 -</b>
<b>7 DISKUSSION</b>	<b>- 58 -</b>

<b>7.1 Hypothese 1</b>	<b>- 58 -</b>
<b>7.2 Hypothese 2</b>	<b>- 59 -</b>
<b>7.3 Weitere Untersuchungen zu Endophänotypen</b>	<b>- 60 -</b>
<b>7.4 Lerneffekte</b>	<b>- 61 -</b>
<b>7.5 Einfluss der intellektuellen Kapazität</b>	<b>- 62 -</b>
<b>7.6 Einfluss des Geschlechts</b>	<b>- 63 -</b>
<b>7.7 Limitationen der vorliegenden Untersuchung</b>	<b>- 64 -</b>
<b>8 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>- 65 -</b>
<b>9 REFERENZEN</b>	<b>- 67 -</b>
<b>10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>- 79 -</b>
<b>11 TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>- 80 -</b>
<b>12 DANKSAGUNG</b>	<b>- 81 -</b>
<b>13 SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</b>	<b>- 82 -</b>
<b>14 LEBENS LAUF</b>	<b>- 83 -</b>

## 1. EINLEITUNG

Die Identifizierung einer defizitären kognitiven Leistungsfähigkeit als Hauptmerkmal der Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis gelang ihrem Erstbeschreiber Kraepelin bereits Ende des 19. Jahrhunderts (Kraepelin, 1899). Bis in die jüngste Vergangenheit standen allerdings vor allem die sogenannte Positiv – und Negativsymptomatik im Brennpunkt des klinischen Interesses und gehören heute noch zu den Hauptkriterien für die Diagnosestellung der Schizophrenie nach modernen Klassifikationssystemen wie der *International Classification of Diseases* (ICD-10) (World Health Organization, 2007) und dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) (Saß et al., 1998). In letzter Zeit rückte jedoch neben genetischen und neurobiologischen und –physiologischen Ansätzen zunehmend die Neuropsychologie in den Fokus klinischer Schizophrenieforschung, da erkannt wurde, dass schizophrene Patienten deutlich defizitäre Leistungen in verschiedenen neuropsychologischen Domänen zeigen. Diese sind einerseits für das ätiologische und pathophysiologische Verständnis der Erkrankung von Bedeutung, andererseits kommen sie als Grundlage für klinisch beobachtbare Auffälligkeiten in Betracht (Heinrichs et al., 1997), (Heinrichs and Zakzanis, 1998), (Green and Nuechterlein, 1999), (Green et al., 2000), (Allen et al., 2003). Für die Beurteilung der Chronizität der Erkrankung sind diese Defizite meist charakteristischer, als die oftmals in der akuten Erkrankungsphase augenfälligeren psychopathologischen Symptome wie Denk-, Affekt- und Wahrnehmungsstörungen (Elvevag and Goldberg, 2000). Diese neurokognitiven Defizite, die sich auch neurobiologisch und -anatomisch verschiedenen Gehirnarealen und Transmitter-systemen zuordnen lassen, wie z. B. die exekutiven Funktionen dem präfrontalen Cortex (Egan et al., 2001; Meyer-Lindenberg et al., 2002) und das Konfliktmonitoring dem dorsolateralen anterioren Cingulum (dACC) (Blasi et al., 2006), könnten möglicherweise einerseits *Trait-Marker* (s. Kap. 2.3) im engeren Sinne darstellen und andererseits zu einer genaueren Definition klinischer Endophänotypen bzw. kognitiver, sogenannter intermediärer Phänotypen (s. Kap. 2.3) und damit zur Aufklärung kausaler pathophysiologischer Prozesse beitragen. Cornblatt und Malhotra demonstrierten für den *Continuous Performance Test, Identical Pairs Version* (CPT-IP), eine *Trait-Marker* Charakteristik auf

neuropsychologischer Ebene (Cornblatt and Malhotra, 2001b). Weiterhin konnte mit der Entwicklung der modernen bildgebenden Verfahren gezeigt werden, dass sich das Gehirn von schizophrenen Patienten sowohl strukturell (Andreasen et al., 1990; Cannon and Marco, 1994) als auch funktionell im Sinne einer *Hypofrontalität*, und zwar einer verminderten Aktivierung rechts-frontaler Areale, (Andreasen et al., 1992; Barch et al., 2001; Riehemann et al., 2001) von gesunden Kontrollpersonen unterscheidet. Kognitive Defizite beeinflussen entscheidend – und in stärkerem Ausmaß als z.B. die so genannte Positivsymptomatik - die soziale Rehabilitation und berufliche Entwicklung der an Schizophrenie Erkrankten (Kruger et al., 2004b) (McGurk et al., 2005). Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse erfährt die Konzeption der Schizophrenie als neurokognitive Störung eine neue Bewertung. Die Identifizierung kognitiver Endophänotypen, und deren genetischer Grundlage, steht daher zunehmend im Vordergrund klinischer Schizophrenieforschung und ist das erklärte Ziel verschiedener internationaler multizentrischer wissenschaftlicher Consortien (z. B. MATRICS, oder CNTRICS website <http://cntrics.ucdavis.edu>).

## **2. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND**

### **2.1 Schizophrenie**

#### **2.1.1 Epidemiologie**

Die Prävalenz der schizophrenen Psychosen wird in der Größenordnung von 0,5 bis 1% angegeben. Die jährliche Inzidenz liegt bei 0,05%. Das Risiko an Schizophrenie zu erkranken liegt in der Durchschnittsbevölkerung bei ca. 1%, wobei Männer und Frauen in etwa gleich häufig betroffen sind. Eine Kumulation der Erkrankung in unteren sozialen Schichten wird auf den krankheitsbedingten sozialen Abstieg der Betroffenen zurückgeführt (Kruger et al., 2004a; Möller et al., 2005).

Das Prädilektionsalter für den Ausbruch der Erkrankung ist bei Männern um das 21. Lebensjahr, Frauen erkranken im Durchschnitt etwa fünf Jahre später. Über die Hälfte aller schizophrenen Syndrome beginnt zwischen Pubertät und dem 30. Lebensjahr. Als Spätschizophrenien bezeichnet man im deutschsprachigen Bereich nach der Definition von Bleuler Erkrankungen, die jenseits des 40. Lebensjahres beginnen, im englischsprachigen Bereich geht man von einem Alter zwischen 55 und 60 Jahren bei der Erstmanifestation aus.

#### **2.1.2 Ätiopathogenese**

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung, welcher nach heutigen Erkenntnissen mehrere Faktoren in Interaktion miteinander zugrunde liegen. So gilt es inzwischen als gesichert, dass von einer genetisch bedingten Vulnerabilität für die Erkrankung ausgegangen werden kann. Familien-, Zwillings-, und Adoptivstudien haben diese Annahme untermauert. Die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge liegt bei 50%, die bei zweieiigen bei 15% (Möller et al., 2005; Farmer et al., 1987). Adoptivkinder, deren

biologische Eltern an einer Schizophrenie leiden, haben gegenüber Kindern mit gesunden biologischen- und schizophrenerkrankten Adoptiveltern ein erhöhtes Risiko, selbst an einer Schizophrenie zu erkranken. Nach dem *Vulnerabilitäts-Stress-Modell* (Zubin et al., 1985a) kommen neben der genetischen Disposition allerdings weitere Faktoren hinzu, die die Krankheit manifest werden lassen. Hierbei spielt es eine ganz erhebliche Rolle, in wieweit der Betroffene Hilfe durch sein soziales Umfeld erfährt und welche eigenen Bewältigungsmöglichkeiten er in der Erkennung und Bewältigung von typischen Krankheitssymptomen und Stressoren entwickelt hat.

Auch Umweltfaktoren, die in einem sehr frühen cerebralen Entwicklungsalter wirksam werden, scheinen eine Rolle zu spielen. Hier wurden perinatale Schäden und vorgeburtliche Infektionen (Herpes simplex Virus Typ 2, Influenza, Toxoplasmose) als Kofaktoren identifiziert (Buka et al., 2001; Nahmias et al., 2006)

DeLisi und Mitarbeiter untersuchten das Volumen der Seitenventrikel schizophrener Patienten im Krankheitsverlauf und stellten fest, dass dieses besonders während der ersten Episode der Erkrankung im Vergleich zu Gesunden vergrößert war. Gleichzeitig zeigte sich dass bei einigen Patienten das Volumen der Großhirnhemisphären im Vergleich zu Gesunden vermindert war. Die Autoren konnten in Verlaufstudien eine weitere Volumenzunahme der Seitenventrikel im Verlauf der Erkrankung nachweisen; dies traf jedoch nicht fuer alle Patienten zu. Ein Zusammenhang zwischen Ausmaß der Seitenventrikel und klinischem Verlauf der Erkrankung konnte nicht gezeigt werden (DeLisi et al., 2004).

Carlsson und Mitarbeiter beschrieben als wichtiges neurobiologisches Korrelat akuter schizophrener Psychosen eine Überaktivität zentralnervöser dopaminergere Strukturen im mesolimbischen System (Carlsson et al., 2004). Ob diese Überaktivität Zwischenschritt oder sogar Ausgangspunkt einer Kausalkette zur Entstehung der Schizophrenie darstellt, konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden. Die Hypothese einer Übersensibilität postsynaptischer D2-Rezeptoren gründet auf der klinischen Wirksamkeit der antipsychotischen Substanzen zur Behandlung akut psychotischer Zustände. Die antipsychotische Wirkung wird auf die ausgeprägten antagonistischen Effekte an Dopamin-D2-Rezeptoren zurückgefuehrt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sich

Symptome der Erkrankung durch Gabe von Amphetaminen, die eine indirekte dopaminerge Stimulation bewirken, verstärken.

Weinberger und Mitarbeiter konnten in bildgebenden Studien mit Positronen Emissions Tomographie (PET), *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT), funktioneller Kernspintomographie und Spektroskopie frontale Funktionsstörungen bei Patienten mit Schizophrenie (Heinz et al., 1998; Heinz et al., 2004) zeigen. Dabei wurde eine gestörte Funktion des präfrontalen Kortex mit kognitiven Defiziten und Negativsymptomen in Verbindung gebracht. In kombinierten multimodalen Untersuchungsdesigns konnte zudem gezeigt werden, dass entwicklungsgeschichtlich früh erworbene Funktionsstörungen in frontotemporal limbischen Arealen mit einer Enthemmung der subkortikalen dopaminergen Neurotransmission verbunden sein können. Dabei verweisen aktuelle Studien auf den wichtigen Einfluss genetischer Faktoren auf die dopaminerge Neurotransmission und ihre Interaktion mit der Funktion des präfrontalen Kortex (Heinz et al., 2004).

Eine jüngere Hypothese von Moises und Mitarbeitern stellt defizitäre Funktionen auf mehreren Ebenen im Bereich zentralnervöser glialer Wachstumsfaktoren in den Mittelpunkt der Ätiopathogenese der Schizophrenie („*Glial growth factors deficiency and synaptic destabilization hypothesis*“) (Moises et al., 2002). Die inzwischen mehrfach replizierten Beobachtungen, dass bei später schizophren erkrankten Patienten schon früh Wachstums- und Entwicklungsstörungen, wie niedriges Geburtsgewicht, verzögerte Reifung, niedriges Gehirnvolumen, Gliazellverlust und eine verminderte Expression Gliarelevanter Gene beobachtet wurden, (Cannon and Marco, 1994) (Cannon et al., 1999) deuten auf eine Bedeutsamkeit glialer Wachstumsfaktoren und mit ihnen in Verbindung stehender Funktionseinheiten bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung physiologischer zentralnervöser Funktionen hin. Gliazellen und die von ihnen produzierten Neurotrophine und Neureguline regulieren die Entwicklung und Regeneration von Neuronen, induzieren Neurogenese und tragen somit zur synaptischen Stabilität und Plastizität bei. Zusätzlich wird vermutet, dass Gliazellen auch bei der synaptischen Transmission als drittes Element – zusätzlich zu prä- und postsynaptischem Neuron – eine wichtige Rolle spielen (*tripartite synapse* = dreiteilige Synapse) (Araque et al., 1999).

### 2.1.3 Diagnostik der Schizophrenie

Kurt Schneider legte die Grundsteine der traditionellen Diagnostik mit seiner Beschreibung und Einteilung der Symptome ersten und zweiten Ranges. Die neueren operationalisierten Diagnosesysteme nach der ICD-10 und der DSM stehen mit ihrem Kriterienkatalog zu diesen noch in Kontinuität. Vor der Diagnosestellung müssen stets das Vorliegen eines somatischen Krankheitsfaktors, wie einer Erkrankung des ZNS, oder einer das ZNS affizierenden Erkrankung ausgeschlossen werden.

Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis gehören heute zu den häufigsten und gravierendsten Krankheitsbildern der klinischen Psychiatrie. Sie sind gekennzeichnet durch charakteristische Störungen im Bereich des Denkens und der Sprache, der Affektivität und der Wahrnehmung. Die Prognose wird gemeinhin als eher schlecht eingestuft, wobei die Optimierung der Behandlungsmethoden, speziell die Einführung der psychopharmakologischen Therapie, heute zu einem weitaus besseren Verlauf der Erkrankung als noch vor 50 Jahren geführt hat.

Erstbeschreiber der Erkrankung war 1898 Emil Kraepelin, der diese – vor dem Hintergrund der erheblichen kognitiven Einschränkungen - als *Dementia Praecox* bezeichnete. 1911 ersetzte Eugen Bleuler den Begriff durch die Bezeichnung *Schizophrenie* (griech. *Spaltung des Geistes*), wobei er sich auf das psychopathologische Bild des gespaltenen psychischen Erlebens bezog. Kurt Schneider operationalisierte die Diagnostik der Erkrankung durch die Einführung der sogenannten *Erst- und Zweitrangsymptome*.

Bei der schizophrenen Erkrankung kommt es zum Auftreten charakteristischer, symptomatisch oft sehr vielgestaltiger psychopathologischer Querschnittsbilder mit Wahn, Halluzinationen, formalen Denkstörungen, Ich-Störungen, Affektstörungen und psychomotorischen Störungen. In der ICD-10 wird die Schizophrenie wie folgt definiert: "Die schizophrenen Störungen sind im allgemeinen durch grundlegende und charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate oder verflachte Affekte gekennzeichnet. Die Bewusstseinsklarheit und intellektuelle Fähigkeiten sind in der Regel nicht beeinträchtigt, obwohl sich im Laufe der Zeit gewisse kognitive

Defizite entwickeln können. Die wichtigsten psychopathologischen Phänomene sind Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Wahnwahrnehmung, Kontrollwahn, Beeinflussungswahn oder das Gefühl des Gemachten, Stimmen, die in der dritten Person den Patienten kommentieren oder über ihn sprechen, Denkstörungen und Negativsymptome. Der Verlauf der schizophrenen Störungen kann entweder kontinuierlich episodisch mit zunehmenden oder stabilen Defiziten sein, oder es können eine oder mehrere Episoden mit vollständiger oder unvollständiger Remission auftreten“ (*World Health Organization, 2007*).

#### **2.1.4 Klinisches Erscheinungsbild**

Als Grundlage der klassifikatorischen Einteilung sind im deutschsprachigen Raum Bleulers Grundsymptome (Störungen der Affektivität, formale Denkstörungen, Ich-Störungen), sowie Schneiders Symptome Ersten Ranges (Gedankenlautwerden, interpretierende Stimmen, Gedankenentzug, Wahnwahrnehmung) und Zweiten Ranges (andere Sinnestäuschungen, Wahneinfälle, etc.) noch weit verbreitet. Jüngere Untersuchungen stellen die Bewertung dieser Symptome, besonders hinsichtlich der Prognose allerdings zunehmend in Frage.

Demgegenüber gewinnt die Unterscheidung zwischen Positiv- (Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen, etc.) und Negativsymptomatik (Antriebsmangel, Affektarmut, Anhedonie, Apathie, Ambivalenz, etc.) an Bedeutung. Kognitive Fehlfunktionen werden derzeit noch nicht in den Diagnosekriterien erfasst, stehen allerdings zunehmend im Fokus klinischer Forschung und dienen darüberhinaus als Instrument zur Evaluierung pharmakologischer Therapiestrategien.

#### **2.1.5 Klassifikation**

Abhängig vom Vorherrschen bestimmter Symptome unterscheidet man zwischen syndromatischen Ausprägungen, die im Verlauf der Erkrankung ineinander übergehen können. Die *International Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-

10) und das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) definieren die Subtypen unterschiedlich. Vergleicht man den Kriterienkatalog, finden sich aber große Überschneidungen. Grob unterteilt werden kann in den

- Paranoiden Typ, bei dem das klinische Bild von Wahn und Halluzinationen geprägt ist.
- Katatonen Typ, mit Oszillationen zwischen extremer Hyperkinesie und Stupor mit der gefürchteten Entwicklung einer perniziösen Katatonie mit teilweise letalem Verlauf.
- Desorganisierten Typ, (früher: hebephrener Typ) mit vordergründig affektiven Störungen, besonders läppischer Grundstimmung und Gleichgültigkeit, verbunden mit formalen Denkstörungen und enthemmtem Sozialverhalten. Besonders häufig im Jugendalter.
- Residualtyp, mit Persönlichkeitsänderung im Sinne von Antriebsmangel, Affektarmut, sozialem Rückzug und körperlicher Vernachlässigung.

### **2.1.6 Verlauf**

Das Vollbild der Schizophrenie kann akut auftreten oder sich schleichend entwickeln. Dem Auftreten charakteristischer Symptome können weniger charakteristische vorausgehen. Diese werden als *Prodromalerscheinungen* bezeichnet. Typisch für diese Symptomatik sind Schlafstörungen, Konzentrationsprobleme, sozialer Rückzug, Leistungsabfall, Angst, depressive Verstimmung, Energieverlust und Misstrauen. Die akuten Manifestationen, die oft Wochen bis Monate andauern, können nach unterschiedlich langen Intervallen rezidivieren. Die Krankheit verläuft in Schüben. Nach einigen Exazerbationen kann es zu einer chronischen Residualsymptomatik kommen. Akute Verläufe, gefolgt von völliger Remission werden allerdings ebenfalls beschrieben. Beim Großteil der Betroffenen kommt es zum Residualzustand mit mehr oder weniger stark ausgeprägter Negativsymptomatik. Ein Persistieren der produktiv-schizophrenen Symptomatik ist selten, kommt aber in einer Untergruppe der Betroffenen vor. In allen Phasen der Erkrankung kann es zu suizidalen

Krisen kommen. Die Suizidrate der schizophren Erkrankten wird mit 10-15% angegeben, wobei der hebephrene Subtyp mit dem schlechtesten-, der katatone Subtyp mit dem günstigsten Verlauf assoziiert ist (Möller et al., 2005). Umfangreiche Katamneseforschungen führten zur Differenzierung zwischen mehr als zehn Verlaufstypen, deren Entwicklung nicht immer mit Sicherheit vorher gesagt werden kann. Als Faustregel gilt: Je akuter der Beginn, und je klarer der situative Auslöser, desto günstiger die Prognose. Insgesamt hat die Schizophrenie heute aufgrund verbesserter Psychopharmaka, und großer Fortschritte in der psychosozialen Betreuung eine erheblich bessere Prognose, als noch zu Zeiten Kraepelins *Dementia Praecox*, wenn auch heute noch in über der Hälfte aller Fälle ein ungünstiger Verlauf mit Rezidiven, Residualsymptomatik und Störungen der sozialen Integration zu beobachten ist.

Von Vaughn und Leff wurde postuliert, dass auch psychosozialen Faktoren („*High-Expressed-Emotions*“) vor allem für den Verlauf, weniger für die Entstehung der Krankheit eine entscheidende Rolle zukommt. Hierbei erfährt der Erkrankte eine Überprotektion oder ein Übermaß an Kritik, meist durch einen Familienhintergrund, der von erhöhter Emotionalität geprägt ist (Vaughn and Leff, 1976).

Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass eine psychosoziale Überstimulation, wie beruflicher oder familiärer Stress meist in eine Produktivsymptomatik resultiert, während eine psychosoziale Unterstimulation das Auftreten einer Negativsymptomatik begünstigt. Das Modell der *schizoiden Persönlichkeitsstruktur* als potentiell Vorläufer der schizophrenen Erkrankung wurde inzwischen wieder verlassen. Später an Schizophrenie Erkrankte fielen in Kindheit und Schulzeit mehr durch Gereiztheit, Unruhe und Konzentrationsschwierigkeiten auf, als durch Kontaktschwierigkeiten und soziale Zurückgezogenheit (Möller et al., 2005).

### **2.1.7 Kognitive Defizite bei Schizophrenie**

Schizophrene Erkrankungen gehen mit kognitiven Kernsymptomen einher, die mit neuropsychologischen Methoden erfassbar sind. Kognition ist der allgemeine Begriff für alle Formen des Erkennens und Wissens (Zimbardo, 1995). Er umfasst z. B. das

Wahrnehmen, die Aufmerksamkeit, das Erinnern, das Erkennen, das bildhafte Vorstellen, intelligentes Handeln, Denken, Sprechen und Sprachverstehen. Er steht sowohl für den Inhalts- als auch für den Prozessaspekt des Erkennens und Wissens. Als Inhalte der Kognition werden hier beispielsweise Begriffe, Tatsachen, Aussagen, Regeln und Erinnerungen bezeichnet. Mit diesen Inhalten werden vom Menschen geistige Prozesse durchgeführt, deren Resultat das planvolle Handeln als Voraussetzung der individuellen Existenz ist.

Die sogenannten kognitiven Funktionen setzen sich aus einem breiten Spektrum unterschiedlicher Hirnleistungen zusammen. Im Folgenden wird auf wichtige Komponenten der Kognition eingegangen, die bei einer Schizophrenie beeinträchtigt sein können. Leistungsdefizite sind vor allem im Bereich der Reizverarbeitung, der Aufmerksamkeitsfunktionen, des Arbeitsgedächtnisses und der Exekutivfunktionen beschrieben (Cadenhead and Braff, 2002a;Sobizack et al., 1999f), (Aloia et al., 1996b) (Nuechterlein et al., 2004). Solche Kognitionsstörungen können Prodromalsymptome einer beginnenden Schizophrenie darstellen, sind aber auch im remittierten Zustand, bei nicht-schizophren erkrankten Familienangehörigen dieser Patienten, und bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Spektrum (z. B. schizotype Störungen) häufiger als bei der Normalbevölkerung zu beobachten (Cadenhead and Braff, 2002b).

Die Neurokognition Schizophrener ist typischerweise in folgenden Qualitäten eingeschränkt:

- Aufmerksamkeit und Konzentration (Caspi et al., 2003a;Saykin et al., 1991f;Sobizack et al., 1999e;Weickert et al., 2000a)
- Verbale / fluide Intelligenz und Sprache (Caspi et al., 2003c;Saykin et al., 1991e;Sobizack et al., 1999d)
- Nonverbales Problemlösen (Saykin et al., 1991b;Sobizack et al., 1999c)
- Exekutive Funktionen (Caspi et al., 2003b;Saykin et al., 1991a;Sobizack et al., 1999b;Weickert et al., 2000b)
- Lern- und Gedächtnisleistungen (Aleman et al., 1999b;Saykin et al., 1991d;Sobizack et al., 1999a;Wexler et al., 1998a)

- Arbeitsgedächtnis (Wexler et al., 1998b;Sobizack et al., 1999g)
- Visomotorische Koordinationsfähigkeit (Saykin et al., 1991c;Sobizack et al., 1999h)

Schon im Stadium der Ersterkrankung sind hier, bei vorherrschender Positivsymptomatik, Einschränkungen nachweisbar. Als noch ausgeprägter wurden diese bei Langzeiterkrankten, einhergehend mit dominierender Negativsymptomatik, festgestellt (Addington and Addington, 2002;Aleman et al., 1999a;Hoff et al., 1992;Liddle, 1987;Palmer et al., 1997;Sobizack et al., 1999i;Stirling et al., 2003).

### **2.1.8 Molekularbiologische Untersuchungen der Schizophrenie**

Die Schizophrenie ist eine genetisch komplexe Erkrankung mit polygenem Hintergrund; es sind also mehrere genetische Polymorphismen auf unterschiedlichen Loci mit unterschiedlicher Effektivität und in Interaktion mit umweltbedingten Faktoren für die Entstehung der Erkrankung verantwortlich (multifaktorielle Genese) (Sawa and Snyder, 2002). In den letzten Jahren gelang es, einige Kandidaten für Suszeptibilitätsgene zu identifizieren. Diese Gene kodieren für Neuregulin 1 (NRG1) (Moises et al., 2002), Dysbindin (DTNBP1) (Schwab et al., 2003), Regulator der G-Protein-vermittelten Signaltransduktion 4 (RGS4) (Mirnics et al., 2001), Serotonin-Rezeptor 2A (5-HT<sub>2A</sub>) (Williams et al., 1997), D-Aminosäure-Oxidase (DAAO) (Chumakov et al., 2002), Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) (Egan et al., 2001) und Prolin-Dehydrogenase (PRODH) (Liu et al., 2002). Weitere, inzwischen mehrfach replizierte Kandidatengene sind die für Monoamino-Oxidase A (MAO-A) (Jonsson et al., 2003), Dopamin-Rezeptor D4 (DRD4) (Kaiser et al., 2000) und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) (Tsai and Coyle, 2002) kodierenden Gene. In der *glial growth factors deficiency*-Hypothese der Schizophrenie wird auf genetische Polymorphismen im Zusammenhang mit zum Teil unspezifischen, jedoch im Rahmen der Neurogenese und der synaptischen Stabilität und Konnektivität bedeutsamen glialen Wachstumsfaktoren hingewiesen. Diese Polymorphismen befinden sich auf Genregionen, die für *Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor* (GDNF), GDNF-Rezeptor  $\alpha$ 1, *Nerve Growth Factor* (NGF) und Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- $\alpha$ )

kodieren (Moises et al., 2002). Wachstumsfaktoren haben sowohl im sich entwickelnden, als auch im reifen zentralnervösen System entscheidende Aufgaben. Aufgrund ihrer Bedeutsamkeit bei der Regulation der ZNS-Entwicklung und der Interaktion des ZNS mit der Umwelt, versuchten Moises und Mitarbeiter über sie eine direkte kausale Verbindung zwischen Geno- und Phänotyp im Bereich der Schizophrenie herzustellen. Als Hauptfaktoren postulierten sie Neuregulin, *Insulin-like Growth Factor I*, Insulin, *Epidermal Growth Factor*, Neurtin, TNF- $\alpha$ , Glutamat, NMDA- und cholinerge Rezeptoren (Moises et al., 2002).

Auch der glutamatergen zentralnervösen Übertragung via N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren kommt bei der Entstehung und dem Erhalt synaptischer Plastizität eine zentrale Rolle zu. Nach einem von Harrison und Owen aufgestellten Modell der gestörten synaptischen Plastizität (Harrison and Owen, 2003a) tragen verschiedenste Polymorphismen über die von ihnen kodierten Transmitter und Rezeptorstrukturen zu einer Dysfunktion der glutamatergen Transmission und der zellulären Konnektivität bei. Dieses Modell sieht unter anderem G72, DAAO, Neuregulin, RGS4, Dysbindin und PRODH über Transkriptionskontrolle, intrazelluläre Reaktionskaskaden und Feedback-Mechanismen zur Aufrechterhaltung physiologischer, synaptischer und glutamaterger Transmission miteinander in Interaktion. (Harrison and Weinberger, 2005)

## 2.2 Konzeptualisierung kognitiver Teilleistungsbereiche

### 2.2.1 Gedächtnis

In der Psychologie und den Neurowissenschaften wird der Überbegriff Gedächtnis noch einmal in die Teilleistungsbereiche Zeit, Inhalt und Prozess gegliedert. Entlang der Zeitachse wird weiterhin unterschieden zwischen Ultrakurzzeitgedächtnis (Zeitspanne im Millisekundenbereich), Kurzzeitgedächtnis (Sekunden bis maximal Minuten, i. d. R. 20-40 Sekunden) und Langzeitgedächtnis, das hinsichtlich seiner Aufnahmekapazität theoretisch unbegrenzt ist. Dazu kommt das Arbeitsgedächtnis, das als eine Sonderform

des Kurzzeitgedächtnisses verstanden wird. In ihm werden eingehende Informationen aus Wahrnehmungserfahrungen mit bereits gespeicherten Inhalten des Langzeitgedächtnisses verbunden.

### **2.2.2 Exekutive Funktionen**

Eine eindeutige Definition des Begriffes der exekutiven Funktionen steht noch aus. Einigkeit besteht darüber, dass auch sie sich in Untergruppen aufteilen lassen, die jeweils bei der Bewältigung unterschiedlicher Aufgaben ihre Rolle spielen. Smith und Jonides (Smith and Jonides, 1999) nehmen fünf Komponenten exekutiver Leistungen an, die für ein planerisches und zielorientiertes Handeln eines Individuums wichtig sind. Erstens: Aufmerksamkeit und Inhibition, d.h. Fokussierung der Aufmerksamkeit auf relevante Informationen bei gleichzeitiger Unterdrückung irrelevanter Inhalte. Zweitens: Ablauforganisation, d.h. die Erarbeitung einer Reihenfolge von Teilhandlungen bei komplexen Handlungen. Drittens: Planung, d.h. beispielsweise die Bestimmung von Teilzielen, deren Erreichen zu einem definierten Gesamtziel führen sollen. Viertens: Überwachung (monitoring), d. h. die andauernde Prüfung von Einzelhandlungen und gegebenenfalls deren Aktualisierung, um das Gesamtziel zu erreichen. Fünftens: Kodierung von Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis nach Zeit und Ort ihres Auftretens.

### **2.2.3 Aufmerksamkeit**

Eine intakte Aufmerksamkeitsfunktion kann als grundlegende Voraussetzung für die allgemeine Leistungsfähigkeit des kognitiven Systems gesehen werden. Verminderte Konzentrationsfähigkeit, erhöhte Ablenkbarkeit, reduzierte Bewußtseinsshelligkeit und rasche Ermüdbarkeit können jede Form von praktischer oder intellektueller Tätigkeit einschränken oder sogar unmöglich machen. Dies gilt insbesondere für die Schizophrenie, bei der Beeinträchtigungen der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistungen als eines der gravierendsten Symptome der Krankheit gesehen werden. Aufmerksamkeit sollte nicht als eine einheitliche Funktion, sondern als Summe spezifischer Teilfunktionen betrachtet

werden, die den Informationsfluß im kognitiven System lenken und bestimmen. Sie kann als ein Prozess betrachtet werden, bei dem eine Reaktion auf bestimmte nach vorgegebenen Kriterien selektierte Reize erfolgt, während simultane Umgebungsreize unterdrückt werden. Dabei rückt dieses Objekt in den Vordergrund des Bewußtseins. Gleichzeitig werden alle anderen eingehenden Reize in den Hintergrund gestellt, so dass sie von den Sinnesorganen zwar noch registriert, jedoch nicht mehr an weitere zentralnervöse Reizverarbeitungssysteme weitergeleitet werden (Broadbent, 1958). Unter Aufmerksamkeit kann also ein Zustand konzentrierten Bewusstseins, begleitet von einer Bereitschaft des zentralen Nervensystems, auf Stimulation zu reagieren verstanden werden. Carver und Scheier (Carver, 1981) bezeichneten Aufmerksamkeit als eine Art "Brücke, die ausgewählte Bestandteile der Außenwelt mit der subjektiven Welt des Bewusstseins verbindet" und so die Kontrolle des Verhaltens ermöglicht.

Über die Aufmerksamkeitsleistung wird die Umwelt eines Individuums strukturiert, analysiert und interpretiert. Damit wird sie zur Voraussetzung planvollen und flexiblen Handelns. Die allgemeine Theorie der Aufmerksamkeit geht von einem System mit kapazitärer Begrenzung aus, das den Zweck erfüllt, „Reaktionen zu Reizen zu wählen“ (Posner, 1976).

Da die Kapazitäten der bewußten Wahrnehmung eingeschränkt sind, werden eingehende Reize auf verschiedenen Stufen der Wahrnehmung selektiert. So wird sichergestellt, dass nur so viele Reize eintreffen, wie auch verarbeitet werden können und einer Reizüberflutung, die eine gezielte und zweckmäßige Informationsverarbeitung beeinträchtigen würde, entgegengewirkt. Nach dem *Filtermodell* von Broadbent (Broadbent, 1958), das eine *frühe Selektion* favorisiert, wird diese Beschränkung durch das selektive Ausrichten der Aufmerksamkeit auf einen *Kommunikationskanal* realisiert. Durch diesen fließen alle Umweltreize wie durch einen Flaschenhals zur weiteren Verarbeitung hindurch. Das Wahrnehmungssystem (*perception-system*) richtet damit einen Filter ein, durch welchen Informationen nach dem „Alles oder nichts“ - Prinzip selektiert werden. Informationen werden entweder prä-attentiv, also „vor-bewusst“ abgeblockt oder sie werden dem Bewusstsein zugeleitet und weiterverarbeitet.

Andere, neuere Studien weisen allerdings darauf hin, dass es sich bei Aufmerksamkeit

eher um einen graduellen Prozess handelt. Das heißt, auch Informationen, die nicht gezielt beachtet wurden, finden in verminderter Form Eingang in die Verarbeitung und stehen für eine spätere Analyse zur Verfügung (Treismann, 2007). Es wurde zudem schon früh beobachtet, dass zurückliegende Lernerfahrungen die Reaktionen einer Person auch dann beeinflussen können, wenn diese sich der gemachten Erfahrungen gar nicht bewusst ist (Von Wright, 1975). Die Bedeutung solcher bereits gemachter Erfahrungen spielt eine wichtige Rolle in einer Theorie der Informationsverarbeitung, nach der die Analyse von Informationen sowohl durch den sensorischen Input als auch durch die bereits bestehende Weltsicht einer Person geleitet wird (Corbetta and Shulman, 2002). Aktueller sensorischer Input wird dabei auf der Grundlage bereits vorhandenen Wissens verarbeitet. Im Falle einer Reizüberflutung oder widersprüchlicher Reizinformation wird bevorzugt auf bereits vorhandenes Wissen zurückgegriffen, um neue Informationen und Ereignisse zu bewerten. In der Wahrnehmungstheorie spiegeln sich diese Überlegungen in der Unterscheidung von zwei wahrnehmungsrelevanten Prozessen. Die Aufnahme sensorischer Information durch Rezeptoren und deren Weiterleitung nach „oben“ zur Filterung und Analyse wird „*Bottom-up*“ - Prozess genannt. Der zweite Prozess, „*Top-down*“ -Prozess genannt, wirkt sich durch Erfahrung, Erwartung und den kulturellen Hintergrund einer Person nach „unten“ aus, und bestimmt so in Interaktion mit dem ersten die Empfindung, Wahrnehmung und Klassifikation von Umweltinformationen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, dass selektive Aufmerksamkeit eine Vielzahl von Funktionen umfaßt, die eng mit allen anderen Systemen des kognitiven Apparats zusammenwirken und in Interaktion mit emotionalen und motivationalen Prozessen sowie selektiver kognitiver Informationsaufnahme steht.

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) trägt einerseits der Auffassung von Gronwall Rechnung, nach der Aufmerksamkeit mittels einfacher Reaktionen auf einfache Reize zu messen sei (Gronwall, 1987b). Auf der anderen Seite kommt sie dem „Mehrkomponentenmodell“ der Aufmerksamkeit nach, indem sie, mittels verschiedener Untertests, einzelne Aufmerksamkeitsleistungen, wie *Alertness* (Wachsamkeit), *Divided Attention* (geteilte Aufmerksamkeit) und die Unterdrückung / Inhibition inadäquater Reaktionen (*Go/NoGo*) mißt.

## 2.3 Das Endophänotypkonzept

Der Begriff *Vulnerabilitätsmarker* fasste in der Vergangenheit eine Vielzahl von Faktoren zusammen, die bei Patienten mit einer Schizophrenie parallel zur Erkrankung gehäuft auftraten, ohne dabei fester Bestandteil der kategorisierten Symptomatik zu sein. Solche eher unspezifischen Faktoren konnten zum Beispiel Merkmale wie das Bestehen einer Substanzabhängigkeit, soziale Isolation oder die Bildungsleistung sein. Ein *Vulnerabilitätsmarker* für genetische Fragestellungen als ein distinkt messbares, überdauerndes klinisches Merkmal, das in direktem prädiktivem Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der Schizophrenie steht, muss jedoch bestimmte, klar definierte Kriterien erfüllen. Unter einem so genannten *stabilen Marker* (Nuechterlein, 87 A.D.), *A-Marker* (Zubin et al., 1985b) oder auch *Trait-Marker* können vier Kriterien zusammengefasst werden (Sarfati and Hardy-Bayle, 2002c):

- Spezifität, d.h. der Marker muss eine andere Häufigkeitsverteilung in schizophren Erkrankten aufweisen als in anderen Populationen, einschließlich anderer psychiatrisch Erkrankter
- Vererblichkeit, also hohe Korrelation mit einer genetischen Suszeptibilität für Schizophrenie, d. h. der Marker sollte bei Verwandten ersten Grades Erkrankter häufiger zu beobachten sein als in anderen Populationen
- Stabilität, also Erfassbarkeit des Markers, unabhängig vom aktuellen klinischen Status sowohl vor, als auch während und nach akuter Erkrankungsepisode
- Replizierbarkeit durch verschiedene Untersucher.

Die genannten Klassifizierungen lassen sich heute am ehesten unter dem Konzept des intermediären Phänotypen, bzw. Endophänotypen (siehe 2.3.1) (Gottesman and Gould, 2003b) zusammenfassen.

Mehrere in neuropsychologischen Testungen erfassbare Defizite wurden in der Vergangenheit als *State*- und auch als *Trait-Marker* für die Schizophrenie zur Diskussion gestellt (Bredgaard and Glenthøj, 2000). Vor allem zu nennen sind Defizite im *Continuous Performance Test (CPT)* und dessen Varianten (CPT-IP, DS-CPT), die der Erfassung von Daueraufmerksamkeit/Vigilanz sowie der Testung von Gedächtnisfunktionen, auch *working memory* (Arbeitsgedächtnis) (Volz et al., 1999b), dienen. Aber auch Defizite im *Digit Span Test (DST)*, im *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)* und im *Trail Making Test (TMT-B)*, die kognitive Funktionen wie exekutive Aufmerksamkeit, und „working memory“ erfassen, scheinen Trait-Marker-Qualitäten für die Schizophrenie zu besitzen (Saoud et al., 2000;Sarfati and Hardy-Bayle, 2002b).

### **2.3.1 Endophänotypisierungsstrategien bei Schizophrenie**

Die genetische Determination der Schizophrenie ist schon lange durch Zwillingsstudien, Kopplungsanalysen, sowie das gehäufte Auftreten schizophrenieassoziiertes Phänomene bei biologischen Angehörigen belegt (Stefan et al., 2002). Bisher ist aber trotz intensiver wissenschaftlicher Bemühungen eine eindeutige Identifizierung von Suszeptibilitätsgenen nicht in befriedigendem Ausmass gelungen. Dies legt den Schluss nahe, dass die Schizophrenie eine polygene Erkrankung ist, also mehrere Gene in unterschiedlicher Ausprägung und auf diversen Loci neben umweltbedingten Faktoren für die Entstehung der Krankheit verantwortlich sind (Harrison and Weinberger, 2005). Diese genetischen Abweichungen zu finden ist aber aufgrund ihrer Diversität gegenüber den monogen bedingten Erkrankungen stark erschwert, so dass die Erhebung stabiler, mehrfach replizierbarer Assoziationsbefunde bislang nur für wenige Kandidatengene gelang. (Maier et al., 1999;Harrison and Owen, 2003b)

Der neue Ansatz der Endophänotypisierung verspricht weitere Erkenntnisse bei der Genortsuche der Schizophrenie.. Hierbei werden einzelne - in neueren Untersuchungen meist neuropsychologische - Merkmale charakterisiert und eine Assoziation dieser Merkmale mit genetischen Veränderungen untersucht. Während bisher der klinische

Phänotyp des sehr heterogenen Krankheitstyps Schizophrenie im Brennpunkt der Aufmerksamkeit stand, werden nun mittels neuroendokriner, neuropsychologischer und neurophysiologischer Untersuchungsmethoden messbare Merkmale als Ausgangspunkt für Phänotyp-Genotyp-Untersuchungen ermittelt. Die Schizophrenie als heterogener Phänotyp, die über ein klinisches Erscheinungsbild diagnostiziert wird und in einer Vielfalt syndromaler Ausprägungen auftreten kann, ist nicht auf eine rein genetische Ursache zurückzuführen. Ein kognitiver Endophänotyp der Schizophrenie, beispielsweise eine defizitäre Aufmerksamkeitsfunktion, kann über direkte Tests quantifiziert werden und weitaus einfacher auf eine zugrundeliegende genetische Ursache, also ein Suszeptibilitätsgen, zurückverfolgt werden. Bereits etablierte Tests wie der *Continuous Performance Test* (Volz et al., 1999a), der *Digit Span Test*, der *Wisconsin Card Sorting Test* und der *Trail Making Test* (Sarfati and Hardy-Bayle, 2002a) lieferten hierbei bereits vielversprechende aussagekräftige Ergebnisse. Eine direkte Assoziation mit potentiellen Suszeptibilitätsgenen für die Erkrankung konnte beispielsweise von Weickert und Mitarbeitern für den Katechol-O-Methyl-Transferase val108/158-Genotyp als Prädiktor für Arbeitsgedächtnisleistungen schizophrener Patienten gezeigt werden, aufgrund derer die Schizophrenie heute als eine Störung neurokognitiver Funktionen angesehen werden kann (Weickert et al., 2004; Chen et al., 2004).

### **2.3.2 Merkmale eines Endophänotypen**

Das heutige Endophänotypkonzept beschreibt einen Endophänotypen, oder auch intermediären Phänotyp, als Produkt einer messbar gestörten Körperfunktion (beispielsweise Reaktionsvermögen), das mit einer bestimmten genetischen Alterationen in Zusammenhang gebracht werden kann. Von Gottesmann und Gould (Gottesman and Gould, 2003a) wurden folgende Kriterien fuer einen validen Endophänotypen definiert:

- Der Endophänotyp muss unter genetischem Einfluss stehen.
- Der Endophänotyp stellt eine mögliche neurobiologische Komponente der

Erkrankung dar, die zur Syndromatik beiträgt

- Die Gene, deren Varianten den Endophänotyp beeinflussen, sind zugleich Suszeptibilitätsgene der Erkrankung.
- Die genetische Determination des Endophänotyps ist einfacher als die der Erkrankung (möglichst wenig Gene, hohe Penetranz, möglichst wenig Umwelteinflüsse)
- Der Endophänotyp wird direkter durch die Krankheit beeinflusst als die Krankheit selbst

Für die Eignung als Endophänotyp sollte eine krankheitsbedingte Veränderung folgende Kriterien erfüllen:

- Neurobiologisch definierte Variable, möglichst einfach zu messen, Assoziation mit der Erkrankung (Häufigkeitsunterschiede zwischen Gesunden und Erkrankten).
- 
- Normabweichungen sollten schon vor Erkrankungsbeginn bestehen.
- 
- Stabilität über die Zeit, möglichst wenig Einfluss von Erkrankung oder Medikation.
- 
- Starker genetischer Einfluss, möglichst Mendel-Erbgang
- 
- Assoziation mit genetisch vermitteltem Krankheitsrisiko (d. h. Häufigkeitsunterschiede zwischen biologischen Angehörigen von Erkrankten und Kontrollen)

Neben der Suche nach krankheitsverursachenden Genen könnten Endophänotypen zukünftig eventuell auch bei der Diagnosestellung von Nutzen sein, indem falsch-positive Diagnosen durch das Fehlen des spezifischen Endophänotyps auffallen. Im Umkehrschluss könnte eine falsch-negative Diagnose bei Vorhandensein des spezifischen Endophänotyps in Frage gestellt werden.

Abou und Mitarbeitern gelang bereits die Identifikation eines solchen Gens (G72), das über die Aktivierung des N-methyl-D-aspartat-Rezeptors eine Rolle bei der Entstehung von Schizophrenie, als auch von bipolaren Störungen zu haben schien (*“...Functional analyses indicate that the G72 gene product plays a role in the activation of N-methyl-D-aspartate receptors, a molecular pathway implicated in both schizophrenia and BPAD, making it the most plausible candidate gene at this locus.”*) (Abou et al., 2006).

### **3 ZIELSETZUNG UND HYPOTHESEN**

#### **3.1 Zielsetzung**

Eine differenzierte Untersuchung der Aufmerksamkeitsfunktionen ist insbesondere im Hinblick auf die Definition der Schizophrenie als eine primär neurokognitive Störung von Interesse. Neurokognitive Defizite im Sinne definierter Endophänotypen, die mit neuropsychologischen Testverfahren belegt und repliziert werden können, sind hinsichtlich der Aufklärung genetischer Ursachen der Schizophrenie von Bedeutung.

Deshalb soll im Rahmen dieser Promotionsschrift die TAP als neuropsychologische Testuntersuchung, entweder in ihrer Gesamtheit, oder in einem ihrer Untertests, hinsichtlich Ihrer Eignung als Endophänotyp schizophrener Patienten untersucht werden.

Sowohl Alter als auch Bildungsniveau (Cerhan et al., 1998) können Auswirkungen auf die Aufmerksamkeitsleistungen haben. Diese Variablen müssen daher erfasst und ihr Einfluss auf die Ergebnisse in der TAP berücksichtigt werden. Weiterhin können sowohl die Schwere der Erkrankung als auch die Gabe einer antipsychotischen Medikation die Aufmerksamkeitsfunktionen der schizophrenen Patienten beeinträchtigen. Diese Variablen müssen ebenfalls kontrolliert und bei den Berechnungen in die Modelle aufgenommen werden. Sollten sich tatsächlich Unterschiede im Sinne eines Endophänotypen bezüglich einzelner Aufmerksamkeitsfunktionen feststellen lassen, so sollten diese weitgehend unabhängig von aktuellem Krankheitsstatus und aktueller medikamentöser Behandlung sein. Daher ist es das primäre Ziel der Untersuchung, die Leistungen in der TAP im Verlauf auf Ihre Stabilität hin zu untersuchen.

Von besonderem Interesse ist schließlich die Frage, ob zwischen gesunden Probanden und schizophrenen Patienten signifikante Unterschiede bezüglich einzelner Aufmerksamkeitsleistungen bestehen. Die Ergebnisse anderer Untersucher könnten hierdurch repliziert werden. Die mehrfache Replizierung defizitärer Leistungen schizophrener Patienten in der TAP könnte eine ähnlich charakteristische Relevanz des Tests zur Erfassung eines neuropsychologischen Endophänotypen belegen, wie es z. B.

für den CPT-IP gezeigt wurde (Cornblatt and Malhotra, 2001a).

## 3.2 Hypothesen

### 3.2.1 Hypothese 1

Schizophrene Patienten zeigen in allen Unterdomänen der TAP (phasische *Alertness*, geteilte Aufmerksamkeit (*Divided Attention*), und bezüglich der Fähigkeit zur Unterdrückung einer nicht adäquaten Reaktion (*Go/NoGo*)) defizitäre Leistungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die signifikantesten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen werden in den Medianen der Reaktionszeiten erwartet. Darüberhinaus ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Fehlreaktionen, Antizipationen, und Auslassungen ebenfalls erhöht sein wird.

- $H_0$ = Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Abschneiden schizophren Erkrankter und deren gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich Anzahl der Fehlreaktionen, Antizipationen, Auslassungen sowie in den Medianen der Reaktionszeiten in allen Unterdomänen der TAP.
- $H_1$ =Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant in Unterdomänen der TAP hinsichtlich Anzahl der Fehlreaktionen, Antizipationen, Auslassungen sowie in den Medianen der Reaktionszeiten.

### 3.2.2 Hypothese 2

Die erfassten Defizite sind über einen Untersuchungszeitraum von mindestens drei Monaten stabil und lassen sich sowohl in Ersterkrankten, als auch in chronisch Erkrankten als stabiler Trait im Sinne eines Endophänotypen nachweisen.

- $H_0$ = Die Leistungen der jeweiligen Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Testzeitpunkt 1 und Testzeitpunkt 2.
- $H_1$ = Innerhalb beider Gruppen besteht mindestens ein signifikanter Unterschied zwischen den Leistungen zum Testzeitpunkt 1 im Vergleich zum Testzeitpunkt 2.

## 4 METHODE

### 4.1 Probanden und Patienten

#### 4.1.1. Gesunde Probanden

45 gesunde Kontrollpersonen (*Healthy Controls, HC*) wurden vor der Teilnahme an der Studie von klinisch erfahrenen Psychiatern unter Zuhilfenahme des M.I.N.I. (Mini internationales Neuropsychiatrisches Interview) (Sheehan et al., 1998) auf ihre Eignung zur Studienteilnahme untersucht.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Untersuchung stellten eine psychiatrische Achse-I oder Achse-II-Störung, sowie manifeste neurologische Erkrankungen dar. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung für die Teilnahme.

Einschlusskriterien für gesunde Probanden:

- Ausreichende Beherrschung der deutschen Sprache
- Bearbeitungsfähigkeit der neuropsychologischen Testung
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren

Ausschlusskriterien für gesunde Probanden:

- Klinisch relevante psychiatrische Erkrankung
- Epilepsie
- Substanzmissbrauch
- Zentralnervöse Medikation
- Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma
- Intelligenzminderung

#### 4.1.2. Patienten

45 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie (SZP) nach *International Classification of Diseases 10, DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual)*, wurden mit den gesunden Probanden (HC) nach Alter (Varianz plus/minus ein Jahr) und Bildungsniveau (Allgemeine Hochschulreife ja/nein) und Geschlecht gematched.

Einschlusskriterien:

- Diagnose einer Schizophrenie (ICD 10, DSM-IV)
- Ausreichende klinische Stabilität seit ca. zwei Monaten
- Bearbeitungsfähigkeit für neuropsychologische Testung
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren

Ausschlusskriterien:

- Komorbide Abhängigkeitsstörung
- Komorbide Intelligenzminderung
- Nicht ausreichende psychiatrische Stabilisierung
- Epilepsie
- Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma

Die Diagnose der Schizophrenie wurde von in psychiatrischer Diagnosestellung erfahrenen Ärzten nach den operationalisierten Kriterien des DSM-IV (Saß et al., 1998) gestellt. Bei diesen Patienten bestand weder eine zusätzliche diagnostizierbare Störung auf Achse-I oder -II, noch eine neurologische Erkrankung. Alle Patienten waren zu den Untersuchungszeitpunkten psychopathologisch stabilisiert. Die klinische Stabilisierung wurde mit Hilfe des *Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)* (Kay et al., 1987), sowie der *Clinical Global Impressions Scale (CGI)* (Guy W, 1976) erfasst. Alle Patienten erhielten eine Medikation mit atypischen Antipsychotika, welche in

Chlorpromazinäquivalenten dokumentiert wurde, und waren frei von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen. Um bei der Klärung der Fragestellung auf ein möglichst breites Patientenspektrum zurückgreifen zu können, wurden sowohl stationäre, als auch tagesklinisch und ambulant behandelte Patienten rekrutiert. Vor der schriftlichen Einwilligung in die Teilnahme wurden alle Teilnehmer, ausführlich über den Sinn der Untersuchung und die Testbedingungen aufgeklärt. Weiterhin wurden zwei Blutproben für die Genotypisierung der Teilnehmer entnommen.

Alle Teilnehmer waren normalsichtig, beziehungsweise hatten einen korrigierten Visus. Sämtliche Teilnehmer wurden vor Beginn der Untersuchung mündlich und schriftlich mit von der Ethikkommission der Charité, Campus Benjamin Franklin, anerkannten Dokumenten aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme ab. Alle Teilnehmer wurden an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin rekrutiert.

## 4.2 Neuropsychologische Testung

Die Versuche wurden unter ständiger Anwesenheit eines Versuchsleiters in einem von Störreizen isolierten Raum an zwei aufeinanderfolgenden Tagen für die Dauer von jeweils etwa einer Stunde durchgeführt. Vor Beginn der Tests wurden derzeitige Medikation, Vorerkrankungen, Händigkeit, Substanzkonsum, bisheriger Verlauf der Schizophrenie sowie die Familien- und Sozialanamnese dokumentiert.

Zu Beginn der kognitiven Testbatterie standen ein Leistungsprüfsystem (LPS - Untertest 3) zur Einstufung der fluiden Intelligenz, die Basisprozesse der Informationsverarbeitung abbildet (Horn, 1962), sowie der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT) (Lehrl, 2005) zur Abschätzung der kristallinen, faktisch-prozeduralen Intelligenz. Beide wurden als *“paper and pencil-test”* auf dem Papier durchgeführt.

Zur durchgeführten neuropsychologischen Testbatterie gehörten neben der TAP noch weitere Testverfahren, teils langjährig klinisch erprobt, teils neu zu validierende, zur Beurteilung neurokognitiver Funktionen, die teilweise im Rahmen anderer

Veröffentlichungen und Promotionsarbeiten auf ihre Eignung als Endophänotypen hin untersucht wurden und zur Aufwandsoptimierung von Patienten und Probanden zusammen mit der TAP in zwei Sitzungen durchgeführt wurden. Diese Tests waren:

Tag 1:

- *Attention Network Test (ANT)*
- *Continuous Performance Test (CPT)*

Tag 2:

- *Trail Making-Test*
- *Digit-Symbol-Test*
- *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)*
- *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*

Der ANT erfaßt verschiedene Aufmerksamkeitsdimensionen, wie die Schaffung und Aufrechterhaltung eines wachsamem Zustandes (Alerting), die Hinwendung zu neuen Reizen (Orienting) und die Kontrolle von Gedanken und Gefühlen (executive Control). Weiterhin wurde der CPT zur Erfassung der Daueraufmerksamkeit und Gedächtnisfunktion, sowie der WCST zur Evaluierung der exekutiven Aufmerksamkeit, sowie des Arbeitsgedächtnisses durchgeführt. Die *Paper and Pencil Tests - Trail Making Test (TMT)*, *Digit Symbol Test (DST)* LPS und MWT- dienten lediglich der Beurteilung der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit und konnten bei überdurchschnittlich schlechtem oder gutem Abschneiden zum Ausschluss der Probanden aus der Studie führen. Ihre Ergebnisse wurden darüberhinaus nicht weiter ausgewertet.

Für alle ausgewählten Testverfahren, auch und gerade für den vergleichsweise neuen ANT konnten aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden, die in den Veröffentlichungen von Opgen-Rhein (Opgen-Rhein C, 2008) und Urbanek (Urbanek, 2005) beschrieben wurden.

Um die Stabilität eines potentiellen Endophänotypen im Verlauf der Erkrankung beurteilen zu können, wurden bei Patienten und Probanden alle Tests in genau derselben Weise nach einer mittleren Dauer von drei Monaten wiederholt. An diesem zweiten Verlaufstest,

nahmen 37 gesunde Probanden und 13 Patienten teil.

### 4.3 Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Das Funktionieren der Aufmerksamkeit ist Grundvoraussetzung für die allgemeine Leistungsfähigkeit des kognitiven Systems. Eine Vigilanzminderung, erhöhte Ermüdbarkeit, herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit oder erhöhte Ablenkbarkeit kann jede Art von intellektueller oder praktischer Tätigkeit einschränken oder sogar unmöglich machen. Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit und Konzentration finden sich klassischerweise nach traumatischen Hirnschädigungen, degenerativen- und neoplastischen Erkrankungen des ZNS sowie auch bei psychiatrischen Erkrankungen, wie der Schizophrenie.

Wie schon beschrieben, läßt sich Aufmerksamkeit nicht als einzelstehende numerische Größe darstellen. Durch ihre Vielzahl von Teil- und Unterfunktionen wird Aufmerksamkeit als Gesamtfunktion schwer erfassbar.

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung ist ein Ansatz zur Differenzierung der einzelnen Komponenten der Aufmerksamkeit. Aufgrund der meist multiplen Beeinträchtigungen einzelner Aufmerksamkeitsleistungen bei neurologisch oder psychiatrisch Erkrankten, werden an die Testverfahren hohe Anforderungen gestellt. Dies schlägt sich besonders in der Wahl von verschiedenen Untertests mit geringer Komplexität nieder, durch welche einerseits umschriebene Teilfunktionen geprüft, und andererseits die Beeinträchtigung der Testleistung durch sensorische bzw. motorische Ausfälle, Gedächtnisstörungen, Sprachstörungen oder andere Defizite so weit wie möglich ausgeschlossen werden.

Gronwall und Mitarbeiter stellten fest, dass die Ergebnisse komplexer Anforderungen an das Aufmerksamkeitsvermögen von Schädel-Hirn-traumatisierten wenig verlässliche Resultate lieferten, und regten an, die Aufmerksamkeit mittels reduzierter Komplexität der Aufgaben, zugunsten einer höheren Verlässlichkeit der Resultate zu beurteilen. (*“Because results from complex tasks have done little to add to our understanding of the effect of head injury on attention, it seems time to change direction to examine simpler processes*

*and simpler responses.*“),(Gronwall, 1987a).

In der TAP sind deswegen einfache Reaktionsparadigmen gewählt, auf die selektiv und auf gut diskriminierbare, sprachfreie Reize durch einen einfachen Tastendruck zu reagieren ist. Vor allem die benötigte Reaktionszeit und die Anzahl der Fehlreaktionen sind hierbei Kriterien der Leistungsfähigkeit. Im Einzelnen umfasst die Testbatterie zwölf Untertests. In der Praxis werden aber aufgrund des damit verbundenen hohen Zeitaufwands selten alle zwölf Untertests durchgeführt. Für die Einschätzung der Aufmerksamkeitsleistungen von schizophrenen Patienten in der vorliegenden Untersuchung wurden, den bisherigen Befunden entsprechend (Aloia et al., 1996a; Cadenhead and Braff, 2002c; Nestor et al., 1998; Sobizack et al., 1999j), die Untertests *Alertness* (Daueraufmerksamkeit/Wachsamkeit), *Divided Attention* (geteilte Aufmerksamkeit) und *Go/Nogo* (Unterdrückung eines inadäquaten Reizes) gewählt.

Innerhalb der Untertests wurde noch einmal zwischen Auslassungen, Fehlreaktionen, und Antizipationen differenziert und die Reaktionszeiten auf die Schlüsselreize bestimmt.

#### **4.3.1.Alertness**

Bei diesem Testverfahren soll die *phasische Aufmerksamkeit* ermittelt werden. Unter phasischer Aufmerksamkeit (*Alertness*) wird dabei die Fähigkeit verstanden, in Erwartung eines Reizes, das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern und aufrechtzuerhalten. Der Nachweis der *Alertness* erfolgt über die Reaktionsbeschleunigung auf einen Reiz, der zuvor durch ein Warnsignal angekündigt wurde. Dieser Reiz war das Erscheinen eines Kreuzes auf dem Monitor, auf das die Patienten im ersten Durchgang so schnell wie möglich durch Tastendruck reagieren sollten (s. Abb. 1). Im zweiten und dritten Durchgang wurde das Erscheinen des Kreuzes durch ein akustisches Warnsignal angekündigt. Der vierte Durchgang war wiederum identisch mit dem ersten. Frühere Untersuchungen zeigten, dass bei manchen Patienten die *Alertness*-reaktion ausbleibt, bzw. der Warnreiz die Reaktion nicht beschleunigt, sondern eher inhibiert (Ebner et al., 1987; Fimm B, 1988). Gemessen wurde also in Durchgang eins und vier die *tonische*

*Alertness*, zur Bestimmung der allgemeinen Reaktionsfähigkeit, und in Durchgang zwei und drei die *phasische Alertness*, also die Reaktion auf einen zuvor angekündigten Reiz. Hierbei waren als Variablen von Interesse:

- Median der RZ
- Valide Reaktionen
- Antizipationen
- Auslassungen
- *Lapses of Attention*\*

\* "*Lapses of Attention*" kennzeichnen den Verlauf der Reaktionszeiten (RZ), also beispielsweise eine deutliche Zunahme der RZ bei einem Unvermögen, ein anfängliches Aufmerksamkeitsniveau aufrecht zu erhalten.

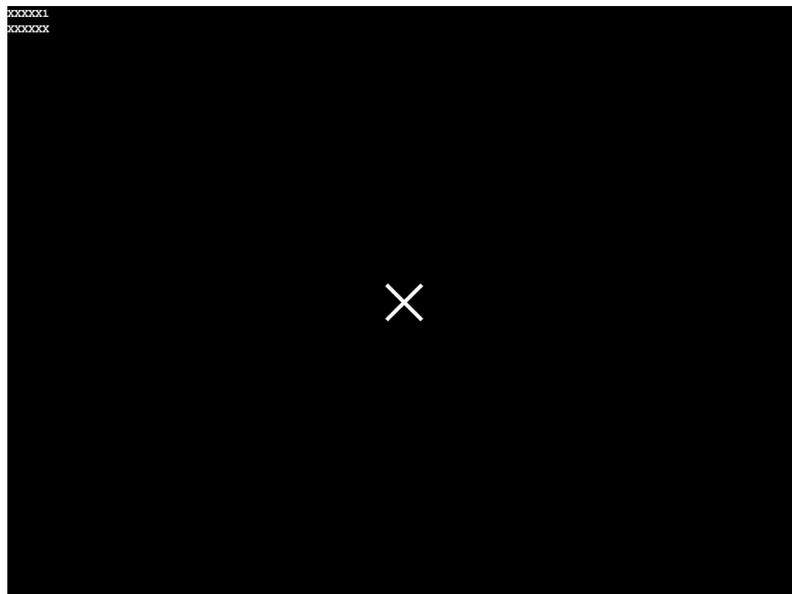


Abb. 1: Screenshot Alertness Erscheinen des Kreuzes auf dem Monitor als kritischer Reiz des Untertests Alertness

Diese wurden für jeden der vier Untertestabschnitte einzeln, als auch insgesamt für den kompletten Abschnitt *Alertness* erfasst.

### 4.3.2 Geteilte Aufmerksamkeitsleistungen

Bezüglich der bei schizophrenen Patienten defizitären Aufmerksamkeitsleistungen wurde immer wieder die eingeschränkte Fähigkeit, mehrere Dinge gleichzeitig zu tun oder zu verfolgen hingewiesen. Schon der Psychiater Jaspers stellte die Schwierigkeiten schizophrener Patienten bei der Integration zweier verschiedener, gleichzeitig erfolgender Reize dar (Jaspers, 1913). Situationen, in denen geteilte Aufmerksamkeit (*divided attention*) gefordert wird, sind jedoch im menschlichen Alltag eher Regel denn Ausnahme. Die Leistungseinschränkung in der geteilten Aufmerksamkeit gewinnt für die Patienten noch zusätzliche Bedeutung, indem bisher automatisiert durchgeführte Tätigkeiten, wie z. B. Autofahren, entweder nur noch unter bewußter Aufbietung allen Aufmerksamkeitsvermögens, oder überhaupt nicht mehr erbracht werden können. Geprüft wurde die geteilte Aufmerksamkeit mittels sogenannter *dual-task* Aufgaben. Dabei mussten gleichzeitig zwei Reizdarbietungen beachtet werden. In der TAP sind das einerseits eine visuelle Aufgabe (das Erkennen eines Quadrates, das von mehreren auf dem Monitor erscheinenden Kreuzen gebildet wird) und andererseits eine akustische Aufgabe (das Erkennen einer Unregelmäßigkeit in der alternierenden Folge eines hohen und eines tiefen Tones). Hierbei waren folgende Variablen von Interesse:

- Median der RZ
- Valide Reaktionen
- Antizipationen
- Fehlreaktionen
- Auslassungen
- *Lapses of Attention*

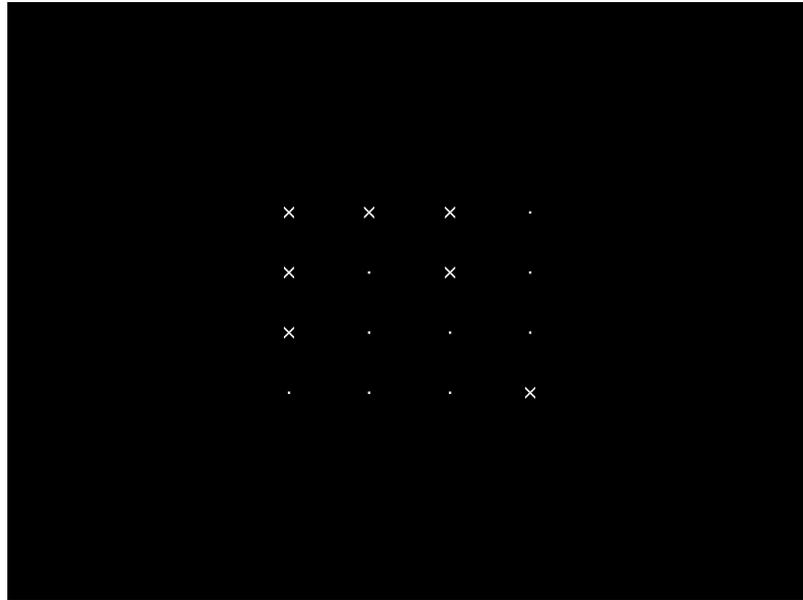


Abb. 2: Screenshot Divided Attention I  
Erscheinen von zufällig angeordneten Kreuzen auf dem Monitor als unkritischer optischer Reiz des Untertests Divided Attention

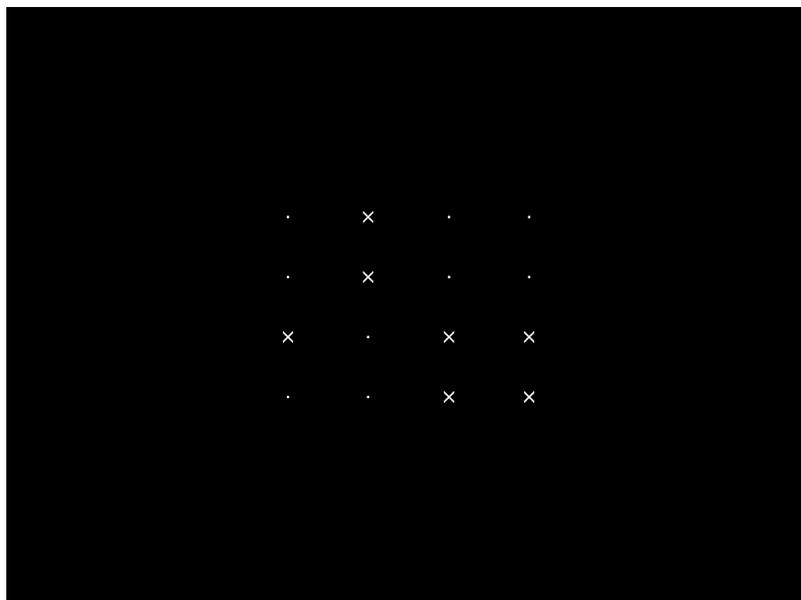


Abb. 3: Screenshot Divided Attention II  
Erscheinen von vier im Quadrat angeordneten Kreuzen auf dem Monitor als kritischer optischer Reiz des Untertests *Divided Attention*

### 4.3.3 Go/NoGo

Mit diesem Untertest lässt sich die spezifische Fähigkeit zur Unterdrückung einer nicht adäquaten Reaktion, also ein Teilbereich der exekutiven Aufmerksamkeit, beurteilen. Gleichzeitig wird die Reaktionszeit unter Reizselektionsbedingungen bestimmt. Dazu wurden dem Probanden fünf Quadrate mit unterschiedlichem, aber teilweise ähnlichem, Füllmuster gezeigt. Auf das Erscheinen zweier zuvor bestimmter Quadrate sollte mittels Tastendruck reagiert werden, während auf das Erscheinen der drei anderen Quadrate kein Tastendruck erfolgen sollte. Daraufhin wurden die Quadrate in einer zufälligen Reihenfolge nacheinander gezeigt. Dabei wurde unter anderem dokumentiert, ob die Probanden die richtigen Quadrate wiedererkennen, und, wie lange sie brauchen, um auf den kritischen Reiz per Tastendruck zu reagieren. Die relevanten Variablen waren hier:

- Median der RZ
- Valide Reaktionen
- Fehlreaktionen
- Auslassungen
- *Lapses of Attention*

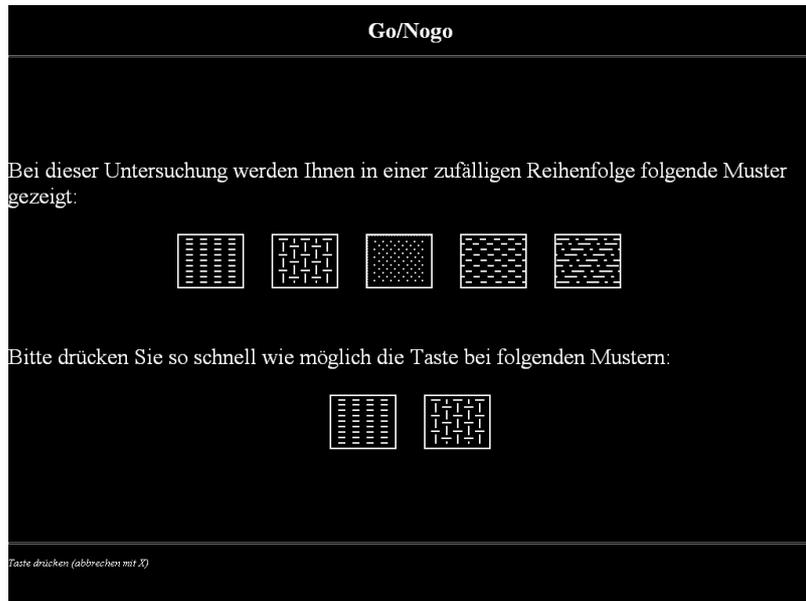


Abb. 4: Screenshot *Go/NoGo*  
Zwei kritische und drei unkritische Reize werden im Untertest *Go/NoGo* präsentiert

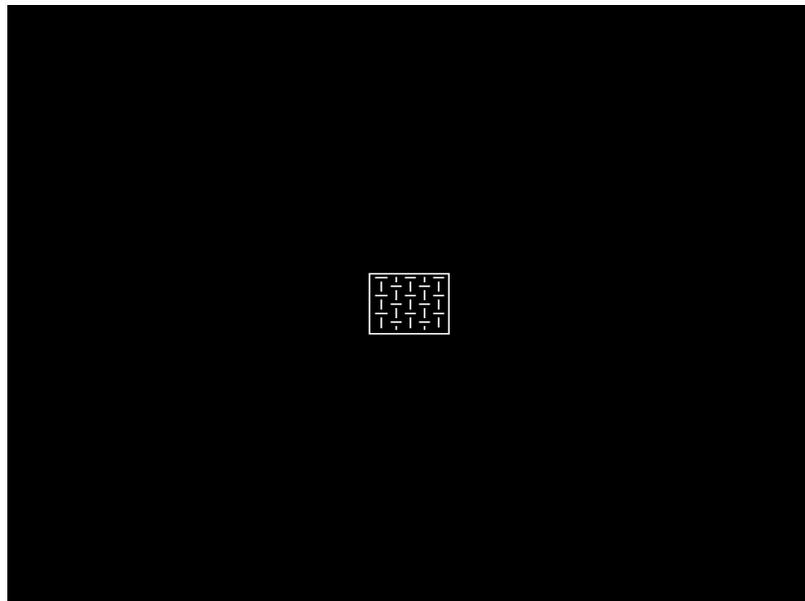


Abb. 5: Screenshot *Go/NoGo II*  
Erscheinen eines kritischen Reizes aus dem Untertest *Go/NoGo*

## 4.4 Testsystem

### 4.4.1 Eingesetzte Hardware

Verwendet wurde ein IBM-kompatibler PC mit Intel Pentium-I-Prozessor und einer Taktfrequenz von 120 MHz. Daran angeschlossen waren ein 17" Kathodenstrahl-Röhrenmonitor, der mit einer Bildwiederholfrequenz von 60 Hz betrieben wurde, sowie eine PS/2-Tastatur.

### 4.4.2 Eingesetzte Software

Als Betriebssystem kam MS-DOS 5 Microsoft *Disk Operation System* (Version 6.22, Microsoft Deutschland GmbH, Konrad-Zuse-Straße 1, 85716 Unterschleißheim) zur Anwendung. Unter der ERTS-Programmumgebung (ERTS = *Experimental Run-Time System* (Version 3.37c, BeriSoft Cooperation, Wildenbruchstr. 49, 60431 Frankfurt, Deutschland) lief die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).

Da die Software unter dem Betriebssystem MS-DOS lief, war grundsätzlich eine sehr akkurate Zeiterfassung möglich. Im Gegensatz zu Multitasking-Betriebssystemen wie MS-Windows, Linux oder Mac OS konkurrieren unter MS-DOS keine gleichzeitig laufenden Programme wie zum Beispiel Systemdienste oder Antiviren-Scanner um die Prozessorleistung. Die Antwort über die Tastatur des Computers erzeugt unter MS-DOS einen *Interrupt*, d. h., der Prozessor verarbeitet das Ereignis unmittelbar. Dennoch entstehen durch die Mechanik der Tasten und die Signalübertragung zum Prozessor unvermeidbar minimale zeitliche Verzögerungen. Diese belaufen sich im Durchschnitt auf 18,5 ms ( $\sigma = 2,2$  ms), (Beringer, 2000).

## 4.5 Statistische Auswertung

Die computergestützte Datenanalyse wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS

(*Statistical Package for Social Sciences*, Version 13.0) durchgeführt. Unterschiede demografischer Daten zwischen den Gruppen wie Alter, Geschlechtsverteilung, Bildungsjahre, Hochschulzugangsberechtigung wurden für nominale Variablen mit Hilfe des Pearson  $\chi^2$  Tests, und für intervallskalierte Variablen mit einem T-Test berechnet.

Zur Erfassung von Unterschieden der Leistung zwischen den beiden untersuchten Gruppen (HC vs. SZP) wurde aus den gewonnenen Daten eine multivariate Varianzanalyse (*between-subject-MANOVA*) für die Ergebnisse des Testzeitpunktes 1 durchgeführt. Als unabhängige Variable wurde der Krankheitsstatus gewählt, abhängige Variablen waren die ermittelten Ergebnisse der drei Teilleistungsbereiche der TAP. Weiterhin wurde der Einfluss des MWT-IQ (Mehrfachwahl Wortschatztest) als intervallskalierte Kovariate, sowie der Einfluss des Geschlechts und des Vorhandenseins einer Hochschulzugangsberechtigung als nominalskalierte Kofaktoren untersucht.

In einem zweiten Analyseschritt wurden mittels einer multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholung die Ergebnisse des 1. mit denen des 2. Tests verglichen, um die Stabilität der Ergebnisse über die Zeit als Kriterium eines Endophänotypen zu beurteilen. Die erfassten Reaktionszeiten und Fehlreaktionen wurden sowohl zum ersten Testzeitpunkt als auch zum zweiten Testzeitpunkt als abhängige Variable gemessen. Die Kovariaten und –faktoren wurden aus der ersten Berechnung übernommen. Schließlich wurde mit Hilfe einer multivariaten Varianzanalyse der Einfluss der antipsychotischen Medikation, gemessen in Chlorpromazinäquivalenten (Woods, 2003), auf die Ergebnisse des Testzeitpunkts 1 untersucht.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < .05$  festgelegt. Nicht signifikante Effekte und Wechselwirkungen ( $p > .10$ ) werden im Text des Ergebnisteils nicht aufgeführt. Bezeichnungen wie tendenziell oder *Trend* beziehen sich auf Signifikanzen, deren Wert  $p = .05 - .10$  entspricht.

## 5 ERGEBNISSE

Die Untersuchungsgruppen unterschieden sich zum Testzeitpunkt 1, hinsichtlich demographischer Daten wie Ausbildungsstand, Alter, oder Geschlechtsverteilung wie erwartet nicht signifikant voneinander (**Tabelle 1**). Auch die mittlere Dauer in Monaten bis zur Messwiederholung zum Testzeitpunkt 2 unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (HC 3,0 Monate, SD=0.00, SZP 3,08 Monate, SD=.277,  $p=.34$ ). Die prämorbid intellektuelle Kapazität der Patienten lag im Mittelwert niedriger als die der gesunden Probanden (**Tabelle 2**).

Auch zum Testzeitpunkt 2 unterschieden sich die beiden Untersuchungsgruppen bezüglich demographischen Daten nicht signifikant voneinander, obwohl die Teilnehmer einander nun nicht mehr nach Geschlecht, Alter und Hochschulzugangsberechtigung zugeordnet werden konnten. Nur 13 der an einer Schizophrenie erkrankten Teilnehmer konnten für die Wiederholungsmessung gewonnen werden. Von diesen waren 23,1% weiblich im Vergleich zu 24.3 % bei den gesunden Probanden ( $p=.928$ ), 61,5% hatten ein Abitur oder ein vergleichbares Schulabgangszeugnis im Vergleich zu 75 % bei den gesunden Probanden ( $p=.333$ ) (**Tabelle 3**). Auch bezüglich des mittleren Alters zum Testzeitpunkt (HC 32.8 Jahre, SZP 29.9 Jahre,  $p=.499$ ) und der intellektuellen Kapazität anhand des MWT-B (HC 29.5, SZP 27.7,  $p=.262$ ) unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander.

Tab.1: Demographische Daten der gesunden Probanden (HC)- und schizophrenen Patienten- (SZP) zum Testzeitpunkt 1

	HC	SZP
<b>N</b>	45	45
Weiblich / männlich	13/32	13/32*
Abitur ja / nein	21/24	21/24*
Links- /rechtshändig / ambidexter	6/35/4	3/41/1

- \* Pearson Chi-Square Test ohne signifikante Unterschiede ( $p=.529$ , und  $p=.584$ )

Tab. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen (*SD*) klinisch-demographischer Daten der gesunden Probanden (HC) und Patienten (SZP) zum Testzeitpunkt 1

	HC		SZP	
	Mittelwert	<i>SD</i>	Mittelwert	<i>SD</i>
Alter	34,0	± 8,9	33,8	±9,0
IQ (MWT-B)	112,6	±16,0	103,6*	±14,2
Anzahl Episoden	-	-	3,0	±2,4
Erkrankungsdauer (Monate)	-	-	66,2	±62,6
Gesamtdauer der Episoden (Monate)	-	-	17,2	±37,1
PANSS +	-	-	13,9	±4,6
PANSS -	-	-	18,1	±5,2
CGI 1	-	-	4,7	±0,75
CGI 2	-	-	2,5	±0,8
CGI 3.1	-	-	2,0	±0,7
CGI 3.2	-	-	1,6	±0,6

**Abkürzungen:** MWT-B= Mehrfachwortschatztest, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale

\* T-Test = signifikant unterschiedlich (p=.011, F=.248, df=88)

Tab. 3: Demographische Daten der gesunden Probanden (HC)- und Patienten- (SZP)zum Testzeitpunkt 2

	HC	SZP
<b>N</b>	37	13
Weiblich / männlich	9/28	3/10*
Abitur ja / nein	17/20	5/8*
Links- /rechtshändig /ambidexter	3/33/1	1/12/0

**Anm.:** \* Pearson Chi-Square Test ohne signifikante Unterschiede (p= .928, und p=.333)

Tab. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) klinisch-demographischer Daten der gesunden Probanden (HC) und Patienten (SZP) zum Testzeitpunkt 2

	HC		SZP	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Alter	33,0	±8,4	30,0	±7,6
IQ (MWT-B)	112,8*	±16,8	103,9*	±16,8
Anzahl Episoden	-	-	3,0	±1,7
Erkrankungsdauer [Monate]	-	-	53,8	±42,0
Gesamtdauer der Episoden [Monate]	-	-	10,0	±5,7
PANSS +	-	-	13,7	±3,8
PANSS -	-	-	19,0	±5,1
CGI 1	-	-	5,0	±0,7
CGI 2	-	-	2,5	±0,9
CGI 3.1	-	-	2,3	±0,6
CGI 3.2	-	-	1,8	±0,5

\* T-Test ohne signifikante Unterschiede (F=.033, df=48, p=.262)

## 5.1 Einfluss des Erkrankungsstatus

In einer ersten statistischen Analyse wurde untersucht, ob zum Testzeitpunkt 1 signifikante Leistungsunterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen bestanden. Weiterhin sollte mittels eines Vergleichs der Ergebnisse zum Testzeitpunkt 1 mit denen des Testzeitpunkt 2 im Verlauf untersucht werden, ob signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen auch zum Testzeitpunkt 2 reproduzierbar waren, also über die Zeit konstant blieben.

### 5.1.1 Testzeitpunkt 1

Die Ergebnisse zum Testzeitpunkt 1 für beide Untersuchungsgruppen sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Tab. 5: Multivariate Varianzanalyse. Mediane und Standardabweichungen (SD) zum Testzeitpunkt 1.

		HC	SZP	p
		Median (SD)	Median (SD)	
Median der RZ	Alertness*	242,4 (±53,3)	289,5 (±106,4)	<b>&lt;0,01</b>
	Divided Attention	661,0 (±77,2)	729,5 (±111,0)	<b>&lt;0,01</b>
	Go / NoGo	522,0 (±70,0)	590,0 (±115,0)	<b>&lt;0,01</b>
Valide Reaktionen	Alertness	77,6 (±1,0)	77,9 (±1,1)	n. s.
	Divided Attention	29,1 (±2,6)	26,0 (±6,4)	<b>&lt;0,01</b>
	Go / NoGo	22,8 (±2,3)	21,7 (±3,9)	n. s.
Antizipationen	Alertness	0,2 (±0,6)	0,4 (±0,9)	n. s.
	Divided Attention	0,1 (±0,3)	0,0 (±0,1)	<b>0,058*</b>
	Go / NoGo	-	-	-
Fehlreaktionen	Alertness	-	-	-
	Divided Attention	2,6 (±4,3)	3,2 (±9,0)	n. s.
	Go / NoGo	1,2 (±3,3)	1,7 (±3,4)	n. s.
Auslassungen	Alertness	0,2 (±0,5)	0,5 (±1,6)	n. s.
	Divided Attention	1,8 (±1,7)	4,2 (±5,3)	<b>&lt;0,01</b>
	Go / NoGo	0,8 (±2,3)	1,7 (±4,0)	n. s.
Lapses of Attention	Alertness	2,4 (±1,1)	2,2 (±1,1)	n. s.
	Divided Attention	1,0 (±0,7)	0,8 (±0,7)	n. s.
	Go / NoGo	0,4 (±0,5)	0,6 (±0,6)	n. s.

**Abkürzungen:** RZ=Reaktionszeit; HC= gesunde Kontrollpersonen, SZP= schizophrene Patienten, n.s.= nicht signifikant. \*=Trend. Der Untertest Alertness unterschied zwischen phasischer- (Reaktion auf optischen Reiz) und tonischer (Reaktion auf optischen Reiz, angekündigt durch akustisches Signal) Alertness. Das akustische Signal beeinflusste keines der gemessenen Ergebnisse signifikant. Statistisch signifikante Unterschiede sind bold gedruckt.

Gezeigt werden konnte ein Einfluss des Erkrankungsstatus mit einem signifikant schlechteren Abschneiden der schizophren Erkrankten im Vergleich zu den gesunden

Kontrollpersonen im Teilleistungsbereich *Alertness*, in welchem der Median der Reaktionszeiten der Patienten deutlich über dem der gesunden Probanden lag.

Ein divergierendes Abschneiden in den Bereichen phasische und tonische *Alertness* konnte nicht gezeigt werden.

Im Teilleistungsbereich *Divided Attention* unterschieden sich die beiden Gruppen im Median der Reaktionszeiten, in der Anzahl Valider Reaktionen, Antizipationen ( $p=.058$ ), und in der Anzahl der Gesamttest – Auslassungen.

Im Untertest *Go/Nogo* zeigte sich – wie in den anderen Untertests - ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Reaktionszeiten, mit deutlich erhöhten RZ bei schizophrenen Patienten.

Die Patienten unterschieden sich also zusammenfassend in allen drei Untertests hinsichtlich der medianen Reaktionszeiten von den gesunden Probanden. Darüber hinausgehende, spezifische defizitäre Leistungen der Patienten konnten nur im Untertest *Divided Attention* beobachtet werden.

### **5.1.2 Testzeitpunkt 2**

Die Leistungen der Teilnehmer des gesamten Kollektivs zeigten bei der Wiederholung der Tests zum Testzeitpunkt 2 in keinem Untertest Unterschiede im Vergleich zum Testzeitpunkt 1. Eine Ausnahme bildet der Teilleistungsbereich der *Lapses of Attention* des Untertests *Divided Attention*. Hier veränderte sich das Abschneiden des Gesamtkollektivs statistisch signifikant (**Tabelle 6**) im Sinne einer deutlichen Leistungsverbesserung.

Tab. 6: Ergebnisse der Multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholung zum Vergleich der Leistungen zum Testzeitpunkt 1 und 2 in unterschiedlichen Teilleistungsbereichen.

	<b>Median der RZ</b>	<b>Valide Reaktionen</b>	<b>Anti- zipationen</b>	<b>Fehl- reaktionen</b>	<b>Aus- lassungen</b>	<b>Lapses of Attention</b>
Alertness	0.694	0.697	0.707	-	0.077	0.756
Divided Attention	0.694	0.704	0.854	0.414	0.854	<b>0.020</b>
Go/NoGo	0.749	0.788	-	0.766	0.875	0.528

**Abkürzungen:** RZ=Reaktionszeit. Statistisch signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt.

## 5.2 Einfluss der Medikation

Die antipsychotische Medikation, die die Patienten zum Testzeitpunkt 1 erhielten, wurde in Chlorpromazinäquivalente umgerechnet. Eine multivariate Analyse zeigte, dass weder die Substanzklasse noch die Dosierung der Antipsychotika die Ergebnisse der Tests signifikant beeinflussten. Die Medikation blieb im Verlauf der Untersuchungen unverändert.

Tab. 7: Ergebnisse der Multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) zur Ermittlung des Einflusses der Medikation auf die Testergebnisse zum Zeitpunkt 1 (Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ ).

<b>p</b>	<b>Median der RZ</b>	<b>Valide Reaktionen</b>	<b>Anti- zipationen</b>	<b>Fehl- reaktionen</b>	<b>Aus- lassungen</b>	<b>Lapses of Attention</b>
Alertness	0,57	0,69	0,53	-	0,77	0,85
Divided Attention	0,12	0,56	0,72	0,87	0,72	0,54
Go/NoGo	0,34	0,43	-	0,12	0,39	0,53

### 5.3 Lerneffekte

Die Abbildungen 6 und 7 veranschaulichen das Abschneiden der Testteilnehmer zu beiden Testzeitpunkten. Während die Anzahl der validen Reaktionen im Untertest *Divided Attention* bei den gesunden Probanden zum zweiten Testzeitpunkt gestiegen war, war sie bei den Schizophrenen gleichgeblieben (**Abb. 6**).

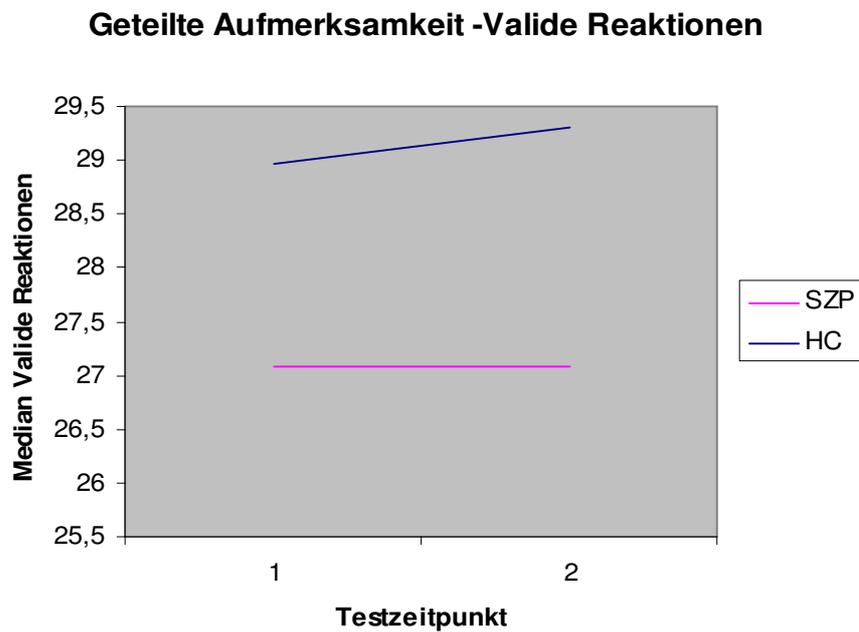


Abb. 6: Valide Reaktionen im Untertest *Divided Attention* zu Testzeitpunkt 1 und 2

Im Untertest *Divided Attention* war eine Verbesserung seitens der gesunden Probanden ebenfalls im Sinne einer Abnahme der Auslassungen festzustellen. Bei den schizophren erkrankten Teilnehmern hatte die Anzahl der Auslassungen zum zweiten Testzeitpunkt sogar noch zugenommen (**Abb. 7**). Beide Ergebnisse dokumentieren das Ausbleiben eines Lerneffekts bei den Schizophrenen, der bei den gesunden Kontrollpersonen erwartungsgemäß auftrat.

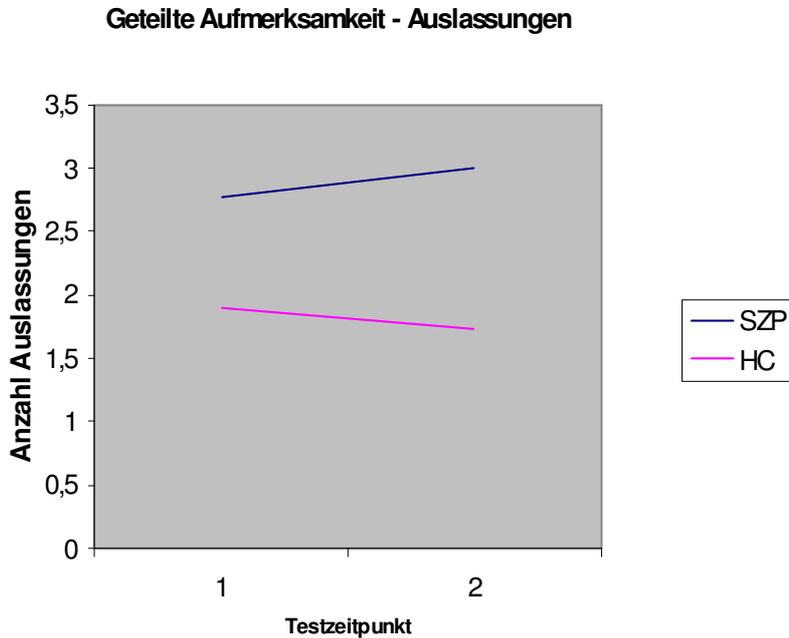


Abb. 7: Auslassungen im Untertest *Divided Attention* zu Testzeitpunkt 1 und 2

## 5.4 Geschlechtsunterschiede

Neben dem Einfluß des Krankheitstatus wurde für den Testzeitpunkt 1 auch untersucht, ob das Geschlecht der Teilnehmer einen Einfluss auf die Testergebnisse hatte. Hierbei ergaben sich Unterschiede der Reaktionszeiten in allen drei Teilleistungsbereichen, mit deutlich höheren medianen Reaktionszeiten bei den weiblichen Teilnehmern beider Kollektive. Darüberhinaus konnte ein signifikant schlechteres Abschneiden seitens der weiblichen Teilnehmer bei der Anzahl der Fehlreaktionen, der Antizipationen und der Auslassungen gezeigt werden (**Tabelle 8**).

Tab. 8: Multivariate Varianzanalyse (MANOVA). Einfluss des Geschlechts auf die Ergebnisse des ersten Testdurchlaufs.

		<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>P</b>
		Median ( <i>SD</i> )	Median ( <i>SD</i> )	
<b>Median der RZ</b>	Alertness	327.1 ( $\pm$ 120.6)	241.1 ( $\pm$ 52.5)	<b>&lt;0.01</b>
	Divided Attention	744.1 ( $\pm$ 116.2)	675.5 ( $\pm$ 87.8)	<b>&lt;0.01</b>
	Go / NoGo	601.3 ( $\pm$ 112.6)	537.5 ( $\pm$ 89.4)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Valide Reaktionen</b>	Alertness	77.9 ( $\pm$ 1.0)	77.7 ( $\pm$ 1.1)	n. s.
	Divided Attention	25.3 ( $\pm$ 6.4)	28.4 ( $\pm$ 4.2)	<b>&lt;0.01</b>
	Go / NoGo	21.0 ( $\pm$ 4.2)	22.8 ( $\pm$ 2.7)	<b>0.03</b>
<b>Antizipationen</b>	Alertness	0.1 ( $\pm$ 0.3)	0.4 ( $\pm$ 0.8)	n. s.
	Divided Attention	0.1 ( $\pm$ 0.3)	0.0 ( $\pm$ 0.2)	n. s.
	Go / NoGo	-	-	-
<b>Fehlreaktionen</b>	Alertness	-	-	-
	Divided Attention	2.5 ( $\pm$ 4.5)	3.1 ( $\pm$ 7.8)	n. s.
	Go / NoGo	2.7 ( $\pm$ 4.5)	0.9 ( $\pm$ 2.5)	<b>0.03</b>
<b>Auslassungen</b>	Alertness	0.5 ( $\pm$ 1.0)	0.3 ( $\pm$ 1.3)	<b>0.02</b>
	Divided Attention	4.8 ( $\pm$ 5.5)	2.3 ( $\pm$ 3.2)	<b>0.01</b>
	Go / NoGo	2.5 ( $\pm$ 4.3)	0.7 ( $\pm$ 2.7)	<b>0.03</b>
<b>Lapses of Attention</b>	Alertness	2.3 ( $\pm$ 1.2)	2.3 ( $\pm$ 1.0)	n. s.
	Divided Attention	1.0 ( $\pm$ 0.8)	0.9 ( $\pm$ 0.7)	n. s.
	Go / NoGo	0.5 ( $\pm$ 0.5)	0.5 ( $\pm$ 0.6)	n. s.

**Abkürzungen:** RZ=Reaktionszeit. Signifikante Unterschiede fett gedruckt.

## 5.5 Einfluss des Bildungstatus und der intellektuellen Kapazität

Neben dem Einfluss von Erkrankung und Geschlecht, wurde auch eine Abhängigkeit der Testergebnisse sowohl von der Schulbildung, als auch von der kristallinen, bildungsabhängigen Intelligenz der Testteilnehmer untersucht. Bei der Erhebung der Schulbildung wurde eine dichotome Unterteilung gewählt (Teilnehmer mit und ohne Hochschulzugangsberechtigung) . Diese Variable zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die RZ oder die Anzahl der validen Reaktionen, Antizipationen, oder Auslassungen. Die kristalline Intelligenz wurde mittels des Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-IQ) (Lehrl, 2005) erfasst. Hierbei zeigte sich, dass das Abschneiden im MWT sowohl einen Einfluss auf die Reaktionszeiten im Teilleistungsbereich *Alertness*, als auch auf die Gesamtzahl der validen Reaktionen des Untertests *Divided Attention*, sowie auf die Anzahl der Auslassungen im Untertest *Alertness* hatte (**Tabelle 9**).

Tab. 9: MANOVA, Einfluss des MWT-IQ und der schulischen Ausbildung auf die Ergebnisse zum Testzeitpunkt 1

		HZB	MWT-IQ
		p	p
Median der RZ	Alertness	n.s.	<b>&lt;0,01.</b>
	Divided Attention	n.s.	n.s.
	Go / NoGo	n.s.	n.s.
Valide Reaktionen	Alertness	n.s.	n.s.
	Divided Attention	n.s.	<b>&lt;0,01</b>
	Go / NoGo	n.s.	n.s.
Antizipa- tionen	Alertness	n.s.	n.s.
	Divided Attention	n.s.	n.s.
	Go / NoGo	n.s.	n.s.
Fehlreak- tionen	Alertness	n.s.	n.s.
	Divided Attention	n.s.	n.s.
	Go / NoGo	n.s.	n.s.
Auslas- sungen	Alertness	n.s.	<b>0.02</b>
	Divided Attention	n.s.	n.s.
	Go / NoGo	n.s.	n.s.
Lapses of Attention	Alertness	n.s.	n.s.
	Divided Attention	n.s.	n.s.
	Go / NoGo	n.s.	n.s.

**Abkürzungen:** MWT-IQ= Mehrfachwahl-Wortschatz-Test-Intelligenzquotient, HZB= Hochschulzugangsberechtigung, RZ=Reaktionszeit, n.s.= nicht signifikant. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt. Mediane und Standardabweichung sind hier nicht aufgeführt.

## 6 GRAPHISCHE DARSTELLUNG

Nachfolgend sind die signifikanten Ergebnisse des ersten Testzeitpunkts der beiden Kollektive graphisch mit Hilfe von Boxplots dargestellt:

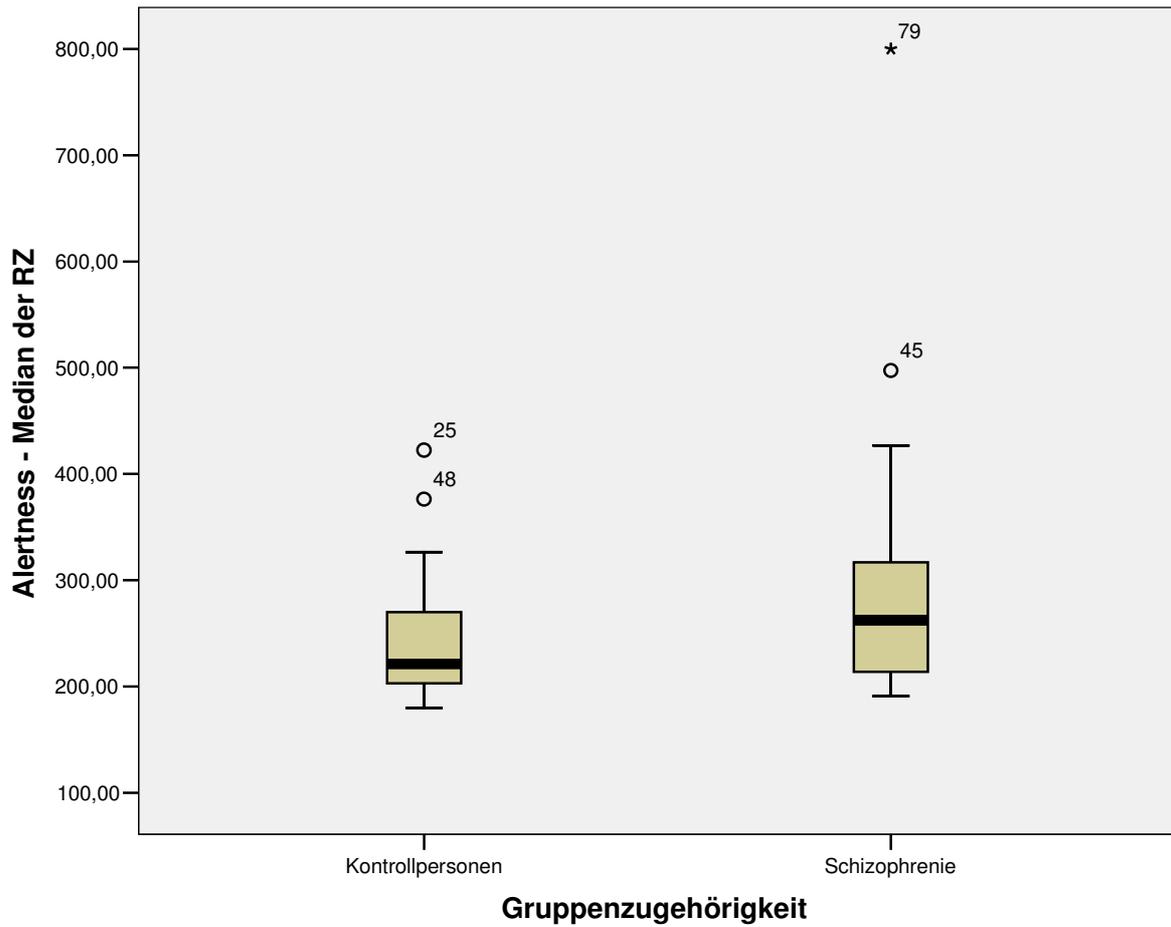


Abb. 8: Mediane der Reaktionszeiten des Untertests *Alertness*. Gemessen in Millisekunden. O=milder Ausreißer, \*=extremer Ausreißer. Die Zahlen entsprechen den Fallnummern

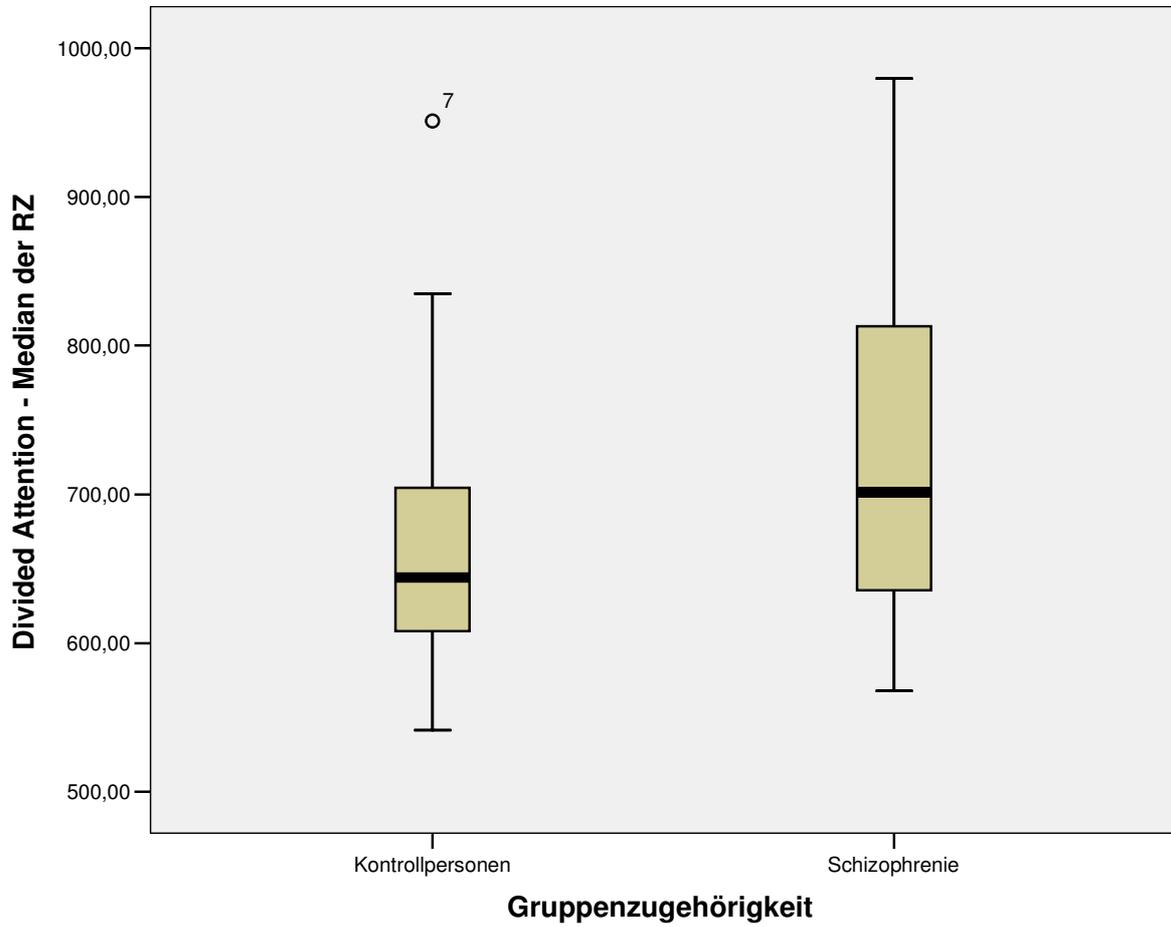


Abb. 9: Mediane der Reaktionszeiten des Untertests Divided Attention Gemessen in Millisekunden. O=milder Ausreißer, \*=extremer Ausreißer. Die Zahlen entsprechen den Fallnummern

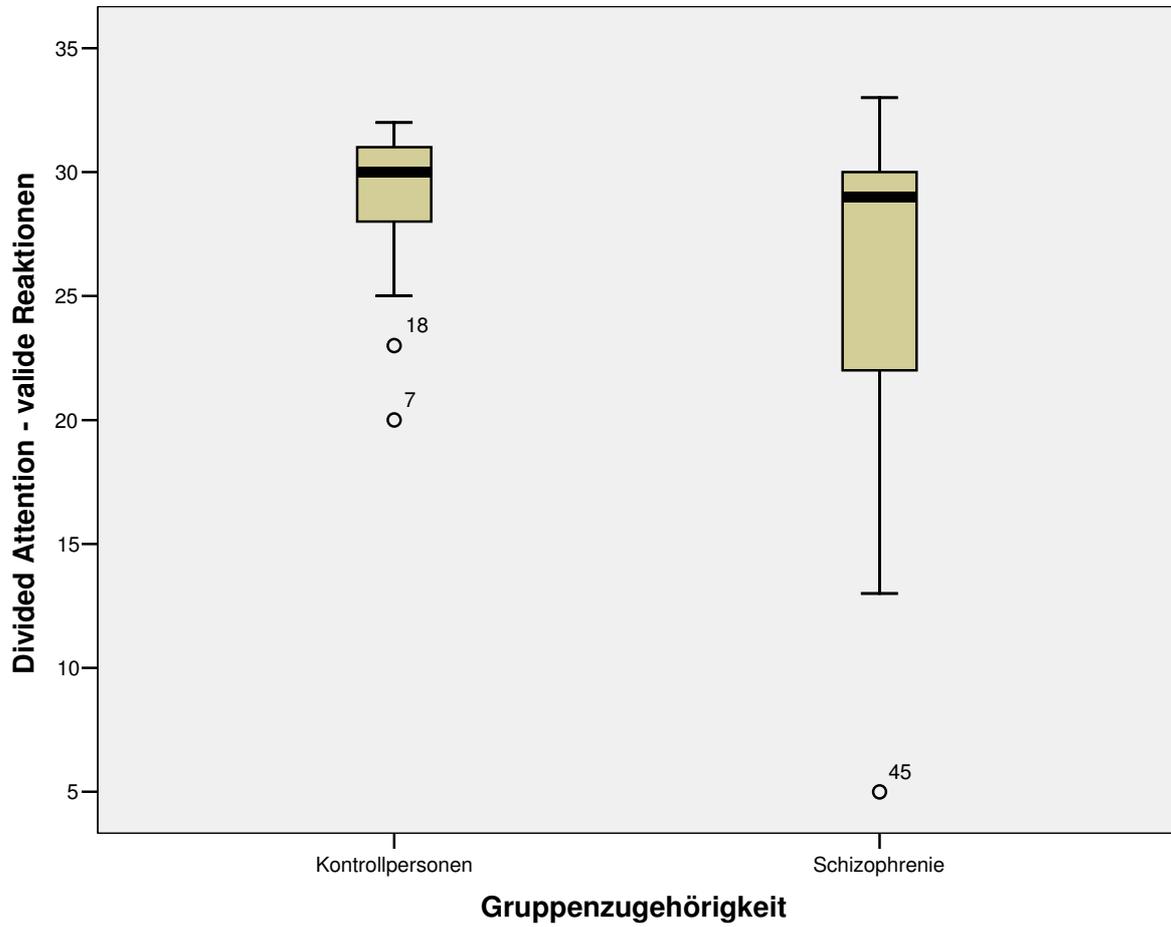


Abb. 10: Valide Reaktionen des Untertests *Divided Attention*.  
O=milder Ausreißer, \*=extremer Ausreißer. Die Zahlen entsprechen den Fallnummern

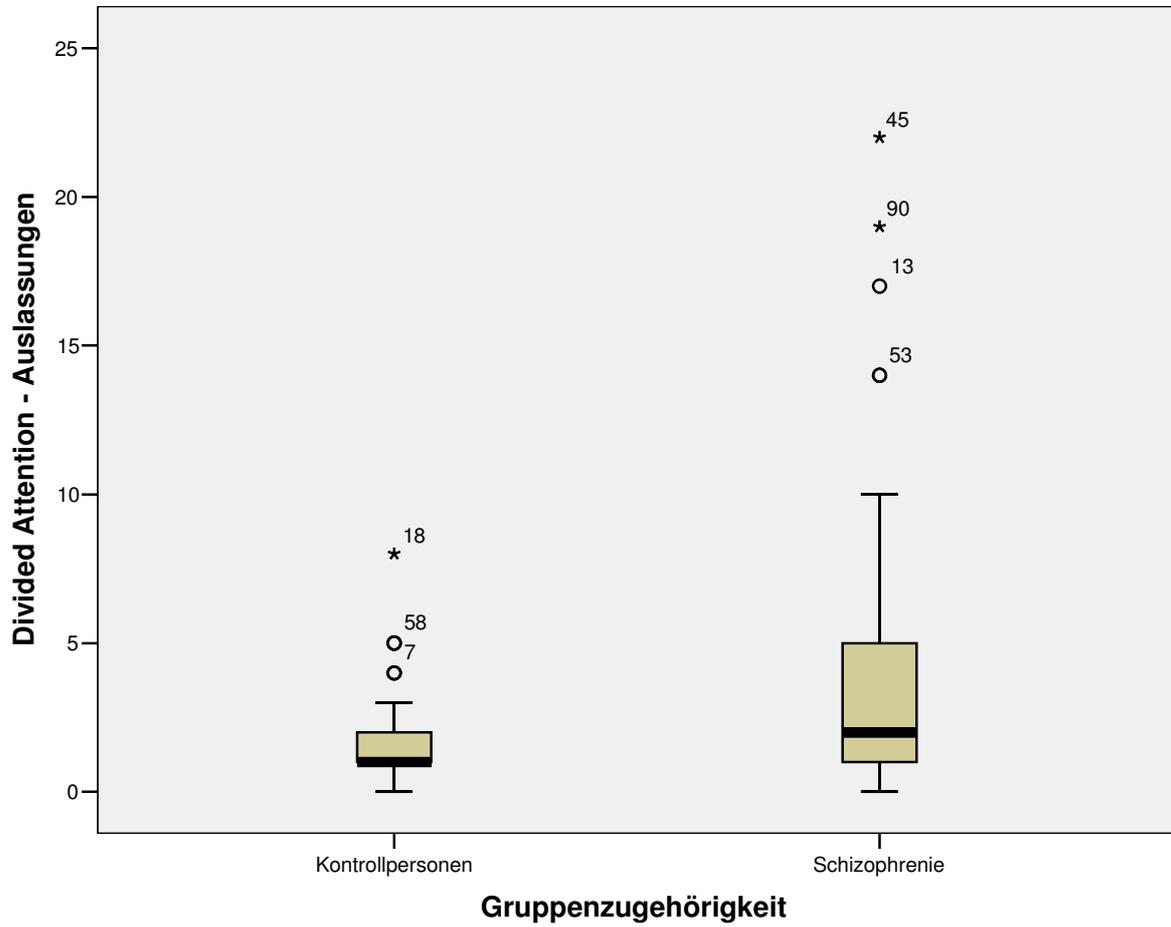


Abb. 11: Auslassungen des Untertests *Divided Attention*. O=milder Ausreißer, \*=extremer Ausreißer. Die Zahlen entsprechen den Fallnummern

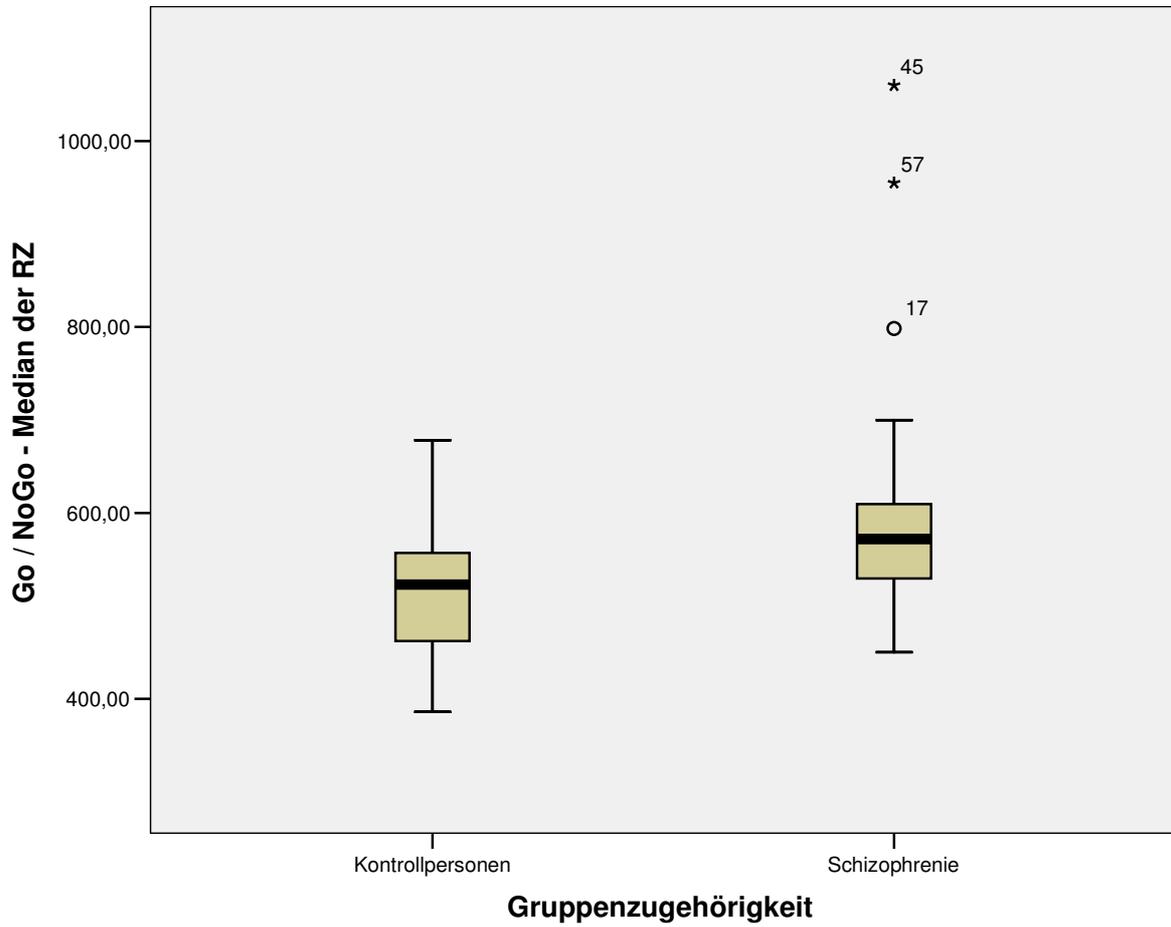


Abb. 12: Mediane der Reaktionszeiten des Untertests *Go / NoGo*. Gemessen in Millisekunden. O=milder Ausreißer, \*=extremer Ausreißer. Die Zahlen entsprechen den Fallnummern

## 7 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden die Leistungen schizophrener, psychopathologisch stabilisierter Patienten mit denen von nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollpersonen verglichen. Das Abschneiden beider Gruppen wurde zu zwei verschiedenen Testzeitpunkten erfasst und verglichen. Dabei war vorerst wichtig herauszufinden, ob signifikante Unterschiede der Reaktionszeiten und Fehlerraten zum Testzeitpunkt 1 gezeigt werden können (Hypothese 1), und weiterhin, ob die Leistungen – vor allem in der Gruppe der Patienten – über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten konstant blieben (Hypothese 2), also ob es sich bei den erhobenen Defiziten um episodunabhängige stabile kognitive Defizite schizophrener Patienten handelt.

### 7.1 Hypothese 1

Die Auswertung der erhobenen Daten zeigte, dass sich die Reaktionszeiten der schizophrenen Patienten von denen der gesunden Probanden in allen drei Untertests signifikant unterschieden, wobei die schizophrenen Patienten vor allem deutlich höhere Reaktionszeiten als die gesunden Probanden zeigten. Darüberhinaus schnitten schizophrene Patienten jedoch nicht in allen Qualitäten schlechter ab als die Kontrollpersonen. Nur der Untertest *Divided Attention* zeigte deutliche Unterschiede der Aufmerksamkeitsfunktion zwischen gesunden Kontrollpersonen und schizophrenen Patienten - Patienten zeigten mehr Auslassungsfehler, und weniger valide Reaktionen als gesunde Kontrollpersonen. Bezüglich der Antizipationen konnte lediglich ein Trend zu schlechteren Ergebnissen bei den Patienten aufgezeigt werden. Die Nullhypothese  $H_0$  eines nicht signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen kann also verworfen werden.

Hypothese  $H_1$  wird durch insgesamt fünf signifikant unterschiedliche Ergebnisse, sowie einen Trend gestützt. Die TAP scheint daher spezifische Defizite der geteilten Aufmerksamkeit schizophrener Patienten, welche als kognitiver Endophänotyp für die Erkrankung geeignet sein könnten, messen zu können.

## 7.2 Hypothese 2

Um die Hypothese 2 überprüfen zu können, war eine gleich große Anzahl von Testpersonen (n=90) in der Testwiederholung angestrebt. Für die Testbatterie zum Testzeitpunkt 2 standen insgesamt 50 Probanden und Patienten zur Verfügung.

Die Ergebnisse der multivariaten Varianzanalyse zeigen eine Reproduzierbarkeit der Testresultate als wichtiges Kriterium eines Endophänotypen, wobei darauf hingewiesen werden muss, dass die statistische Power aufgrund der sinkenden Teilnehmerzahl besonders seitens der schizophren erkrankten Teilnehmer, vom ersten zum zweiten Testzeitpunkt hin abnimmt.

Die Leistungen der schizophren Erkrankten zum Testzeitpunkt 1 unterschieden sich, mit einer Ausnahme, nicht signifikant von denen zum Testzeitpunkt 2. Die im Verlauf signifikant unterschiedliche Leistung des Gesamtkollektivs zeigte sich bei den "*Lapses of Attention*" des Untertests Divided Attention im Sinne einer Verbesserung, welche vor allem auf die verbesserte Leistung der gesunden Probanden, nicht jedoch der schizophrenen Patienten zurückzuführen ist. Probanden und Patienten unterschieden sich hinsichtlich dieser Qualität zum ersten Testzeitpunkt nicht signifikant, womit dieser Teilleistungsbereich als Kandidat für eine spezifisch defizitäre Teilleistung bei Patienten im Sinne eines kognitiven Endophänotypen nicht zu erkennen ist.

H<sub>1</sub>, die von einem signifikanten Einfluss des Testzeitpunkts auf die Ergebnisse im Sinne eines Lernprozesses, oder eines eher symptombezogenen Markers ausgeht, kann somit verworfen werden. Die defizitären kognitiven Leistungen bzw. Die Erhöhung der medianen Reaktionszeit der Patienten in den Teilleistungsbereichen *Alertness*, *Divided Attention* und *Go /NoGo* zeigten sich auch im Verlauf bis zum Testzeitpunkt 2 stabil. Es konnte somit kein signifikanter Einfluss des Testzeitpunkts auf den Ausgang der Ergebnisse gezeigt werden. Vor allem die spezifischeren Leistungseinschränkungen der Patienten im Untertest *Divided Attention*, mit deutlich mehr "Lapses of attention", und weniger validen Reaktionen, zeigten keine Veränderung zum Testzeitpunkt 2. Die beobachteten Verbesserungen im Gesamtkollektiv sind auf eine Lernleistung der gesunden Probanden zurückzuführen. Mit der Stabilität der Defizite im Erkrankungsverlauf ist ein zentrales

Kriterium zur Eignung des Untertests *Divided Attention* der TAP als Endophänotyp erfüllt, wobei eine Reduktion der Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der kleineren Fallzahl zu berücksichtigen ist.

### 7.3 Weitere Untersuchungen zu Endophänotypen

Ziel der vorliegenden Arbeit war, drei Untertests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) auf ihre Eignung als kognitiver Endophänotyp der Schizophrenie hin zu untersuchen. Insgesamt kann eine Eignung des Untertests *Divided Attention* der TAP zur Erfassung eines stabilen kognitiven Endophänotypen bei schizophrenen Patienten gezeigt werden. Verschiedene kognitive Endophänotypen, vor allem im Bereich der Aufmerksamkeitsleistungen, wurden für die Schizophrenie bereits beschrieben, obwohl die Datenlage bezüglich der Stabilität bisher vorgeschlagener Endophänotypen insgesamt noch als dürftig zu bezeichnen ist. Vor allem Langzeituntersuchungen bestehen lediglich für den WCST sowie den CPT (Gschwandtner et al., 2006c). Die Samplegrößen dieser Studien sind jedoch – vergleichbar mit der vorliegenden Studie – gering. (Burdick and Goldberg, 2006; Liu et al., 2006)

Die Bedeutung der Identifizierung valider kognitiver Endophänotypen, vor allem vor dem Hintergrund genetischer Assoziationsstudien, wurde inzwischen von mehreren internationalen Forschungsgruppen erkannt. Aktuell werden Testbatterien in multizentrischen Studien entworfen, die das Ziel verfolgen, in grossen Patientensamples valide kognitive Endophänotypen zu identifizieren (Calkins et al., 2007; Gur et al., 2007). Aufmerksamkeitsstörungen stehen dabei im Fokus der Untersuchungen. (Horan et al., 2008)

Daban und Mitarbeiter verglichen mit Hilfe der TAP-Untertests *Alertness* und *Divided Attention* die Aufmerksamkeitsleistung schizophrener Patienten mit und ohne antipsychotische Medikation. Die Leistung dieser beiden Patientengruppen wurden zudem mit denen gesunder Kontrollpersonen verglichen. Hierbei konnte einerseits kein signifikant unterschiedliches Abschneiden zwischen behandelten und unbehandelten Erkrankten festgestellt werden, was die Hypothese der Unabhängigkeit der Defizite von

psychopharmakologischer Behandlung unterstützt. Andererseits konnte eine spezifisch geminderte Aufmerksamkeitsleistung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden. Die spezifisch defizitären Leistungen der Patienten in den Untertests *Alertness* und *Divided Attention* der TAP zeigte auch in dieser Untersuchung – wie in der vorliegenden Arbeit - eine Eignung dieser Untertests als Instrument zur Evaluierung kognitiver Funktionen bei Schizophrenen, unabhängig von pharmakologischer Behandlung (Daban et al., 2005).

Gschwandtner und Mitarbeiter zeigten im Gegensatz zu vorliegender Studie, dass *Individuals at risk*, also Probanden mit psychotischen Symptomen ohne die Diagnose einer Schizophrenie, ein schlechteres Abschneiden vor allem im Untertest *Go/NoGo*, also der Inhibitionsfunktionen und exekutiven Aufmerksamkeit der TAP, nicht aber der Untertests *Divided Attention* oder *Alertness*, im Vergleich mit Teilnehmern ohne Risikofaktoren aufwiesen (Gschwandtner et al., 2006b;Pflueger et al., 2007). Da es sich in dieser Studie, anders als in der vorliegenden Arbeit, jedoch nicht um manifest schizophren erkrankte Teilnehmer handelt, sind die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar.

## 7.4 Lerneffekte

Bei der Auswertung der Ergebnisse der beiden Testdurchläufe fiel auf, dass ein Lerneffekt bei den meisten Untertests nur bei den gesunden Kontrollpersonen nachzuweisen war. Die schizophren erkrankten Teilnehmer schienen im zweiten Testdurchlauf nicht nur von der bereits gemachten Erfahrung nicht profitieren zu können, sondern zeigten teilweise sogar noch schlechtere Ergebnisse als im ersten Test (**Abb. 7**). Dies spricht sowohl für die Stabilität der beobachteten Defizite, als auch für eine mangelnde Lernfähigkeit der Patienten in den beobachteten Untertests. Dieses Ergebnis wird unterstützt von den Ergebnissen der Autoren Burdick und Goldberg, die in einer Vergleichsstudie zwischen Patienten mit den Diagnosen einer Bipolaren Störung oder einer Schizophrenie zeigen konnten, dass neurokognitive Defizite bei Aufmerksamkeit, Kurz- und Langzeitgedächtnis, Wiedererkennungsvermögen und Lernfähigkeit bei Schizophrenen über die Zeit stabil blieben, dass sie also keine oder nur geringe Verbesserungen der Leistungen durch

Testwiederholung – im Sinne eines Lerneffekts – aufweisen. Allein für die exekutiven Funktionen konnte keine Stabilität, sondern ein deutlicher Abfall der Leistung über die Zeit nachgewiesen werden (Burdick and Goldberg, 2006). Einschränkend muss hierbei bemerkt werden, dass die Tests in der genannten Studie nach einem Zeitraum von im Mittel fünf Jahren wiederholt wurden, dass also ein in einem kürzeren Wiederholungszeitraum eventuell zu beobachtender Lerneffekt durch die Länge des Zeitintervalls möglicherweise abgeschwächt wurde. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch ein deutlich kürzerer Zeitraum bis zur Testwiederholung gewählt, so dass sich Lerneffekte, wenn vorhanden, gut abbilden liessen. Dies war bei den gesunden Probanden auch der Fall. Die spezifischen Defizite der Patienten liessen sich jedoch nicht durch eine Testwiederholung verbessern, was darauf hinweist, dass es sich um ein spezifisch defizitäres kognitives Merkmal der Patienten handelt. Unser Ergebnis ist in dieser Hinsicht vergleichbar mit den Ergebnissen von Gschwandtner und Mitarbeitern, die spezifisch defizitäre Leistungen schizophrener Patienten in der TAP in den Leistungsbereichen exekutive Funktion und Daueraufmerksamkeit – vergleichbar mit der vorliegenden Studie – nachweisen konnten (Gschwandtner et al., 2003; Gschwandtner et al., 2006a).

## 7.5 Einfluss der intellektuellen Kapazität

Der Einfluss des Bildungsniveaus auf die Testergebnisse wurde einerseits durch die Erfassung des Schulabschlusses (Hochschulzugangsberechtigung Abitur ja/nein), andererseits über die Durchführung des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Tests (MWT-IQ) erfasst, welche als Kovariate bzw. als Kofaktor in die statistische Analyse mit eingingen. Hierbei zeigte sich, dass die kristalline Intelligenz einen Einfluss auf die Reaktionszeiten und auf die Gesamtzahl der validen Reaktionen des Untertests *Divided Attention* hatte. Somit muss berücksichtigt werden, dass eine hohe kristalline Intelligenz zu einem besseren Abschneiden in den genannten Untertests führen kann.

## 7.6 Einfluss des Geschlechts

Das Geschlecht der Testperson weist im Gesamtkollektiv einen Einfluss auf einzelne Ergebnisse in allen Untertests auf. Hierbei unterschieden sich die Reaktionszeiten zwischen Frauen und Männern in allen Unterdomänen des Tests signifikant im Sinne schlechterer Leistungen der Frauen. Diese Resultate waren nicht erwartet und stehen in Widerspruch zu diversen Untersuchungen zur kognitiven Leistungsfähigkeit bei Schizophrenen, die entweder keine Differenzen, oder bessere Ergebnisse auf Seiten der Frauen zeigten (Goldstein et al., 1998; Hoff et al., 1998; Seidman et al., 1997). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die kognitiven Einschränkungen bei schizophrenen Männern bereits zu Beginn der Erkrankung deutlich ausgeprägt sind, wohingegen sich die Defizite bei schizophrenen Frauen erst im Erkrankungsverlauf in deutlich messbarer Ausprägung manifestieren (Scully et al., 1997). Die Erstdiagnose der Erkrankung im untersuchten Kollektiv lag jedoch sowohl bei Frauen als auch bei den Männern durchschnittlich sechs Jahre zurück, so dass davon ausgegangen werden kann, dass krankheitsbedingte Defizite der Aufmerksamkeitsfunktion inzwischen bei beiden Geschlechtern vollständig ausgebildet waren.

Auch in einer Arbeit zur motorischen Geschwindigkeit erzielten schizophrene Männer bessere Resultate als schizophrene Frauen (Friis et al., 2002). Eine neuropsychologische Vergleichsuntersuchung von Angehörigen schizophrener Patienten mit gesunden Kontrollen zeigte deutlichere Funktionseinschränkungen bei deren weiblichen Verwandten im Vergleich zu den männlichen Verwandten (Kremen et al., 1997). Weiterhin kommen unterschiedliche, zyklusabhängige Hormonspiegel als Ursache des schlechteren Abschneidens der Frauen in Betracht (Halari et al., 2004). Diese potentielle Einflussvariable wurde in unserem Kollektiv nicht untersucht. Eine Untersuchung an Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom zeigte, dass die Genetik der Geschlechtschromosomen einen Einfluss auf Aufmerksamkeitsfunktionen hat. Bei diesen bestanden deutliche Aufmerksamkeitseinschränkungen im Vergleich mit gesunden Frauen, bei gleicher kristalliner Intelligenz (Romans et al., 1998; Ross et al., 2002).

## 7.7 Limitationen der vorliegenden Untersuchung

Während jeweils 45 Probanden und Patienten am ersten Testzeitpunkt teilnahmen, belief sich die Anzahl der Teilnehmer zum Testzeitpunkt 2 nur noch auf 50. Besonders die schizophren Erkrankten waren nach drei Monaten, meist also nach ihrer Entlassung aus stationärer Behandlung, schwer für eine erneute Teilnahme zu gewinnen. Während die Ausfallquote bei den gesunden Probanden zum Testzeitpunkt zwei bei 15,5% lag, betrug sie bei den Patienten 71,1%. Die statistische Power nimmt daher aufgrund einer geringeren Probandenzahl zum Testzeitpunkt 2 hin ab. Die Reduktion der Teilnehmerzahl in der Verlaufsuntersuchung kann zu einer Reduktion der statistischen Power und somit zu einer verminderten Aussagekraft der Ergebnisse geführt haben. Eine Replizierung der Ergebnisse in einem unabhängigen Kollektiv könnte die Ergebnisse unterstützen und ist zur endgültigen Beurteilung der Untertests *Divided Attention* und *Alertness* der TAP als kognitive Endophänotypen der Schizophrenie daher unabdingbar.

Zwar weisen die Resultate des zweiten Tests auf eine Unabhängigkeit der Ergebnisse vom aktuellen Stadium der Erkrankung hin, doch sind drei Monate in Anbetracht der lebenslangen Persistenz der Erkrankung immer noch ein vergleichsweise kurzer Zeitraum. Eine dritte Durchführung der Testreihe nach einem Zeitraum in der Größenordnung von drei Jahren wäre geeignet, die Stabilität der Ergebnisse im Langzeitverlauf der Erkrankung zu zeigen. Die Vergleichsstudie von Burdick und Mitarbeitern führte die Testwiederholungen nach einem Zeitraum von fünf Jahren durch und zeigte bei den schizophren Erkrankten Stabilität der Defizite, auch noch nach diesem Zeitraum, allerdings bei einer eingeschränkten Teilnehmerzahl von 16 Patienten (Burdick et al., 2006).

## 8 ZUSAMMENFASSUNG

Das komplexe Krankheitsbild der Schizophrenie ist neben den klassischen Symptomen wie Wahn, Halluzinationen und Ich-Störungen durch erhebliche Einschränkungen der kognitiven Lesitungsfähigkeit wie zum Beispiel der Aufmerksamkeitsfunktionen gekennzeichnet, die den Erkrankten oftmals nicht minder beeinträchtigen als die klinische Symptomatik, zumal sie meist länger persistieren und einer medikamentösen antipsychotischen Behandlung nur schwer zugänglich sind. In der vorliegenden Arbeit wurden Defizite und Störungen verschiedener kognitiver Funktionen schizophrener Erkrankter mittels einer computergestützten Testbatterie ausgewertet und mit den Testergebnissen gesunder Kontrollpersonen verglichen. Eine präzise Erfassung der Aufmerksamkeitsleistung gibt Aufschluss über defizitäre kognitive Teilleistungsbereiche und unterstützt die Planung einer kognitiven Rehabilitation und Therapie der Erkrankten. Darüberhinaus ist es sinnvoll, bei der Identifizierung von Suszeptibilitätsgenen zur Aufklärung der molekulargenetischen Grundlagen der Erkrankung einfacher strukturierte, und durch genetische Variation direkter beeinflusste Phänotypen, zu verwenden als den des breitgefächerten Symptomkomplexes der Schizophrenie. Hierbei bieten sich für die Schizophrenie Defizite der Aufmerksamkeitsfunktionen als Phänotypen an. Drei Untertests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) wurden hinsichtlich ihrer Eignung als kognitiver Endophänotyp untersucht. Erfasst wurden die Fähigkeit, das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern (*Alertness*), die geteilte Aufmerksamkeit (*Divided Attention*), sowie die Fähigkeit zur Unterdrückung einer inadäquaten Reaktion (*Go/NoGo*). Sowohl spezifische Defizite, als auch deren Verlauf und Stabilität wurden in einem ersten und in einem weiteren Testdurchlauf bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen geprüft. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede der Reaktionszeiten zwischen Patienten und Kontrollen in allen drei Untertests, vor allem aber spezifische Defizite im Untertest *Divided Attention*. Diese Defizite zeigten nach einem Zeitraum von 3 Monaten keine Veränderung bei Patienten, während bei gesunden Kontrollpersonen ein deutlicher Lerneffekt zu beobachten war. Der Untertest *Divided Attention* der TAP scheint somit geeignet, spezifische Aufmerksamkeitsdefizite bei schizophrenen Erkrankten zu erfassen. Weiterhin ließen sich signifikante

Geschlechtsunterschiede in den Untertests feststellen, die bisher noch nicht beschrieben wurden.

Aufgrund ihrer einfachen Handhabung und schnellen Durchführbarkeit eignet sich die TAP sowohl für den breiten Einsatz im klinischen Alltag, als auch für die Untersuchung größerer Patientenkollektive im Rahmen molekulargenetischer Untersuchungen. Die Ergebnisse der Untersuchung weisen somit auf eine Eignung der spezifischen Defizite im Untertest *Divided Attention* der TAP als kognitiver Endophänotyp der Schizophrenie hin. Zwei der für die Validität eines Endophänotypen geforderten Kriterien – Assoziation der Defizite mit dem Erkrankungsstatus und Stabilität im Verlauf, bzw. Unabhängigkeit vom akuten Erkrankungsstatus, konnten durch die vorliegende Untersuchung nachgewiesen werden.

In zukünftigen Untersuchungen sollte geprüft werden, ob die ermittelten Aufmerksamkeitsdefizite mit bestimmten Polymorphismen bzw. vorbeschriebenen Kandidatengen der Erkrankung assoziiert sind, und ob die hier beschriebenen Veränderungen mit Defiziten in anderen etablierten neurokognitiven Tests, wie dem CPT, dem ANT und dem WCST korrelativ assoziiert sind. Um die Eignung der defizitären Leistungen in der TAP als Endophänotyp noch weiter zu untermauern, sollte weiterhin gezeigt werden, dass sich die Ergebnisse an gesunden Verwandten von schizophren Erkrankten replizieren lassen. Darüberhinaus könnte die Testreihe mit Individuen durchgeführt werden, die sich in einem Prodromalstadium der Schizophrenie befinden. Schließlich könnte ein weiterer Testdurchlauf nach einer Zeit von drei Jahren die gemessenen Aufmerksamkeitsdefizite im Langzeitverlauf der Erkrankung dokumentieren.

## 9 REFERENZEN

### Reference List

- Abou, J.R., Schmael, C., Cichon, S., Rietschel, M., Schumacher, J. and Nothen, M.M., 2006. The G72/G30 gene locus in psychiatric disorders: a challenge to diagnostic boundaries? *Schizophr Bull.* 32, 599-608.  
**Ref ID:** 168
- Addington, J. and Addington, D., 2002. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 27, 188-192.  
**Ref ID:** 123
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E.H. and Kahn, R.S., 1999b. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 156, 1358-1366.  
**Ref ID:** 120
- Allen, D.N., Goldstein, G. and Warnick, E., 2003. A consideration of neuropsychologically normal schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc.* 9, 56-63.  
**Ref ID:** 139
- Aloia, M.S., Gourovitch, M.L., Weinberger, D.R. and Goldberg, T.E., 1996a. An investigation of semantic space in patients with schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2, 267-273.  
**Ref ID:** 115
- Andreasen, N.C., Ehrhardt, J.C., Swayze, V.W., Alliger, R.J., Yuh, W.T., Cohen, G. and Ziebell, S., 1990. Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry.* 47, 35-44.  
**Ref ID:** 35
- Andreasen, N.C., Rezaei, K., Alliger, R., Swayze, V.W., Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G. and O'Leary, D.S., 1992. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry.* 49, 943-958.  
**Ref ID:** 142
- Araque, A., Parpura, V., Sanzgiri, R.P. and Haydon, P.G., 1999. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci.* 22, 208-215.  
**Ref ID:** 105

- Barch,D.M., Carter,C.S., Braver,T.S., Sabb,F.W., MacDonald,A., III, Noll,D.C. and Cohen,J.D., 2001. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 58, 280-288.  
**Ref ID:** 143
- Beringer,J. EXKEY keyboard logic. 2000.  
Ref Type: Computer Program  
Ref ID: 133
- Blasi,G., Goldberg,T.E., Weickert,T., Das,S., Kohn,P., Zolnick,B., Bertolino,A., Callicott,J.H., Weinberger,D.R. and Mattay,V.S., 2006. Brain regions underlying response inhibition and interference monitoring and suppression. *Eur J Neurosci*. 23, 1658-1664.  
**Ref ID:** 176
- Bredgaard,R. and Glenthøj,B.Y., 2000. Information processing and attentional dysfunctions as vulnerability indicators in schizophrenia spectrum disorders. *World J Biol Psychiatry*. 1, 5-15.  
**Ref ID:** 131
- Broadbent,D.E., 1958. Perception and communication Pergamon Press, London.  
**Ref ID:** 68
- Buka,S.L., Tsuang,M.T., Torrey,E.F., Klebanoff,M.A., Bernstein,D. and Yolken,R.H., 2001. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry*. 58, 1032-1037.  
**Ref ID:** 4
- Burdick,K.E. and Goldberg,J.F., 2006. Neurocognition as a Stable Endophenotype in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*. Volume 194, 255-260.  
**Ref ID:** 121
- Burdick,K.E., Goldberg,J.F., Harrow,M., Faull,R.N. and Malhotra,A.K., 2006. Neurocognition as a stable endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 194, 255-260.  
**Ref ID:** 174
- Cadenhead,K.S. and Braff,D.L., 2002a. Endophenotyping schizotypy: a prelude to genetic studies within the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res*. 54, 47-57.  
**Ref ID:** 113
- Calkins,M.E., Dobie,D.J., Cadenhead,K.S., Olincy,A., Freedman,R., Green,M.F., Greenwood,T.A., Gur,R.E., Gur,R.C., Light,G.A., Mintz,J., Nuechterlein,K.H., Radant,A.D., Schork,N.J., Seidman,L.J., Siever,L.J., Silverman,J.M., Stone,W.S., Swerdlow,N.R., Tsuang,D.W., Tsuang,M.T., Turetsky,B.I. and Braff,D.L., 2007. The Consortium on the Genetics of Endophenotypes in Schizophrenia: model recruitment, assessment, and endophenotyping methods for a multisite collaboration. *Schizophr Bull*.

33, 33-48.  
**Ref ID:** 171

Cannon,T.D. and Marco,E., 1994. Structural brain abnormalities as indicators of vulnerability to schizophrenia. *Schizophr Bull.* 20, 89-102.  
**Ref ID:** 104

Cannon,T.D., Rosso,I.M., Bearden,C.E., Sanchez,L.E. and Hadley,T., 1999. A prospective cohort study of neurodevelopmental processes in the genesis and epigenesis of schizophrenia. *Dev Psychopathol.* 11, 467-485.  
**Ref ID:** 27

Carlsson,M.L., Carlsson,A. and Nilsson,M., 2004. Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back. *Curr Med Chem.* 11, 267-277.  
**Ref ID:** 64

Carver,C.S.S.M.P., 1981. Attention and self-regulation: a control theory approach to human behaviour  
Springer-Verlag, New York.  
**Ref ID:** 67

Caspi,A., Reichenberg,A., Weiser,M., Rabinowitz,J., Kaplan,Z., Knobler,H., Davidson-Sagi,N. and Davidson,M., 2003c. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr Res.* 65, 87-94.  
**Ref ID:** 12

Cerhan,J.R., Folsom,A.R., Mortimer,J.A., Shahar,E., Knopman,D.S., McGovern,P.G., Hays,M.A., Crum,L.D. and Heiss,G., 1998. Correlates of cognitive function in middle-aged adults. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Gerontology.* 44, 95-105.  
**Ref ID:** 152

Chen,J., Lipska,B.K., Halim,N., Ma,Q.D., Matsumoto,M., Melhem,S., Kolachana,B.S., Hyde,T.M., Herman,M.M., Apud,J., Egan,M.F., Kleinman,J.E. and Weinberger,D.R., 2004. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet.* 75, 807-821.  
**Ref ID:** 150

Chumakov,I., Blumenfeld,M., Guerassimenko,O., Cavarec,L., Palicio,M., Abderrahim,H., Bougueleret,L., Barry,C., Tanaka,H., La,R.P., Puech,A., Tahri,N., Cohen-Akenine,A., Delabrosse,S., Lissarrague,S., Picard,F.P., Maurice,K., Essioux,L., Millasseau,P., Grel,P., Debailleul,V., Simon,A.M., Caterina,D., Dufaure,I., Malekzadeh,K., Belova,M., Luan,J.J., Bouillot,M., Sambucy,J.L., Primas,G., Saumier,M., Boubkiri,N., Martin-Saumier,S., Nasroune,M., Peixoto,H., Delaye,A., Pinchot,V., Bastucci,M., Guillou,S., Chevillon,M., Sainz-Fuertes,R., Meguenni,S., urich-Costa,J., Cherif,D., Gimalac,A., Van,D.C., Gauvreau,D., Ouellette,G., Fortier,I., Raelson,J., Sherbatich,T., Riazanskaia,N., Rogaev,E., Raeymaekers,P., Aerssens,J., Konings,F., Luyten,W., Macciardi,F., Sham,P.C.,

- Straub,R.E., Weinberger,D.R., Cohen,N. and Cohen,D., 2002. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99, 13675-13680.  
**Ref ID:** 108
- Corbetta,M. and Shulman,G.L., 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 3, 201-215.  
**Ref ID:** 11
- Cornblatt,B.A. and Malhotra,A.K., 2001a. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet.* 105, 11-15.  
**Ref ID:** 141
- Daban,C., Amado,I., Bourdel,M.C., Loo,H., Olie,J.P., Poirier,M.F. and Krebs,M.O., 2005. Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 39, 391-398.  
**Ref ID:** 172
- DeLisi,L.E., Sakuma,M., Maurizio,A.M., Relja,M. and Hoff,A.L., 2004. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 130, 57-70.  
**Ref ID:** 3
- Ebner,A., Haas,C., Lücking,C., Rusdea,A., Schilly,M., Wallesch,C. and Zimmermann,P., 1987. Neurophysiologische und Neuropsychologische Korrelate umschriebener Hirnverletzungen. In: Weimann H. (Ed.), *Zugang zum Verständnis der höheren Hirnfunktionen durch das EEG*, Zuckschwerdt, München.  
**Ref ID:** 154
- Egan,M.F., Goldberg,T.E., Kolachana,B.S., Callicott,J.H., Mazzanti,C.M., Straub,R.E., Goldman,D. and Weinberger,D.R., 2001. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98, 6917-6922.  
**Ref ID:** 109
- Elvevag,B. and Goldberg,T.E., 2000. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol.* 14, 1-21.  
**Ref ID:** 140
- Farmer,A.E., McGuffin,P. and Gottesman,I.I., 1987. Twin concordance for DSM-III schizophrenia. Scrutinizing the validity of the definition. *Arch Gen Psychiatry.* 44, 634-641.  
**Ref ID:** 72
- Fimm B. Analyse und Standardisierung einer neuropsychologischen Aufmerksamkeits-Testbatterie. 1-1-1988.

Ref Type: Unpublished Work  
Ref ID: 155

Friis,S., Sundet,K., Rund,B.R., Vaglum,P. and McGlashan,T.H., 2002. Neurocognitive dimensions characterising patients with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry Suppl.* 43, s85-s90.  
**Ref ID:** 161

Goldstein,J.M., Seidman,L.J., Goodman,J.M., Koren,D., Lee,H., Weintraub,S. and Tsuang,M.T., 1998. Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia? *Am J Psychiatry.* 155, 1358-1364.  
**Ref ID:** 157

Gottesman,I.I. and Gould,T.D., 2003b. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 160, 636-645.  
**Ref ID:** 166

Green,M.F., Kern,R.S., Braff,D.L. and Mintz,J., 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull.* 26, 119-136.  
**Ref ID:** 138

Green,M.F. and Nuechterlein,K.H., 1999. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophr Bull.* 25, 309-319.  
**Ref ID:** 137

Gronwall,D., 1987b. Advances in the assessment of attention and informing processing after head injury. *Behavioral Recovery from Brain Injury*, Oxford Univ. Press, New York.  
**Ref ID:** 153

Gschwandtner,U., Aston,J., Borgwardt,S., Drewe,M., Feinendegen,C., Lacher,D., Lanzarone,A., Stieglitz,R.D. and Riecher-Rossler,A., 2003. Neuropsychological and neurophysiological findings in individuals suspected to be at risk for schizophrenia: preliminary results from the Basel early detection of psychosis study - Fruherkennung von Psychosen (FEPSY). *Acta Psychiatr Scand.* 108, 152-155.  
**Ref ID:** 10

Gschwandtner,U., Pfluger,M., Aston,J., Borgwardt,S., Drewe,M., Stieglitz,R.D. and Riecher-Rossler,A., 2006c. Fine motor function and neuropsychological deficits in individuals at risk for schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 256, 201-206.  
**Ref ID:** 173

Gur,R.E., Calkins,M.E., Gur,R.C., Horan,W.P., Nuechterlein,K.H., Seidman,L.J. and Stone,W.S., 2007. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull.* 33, 49-68.  
**Ref ID:** 170

- Guy W,B.R., 1976. Manual for the ECDEU Assessment Battery.2. Rev Ed. Chevy Chase, MD: US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs pp. 217-222.  
**Ref ID:** 110
- Halari,R., Kumari,V., Mehrotra,R., Wheeler,M., Hines,M. and Sharma,T., 2004. The relationship of sex hormones and cortisol with cognitive functioning in Schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 18, 366-374.  
**Ref ID:** 163
- Harrison,P.J. and Owen,M.J., 2003a. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet.* 361, 417-419.  
**Ref ID:** 7
- Harrison,P.J. and Weinberger,D.R., 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry.* 10, 40-68.  
**Ref ID:** 151
- Heinrichs,R.W., Ruttan,L., Zakzanis,K.K. and Case,D., 1997. Parsing schizophrenia with neurocognitive tests: evidence of stability and validity. *Brain Cogn.* 35, 207-224.  
**Ref ID:** 135
- Heinrichs,R.W. and Zakzanis,K.K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology.* 12, 426-445.  
**Ref ID:** 136
- Heinz,A., Braus,D.F., Romero,B., Gallinat,J., Puls,I., Juckel,G. and Weinberger,D.R., 2004. [Genetic and pharmacological effects on prefrontal cortical function in schizophrenia]. *Nervenarzt.* 75, 845-856.  
**Ref ID:** 63
- Heinz,A., Knable,M.B., Coppola,R., Gorey,J.G., Jones,D.W., Lee,K.S. and Weinberger,D.R., 1998. Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability--an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 31, 19-26.  
**Ref ID:** 6
- Hoff,A.L., Riordan,H., O'Donnell,D.W., Morris,L. and DeLisi,L.E., 1992. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry.* 149, 898-903.  
**Ref ID:** 122
- Hoff,A.L., Wieneke,M., Faustman,W.O., Horon,R., Sakuma,M., Blankfeld,H., Espinoza,S. and DeLisi,L.E., 1998. Sex differences in neuropsychological functioning of first-episode and chronically ill schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 155, 1437-1439.  
**Ref ID:** 158

Horan,W.P., Braff,D.L., Nuechterlein,K.H., Sugar,C.A., Cadenhead,K.S., Calkins,M.E., Dobie,D.J., Freedman,R., Greenwood,T.A., Gur,R.E., Gur,R.C., Light,G.A., Mintz,J., Olincy,A., Radant,A.D., Schork,N.J., Seidman,L.J., Siever,L.J., Silverman,J.M., Stone,W.S., Swerdlow,N.R., Tsuang,D.W., Tsuang,M.T., Turetsky,B.I. and Green,M.F., 2008. Verbal working memory impairments in individuals with schizophrenia and their first-degree relatives: Findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophr Res.* 103, 218-228.

**Ref ID:** 169

Horn,W., 1962. Leistungsprüfsystem Hogrefe-Verlag.

**Ref ID:** 78

Jaspers,K., 1913. Allgemeine Psychopathologie, 1. edn. Springer, Heidelberg.

**Ref ID:** 156

Jonsson,E.G., Norton,N., Forslund,K., Mattila-Evenden,M., Rylander,G., Asberg,M., Owen,M.J. and Sedvall,G.C., 2003. Association between a promoter variant in the monoamine oxidase A gene and schizophrenia. *Schizophr Res.* 61, 31-37.

**Ref ID:** 110

Kaiser,R., Konneker,M., Henneken,M., Dettling,M., Muller-Oerlinghausen,B., Roots,I. and Brockmoller,J., 2000. Dopamine D4 receptor 48-bp repeat polymorphism: no association with response to antipsychotic treatment, but association with catatonic schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 5, 418-424.

**Ref ID:** 111

Kay,S.R., Fiszbein,A. and Opler,L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 13, 261-276.

**Ref ID:** 75

Kraepelin,E., 1899. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte., 6. vollständig umgearbeitete Auflage edn. JA Barth, Leipzig.

**Ref ID:** 134

Kremen,W.S., Goldstein,J.M., Seidman,L.J., Toomey,R., Lyons,M.J., Tsuang,M.T. and Faraone,S.V., 1997. Sex differences in neuropsychological function in non-psychotic relatives of schizophrenic probands. *Psychiatry Res.* 66, 131-144.

**Ref ID:** 162

Kruger,T., Schonhoff,M. and Dettling,M., 2004b. [Neurocognition, psychosocial outcome and vocational integration]. *Psychiatr Prax.* 31 Suppl 2, S224-S229.

**Ref ID:** 145

Lehrl,S., 2005. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B Spitta-Verlag, Balingen.

**Ref ID:** 77

Liddle,P.F., 1987. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry*. 151, 145-151.

**Ref ID:** 121

Liu,H., Heath,S.C., Sobin,C., Roos,J.L., Galke,B.L., Blundell,M.L., Lenane,M., Robertson,B., Wijsman,E.M., Rapoport,J.L., Gogos,J.A. and Karayiorgou,M., 2002. Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 99, 3717-3722.

**Ref ID:** 9

Liu,S.K., Hsieh,M. and Hwang,T.J., 2006. Re-examining sustained attention deficits as vulnerability indicators for schizophrenia: Stability in the long term course. *Journal of Psychiatric Research*. 40, 613-621.

**Ref ID:** 122

Maier,W., Lichtermann,D., Rietschel,M., Held,T., Falkai,P., Wagner,M. and Schwab,S., 1999. [Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings]. *Nervenarzt*. 70, 955-969.

**Ref ID:** 125

McGurk,S.R., Mueser,K.T. and Pascaris,A., 2005. Cognitive training and supported employment for persons with severe mental illness: one-year results from a randomized controlled trial. *Schizophr Bull*. 31, 898-909.

**Ref ID:** 146

Meyer-Lindenberg,A., Miletich,R.S., Kohn,P.D., Esposito,G., Carson,R.E., Quarantelli,M., Weinberger,D.R. and Berman,K.F., 2002. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci*. 5, 267-271.

**Ref ID:** 23

Mirnics,K., Middleton,F.A., Stanwood,G.D., Lewis,D.A. and Levitt,P., 2001. Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 6, 293-301.

**Ref ID:** 107

Moises,H.W., Zoega,T. and Gottesman,I.I., 2002. The glial growth factors deficiency and synaptic destabilization hypothesis of schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2, 8.

**Ref ID:** 79

Möller,H.-J., Laux,G. and Deister,A., 2005. *Psychiatrie und Psychotherapie*, 3. Aufl. edn. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

**Ref ID:** 5

Nahmias,A.J., Nahmias,S.B. and Danielsson,D., 2006. The possible role of transplacentally-acquired antibodies to infectious agents, with molecular mimicry to nervous system sialic acid epitopes, as

causes of neuromental disorders: prevention and vaccine implications. *Clin Dev Immunol.* 13, 167-183.

**Ref ID:** 1

Nestor,P.G., Shenton,M.E., Wible,C., Hokama,H., O'Donnell,B.F., Law,S. and McCarley,R.W., 1998. A neuropsychological analysis of schizophrenic thought disorder. *Schizophr Res.* 29, 217-225.

**Ref ID:** 8

Nuechterlein,K.H., 87 A.D. Vulnerability models for schizophrenia: state of the art. In: Häfner H.H., Gattaz W.F.H. and Janzarik W.H. (Eds.), *Search for the causes of schizophrenia I*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 297-316.

**Ref ID:** 128

Nuechterlein,K.H., Barch,D.M., Gold,J.M., Goldberg,T.E., Green,M.F. and Heaton,R.K., 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 72, 29-39.

**Ref ID:** 116

Opgen-Rhein C., 2008. Executive Attention in Schizophrenic Males and the Impact of COMT Val108/158Met Genotype on Performance on the Attention Network Test. *Schizophr Bull.*

**Ref ID:** 124

Palmer,B.W., Heaton,R.K., Paulsen,J.S., Kuck,J., Braff,D., Harris,M.J., Zisook,S. and Jeste,D.V., 1997. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology.* 11, 437-446.

**Ref ID:** 29

Pflueger,M.O., Gschwandtner,U., Stieglitz,R.D. and Riecher-Rossler,A., 2007. Neuropsychological deficits in individuals with an at risk mental state for psychosis - Working memory as a potential trait marker. *Schizophr Res.*

**Ref ID:** 167

Posner,M.I., 1976. *Kognitive Psychologie* Juventa Verlag, München.

**Ref ID:** 69

Riehemann,S., Volz,H.P., Stutzer,P., Smesny,S., Gaser,C. and Sauer,H., 2001. Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test--a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 251, 66-71.

**Ref ID:** 144

Romans,S.M., Stefanatos,G., Roeltgen,D.P., Kushner,H. and Ross,J.L., 1998. Transition to young adulthood in Ullrich-Turner syndrome: neurodevelopmental changes. *Am J Med Genet.* 79, 140-147.

**Ref ID:** 164

Ross,J.L., Stefanatos,G.A., Kushner,H., Zinn,A., Bondy,C. and Roeltgen,D., 2002. Persistent cognitive deficits in adult women with Turner syndrome. *Neurology*. 58, 218-225.

**Ref ID:** 165

Saoud,M., d'Amato,T., Gutknecht,C., Triboulet,P., Bertaud,J.P., Marie-Cardine,M., Dalery,J. and Rochet,T., 2000. Neuropsychological deficit in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 26, 893-902.

**Ref ID:** 132

Saß,H., Wittchen,H.-U. and Zaudig,M., 1998. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV Hogrefe Verlag.

**Ref ID:** 74

Sawa,A. and Snyder,S.H., 2002. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science*. 296, 692-695.

Saykin,A.J., Gur,R.C., Gur,R.E., Mozley,P.D., Mozley,L.H., Resnick,S.M., Kester,D.B. and Stafiniak,P., 1991d. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*. 48, 618-624.

**Ref ID:** 117

Schwab,S.G., Knapp,M., Mondabon,S., Hallmayer,J., Borrmann-Hassenbach,M., Albus,M., Lerer,B., Rietschel,M., Trixler,M., Maier,W. and Wildenauer,D.B., 2003. Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *Am J Hum Genet*. 72, 185-190.

**Ref ID:** 2

Scully,P.J., Coakley,G., Kinsella,A. and Waddington,J.L., 1997. Executive (frontal) dysfunction and negative symptoms in schizophrenia: apparent gender differences in 'static' v. 'progressive' profiles. *Br J Psychiatry*. 171, 154-158.

**Ref ID:** 160

Seidman,L.J., Goldstein,J.M., Goodman,J.M., Koren,D., Turner,W.M., Faraone,S.V. and Tsuang,M.T., 1997. Sex differences in olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia: relationship to attention and verbal ability. *Biol Psychiatry*. 42, 104-115.

**Ref ID:** 159

Sheehan,D.V., Lecrubier,Y., Sheehan,K.H., Amorim,P., Janavs,J., Weiller,E., Hergueta,T., Baker,R. and Dunbar,G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 59 Suppl 20, 22-33.

**Ref ID:** 76

- Smith,E.E. and Jonides,J., 1999. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*. 283, 1657-1661.  
**Ref ID:** 73
- Sobizack,N., Albus,M., Hubmann,W., Mohr,F., Binder,J., Hecht,S. and Scherer,J., 1999c. [Neuropsychological deficits in the initial acute episode of schizophrenia. A comparison with chronic schizophrenic patients]. *Nervenarzt*. 70, 408-415.  
**Ref ID:** 114
- Stefan,M., Travis,M. and Murray,R.M., 2002. *A Atlas of Schizophrenia* The Pantheon Publishing Group, London.  
**Ref ID:** 175
- Stirling,J., White,C., Lewis,S., Hopkins,R., Tantam,D., Huddy,A. and Montague,L., 2003. Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophr Res*. 65, 75-86.  
**Ref ID:** 124
- Treisman,A.M., 2007. Strategies and models of selective attention. *Psychol Rev*. 76, 282-299.  
**Ref ID:** 70
- Tsai,G. and Coyle,J.T., 2002. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 42, 165-179.  
**Ref ID:** 112
- Urbanek,C. Der Attention Network Test (ANT) bei schizophren Erkrankten. 2005. Medizinische Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin.  
Ref Type: Thesis/Dissertation  
Ref ID: 125
- Vaughn,C.E. and Leff,J.P., 1976. The Influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. *British Journal of Psychiatry*.  
**Ref ID:** 147
- Von Wright,J.M.A.K.S.U., 1975. Generalization of conditioned GSRs in dichotic listening. *Attention and performance*, Academic Press, New York.  
**Ref ID:** 71
- Weickert,T.W., Goldberg,T.E., Mishara,A., Apud,J.A., Kolachana,B.S., Egan,M.F. and Weinberger,D.R., 2004. Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype predicts working memory response to antipsychotic medications. *Biol Psychiatry*. 56, 677-682.  
**Ref ID:** 149

Wexler,B.E., Stevens,A.A., Bowers,A.A., Sernyak,M.J. and Goldman-Rakic,P.S., 1998b. Word and tone working memory deficits in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 55, 1093-1096.

**Ref ID:** 119

Williams,J., McGuffin,P., Nothen,M. and Owen,M.J., 1997. Meta-analysis of association between the 5-HT2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. EMASS Collaborative Group. European Multicentre Association Study of Schizophrenia. Lancet. 349, 1221.

**Ref ID:** 18

Woods,S.W., 2003. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 64, 663-667.

**Ref ID:** 126

World Health Organization. International Classification of Diseases. <http://www.who.int/classifications/icd/en/> . 2007.

Ref Type: Electronic Citation

Ref ID: 148

Zimbardo,P.G., 1995. Psychologie Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York.

**Ref ID:** 65

Zubin,J., Steinhauer,S.R., Day,R. and van Kammen,D.P., 1985b. Schizophrenia at the crossroads: a blueprint for the 80s. Compr Psychiatry. 26, 217-240.

**Ref ID:** 129

## 10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Screenshot Alertness.....	- 35 -
Abb. 2: Screenshot Divided Attention I.....	- 37 -
Abb. 3: Screenshot Divided Attention II .....	- 37 -
Abb. 4: <i>Screenshot Go/NoGo</i> .....	- 39 -
Abb. 5: Screenshot <i>Go/NoGo</i> II .....	- 39 -
Abb. 6: Valide Reaktionen im Untertest Divided Attention zu Testzeitpunkt 1 und 2.....	- 48 -
Abb. 7: Auslassungen im Untertest <i>Divided Attention</i> zu Testzeitpunkt 1 und 2 .....	- 49 -
Abb. 8: Mediane der Reaktionszeiten des Untertests <i>Alertness</i> .....	- 53 -
Abb. 9: Mediane der Reaktionszeiten des Untertests Divided Attention.....	- 54 -
Abb. 10: Valide Reaktionen des Untertests <i>Divided Attention</i> .....	- 55 -
Abb. 11: Auslassungen des Untertests <i>Divided Attention</i> .....	- 56 -
Abb. 12: Mediane der Reaktionszeiten des Untertests <i>Go / NoGo</i> .....	- 57 -

## 11 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Demographische Daten der gesunden Probanden (HC)- und schizophrenen Patienten- (SZP) zum Testzeitpunkt 1 .....	- 42 -
Tab. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) klinisch-demographischer Daten der gesunden Probanden (HC) und Patienten (SZP) zum Testzeitpunkt 1 .....	- 43 -
Tab. 3: Demographische Daten der gesunden Probanden (HC)- und Patienten- (SZP) zum Testzeitpunkt 2 .....	- 43 -
Tab. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) klinisch-demographischer Daten der gesunden Probanden (HC) und Patienten (SZP) zum Testzeitpunkt 2 .....	- 44 -
Tab. 5: Multivariate Varianzanalyse. Mediane und Standardabweichungen (SD) zum Testzeitpunkt 1. ....	- 45 -
Tab. 6: Ergebnisse der Multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) mit Messwiederholung zum Vergleich der Leistungen zum Testzeitpunkt 1 und 2 in unterschiedlichen Teilleistungsbereichen. ....	- 47 -
Tab. 7: Ergebnisse der Multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) zur Ermittlung des Einflusses der Medikation auf die Testergebnisse zum Zeitpunkt 1 (keine signifikanten Ergebnisse). ....	- 47 -
Tab. 8: Multivariate Varianzanalyse (MANOVA). Einfluss des Geschlechts auf die Ergebnisse des ersten Testdurchlaufs. ....	- 50 -
Tab. 9: MANOVA, Einfluss des MWT-IQ und der schulischen Ausbildung auf die Ergebnisse zum Testzeitpunkt 1- 52 -	

## **12 DANKSAGUNG**

Ich danke zuerst meinen Eltern Inge Kley-Hutz und Pieter Hutz für immerwährende Unterstützung, Geduld und Motivation während des Studiums und der Entstehung der vorliegenden Arbeit.

Mein Dank gilt auch den an der Studie beteiligten Patienten und Probanden, die diese Arbeit durch ihre Teilnahme erst ermöglichten.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Michael Dettling danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas und für inhaltliche Anleitung und Unterstützung.

Für Anregung und Beratung bei der Entstehung der Studie und dem Verfassen der Arbeit danke ich Sabinho Czesnik, Eric Hahn, Dr. phil. Tilman Hertz, Katharina Hoff, Daniel Jung, Simone Köhler, Dr. phil. Hans-Peter Kühn, Dr. med. Andres Neuhaus, Lore Naumann, Fiete Otto, Dr. med. Peter Schlattmann, Michail Seidelsohn, Dr. med. Silke Strathmann, Shamim Talukder, Dr. med. Carsten Urbanek und Nicol Wieseke.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Carolin Opgen-Rhein, die diese Arbeit von Anfang bis Ende mit Rat, Kritik und wertvollen Anregungen begleitete.

### **13 SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die unzuässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Felix A. Kley  
01 März 2009

## **14 LEBENSLAUF**

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