Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte

DISSERTATION

Kognitive Funktionen und Psychopathologie bei Patienten mit Schizophrenie und Schizoaffektiver Störung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Silke Onken
aus Oldenburg (Oldb)

Datum der Promotion: 22.09.2017

INHALTSVERZEICHNIS Seitenzahl

0.	**ZUSAMMENFASSUNG/ ABSTRACT**	1
1.	**EINLEITUNG**	4
1.1.	Schizophrenie	4
1.1.1.	Begriffserklärung	5
1.1.2.	Epidemiologie	5
1.1.3.	Symptomatik und Diagnosekriterien	5
1.1.3.1.	ICD-10 und DSM	5
1.1.3.2.	Das Konzept der Positiv- und Negativsymptomatik	7
1.1.4.	Differentialdiagnose	8
1.1.5.	Verlauf und Therapie	9
1.1.6.	Ätiologie und Pathogenese	10
1.1.6.1.	Neuroanatomische Befunde	11
1.1.6.2.	Biochemisches Erklärungsmodell	12
1.1.6.3.	Genetik	12
1.1.6.4.	Life-event-Forschung	14
1.2.	Schizoaffektive Störung	15
1.2.1.	Begriffserklärung	15
1.2.2.	Epidemiologie	16
1.2.3.	Symptomatik und Diagnosekriterien	16
1.2.4.	Differentialdiagnose	17
1.2.5.	Verlauf und Behandlung	18
1.2.6.	Ätiologie und Pathogenese	18
1.2.6.1.	Schwierigkeiten des Konzeptes	18
1.2.6.2.	Genetik	19
1.3.	Kognition	19
1.3.1.	Definition	19
1.3.2.	Kognitive Domänen	20
1.3.3.	Kognitive Defizite bei Patienten mit Schizophrenie und schizoaffektiver Erkrankung	25
1.4.	Fragestellung	27

2. METHODIK 29
2.1. Klinischer Teil 29
2.1.1. Patientenkollektiv 29
2.1.2. Kontrollkollektiv 29
2.1.3. Ablauf der Studie 30
2.1.4. Psychometrische Skalen und Messinstrumente 31
2.1.4.1. Skalen für die Erfassung von Lebensqualität und Funktionsniveau 31
2.1.4.2. Skalen für die Erfassung depressiver Symptome 32
2.1.4.3. Skalen zur Erfassung psychotischer Symptome 33
2.1.5. Kognitive Testungen 34
2.1.6. Kognitive Testdurchführung in der jeweiligen Probandengruppe 40
2.2. Statistik 41

3. ERGEBNISSE 42
3.1. Demografische Daten 42
3.1.1. Geschlechts- und Altersverteilung in den Kollektiven 42
3.1.2. Demografische Daten - Familienanamnese 43
3.1.3. Schulabschluss und Berufstätigkeit 44
3.1.4. Demografische Daten - Ersterkrankungsalter und stationäre Behandlungen 45
3.1.5. Medikamentöse Behandlung 46
3.2. Deskriptive Statistik der kognitiven Tests 48
3.3. Korrelationen der kognitiven Tests in Patienten- und Kontrollgruppe 49
3.4. Unterschiede zwischen den Patientengruppen 53
3.5. Zusammenfassung der Gruppen Schizophrenie und schizoaffektive Erkrankung 55
3.6. Gruppenunterschiede in der Kognition zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen 1 und 2 56
3.7. Gruppenunterschiede der psychopathologischen Ratings 59
3.8. Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und kognitiven Tests 64

4. DISKUSSION 67
4.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse 67
4.1.1. Demografische Daten 67
4.1.2. Erste Hypothese 68

4.1.3.	Zweite Hypothese	69
4.1.4.	Dritte Hypothese	69
4.1.5.	Vierte Hypothese	70
4.1.6.	Fünfte Hypothese	71
4.2.	Neurokognitive Leistungsfähigkeit unseres Patientenkollektivs vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur	71
4.3.	Psychopathologie und Negativsymptomatik bei Schizophrenie und schizoaffektiver Erkrankung	73
4.4.	Zusammenhang Negativsymptomatik und kognitive Störungen – Ursache und Wirkung	74
4.5.	Hinweise für die Erkrankung „Schizoaffektive Störung“ als eigene Entität	76
4.6.	Limitationen	79
4.7.	Ausblick für die Zukunft	80
5.	**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**	83
6.	**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**	86
7.	**LITERATURVERZEICHNIS**	88
8.	**EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**	98
9.	**LEBENSLAUF**	99
10.	**DANKSAGUNG**	100

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung

Schizophrenie ist eine häufige psychiatrische Erkrankung, die oft zu einer dauerhaften Behinderung führt. Während sich die produktive Symptomatik zumeist gut medikamentös beeinflussen lässt, leiden viele Patienten chronisch unter Negativsymptomen und kognitiven Defiziten. Diese sind bis heute nicht vollständig verstanden und therapeutisch nur eingeschränkt erreichbar. Die Gruppe der schizoaffektiven Störungen unterliegt bis heute wechselhaften Definitionen und Klassifikationen. Während Studien bei der Schizophrenie bereits relativ stabile Befunde zu Genetik, Verlauf und Prognose liefern, ist die schizoaffektive Störung noch unscharf und inkonsistent beschrieben. In der vorliegenden Studie wurden insbesondere zwei Bereiche untersucht: Psychopathologie - vor allem die Ausprägung der Negativsymptomatik - in Zusammenhang mit kognitiven Funktionen bei schizophren und schizoaffektiv erkrankten Patienten sowie Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen hinsichtlich Psychopathologie und kognitiver Fähigkeiten.

Methodik

In die Studie wurden 99 Patienten mit der Diagnose „Schizophrenie“ und 18 Patienten mit der Diagnose „Schizoaffektive Störung“ nach den Kriterien des ICD-10 eingeschlossen. Die Einschlusskriterien bestanden aus regelmäßiger ambulanter Behandlung mit stabilem psychopathologischen Befund und konsistenter Medikation seit mindestens 6 Monaten. Neben fachärztlicher Erhebung des psychopathologischen Befundes mittels etablierter Skalen wurde eine kognitive Testbatterie zur Erfassung verschiedener kognitiver Domänen durchgeführt. Die Daten eines gesunden Kontrollkollektivs von 32 Probanden wurden aus einer anderen Studie übernommen.

Ergebnisse

Es zeigten sich deutliche Unterschiede in der Ausprägung der Psychopathologie zwischen den beiden Gruppen. Die schizophrenen Patienten besaßen im Mittel eine stärker ausgeprägte Symptomatik in den Skalen zur Erfassung von Negativsymptomatik. Auch in den Skalen zur Erfassung von Funktionsniveau und Lebensqualität war die Gruppe der schizophren Erkrankten signifikant schlechter als die der schizoaffektiven Patienten. Keine Unterschiede zeigten sich hingegen zwischen den beiden Gruppen in der kognitiven Testung. Die Patientengruppen erzielten in zahlreichen neuropsychologischen Tests im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch deutlich schlechtere Resultate. Negativsymptomatik stand in der vorliegenden Studie in

Zusammenhang mit den Ergebnissen in mehreren kognitiven Tests, vor allem schienen die Bereiche Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit betroffen zu sein.

Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnten die Befunde anderer Studien zu Unterschieden in der neurokognitiven Leistungsfähigkeit zwischen schizoaffektiv und schizophren erkrankten Patienten nicht repliziert werden. Daher kann mit diesen Daten die Annahme der schizoaffektiven Erkrankung als eigene Entität nicht gestützt werden. Die signifikanten Unterschiede in der Psychopathologie weisen jedoch darauf hin, dass eine Zuordnung der schizoaffektiven Störung unter die Diagnose „Schizophrenie“ nicht sinnvoll ist. Ein zweiter Fokus der Arbeit lag auf dem Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und neurokognitiven Leistungen. Dieser Zusammenhang, einhergehend mit einem schlechteren Funktionsniveau und Einbußen in der Lebensqualität, wirft die Frage nach der Kausalität dieser Befunde auf.

ABSTRACT

Introduction

Schizophrenia is a common psychiatric disorder that often leads to permanent disability. While productive symptoms can usually be well controlled by medication, many patients suffer from negative symptoms and cognitive deficits. These are still not fully understood, and there is limited empirical evidence of therapeutic attempts. The group of schizoaffective disorder is still subject to changing definitions and classifications.

In the present study, two main topics were the focus of the investigation: firstly the psychopathology - especially the expression of negative symptoms - associated with cognitive function, and secondly differences between the groups of schizophrenic and schizoaffective patients in psychopathology and cognitive abilities.

Methodology

In the present study, 99 patients diagnosed with "schizophrenia" and 18 patients diagnosed with "schizoaffective disorder" were included. Inclusion criteria implied regular outpatient treatment with stable psychopathological findings and consistent medication for at least six months. In addition to the detailed medical survey of psychopathological findings using established scales, an extensive cognitive battery of test was conducted to investigate various cognitive domains.

Results

The two patient groups did not differ significantly in their cognitive results. However, there were

significant differences in the expression of psychopathology. Patients diagnosed with schizophrenia showed more pronounced symptoms in scales for negative symptoms. Also, scales for the assessment of level of functioning and quality of life, showed a significantly worse outcome for schizophrenic patients.

The patient groups achieved significantly poorer results compared to the control groups in numerous neuropsychological tests. Pronounced negative symptoms were directly related with the results in a number of cognitive tests; especially the areas of executive functioning and attention seemed to be affected.

Conclusion

In the present work, the findings of other reports on differences in neurocognitive performance between schizoaffective and schizophrenic patients could not be replicated. Therefore, these results cannot confirm schizoaffective disorder as a separate entity. The significant differences in the severity of psychopathology between patient groups demonstrate, however, that schizoaffective disorder cannot be described as schizophrenia.

A second focus of the study laid in the relation between negative symptoms and neurocognitive performance. This relationship, going along with a worse level of functioning and loss in quality of life, raises the question of causality of these findings.

1. EINLEITUNG

1.1. Schizophrenie

1.1.1. Begriffsklärung

Der Begriff Schizophrenie leitet sich aus dem Altgriechischen („σχίξειν" – „abspalten", „φρήν"-„Seele") ab. Die Schizophrenie ist nach der WHO in der ICD-10-Version von 2011 als eine Erkrankung mit grundlegenden und charakteristischen Störungen von Denken und Wahrnehmung sowie inadäquaten oder verflachten Affekten definiert.[1]

Die heute als Schizophrenie bezeichnete Krankheit bzw. deren Symptome wurden schon in Aufzeichnungen des 16. Jahrhunderts beschrieben, haben aber erst 1896 einen Namen erhalten. Emil Kraepelin ordnete Symptomen wegen eines ähnlichen Krankheitsverlaufs einen übergeordneten Krankheitsbegriff zu. Diese Krankheit bezeichnete er aufgrund des psychischen Verfalls der Betroffenen als „Dementia praecox" und grenzte davon das „manisch-depressive Irresein" ab. Nach Kraepelin beginne die Erkrankung meist im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt mit Wahn, Halluzinationen, affektiver Abstumpfung, psychomotorischen Auffälligkeiten, Antriebsminderung und sozialer Isolation und führe in den meisten Fällen zu einem progredienten Verlauf mit frühzeitigem Abbau der intellektuellen Fähigkeiten. 1911 ersetzte Eugen Bleuler Kraepelins Begriff der Dementia praecox und führte den Begriff der Schizophrenie ein. Bleuler beschrieb als Grundsymptome der Erkrankung Assoziationslockerung, Affektstörungen, Autismus und Ambivalenz. Sinnestäuschungen. Wahnphänomene und katatone Symptome ordnete er als akzessorische Symptome ein.

Das Konzept von Bleuler wurde in der Folgezeit weiterentwickelt und verändert mit dem Versuch, Standards für die Diagnoseerhebung zu etablieren. Dafür wurde 1974 das Konzept Kurt Schneiders übernommen, der für die Schizophrenie spezifische Symptome wie dialogische und kommentierende Stimmen, Ich-Störungen, Leibhalluzinationen und Wahnwahrnehmungen zu Symptomen 1. Ranges erklärte.[2]

Aus der traditionellen Einteilung entwickelte sich eine Subtypisierung der Erkrankung in eine paranoide, hebephrene, katatone oder undifferenzierte Schizophrenie sowie die postschizophrene Depression, das schizophrene Residuum und die Schizophrenia simplex. Eine stabile Zuordnung zu den Subtypen ist im Krankheitsverlauf häufig nicht möglich.

Zumindest eingeschränkte Aussagen über die Prognose sind nur bei der paranoiden Form (mit günstiger Prognose) und der hebephrenen Form (ungünstige Prognose) möglich.[3]

1.1.2. Epidemiologie

Schizophrenie ist eine häufige psychiatrische Erkrankung mit einer Prävalenz von weltweit 0,2 – 1,0% und einer Inzidenz von ca. 8-40/100.000 pro Jahr. Das Lebenszeitrisiko zu erkranken liegt etwa bei 0,7 %. Es wird ein erhöhtes Risiko von 1,4:1 für die Erkrankung bei Männern beobachtet.[4]

Nach der Global Burden of Disease Study der WHO ist die Schizophrenie eine Erkrankung, die am fünfthäufigsten zur dauerhaften Behinderung führt, noch vor Volkskrankheiten wie den kardiovaskulären Erkrankungen oder dem Diabetes mellitus.[5]

Die erste produktiv psychotische Episode tritt meist im frühen Erwachsenenalter auf; Männer erkranken im Durchschnitt zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr, Frauen erkranken im Durchschnitt etwa vier bis fünf Jahre später; im Unterschied zu Männern wird bei Frauen ein zweiter Ersterkrankungsgipfel zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr beobachtet. Offenbar hat das weibliche Geschlechtshormon Östrogen aufgrund seiner modulierenden Wirkung im Dopaminsystem eine gewisse Schutzwirkung.[6]

In der Regel finden sich jedoch schon vor produktiver Erstmanifestation Prodromalsymptome im jugendlichen Alter (siehe hierzu auch 1.1.5.) mit häufig unspezifischen Symptomen und einer Dauer von bis zu fünf Jahren. Symptome können Schlafstörungen, Anhedonie und erhöhtes Misstrauen sein. Die mangelnde Spezifität in dieser Phase erschwert eine sichere Diagnosestellung.

1.1.3. Symptomatik und Diagnosekriterien

1.1.3.1. Klassifikation nach ICD-10 und DSM

Als wichtigste psychopathologische Phänomene werden Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Wahnwahrnehmung, Kontrollwahn, Beeinflussungswahn oder das Gefühl des Gemachten, kommentierende oder imperative Stimmen, formale Denkstörungen und Negativsymptome beschrieben.

Die heute verwendeten Diagnosesysteme ICD-10 und DSM-IV übernehmen bei der Diagnose der Schizophrenie verschiedene Aspekte der Einteilungen von Kraepelin, Bleuler und Schneider.

Als diagnostische Kriterien werden im ICD-10 genannt:

1.	Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
2.	Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen
3.	Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten und sein Verhalten sprechen
4.	Anhaltender, kulturell unangemessener und unrealistischer Wahn, z.B. religiöser oder politischer Art
5.	Anhaltende (täglich für Wochen oder Monate auftretende) Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet von flüchtigen Wahngedanken oder überwertigen Ideen
6.	Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss, dadurch verursacht Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen
7.	Katatone Symptome, z.B. Erregung, Haltungsstereotypien, wächserne Biegsamkeit, Negativismus, Mutismus bis zum Stupor
8.	Negative Symptome wie Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekt, sozialer Rückzug
9.	Eine eindeutige und durchgängige Veränderung bestimmter umfassender Aspekte des Verhaltens der betreffenden Person, die sich in Trägheit, Ziellosigkeit, einer in sich selbst verlorenen Haltung und sozialem Rückzug manifestiert

Abbildung 1-1: Diagnosekriterien für Schizophrenie in der ICD-10

Für die Diagnosestellung „Schizophrenie“ ist nach ICD- 10 das Vorhandensein von mindestens einem eindeutigen Symptom (zwei oder mehr, falls weniger eindeutig) der o.g. Gruppe 1 - 4 oder mindestens zweier Symptome der Gruppe 5 - 8 notwendig.

Zudem müssen sie fast ständig während eines Monats oder länger deutlich vorhanden sein.

Im Vergleich zum ICD-10 weist das DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Version IV) eine stärkere Operationalisierung auf, ebenso wird das Zeitkriterium strenger beurteilt.

Die Diagnose Schizophrenie nach DSM-IV enthält die Kriterien („A“) Symptome Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, grob desorientiertes oder katatones Verhalten und negative Symptome. Dabei müssen zwei dieser Symptome über einen Zeitraum von mindestens einem Monat bestehen. Im DSM-IV ist nur ein Kriterium „A“ erforderlich, wenn der Wahn

bizarr ist oder die Halluzinationen aus einer kommentierenden Stimme oder aus einem Dialog bestehen. Dieses Kriterium entfällt im DSM-V. Die weiteren Kriterien sind in fünf weiteren Kategorien festgehalten und der Längsschnitt des Verlaufes wird klassifiziert.[7,8]

Die Klassifikation der Subtypen der Schizophrenie ist im DSM-IV und im ICD-10 unterschiedlich beschrieben; die Subtypen werden im DSM-V nicht mehr klassifiziert. Der häufigste Subtyp im ICD-10 stellt die paranoide Schizophrenie dar.

In Forschungsarbeiten wird häufig die Klassifikation nach DSM der ICD vorgezogen, da sie differenziertere Diagnosekriterien bietet. In der vorliegenden Arbeit wurde die Klassifikation nach ICD-10 genutzt, da die teilnehmenden Probanden hiermit diagnostiziert wurden.

1.1.3.2. Das Konzept der Positiv- und Negativsymptomatik

1980 entstand ein weiteres Konzept zur Typisierung der Schizophrenie, welches in Typ-I- und Typ-II-Schizophrenie unterteilte. Die Typ-I-Schizophrenie stellte dabei das Vorherrschen positiver, produktiver Symptomatik mit gutem prämorbiden Funktionsniveau, akutem Beginn der Symptomatik, gutem Ansprechen auf Neuroleptika und einer günstigen Verlaufsprognose dar, während unter Typ II eine vorherrschende Negativsymptomatik, schlechtes prämorbides Funktionsniveau, langsamer Beginn, geringe Wirkung der Medikamente und eine schlechtere Prognose fielen.[9]

Zu den Kernsymptomen der Schizophrenie, besonders in der akuten psychotischen Episode, werden paranoides Erleben mit Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Denkstörungen gezählt. Diese Symptome werden als positive oder produktive Symptome bezeichnet, dagegen werden die häufig in der Prodromalphase, während sowie auch nach einer akuten Episode auftretenden eher unspezifischen defizitären Symptome der Verhaltens- und Erlebensebene als Negativ- oder Minussymptomatik bezeichnet.

Bei etwa 3/5 der Patienten werden nach Abklingen einer akuten Episode negative Symptome in unterschiedlicher Stärke und Dauer beobachtet. Andreasen umschrieb die Negativsymptomatik 1982 vereinfacht in sechs Kategorien:[10]

- Alogie
- Anhedonie

- Affektverflachung
- Apathie
- Asozialität
- Aufmerksamkeitsstörungen

Negativsymptome haben einen starken Einfluss auf die langfristige Prognose, das soziale und berufliche Leistungsniveau. Sie sind therapeutisch schlechter zu beeinflussen im Vergleich zur produktiven Symptomatik. Auch kann unter medikamentöser Behandlung mit Neuroleptika durch die Nebenwirkungen ein sekundäres Negativsyndrom entstehen. Da Negativsymptome nicht für die Schizophrenie spezifisch sind, sind sie diagnostisch schwieriger zu bewerten, gerade wenn sie gegenüber der Positivsymptomatik überwiegen. Hier ist eine genaue Anamnese sowie Beurteilung der klinischen Symptome besonders wichtig, um die differentialdiagnostische Abgrenzung zum Beispiel zu einer postschizophrenen Depression oder einer schizodepressiven Episode sichern zu können.

1.1.4. Differentialdiagnose

Bei kürzer als einem Monat andauernder Symptomatik kommt die Differentialdiagnose akuter vorübergehender psychotischer Störungen (ICD-10: F23) in Frage. Treten neben wahnhaftem Erleben ausgeprägte manische oder depressive Symptome auf, sollte differentialdiagnostisch an eine schizoaffektive Störung (F25) gedacht werden. Bei ausgeprägten affektiven Symptomen kann auch eine bipolare Erkrankung mit psychotischen Episoden (F31.2, F31.5) möglich sein. Ebenso kann die Abgrenzung zu einer anhaltenden wahnhaften Störung (F22) gelegentlich schwierig sein, jedoch finden sich hier eher keine Ich-Störungen oder formalen Denkstörungen; auch sind die Wahninhalte zumeist weniger bizarr als bei einer schizophrenen Erkrankung (z.B. Verfolgungs-, Eifersuchts-, Liebeswahn). Persönlichkeitsstörungen können gleichfalls zu Symptomen führen, die der Schizophrenie ähneln. Die paranoide Persönlichkeitsstörung zeichnet sich aus durch eine misstrauische Haltung anderen Menschen gegenüber, die häufig als feindselig gedeutet wird. Die paranoide Grundhaltung kann bis zu einem wahnhaften Erleben gesteigert sein (z.B. Eifersuchtswahn). Auch bei der emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung können phasenweise paranoide Symptome auftreten. Patienten mit schizoider Persönlichkeit zeichnen sich durch ein Defizit in der sozialen Kontaktgestaltung aus und haben

Schwierigkeiten, Emotionen auszudrücken. Die schizotype Störung wird diagnostisch inzwischen aufgrund der Ähnlichkeit der Symptome den schizophrenen und wahnhaften Störungen zugeordnet. Wie bei den Persönlichkeitsstörungen wird nicht das Vollbild der Kriterien einer Schizophrenie erreicht, auch kann die Anamnese auf relativ stabile Verhaltensmuster und Grundannahmen schließen lassen, die ihren Beginn in der Kindheit oder Jugend haben. Andere Erkrankungen können somatisch oder substanzinduziert verursacht sein und schizophrenieähnliche Symptome zeigen. Ein Ausschluss erfolgt durch eine sorgfältige (Fremd-) Anamnese und vollständige körperliche Untersuchung, Labor und Liquoranalyse sowie apparative Untersuchungen wie Elektroenzephalographie (EEG), cranielle Magnetresonanztomographie (cMRT).

1.1.5. Verlauf und Therapie

Je länger unbehandelte Phasen andauern, desto schlechter ist die Prognose für den Krankheitsverlauf. Daher wurden Strategien für die Früherkennung von Schizophrenien entwickelt. In der Mehrzahl der Fälle geht der ersten psychotischen Episode eine bis zu mehreren Jahren andauernde Prodromalphase mit einer eher unspezifischen Symptomatik voraus.[11] Typische Symptome sind Konzentrationsstörungen, Antriebsarmut, gedrückte Stimmung, Interessenlosigkeit, sozialer Rückzug, Gefühlsschwankungen, Schlaf- und Appetitstörungen und Leistungsabfall.

In einer Studie von Shepard et al. wurden bezogen auf einen fünfjährigen Beobachtungszeitraum folgende prozentuale Verteilungen von Verläufen der Erkrankung beschrieben:[12]

Remission nach einer Episode	22 %
Mehrere Episoden unterschiedlicher Frequenz und Dauer ohne Folgen von Beeinträchtigung	35 %
Mehrere Episoden, die durch Residualsymptomatik eine gleich bleibende Beeinträchtigung zur Folge hatten	8 %
Mehrere psychotische Episoden mit zunehmender Beeinträchtigung und fortschreitender sozialer Behinderung	38 %

Tabelle 1-2: Verlaufsformen der Schizophrenie

Prognoseindikatoren für einen günstigen Verlauf der Erkrankung stellen nach der psychiatrischen Weltvereinigung (WPA) eine kurze Dauer der ersten Krankheitsepisode, im Verlauf wenige Episoden, gute prämorbide Anpassung in den Lebensbereichen sozialer Beziehungen und Beruf, vorwiegend positive Symptomatik, weibliches Geschlecht, kurze Zeitspanne zwischen Beginn der Erkrankung und Behandlungsbeginn und gute Therapie-Compliance dar. Die Erkrankung geht im Verlauf mit einer hohen Suizidrate von 10 – 15 % einher.[6]

Die Behandlung erfolgt multimodal: In der Akutphase werden Neuroleptika sowie ggf. kurzfristig auch Benzodiazepine eingesetzt. Neuroleptika werden entsprechend ihrem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil und dem zu behandelnden Zielsymptom sowie bekannter Vorerfahrungen des Patienten ausgewählt. In einer akuten schizophrenen Phase ist die neuroleptische Medikation die wirksamste Therapie. Sowohl typische wie auch atypische Neuroleptika zeigen eine gute Wirksamkeit (Evidenzgrad 1a) zur Reduktion produktiv psychotischer Symptome.[13,14] Negativsymptome lassen sich im Vergleich zu der Positivsymptomatik deutlich schlechter medikamentös erreichen. Den atypischen Neuroleptika wird ein günstigeres Wirkprofil zugeschrieben, bei mangelnder Wirkung oder zusätzlicher depressiver Symptomatik kann ein zusätzlicher Behandlungsversuch mit Antidepressiva unternommen werden, die Datenlage ist jedoch noch schwach.[15] Ansätze von Substanzen mit dopaminerger, glutamaterger und cholinerger Modulation werden auf ihre Wirksamkeit geprüft.[16] Nach Stabilisierung des Patienten ist i.d.R. eine begleitende psycho- und soziotherapeutische Behandlung sinnvoll.

1.1.6. Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen der schizophrenen Erkrankung sind bis heute nicht vollständig geklärt. Es gibt unterschiedliche Ansatzpunkte. Sie werden im Folgenden erläutert; es wird aber von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen.

Da weltweit ein einheitliches Erkrankungsrisiko angegeben wird, liegt eine genetische Komponente in der Entstehung der Erkrankung nahe. Zwillings- und Adoptionsstudien unterstützen diese Annahme.[17] Da die Konkordanz unvollständig ist, geht man von einer polygenetisch bedingten Vulnerabilität sowie dem Zusammenspiel mit verschiedenen Umweltfaktoren als Stressoren aus.

1993 beschrieb Nuechterlein das Vulnerabilitäts-Stress-Modell; danach kann bei einer (genetisch bedingten) „Anfälligkeit“ für die Erkrankung das Auftreten durch verschiedenartige Stressoren begünstigt werden. Zahlreiche Stressoren können dabei das Erkrankungs- und Rückfallrisiko erhöhen.[18] Konsum von Substanzen wie Kokain, LSD, Psilocybin sowie vor allem Cannabisprodukte können das Risiko für die Exazerbation einer Schizophrenie erhöhen.[19] Weitere Risikofaktoren stellen Geburtskomplikationen, frühe Infektionen (Herpes-Virus-II, Toxoplasma gondii), Geburt während der Wintermonate, vergleichsweise alte Eltern, das Aufwachsen in städtischer Umgebung oder ein Migrationshintergrund dar.[20]

1.1.6.1. Neuroanatomische Befunde

Bildgebende Studien weisen auf auffällige hirnmorphologische Befunde bei schizophrenen Patienten hin. So zeigen sich im Vergleich zu Gesunden im Mittel erweiterte Seitenventrikel mit Linksbetonung, erweiterte III. Ventrikel und Hirnfurchen. Zumeist wird die Ventrikelweite in dem relativen Maß Ventricel-to-Brain-Ratio (VBR) angegeben; auf diese Weise errechnet haben etwa 50 % der Patienten eine Ventrikulomegalie. Die VBR ist eine genetisch determinierte Größe. Bisher hat man herausgefunden, dass das Vorliegen einer Ventrikulomegalie mit einem schweren Krankheitsverlauf einhergeht, weitere Zusammenhänge zur Psychopathologie wurden bislang nicht gefunden. Zudem zeigten sich Volumenminderungen der grauen Substanz um etwa 15 % sowie Zellzahlminderungen des Hippocampus, der Amygdala und des Gyrus parahippocampalis mit möglicher Linksbetonung. Aufgrund von Befunden in der Regio entorhinalis mit Verwerfungen der neuronalen Schichten wird eine Migrationsstörung in der Ontogenese diskutiert, die eventuell genetischer oder infektiöser Genese sein könnte.[21,22]

Einschränkend können diese bildgebenden Befunde keine Aussage darüber treffen, ob die beobachteten Veränderungen bereits zu Krankheitsbeginn vorhanden waren oder erst im Verlauf der Erkrankung entstanden sind und damit als Folge des Krankheitsprozesses oder sogar in Zusammenhang mit der Medikation zu werten sind. Bei Hochrisikopatienten konnten Studien jedoch auch schon präsymptomatisch Volumenveränderungen nachweisen, so dass die Befunde zumindest teilweise als Vulnerabilitätsfaktor gesehen werden können.[22]

1.1.6.2. Biochemisches Erklärungsmodell

Dopamin beeinflusst die Erregbarkeit der Pyramidenzellen und damit die kortikale Informationsverarbeitung, vor allem die exekutiven Funktionen. Aufgrund der Wirkung der neuroleptischen Medikamente an den D2-Rezeptoren des Gehirns wurde zu Beginn der 70er Jahre die Dopaminhypothese aufgestellt.[23]

Neuere Befunde gehen von einem Zusammenhang zwischen einer verringerten Dopamin-Aktivität im präfrontalen Kortex und einer gesteigerten stressabhängigen Aktivität von Dopamin in subkortikalen Bereichen aus. Die Verminderung der Aktivität im präfrontalen Kortex mit der Folge von negativen Symptomen könnte die Gefahr von phasisch überschießender, stressbedingter Dopaminfreisetzung im mesolimbischen System mit Exazerbation von Positivsymptomatik hervorrufen.[24] Dieses Modell würde sowohl Negativsymptomatik wie auch die erhöhte Irritabilität bei Schizophrenie-Erkrankten erklären.

Neben der Dopaminhypothese wird seit Beginn der 1980er Jahre die Bedeutung von Glutamat diskutiert. Glutamat ist für den Intermediärstoffwechsel in Zellen wichtig, wirkt aber ebenfalls als exzitatorischer Transmitter, besonders an NMDA-Rezeptoren. Diese wiederum vermitteln Langzeiteffekte bei Funktionen des Arbeitsgedächtnisses, des Lernens und der neuronalen Plastizität.[25] Dopamin- und Glutamatstoffwechsel sind funktionell miteinander verbunden. Es wird vermutet, dass bei schizophrenen Patienten eine glutamaterge Unterfunktion des kortikostrialen und –mesolimbischen Systems besteht.[26]

Aufgrund der Hinweise, dass im Vergleich zu typischen Neuroleptika Atypika eine bessere Wirkung auf die Negativsymptomatik schizophrener Patienten haben, ist ein Zusammenhang zwischen der bei den typischen Neuroleptika nicht vorhandenen serotonergen Komponente diskutiert worden, allerdings ergeben sich diesbezüglich widersprüchliche Resultate.[27]

1.1.6.3. Genetik

Da das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, weltweit einheitlich ist, wurde eine genetische Komponente vermutet. Untersuchungen in Zwillings- und Adoptionsstudien bestätigen diese Annahme.[17] Da aber auch bei eineiigen Zwillingen keine vollständige Konkordanz beobachtet wurde, wird von einer multifaktoriellen und polygenetischen Genese ausgegangen. In Familienstudien konnte gezeigt werden, dass bei Angehörigen schizophrener

Patienten ein erhöhtes Risiko (1 – 16 %) besteht, ebenfalls an einer Schizophrenie zu erkranken, während die Erkrankungsrate bei Angehörigen Gesunder bei 0 - 2 % liegt. In der molekularen Genetik werden zur Ermittlung von möglichen Risikogenen Kopplungs- und Assoziationsstudien durchgeführt.

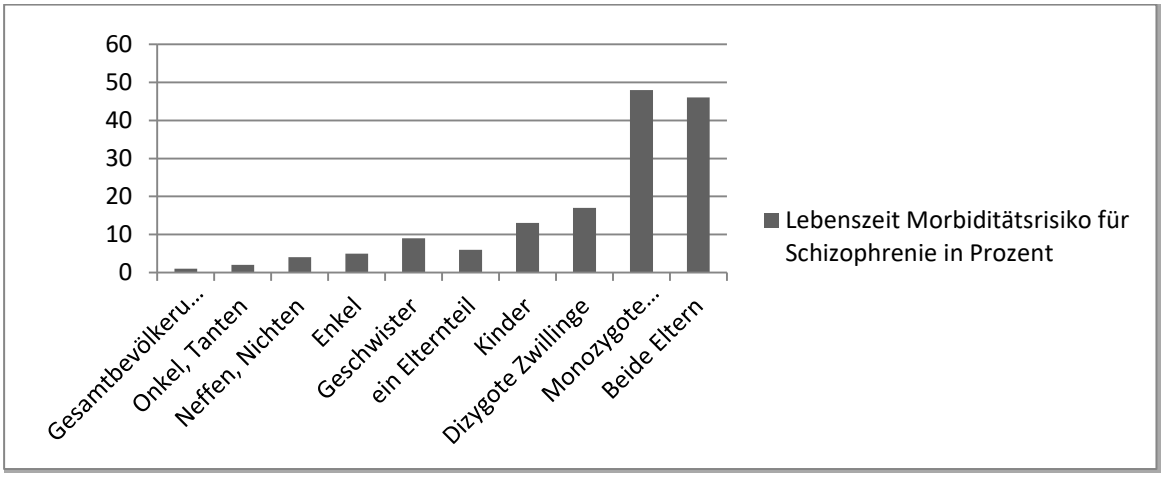


Abbildung 1-3: Morbiditätsrisiko Schizophrenie; nach Gottesman, 1991[28]

In Kopplungsstudien werden zumeist Familien mit vielen an Schizophrenie erkrankten Mitgliedern untersucht. Der Fokus liegt dabei auf Genen, die chromosomal eng benachbart zu bestimmten Markern liegen und daher überdurchschnittlich häufig gemeinsam vererbt werden. Findet man bei dem Vergleich der erkrankten und gesunden Familienmitglieder signifikante Unterschiede in der Verteilung der DNA-Abschnitte, wird die Region um den untersuchten Marker als Risikoregion bewertet.[29]

Assoziationsstudien untersuchen ein gehäuftes Auftreten von Genvarianten bei einer bestimmten sporadischen Erkrankung. Dazu wird die jeweilige Patientengruppe mit einer Kontrollstichprobe verglichen. Aufgrund von möglichen Unterschieden in Patienten- und Kontrollgruppe sind Assoziationsstudien anfällig für falsch-positive Ergebnisse.

Eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS, engl. Genome-wide association study) stellt eine epidemiologische Untersuchung dar, mit dem Ziel, eine Allele identifizieren zu können, die zusammen mit einem Merkmal, hier einer Erkrankung, auftritt. Hierfür werden definierte Marker (Single Nucleotide Polymorphisms [SNPs]) im Vergleich zwischen zwei Gruppen untersucht (Träger einer Erkrankung/Gesunde). Da man bei der Schizophrenie von einem polygenen

Geschehen ausgeht, so ist ein Konzept, dass Variabilitäten von einzelnen Genorten sich summieren und Einfluss auf das Auftreten einer Erkrankung haben können. Diese Polymorphismen sind bereits vor Exazerbation der Schizophrenie nachweisbar und auch bei Angehörigen des Betroffenen zu finden. Gottesman führte für diese Merkmale den Begriff „Endophänotypen“ ein.[30] Der Begriff wird durch die Kriterien Erblichkeit (des Merkmals), Assoziation des Merkmals mit der Erkrankung, gemeinsame Weitergabe von Endophänotyp und Erkrankung in der Familie sowie weitgehende Unabhängigkeit der Ausprägung vom Erkrankungsstadium definiert. Zudem muss der Phänotyp bei gesunden Angehörigen des Erkrankten häufiger auftreten als in der Allgemeinbevölkerung.

Positive Befunde bestehen bei einigen interagierenden Genen.[31] Es liegen Befunde für Genorte vor, die für die Expression von DISC1, Dysbindin und Neuregulin verantwortlich sind. DISC1 scheint an der Entwicklung der neuronalen Migration beteiligt, Dysbindin hat möglicherweise einen Einfluss auf den Glutamatstoffwechsel, Neureguline sind Proteine mit Signalübertragungsfunktion und vermitteln Interaktionen zwischen Zellen verschiedener Organsysteme und Strukturen.[32,33,34]

1.1.6.4. Life-event-Forschung

Die Life-event-Forschung hinsichtlich psychosozialer Belastungsfaktoren hat gezeigt, dass schizophrene Patienten im Vergleich zu der Normalbevölkerung kein größeres Ausmaß an Stressoren angeben. Angenommen wird jedoch ein sich wechselseitig verstärkender Kreislauf von Stressoren und Prodromalsymptomatik: Die Prodromalsymptome führen demnach zu einer verminderten Adaptionsfähigkeit und die belastenden Ereignisse bewirken ihrerseits eine Verstärkung von Ängsten und sozialem Rückzug. Trotz methodischer Schwächen zeigen Studien, dass das Wiedererkrankungsrisiko bei Schizophrenen in Familien, in denen ein hohes Ausmaß an Kritik und Feindseligkeit sowie Überbehütung („high expressed emotion“) herrscht, erhöht ist. Diese Befunde sind allerdings auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen zu finden und geben daher keine grundsätzliche Aussage zum Ersterkrankungsrisiko von Schizophrenie.[35, 36]

1.2. Schizoaffektive Störung

1.2.1. Begriffserklärung

Der Begriff „Schizoaffektive Psychose“ wurde erstmalig 1933 von dem Psychiater J. Kasanin in einem Artikel verwendet – er beschrieb darin Patienten, die gleichzeitig eine schizophrene wie auch eine affektive Störung zeigten. Auch früher schon beschrieb Bleuler schizoaffektive Psychosen, die er „Mischpsychose“ nannte und aufgrund seines Konzeptes den Schizophrenien zuordnete.[37,38]

Im Verlauf wurde die Diagnose zumeist verwendet, wenn sich die Psychopathologie nicht eindeutig den von K. Schneider formulierten Symptomen einer Schizophrenie oder einer bipolaren Störung zuordnen ließ. 1966 ordnete J. Angst die „Mischpsychosen“ den affektiven Erkrankungen zu und versuchte auch erstmalig, die Erkrankung systematisch zu erforschen. Im ICD-9 wird die schizoaffektive Psychose bei den schizophrenen Psychosen eingeteilt, mit Einführung der ICD-10 1988 wurde sie als eigenständige Erkrankung eingeordnet.

Entsprechend dem ICD unterlag die Diagnose auch in den DSM-Versionen unterschiedlichen Zuordnungen. In der ersten DSM-Auflage 1952 wurde die Diagnose unter den schizophrenen Erkrankungen als „Schizophrene Reaktion, schizoaffektiver Typ“ eingeführt und in der folgenden Version differenziert in einen manischen sowie einen depressiven Subtypen.

1980 wurde die Diagnose „Schizoaffektive Störung“ im DSM-III eingeführt, ohne zunächst diagnostische Kriterien zu benennen. Diese wurden erst 1987 in der Revision aufgeführt. Neben dem depressiven Subtypen wurde ein bipolarer Subtyp mit manischen Symptomen benannt. In der Erstauflage des DSM-IV wurde der bipolare Typ um eine gemischte affektive Episode erweitert. Im DSM-V wurde als Änderung hinzugefügt, dass nach Erfüllung des Kriteriums A die affektive Symptomatik für die meiste Zeit der gesamten Episode vorhanden sein muss. Dies soll die Diagnose nach einer Längsschnitt-Beobachtung der Symptomatik sichern.

Dennoch bleiben Diskussionen in der klinischen Abgrenzung der schizoaffektiven Störung zu affektiven Erkrankungen mit Wahn sowie Schizophrenie. Zahlreiche Konzepte zur Einordnung schizoaffektiver Störungen werden diskutiert; bisher gibt es keine Daten, die die Einordnung der Erkrankung als eigene Krankheitsentität sichern konnten. Die Diagnosekriterien sind vergleichsweise unscharf, Studien zu Genetik und Prognose ergeben bisher keine Sicherung für das Konzept einer eigenständigen Erkrankung. Studien zeigen hinsichtlich der Genetik wahrscheinliche Assoziationen zur Schizophrenie und zu bipolaren Störungen. In

Querschnittsuntersuchungen gleicht die Ausprägung der Symptomatik den schizophrenen Erkrankungen, im Längsschnitt weist die Prognose auf Ähnlichkeiten zu bipolaren Erkrankungen hin.[39,40,41]

Diskutiert werden neben dem Konzept der eigenständigen Erkrankung Modelle, in denen die schizoaffektive Störung als Subtyp der Schizophrenie oder als Variante affektiver Störungen eingeordnet werden soll. Eine mögliche Klassifizierung ist auch die eines Kontinuums mit den Polen „Bipolare Störung“ und „Schizophrenie“, in deren Mitte die schizoaffektive Störung einzuordnen ist.

1.2.2. Epidemiologie

Schizoaffektive Störungen unterliegen bis heute wechselnden Definitionen und diagnostischen Kriterien, daher sind die epidemiologischen Daten mit Unsicherheit behaftet. Die Lebenszeitprävalenz wird mit 0,5 - 0,8 % beziffert, die jährliche Inzidenz liegt bei 0,3 - 5,7/ 100.000 Einwohnern.[42] Von den Patienten mit der Aufnahme- oder Einweisungsdiagnose „Schizophrenie“ werden 20 % mit der Diagnose einer schizoaffektiven Störung entlassen.[43,44] Die Diagnosestellung „Schizoaffektive Störung“ scheint über den Längsschnitt der Erkrankung nicht zeitstabil, nur 36 % der Patienten erhielten im Verlauf weiterhin die Diagnose - nach 24 Monaten erhielten 42 % der Patienten die Diagnose „Schizophrenie“.[43] Ebenso wie die Schizophrenie liegt das Erstmanifestationsalter der schizoaffektiven Störung zumeist im späten Jugend- bis frühem Erwachsenenalter, Frauen erkranken häufiger als Männer.

1.2.3. Symptomatik und Diagnosekriterien

Die schizoaffektive Störung ist nach ICD-10 dadurch charakterisiert, dass sowohl schizophrene wie auch affektive Symptome in derselben Krankheitsphase auftreten. Die affektive Symptomatik muss dabei so ausgeprägt auftreten, dass sie für sich allein genommen die Voraussetzungen der Diagnose einer affektiven Psychose erfüllen würde. Es dürfen nur kurze Phasen ohne affektive Komponente bestehen, um eine schizoaffektive Störung zu diagnostizieren.[1] Die psychotische Symptomatik umfasst dabei sämtliche Inhalte einer schizophrenen Erkrankung.

Im ICD- 10 werden die Subtypen nach der affektiven Komponente unterschieden:	
F25.0	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch
F25.1	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv
F25.2	Gemischte schizoaffektive Störung
F25.8	Sonstige schizoaffektive Störung
F25.9	Nicht näher bezeichnete schizoaffektive Störung

Abbildung 1-4: Subtypen der schizoaffektiven Störung nach ICD-10

Im DSM-IV wird die schizomanische Störung zu einem bipolaren Typ der schizoaffektiven Störung gezählt. Die teilweise schwierige Abgrenzung von affektiven Erkrankungen mit wahnhaftem Erleben wird durch das Kriterium vereinfacht, dass bei einer schizoaffektiven Störung die schizophrene Symptomatik mindestens zwei Wochen länger vorliegen muss als die affektive.

Ein schizodepressives Bild zeigt sich häufiger als ein schizomanisches Bild. Eine schizodepressive Phase ist durch Traurigkeit, Verstimmung, Schuldgefühle, Denkhemmung, gesteigertem oder verringertem Antrieb, Schlaf- und Appetitstörungen etc. gekennzeichnet, während die schizomanische Episode mit gehobener, gereizter Stimmungslage, Größenideen, gesteigertem Rede- und Aktivitätsdrang, Ideenflüchtigkeit und hoher Ablenkbarkeit einhergeht.

1.2.4. Differentialdiagnose

Bei ausgeprägter psychotischer Symptomatik ergibt sich die Differentialdiagnose einer paranoiden Schizophrenie. In der Fachliteratur wird auch heute diskutiert, ob die schizoaffektive Störung als eigenständige Erkrankung gesehen oder der Gruppe der schizophrenen bzw. bipolar affektiven Erkrankung zugeordnet werden sollte.

Ebenso kann die Abgrenzung zu affektiven Erkrankungen schwierig sein, wenn Depressionen oder Manien mit psychotischem Erleben vorliegen. Hierfür ist im DSM-IV die genaue Beobachtung der Dauer der schizophrenen Symptomatik ausschlaggebend. Zudem sind Wahninhalte und Stimmung bei einer affektiven Erkrankung synthym, bei einer schizoaffektiven Erkrankung können auch nicht zum Wahn passende Stimmungslagen beobachtet werden.[7]

1.2.5. Verlauf und Behandlung

Der Verlauf schizoaffektiver Störungen ist sehr variabel, bei etwa 20 % der Patienten ist der Verlauf chronisch, in den übrigen Fällen kommt es meist zu wiederholten Episoden.

Das schizomanische Krankheitsbild scheint eine günstigere Prognose zu besitzen als das schizodepressive, es kommt rascher zu einer vollständigen Rückbildung der Symptomatik, während sich die schizodepressiven Symptome schleichender entwickeln und von längerer Dauer sind. Schizodepressive Episoden treten häufiger auf als schizomanische.[42]

Insgesamt wird die Langzeitprognose der schizoaffektiven Störungen besser eingeschätzt als die der Schizophrenie, entsprechend gilt, dass je ausgeprägter die schizophrenen Symptome bei Patienten mit schizoaffektiver Störung, desto schlechter die Prognose. Patienten sind nach Abklingen der schizoaffektiven Symptomatik oft nahezu symptomfrei und damit in gewisser Weise vor Negativsymptomatik geschützt. Im Vergleich zu rein affektiven Erkrankungen ist die Langzeitprognose schlechter.[45]

Die medikamentöse Behandlung erfolgt wie bei der Schizophrenie in einer akuten Phase sowohl bei schizomanischer wie auch schizodepressiver Symptomatik mit Antipsychotika, zudem kommen Stimmungsstabilisierer zum Einsatz. Als Medikation zur Phasenprophylaxe können stimmungsstabilisierende Medikamente, evtl. in Kombination mit einer neuroleptischen Medikation, eingesetzt werden. Häufig werden Antidepressiva verordnet. Ebenso können psychotherapeutische Maßnahmen sowie soziotherapeutische Unterstützung hilfreich sein.

1.2.6. Ätiologie und Pathogenese

1.2.6.1. Schwierigkeiten des Konzeptes

Die Diagnose der schizoaffektiven Erkrankung unterlag zahlreichen Konzept- und Kriterienwechseln seit erstmaliger Beschreibung. Auch heute ist die Stellung als eigene Entität umstritten, bei Studienergebnissen, die epidemiologisch, klinisch und prognostisch für eine Stellung der Erkrankung zwischen der Schizophrenie und den bipolar affektiven Erkrankungen sprechen.[43,45]

1.2.6.2. Genetik

Die wechselnde Definition der Erkrankung erschwert die Untersuchung hinsichtlich genetischer Einflüsse, die zum Auftreten der Erkrankung führen. In Zwillingsstudien zeigt sich jedoch eine hohe Konkordanz der Erkrankung, und Familienstudien bilden ein erhöhtes Risiko des Auftretens einer Schizophrenie oder einer affektiven Erkrankung bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit der Diagnose einer schizoaffektiven Erkrankung ab, ebenso wie für Angehörige von Schizophrenieerkrankten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer depressiven Erkrankung (Major Depression) und schizoaffektiven Störung beschrieben wird.[46,47] Die zugrunde liegenden Studien verwenden jedoch unterschiedliche Untersuchungskriterien (DSM, ICD, RDC), so dass die Daten nur eingeschränkt zu vergleichen sind und sich entsprechend divergente Ergebnisse finden. Eine Reihe genetischer Befunde zur Schizophrenie und zur bipolaren Erkrankung lassen den Schluss einer Assoziation mit den gleichen Risikogenen zu. Beispiele hierfür sind das dekodierende Gen für den D-Aminosäure-Oxidase-Aktivator (DAOA) sowie das kodierende Gen für das Protein DISC1.[47,48]

1.3. Kognition

1.3.1. Definition

Kognition beschreibt in der kognitiven Psychologie alle Denkprozesse des Menschen, die zielgerichtetes und intelligentes Verhalten ermöglichen. Hierbei wurden Modelle entworfen, die versuchen, die den Denkprozessen zugrunde liegenden Verarbeitungsprozesse aufzuschlüsseln (Enkodierung, perzentiv-attentive und mnestische Vorgänge, Handlungsplanung und Handlung).

Verschiedene Bereiche der Kognition können in Testverfahren geprüft werden, allerdings ist eine exakte Trennung der Funktionsbereiche aufgrund der Vernetzung der Prozesse nicht möglich.

Bei einigen psychiatrischen Erkrankungen werden Beeinträchtigungen der Kognition gefunden, so auch bei affektiven Erkrankungen, der schizoaffektiven Störung wie auch bei der Schizophrenie. Studien zeigen bei Hochrisikopatienten für Schizophrenie Defizite im Bereich der visuellen Aufmerksamkeit und der Wortflüssigkeit.[49]

Nach Abklingen der akuten Erkrankungsphase finden sich Defizite vor allem in den Domänen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen. Besonders im Kurzzeitgedächtnis zeigten sich Defizite, hier mit einem Schwerpunkt auf dem verbalen Kurzzeitgedächtnis.[50]

Im Krankheitsverlauf beschreiben Untersuchungen eine starke Variabilität der Entwicklung kognitiver Funktionen bei schizophrenen Patienten. Langzeitstudien stellen (abgesehen von einer Untergruppe) keine weitere Verschlechterung der kognitiven Befunde im Verlauf fest. Wohl aber könnte ein Zusammenhang zwischen Kognition und der jeweiligen Verlaufsform der Erkrankung bestehen; bei derzeit heterogener Datenlage gibt es hierzu bislang noch keine eindeutigen Befunde.[51]

Zur Klärung der Stellung der schizoaffektiven Erkrankung wurden auch Studien in Hinblick auf die kognitiven Defizite im Vergleich zu Schizophrenie-Patienten durchgeführt. Auch hier ist die Datenlage heterogen. Eine Metaanalyse von 2009, die 31 Studien zu den kognitiven Leistungen von schizophrenen Patienten mit denen von schizoaffektiven Patienten auswertete, ergab, dass sich aus den vorhandenen Daten nicht auf kategoriale Unterschiede zwischen den Gruppen schließen lässt.[45] Zwar erreichten die schizophrenen Probanden in mehreren kognitiven Domänen schlechtere Leistungen, jedoch waren die Unterschiede zwischen den Gruppen sehr gering und die Datenlage sehr heterogen. Studien, die eine überwiegende Anzahl männlicher Probanden in der Gruppe der Schizophrenie aufwiesen, erzielten deutlichere Ergebnisse. Signifikante Unterschiede mit besseren Leistungen der schizoaffektiv erkrankten Probanden wurden in den Bereichen verbale Merkfähigkeit, (verbales) Arbeitsgedächtnis sowie den Exekutivfunktionen und der Verarbeitungsgeschwindigkeit beschrieben, diese jedoch mit geringer Effektstärke (Cohen´s d 0.25 - 0.42). Während einige Studien signifikante Unterschiede bei dem (verbalen) Intelligenzquotienten (getestet mit WAIS-R) beschrieben, konnten andere diese Resultate nicht replizieren. Neben den oben genannten Befunden bildeten sich in den Studien keine Unterschiede in den kognitiven Domänen (visuelles) Gedächtnis, Aufmerksamkeit (gemessen mit dem Digit-Span-Test) und anderen spezifischen Tests zur Prüfung des Arbeitsgedächtnisses ab.[52,53]

1.3.2. Kognitive Domänen

Intelligenz ist ein hypothetisches und heterogenes Konstrukt, das ein Globalmaß für die kognitive Leistungsfähigkeit darstellen soll und keine reine Addition einzelner

neuropsychologischer Funktionen ist. Zusätzlich gehören nach Wechsler weitere Fähigkeiten hinzu, etwa das intellektuelle Niveau, welches Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt beinhaltet, ebenso wie die Fähigkeit, aus Erfahrung zu lernen, in Ursache-Wirkung-Zusammenhängen zu denken und sprachliches Vermögen.[54]

Nach einem weiteren Modell wird zwischen fluider und kristalliner Intelligenz unterschieden, wobei die fluide Intelligenz nach Cattell eine aktive geistige Kapazität darstellt, die für alle Problemlöseaufgaben eingesetzt werden kann und damit die Fähigkeit darstellt, sich neuen Situationen anzupassen, ohne frühere Lebenserfahrungen als Lösungsmechanismus zu benötigen. Die kristalline Intelligenz spiegelt dagegen die durch Erziehung und Bildung geprägte Eigenschaft wider, die gesammelten Fertigkeiten vorangegangenen Lernens verfestigt zu haben und anzuwenden.[55]

Die *Wahrnehmung* stellt die Grundlage für die sensorische Informationsverarbeitung dar, Umweltreize werden hier als relevant oder irrelevant eingeschätzt und führen zu einer zielgerichteten Aufmerksamkeit. Bei Defiziten in der Wahrnehmung können die nachfolgenden Schritte der Verarbeitung von Informationen entsprechend beeinflusst sein.

Der Begriff der *Aufmerksamkeit* umfasst verschiedene Eigenschaften der Informationsverarbeitung. In dem Bereich der kognitiven Testverfahren wird vor allem die umweltbezogene Aufmerksamkeitslenkung beobachtet. Hierzu gehören die Aufmerksamkeitsaktivierung/Aufnahmefähigkeit („Alertness“), die Aufmerksamkeitsorientierung/selektive Aufmerksamkeit (Reizfilterung) und die Daueraufmerksamkeit (Vigilanz). Aufmerksamkeit stellt als gerichtete Informationsbearbeitung auch die Voraussetzung zur Handlungskontrolle und damit der Exekutivfunktionen dar.[56]

In dem Modell nach van Zomeren und Brouwer (erweitert durch Sturm) werden zwei Qualitäten der Aufmerksamkeit unterschieden, die Selektivität mit der Zuordnung von fokussierter und geteilter Aufmerksamkeit und die Intensität mit Zuordnung der Aufmerksamkeitsaktivierung (tonisch und phasisch) sowie der längerfristigen Aufmerksamkeit (Daueraufmerksamkeit und Vigilanz). Dabei wird Vigilanz als Fähigkeit bezeichnet, relevante, aber unregelmäßig auftretende Stimuli über längere Zeiträume wahrzunehmen, während die Daueraufmerksamkeit eine längerfristige Aufmerksamkeit für Stimuli in zeitlich hoher Dichte beschreibt.[57] Sturm erweiterte die längerfristige Aufmerksamkeitsaktivierung in Daueraufmerksamkeit und Vigilanz, indem er den Aspekt der Reizdichte mit aufnimmt. Er beschreibt die Vigilanz als Aufmerksamkeitsleistung unter monotonen Bedingungen mit niedrigem Anteil relevanter

Stimuli. Die Daueraufmerksamkeit wird demgegenüber als Aufmerksamkeitsleistung über einen längeren Zeitraum mit hohem Anteil relevanter Stimuli bezeichnet.

Dimension	Bereich	Paradigma
Intensität	Aufmerksamkeitsaktivierung ("Alertness") - intrinsisch, tonisch oder phasisch	Einfache visuelle oder auditive Reaktionsaufgaben mit Warnreiz (phasische Aktivierung) oder ohne Warnreiz (intrinsische Kontrolle d. Aktivierungsniveaus und tonischer Verlauf)
	Daueraufmerksamkeit	Langanhaltende Signalentdeckungsaufgaben mit hohem Anteil relevanter Stimuli
	Vigilanz	Langanhaltende Signalentdeckungsaufgaben mit niedrigem Anteil relevanter Stimuli
Selektivität	Selektive oder fokussierte Aufmerksamkeit	Wahlreaktionsaufgaben, Aufgaben mit Störreizen (Distraktion)
	Visuell-räumliche selektive Aufmerksamkeit, Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus	Aufgaben, die den Wechsel der Aufmerksamkeit von einem räumlichen Fokus zum nächsten verlangen
	Geteilte Aufmerksamkeit	Aufgaben, welche eine Verteilung der Aufmerksamkeit auf mehrere "Informationskanäle" erfordern (z.B. "Dualtask"-Aufgaben), Aufgaben zur Erfassung der "kognitiven Flexibilität"

Abbildung 1-5: Aufmerksamkeitsmodell nach Sturm[57]

Vor allem die handlungsregulierende Komponente („attentional control“) ist nicht vollständig von anderen kognitiven Bereichen abzugrenzen. Sie wird funktional auch den exekutiven Funktionen zugeordnet.

Aufmerksamkeit wird als eigenständige Fähigkeit definiert, sie ist aber auch Voraussetzung für andere kognitive Leistungen. Testverfahren, die die Aufmerksamkeit prüfen, sollten keine komplizierten kognitiven Leistungen erfordern; dennoch ist es aufgrund der aufgabenimmanenten (auch bei inhaltlich nicht anspruchsvollen Testverfahren) geforderten komplexen Vorgänge und Handlungen schwierig, die Aufmerksamkeit als komplett eigenständigen Bereich zu testen.

Für das *Gedächtnis* gibt es verschiedene Konzepte und Modelle, zumeist erfolgen die Einteilung nach zeitlichen Parametern sowie eine Untergliederung nach den verschiedenen Modalitäten der gespeicherten Information.

Die Informationsverarbeitung und -speicherung kann aufgrund des zeitlichen Verlaufs in sensorisches Gedächtnis (Ultrakurzzeitgedächtnis), Kurzzeitgedächtnis bzw. Arbeitsspeicher und Langzeitgedächtnis unterteilt werden. Letzteres kann weiterhin in ein deklaratives, explizites Gedächtnis, welches bei gezieltem und bewusstem Abrufen von Informationen verwendet wird sowie in ein nondeklaratives, prozedurales Gedächtnis, das lerngeschichtliche Verhaltensänderungen beinhaltet und auch nicht bewusste Vorgänge ermöglicht, eingeteilt werden.

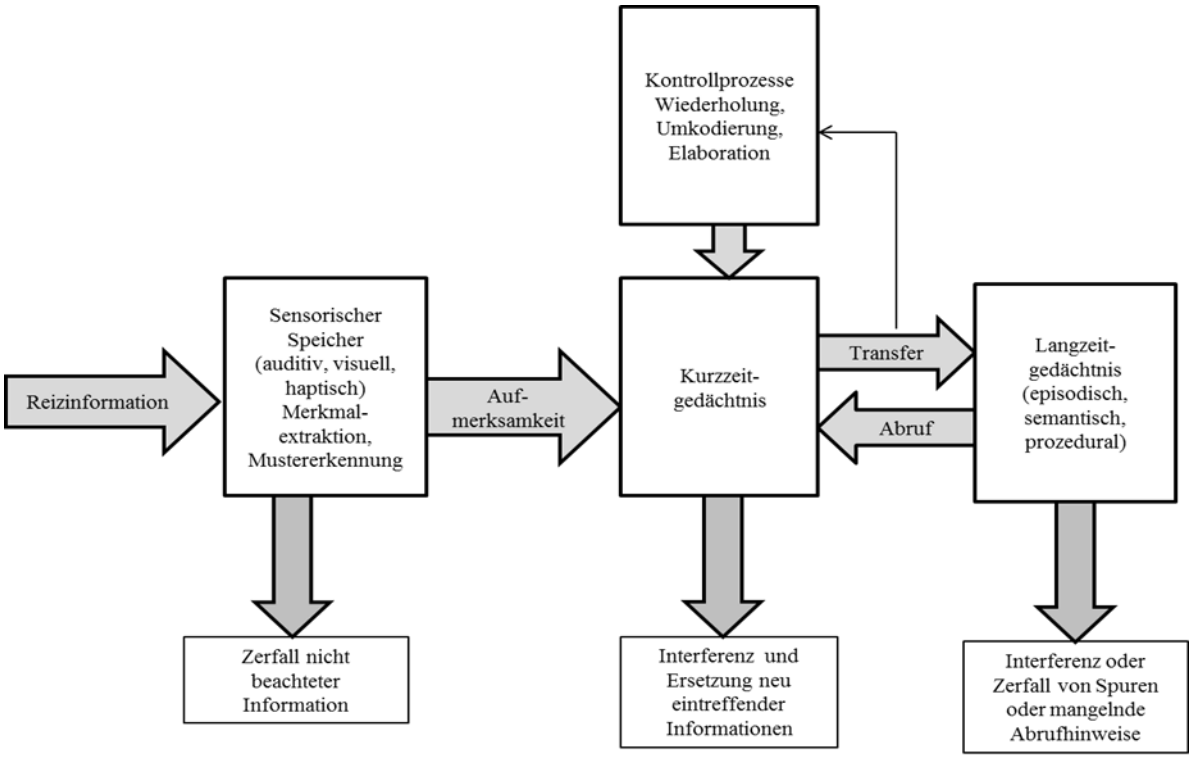


Abbildung 1-6: Gedächtnismodell nach Atkinson und Shiffrin[58]

Ein weiteres Gedächtniskonzept beinhaltet das Konzept des *Arbeitsgedächtnisses*.

Baddeley versteht dabei in dem heute oft genutzten Modell das Arbeitsgedächtnis als Funktionseinheit, welche aus mehreren Subsystemen besteht und die Enkodierung, Speicherung und bei Bedarf Manipulation von Wahrnehmungsinhalten für einen begrenzten Zeitraum mit begrenzter Kapazität bewerkstelligt.[59]

Der visuell-räumliche Skizzenblock erfasst laut Modell passiv temporär visuell-räumliche Informationen, der aktive Teil bestimmt das zielgerichtete Handeln, angepasst an die Umgebungsfaktoren. Als Komponente für die verbale Informationsspeicherung wurde das Modell um die phonologische Schleife erweitert, welche aus einem Speicher sowie einem

aktiven Part zur Wiederholung phonologischer Inhalte besteht. Der episodische Speicher – als zuletzt hinzugefügter Teilbereich des Arbeitsgedächtnisses - stellt die Verbindung zum Langzeitgedächtnis sowie zur zentralen Exekutive her.[59,60]

Neuere Modelle gehen von prozessorientierten Theorien aus. Cowan beschreibt das Arbeitsgedächtnis als Anteile des Langzeitgedächtnisses, die durch bestimmte Reize über eine Aufmerksamkeitsleistung aktiviert werden.[61]

Ob das Arbeitsgedächtnis eine klar abzugrenzende eigenständige kognitive Domäne darstellt ist umstritten. Die Funktion des Arbeitsgedächtnisses gilt als ein wichtiger Prädiktor für soziale Rehabilitationsmöglichkeiten.[62]

Die *Exekutivfunktionen* beinhalten die Handlungsvorbereitung und -planung sowie die Überwachung der Ausführung von Handlungen. Zugehörig sind auch andere kognitive Bereiche, etwa das Gedächtnis zur Anwendung erlernter Handlungsregeln, sowie die Aufmerksamkeitssteuerung zur Fokussierung wichtiger Inhalte und Inhibieren irrelevanter Informationen, damit auch das Adaptieren der Handlungen an neue Situationen.[63] Nachdem lange Zeit davon ausgegangen wurde, die Exekutivfunktionen seien im präfrontalen Kortex lokalisiert, zeigen Studien der funktionellen Bildgebung, dass wahrscheinlich auch andere kortikale und subkortikale Regionen sowie das Kleinhirn an exekutiven Funktionen beteiligt sind.[64] Exekutive Leistungen können mit verschiedenen Testverfahren untersucht werden, die unterschiedliche Bereiche der exekutiven Funktionen (Arbeitsgedächtnis, Lernprozesse, Reaktionsinhibition, Handlungsplanung und -steuerung) messen sollen.

Das *Sprachverständnis* umfasst alle Schritte der Sprachrezeption: die Wahrnehmung, die Erfassung der Bedeutung von Wörtern und die Einbindung der Bedeutungen einzelner Wörter in größere Denkzusammenhänge. Sprachverstehen kann in unterschiedliche notwendige Subprozesse gegliedert werden. Sie unterscheiden sich je nachdem, ob gesprochene oder geschriebene Sprache aufgenommen werden soll, und wie komplex der aufzunehmende Inhalt ist. Die genauen Prozesse des Verstehens von Sprache sind noch nicht vollständig bekannt, zumeist wird davon ausgegangen, dass bei gesprochener Sprache zunächst das akustische Signal in segmentierte mentale Repräsentationen und Sinneinheiten umgewandelt wird.

Es existieren unterschiedliche Modelle über Verarbeitungsvorgänge, jedoch ist klar, dass für das Sprachverstehen die wahrgenommenen semantischen und syntaktischen Einzelinformationen in eine übergeordnete Repräsentation des Gesamtzusammenhanges eingeordnet werden müssen.

Die syntaktischen Informationen können dabei unabhängig von den semantischen verarbeitet werden. Im Modell spielt das Arbeitsgedächtnis als beschränkende Komponente eine Rolle.[65]

1.3.3. Kognitive Defizite bei Patienten mit Schizophrenie und schizoaffektiver Erkrankung

Für Schizophrenie liegen einige Untersuchungen verschiedener kognitiver Domänen vor, die Defizite in fast allen Bereichen der Kognition beschreiben. Nach Abklingen der akuten Erkrankungsphase finden sich Defizite vor allem in den Domänen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen. Die Defizite liegen insbesondere in den Bereichen episodisches Gedächtnis, Arbeitsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen sowie bei räumlich-visuellen Fertigkeiten und kristallinem Wortschatz. [65,66]

Im Bereich der Wahrnehmung gibt es relativ spezifische Resultate; es werden sowohl in der auditiven wie auch visuellen Reizwahrnehmung mangelhafte Filtermechanismen beschrieben.[67,68] Während diese Befunde nicht bei anderen psychischen Erkrankungen auftreten, finden sie sich zu einem Teil auch bei Angehörigen ersten Grades von Schizophreniepatienten.[69,70,71]

Während die einzelnen neuropsychologischen Defizite ein überdauerndes, phasenunabhängiges Kernsymptom schizophrener Patienten darstellen, zeigen Intelligenztests wie der MWT-B, welcher die allgemeine (kristalline) Intelligenz abbilden soll, dass dieser Bereich nicht defizitär sein muss.[72]

Vor allem im Bereich des verbalen Gedächtnisses erzielen Patienten mit Schizophrenie im Durchschnitt Leistungen, die 1 - 1,5 Standardabweichungen unter denen gesunder Probanden liegen.[73] Zugrunde scheinen gestörte Prozesse der Informationsaufbereitung zu liegen (Einkodieren, Ordnungsstrategien).[74] Studien bestätigten den Zusammenhang zwischen der Leistung im Sprachverständnis und der des Arbeitsgedächtnisses sowie andauernder Defizite des Wort-, Satz- und Textverstehens bei schizophrenen Patienten. Die Defizite werden vor allem mit einer mangelnden Inhibition irrelevanter Wahrnehmungen bei Patienten mit Schizophrenie erklärt. Die Defizite finden sich auf allen Ebenen der Sprache, besonders in dem Bereich der Konzeptbildung, aber auch in der Aktivierung des mentalen Lexikons, im Kontextverständnis, in der Satzintegration, und in der Theory of Mind.[75]

Daraus können vor allem bei Schizophreniepatienten mit Positivsymptomatik eine mangelhafte Integration von Inhalten, sowie im Rahmen formaler Denkstörungen die häufige Interpretation von dominanten Wortbedeutungen und Bevorzugung wörtlicher Interpretation (Konkretismus) und, auf der expressiven Ebene, eine Assoziationslockerung erklärt werden.

Patienten mit Schizophrenie zeigten ausgeprägte Defizite in den Domänen Aufmerksamkeit, vor allem von Selektionsprozessen, im Arbeitsgedächtnis mit Beeinträchtigung sämtlicher Komponenten des Baddeley-Modells mit Schwerpunkt in der zentralen Exekutive und visuell-räumlichen Domäne, in den exekutiven Funktionen mit Defiziten in den Bereichen Handlungsplanung, Handlungsausführung und Handlungskontrolle, in Sprachfunktionen (vor allem der Sprachrezeption), sowie Störungen im Langzeitgedächtnis aufgrund mangelhafter Enkodierungsprozesse.[76]

In der Literatur werden die Defizite der neurokognitiven Leistungen in Zusammenhang mit der Ausprägung von Negativsymptomatik beschrieben, produktiv psychotische Symptome lieferten überwiegend keine relevanten Beeinträchtigungen in der Kognition. Eine frühe Reduktion von negativen Symptomen scheint eine über die Zeit stabile Besserung der neurokognitiven Funktionen herbei zu führen, während ein Rückgang der Symptomatik nach längerer Erkrankungsdauer keine deutlichen kognitiven Funktionsbesserungen zu erbringen scheint.[76,77]

Schizoaffektive Patienten weisen ebenso wie die Patienten mit Schizophrenie in nahezu allen kognitiven Bereichen Defizite auf, die sich jedoch in der Schwere der Ausprägung unterscheiden. Es ergeben sich Hinweise, dass vor allem die Leistung des Arbeitsgedächtnisses bei schizoaffektiven Patienten deutlich besser ist im Vergleich zu dem an Schizophrenie erkrankten Patienten. In einer Studie von Heinrichs et al. ergaben sich für die Diagnose „Schizoaffektive Störung“ keine spezifischen Befunde in den einzelnen kognitiven Domänen.[78] Einschränkend ist die unterschiedliche Definition und Einordnung der Diagnose “Schizoaffektive Störung” in den Studien zu nennen.

Die Datenlage weist bei teils widersprüchlichen Resultaten darauf hin, dass die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit schizoaffektiver Erkrankung zwischen der sehr beeinträchtigten Leistung von Schizophrenie-Patienten und der deutlich geringeren Beeinträchtigung der Patienten mit affektiven Erkrankungen liegt.[78,79]

1.4. Fragestellung

Kognitive Defizite bei schizophrenen Patienten wurden in den vergangenen Jahrzehnten bereits vielfach untersucht. In vielen Bereichen wurden Defizite gefunden, wie auch bei Hochrisikoprobanden und Angehörigen 1. Grades.

Die prognostische Einschätzung der psychosozialen Entwicklung und der kognitiven Einbußen unterscheidet sich nach der aktuellen Studienlage deutlich von Patienten mit affektiven Störungen. Erstere zeigen im Durchschnitt stärker ausgeprägte kognitive Defizite im Krankheitsverlauf.

Die Studienlage zur schizoaffektiven Störung ist im Vergleich dazu relativ schmal. Dies ist vor allem der unklaren Entität der Erkrankung geschuldet, da die wechselnde Zuordnung zu affektiven oder psychotischen Störungen sowie Anpassungen der Diagnosekriterien eine Studiendurchführung in der Vergangenheit erschwerten. Klinische Symptome wie auch prognostische Daten sprechen für eine Stellung zwischen den affektiven Störungen und der Schizophrenie.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Fokus auf den Vergleich kognitiver Funktionen bei schizophrenen und schizoaffektiven Patienten gelegt. Dabei wurde ein komplexer Katalog verschiedener kognitiver Tests verwendet, der möglichst detailliert Defizite in den einzelnen Domänen identifizieren sollte. Des Weiteren wurden die kognitiven Ergebnisse der Patientengruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht. Auch die Ausprägung der Psychopathologie in den Patientengruppen, gemessen durch verschiedene Evaluierungsinstrumente, wurde miteinander verglichen.

Ein zweiter Fokus lag auf den kognitiven Testresultaten relativ zu der Ausprägung von Negativsymptomatik. Vergleichend wurde auch die Ausprägung von Positivsymptomen und ein möglicher Zusammenhang mit kognitiven Defiziten evaluiert.

Folgende Hypothesen wurden untersucht:

1. Die Gruppe der an Schizophrenie erkrankten Probanden unterscheidet sich in den Ergebnissen einzelner kognitiver Tests von der Probandengruppe mit schizoaffektiver

Störung. Es wird erwartet, dass die Leistungen der Patienten mit Schizophrenie schwächer ausfallen.

2. Die Patientengruppen unterscheiden sich in ihren kognitiven Resultaten von denen der gesunden Kontrollgruppe insofern, als dass die Leistungen der Patienten in den kognitiven Tests schwächer als die der Kontrollgruppe sind.
3. Die Gruppe der Probanden mit Schizophrenie zeigt eine stärker ausgeprägte Psychopathologie und allgemeine Beeinträchtigung in der Lebensqualität im Vergleich zu der Gruppe schizoaffektiv erkrankter Patienten.
4. Die Ausprägung von Negativsymptomatik steht in Zusammenhang mit der Ausprägung neurokognitiver Defizite.
5. Die Ausprägung von Positivsymptomatik (bei seit mindestens 6 Monaten psychopathologisch stabilen Patienten) steht nicht in Zusammenhang mit kognitiven Defiziten.

2. METHODIK

2.1. Klinischer Teil

2.1.1. Patientenkollektiv

Die Studie umfasste Patienten mit den ICD-Diagnosen „Schizophrenie“ und „Schizoaffektive Störung“. In der vorliegenden Arbeit wurden 99 Patienten mit der Diagnose „Schizophrenie“ und 18 Patienten mit der Diagnose „Schizoaffektive Störung“ eingeschlossen.

Ein Großteil der Probanden wurde in der Institutsambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte für die Studienteilnahme gewonnen, wenige andere Patienten wurden von kooperierenden niedergelassenen Psychiatern vermittelt.

Einschlusskriterien:

- Alter: 18 - 70 Jahre
- Nach ICD-10 Vorliegen einer Paranoiden Schizophrenie (F20.0) oder einer schizoaffektiven Störung (F25)
- Regelmäßige ambulante psychiatrische Behandlung
- Seit mindestens 6 Monaten stabiler psychopathologischer Befund und Medikation
- Kaukasische Herkunft

Ausschlusskriterien:

- Stationärer psychiatrischer Klinikaufenthalt innerhalb der letzten 6 Monate
- Weitere diagnostizierte neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
- Aktueller Substanzkonsum, Suchterkrankungen (ausgenommen Nikotin- sowie gelegentlicher Cannabiskonsum)

2.1.2. Kontrollkollektiv

Das Kontrollkollektiv bestand aus 32 gesunden Probanden, die an einer Studie zu Nikotinkonsum zwischen November 2007 und Juli 2008 teilnahmen. Die Rekrutierung erfolgte durch Anschreiben über Adressen des Einwohnermeldeamtes. Mit den Probanden wurde ein Universalrating durchgeführt, in dem allgemeine Daten zur Person erhoben wie auch etwaige psychiatrische Vorerkrankungen ausgeschlossen wurden.

2.1.3. Ablauf der Studie

Der Studienplan wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité Berlin genehmigt.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte hauptsächlich über die Institutsambulanz der Charité Mitte, die Patienten wurden bei ihren Terminen durch den behandelnden Psychiater über die Studie informiert und bei Interesse der erste Termin vereinbart.

Nach einer Vorstellung der Studie bei dem „Verein für Psychiatrie und seelische Gesundheit e.V.“ konnten zudem über niedergelassene Psychiater einige Patienten für die Studie gewonnen werden. Die Interessenten wurden telefonisch in die Klinik für Psychiatrie der Charité Campus Mitte eingeladen. Zunächst erhielten alle Patienten ein Informationsblatt zu Hintergrund und Durchführung der Studie, eventuell auftauchende Fragen wurden geklärt. Nach Absprache des organisatorischen Ablaufes erklärten die Probanden schriftlich ihr Einverständnis.

Die Teilnahme beinhaltete zwei Termine von jeweils ca. 90 Minuten an verschiedenen Tagen. Es erfolgte eine Datenerhebung sowie eine Blutentnahme, zudem füllten die Probanden zwischen den Terminen drei Fragebögen aus. Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden nach Abschluss der Untersuchung 20 Euro.

Der erste Termin begann mit einer standardisierten Anamneseerhebung unter Anwendung eines in der Klinik etablierten Fragebogens („Universalrating“). Neben allgemeinen Angaben (Name, Geburtsdatum und -ort, Geschwister) beinhaltete er eine Anamnese zur Schul- und weiteren Ausbildung sowie Fragen zur Familienanamnese hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen (Auftreten von schizophrenen/schizoaffektiven Erkrankungen, andere psychiatrische Erkrankungen). Des Weiteren wurde mit dem Fragebogen die Krankheitsanamnese (Ersterkrankungsalter, Therapie, Anzahl stationärer Aufenthalte) erhoben. Zudem wurden die Einschlusskriterien nochmals überprüft, indem perinatale Komplikationen, Schädel-Hirn-Traumata, neurologische Erkrankungen und Substanzmittelkonsum abgefragt wurden.

Im Anschluss wurde durch eine erfahrene Psychiaterin (Prof. I. Puls) mit Hilfe der etablierten psychometrischen Skalen PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms), SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) sowie der Clinical Global Impression (CGI) und dem Global Assessment of Functioning (GAF) ein differenzierter psychopathologischer Befund erhoben und die Einschätzung der aktuellen Symptomatik vorgenommen.

Zum Abschluss des ersten Termins wurden zwei Tests der neuropsychologischen Testbatterie auf dem Computer durchgeführt: der Continuous Performance Test (CPT) und der Wisconsin Card Sorting Test (WCST).
Den Teilnehmern wurden drei Fragebögen ausgehändigt, die sie bis zu dem zweiten Termin ausfüllen sollten, das Eppendorfer Schizophrenie-Inventar (ESI) sowie das Beck-Depressions-Inventar (BDI) und ein klinikintern erstellter Angst-Fragebogen.

Beim zweiten Termin erfolgte die Durchführung der neuropsychologischen Testbatterie, bestehend aus 10 voneinander unabhängigen Tests in Papierform. Anschließend wurden im halbstrukturierten Interview Ratings zur Erhebung der Lebensqualität (Quality of Life Scale [QLS]) sowie ergänzend zur Psychopathologie (Negative Symptoms Assessment (NSA-16), Hamilton Depression Scale [HAMD]) durchgeführt.
Die Probanden gaben die beim ersten Termin ausgehändigten Fragebögen ab. Zuletzt erfolgte eine venöse Blutentnahme von je 3 EDTA- Röhrchen. Die Röhrchen wurden per Aufkleber entsprechend einer anonymisierten Buchstaben-Zahlenkombination für diese Studie kodiert und bei -20° Celsius eingefroren.

2.1.4. Psychometrische Skalen und Messinstrumente

2.1.4.1. Skalen für die Erfassung von Lebensqualität und Funktionsniveau

- Clinical Global Impression - Severity of Illness (CGI-S) [80]

Die CGI beurteilt in drei Subskalen die globale Funktionsfähigkeit des Probanden; in der vorliegenden Studie wurde nur die erste Subskala (Severity of Illness) verwendet. Die Beurteilungsskala ist in sieben Stufen von „1 = Nicht krank“ bis „7 = Extrem schwer krank“ unterteilt, die Beurteilung erfolgt durch einen Psychiater nach dem Patientengespräch.

- Global Assessment of Functioning Scale (GAF) [81]

Die Skala der GAF wird im DSM in der fünften Achse (Globale Erfassung des Funktionsniveaus) erfasst und mit Hilfe eines Punktekontinuums von psychischer Gesundheit (100 - 90 Punkte) und massivster Einschränkung (10 - 1 Punkte) eingeschätzt. 0 Punkte werden bei unzureichenden Informationen vergeben. Ein Punktwert unterhalb von 70 steht für eine leichte Beeinträchtigung, weniger als 50 Punkte kennzeichnen eine ernsthafte Beeinträchtigung. Bei Vergabe eines Punktwertes unter 20 muss von Selbst- und Fremdgefährdung ausgegangen werden.

- The Quality of Life Scale (QLS) [82]

Die Quality of Life Scale wurde in den 70er Jahren von Flanagan entworfen und ist im Verlauf der Jahre modifiziert worden. Sie soll als halbstrukturiertes Interview die Lebensqualität von chronisch Erkrankten mit Hilfe eines Fragenkataloges von 21 Items (mit mehreren Vorschlägen, um das jeweilige Item abzufragen) in mehreren Kategorien aus verschiedenen Bereichen (z.B. soziale Kontakte, Aktivitäten, berufliche Rolle) untersuchen. Jedes Item wird mit einem Punktewert zwischen 0 – 6 bewertet, die Werte 5 und 6 sind Ausdruck für eine im jeweiligen Bereich unbeeinträchtigte Lebensqualität, 0 und 1 drücken entsprechend der Skala eine sehr ausgeprägte Beeinträchtigung aus.

- Angstfragebogen

Ein klinikintern entworfener Angstfragebogen mit 21 Items und Punktvergabe von 0 (keine Angst) bis 3 (starke Angst) wurde als orientierendes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung spezifischer Ängste ausgeteilt.

2.1.4.2. Skalen zur Erfassung depressiver Symptome

- Hamilton Depressions-Skala (HAMD) [83,84]

Die Hamilton Depressions-Skala ist ein verbreitetes Fremdbeurteilungsverfahren zur Beurteilung einer depressiven Erkrankung. Die Symptomatik und deren Schweregrad werden eingeschätzt. Die verwendete Version umfasst 17 Items zu depressiven Symptomen mit je nach Item unterschiedlicher Punktevergabe, von 0 (nicht vorhanden) bis maximal 4 (extreme Ausprägung). Ein Ergebnis von 15 bis 18 Punkten wird als milde bis mittelschwere Depression gewertet, bei Werten von 25 oder mehr werden Patienten als schwer depressiv eingeschätzt.

- Beck Depressions-Inventar (BDI) [85]

Das BDI stellt ein Selbstrating-Fragebogen dar und führt ähnlich der Hamilton Depression-Skala zur Erfassung der Schwere depressiver Symptome. Er besteht aus 21 Items, bei denen der Proband jeweils aus vier vorgegeben Antworten eine auswählt. Je nach Antwort werden 0 - 3 Punkte vergeben, die durch Addition aller Items einen Summengesamtwert ergeben. Punktewerte zwischen 0 und 9 Punkten werden als nicht-depressives, zwischen 10 und 18 als milde depressives, zwischen 19 und 29 als mittel- bis schwergradig depressives und ab 30 Punkten als schwer depressives Syndrom bewertet.

2.1.4.3. Skalen zur Erfassung psychotischer Symptome

- Eppendorfer Schizophrenie Inventar (ESI) [86]

Das Eppendorfer Schizophrenie Inventar ist ein Fragebogen, der 40 Items umfasst und vom Probanden selbst ausgefüllt wird (Selbstrating).

Jede Frage kann auf einer vierstufigen Antwortskala von 0 („stimmt gar nicht“) - 3 Punkten („stimmt genau“) bewertet werden. Zur Auswertung werden die Items innerhalb von 4 faktorenanalytisch fundierten Skalen zusammengefasst: Aufmerksamkeit und Sprachbeeinträchtigung (AS), Akustische Unsicherheit (AU), Beziehungsideen (IR), Wahrnehmungsabweichung (DP), zusätzlich wird die Kontrollskala „Offenheit“ (FR) ausgewertet. Der Beurteilungszeitraum schließt die vergangenen vier Wochen ein.

- Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [87]

Beim PANSS werden im halboffenen Interview 30 schizophrenie-typische Symptome abgefragt, die in drei Skalen unterteilt sind: Positiv-, Negativ- und die psychopathologische Globalskala. Hierbei soll jeweils der Zeitraum der letzten sieben Tage berücksichtigt werden.

Für jedes Item soll ein Punktwert vergeben werden, der folgendermaßen verschlüsselt ist: 1 - nicht vorhanden; 2 - minimal; 3 - leicht; 4 - mittel; 5 - mittelstark; 6 - stark; 7 - extrem. So können bei Positiv- und Negativskala jeweils 7 - 49 Punkte und bei der Globalskala 16 - 112 Punkte erreicht werden. Die Summe der drei Skalen bildet den Gesamtscore.

Die Items der Plus-Skala sind: Wahnvorstellungen, Formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Argwohn/Verfolgungswahn, Feindseligkeit.

In der Minusskala werden die Bereiche Affektverarmung, emotionale Isolation, Kontaktmangel, passiv-apathische Isolation, vermindertes abstraktes Denkvermögen, mangelnde Spontaneität und Gesprächsfähigkeit sowie stereotypes Denken beurteilt.

Die Items der Psychopathologischen Globalskala sind: Leibliche Befindlichkeitsstörungen, Angst, Schuldgefühle, Gespanntheit, Manieriertheit/Posieren, Depression, verlangsamte Motorik, fehlende Kooperationsbereitschaft, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientierung, Aufmerksamkeitsschwäche, verminderte Urteils- und Einsichtsfähigkeit, gestörte Willensbildung, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit, aktive soziale Vermeidung.

Mit einer weiteren Größe definiert man die Dominanz der auftretenden Symptomatik in Minus- oder Plussymptomatik; der Score dieser Plus-Minus-Skala ergibt sich aus Subtraktion des Minusscores von dem Plusscore und ergibt Werte zwischen –42 und +42 Punkten. Entsprechend

des errechneten Punktwertes lassen sich Schizophrenie-Subtypen unterscheiden. Die PANSS zeigt eine gute innere Konsistenz und Reliabilität.

- Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) [88]

Die SAPS stellt eine Skala zur Ermittlung der Ausprägung von positiven Symptomen bei Patienten mit psychotischer Symptomatik dar. In 34 Items werden die Bereiche Halluzinationen (7 Items), Wahnerleben (13 Items), bizarres Verhalten (5 Items) und positive formale Denkstörungen (9 Items) durch den Interviewer beurteilt. Dabei werden für jedes Item Punkte von 0 (nicht vorhanden) bis 5 (maximal ausgeprägt) vergeben. Für jeden Bereich wird auch eine Globalbeurteilung ermittelt; der Gesamtscore wird durch Addition der Einzelwerte errechnet (ausgenommen Items der Globalbeurteilung).

- Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) [89]

Die SANS erfasst in 5 Domänen differenziert verschiedene Aspekte negativer Symptome: Affektverflachung (7 Items), Alogie (5 Items), Apathie (4 Items), Anhedonie (5 Items) und Aufmerksamkeit (3 Items). Für jedes Item wird entsprechend der SAPS durch den Interviewer eine Punktzahl zwischen 0 (nicht vorhanden) und 5 (maximal ausgeprägt) vergeben, die die jeweilige Ausprägung des Symptoms beschreibt. Ebenso wie in der SAPS gibt es in jedem Bereich ein Item für die globale Beurteilung des Bereiches; durch Addition kann ein Gesamtscore errechnet werden.

2.1.5. Kognitive Testungen

Verschiedene Bereiche der Kognition können in Testverfahren geprüft werden, allerdings ist eine exakte Trennung der Funktionsbereiche aufgrund der Vernetzung der Prozesse nicht möglich.

In der folgenden Tabelle sind die Testverfahren der vorliegenden Studie zur Erfassung kognitiver Fähigkeiten aufgeführt (vereinfacht, einige Tests treffen Aussagen über mehr als die hier angegebenen kognitiven Bereiche).

Kognitiver Funktionsbereich	Testverfahren	Autoren
Verbale Intelligenz	Mehrfachwortschatztest (MWT/B)	Lehrl [90]
Wortflüssigkeit/-produktivität - Lexikalische - Semantische	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) - Nennen von „S- Wörtern“ - Aufzählen von Tieren bzw. Produkten aus dem Supermarkt	Aschen-brenner et al. [91]
Kognitives Tempo	Trail-Making-Test (TMT)	Reitan [92]
Merkfähigkeit/Gedächtnis - Verbal	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) Bilderlerntest (BLT)	Helmstaedter [93] Wolfram [94]
- Arbeitsgedächtnis	Continuous-Performance-Test (CPT) Digit Span	Rosvold et al. [95] Tewes [96]
Aufmerksamkeit/Konzentration/Vigilanz	Continuous-Performance-Test (CPT)	Rosvold et al. [95]
Kognitive Umstellfähigkeiten/Interferenz	Trail-Making-Test (TMT)	Reitan [92]
	Stroop-Interferenztest (ST)	Stroop [97]
Problemlöseverhalten/Kategorisierungsfähigkeiten/Planungs-befähigung	Wisconsin-Karten-Sortiertest (WCST)	Berg [98]
Allgemeines Intelligenzniveau - Kristallin - Fluide	Mehrfachwortschatztest (MWT/B) Leistungsprüfsystem, Untertest 3	Lehrl [90] Horn [99]

Tabelle 2-1: Verwendete neurokognitive Testverfahren

- Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) [90]

Der MWT-B ist ein Untertest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE). Er misst die verbale, kristalline Intelligenz. Auf einem DIN A4-Blatt sind 37 Zeilen mit jeweils 5 Worten abgebildet. Vier dieser Begriffe sind jeweils Neologismen, das real existierende deutsche Wort soll markiert werden. Ausgewertet wird der Rohwert (die Anzahl richtig markierter Zeilen). Aus dem Rohwert wird durch Abgleich mit den Normwerten eines deutschen Kollektivs ein Intelligenzquotient ermittelt.

- Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) [91]

In der vorliegenden Studie wurden zwei Untertests des RWT verwendet. Die formallexikalische Wortflüssigkeit wird mit dem „S"-Wörter-Test untersucht, mit dem Untertest „Tiere" die semantisch-kategoriale Wortflüssigkeit. In dem Test werden mehrere kognitive Domänen abgebildet (z.B. Arbeitsgedächtnis, Vigilanz). In beiden Subtests sollen in 60 Sekunden so viele Worte der jeweiligen Kategorie wie möglich genannt werden, die genannten Wörter werden vom Testleiter protokolliert. Wortwiederholungen und Worte mit identischem Wortstamm werden nicht gewertet.
Aus den Rohdaten werden altersspezifische Prozentrangwerte errechnet - Interpretationstabellen (geschlechts- und bildungsspezifisch) gibt es für fünf Altersgruppen.

Man geht davon aus, dass die semantische Wortflüssigkeit (Tiere) von dem semantischen Wissen abhängig ist, welches durch den Temporallappen vermittelt wird. Die phonematische Wortflüssigkeit (Wörter mit „S") stellt nach diesen Überlegungen höhere Ansprüche an frontal vermittelte strategische Suchprozesse.

- Trailmaking Test (TMT) [92]

Die Aufgaben des TMT sollen so rasch wie möglich bearbeitet werden. Im ersten Teil (Version A) sollen auf einem A4-Blatt zufällig angeordnete Zahlen mit einer Bleistiftlinie der Reihenfolge nach verbunden werden. Im zweiten Teil (Version B) sollen Zahlen und Buchstaben im Wechsel miteinander verbunden werden, ebenfalls der Zahlengröße bzw. dem Alphabet folgend. Die benötigte Bearbeitungszeit wird in Sekunden gemessen. Nach Normwerttabellen werden Lesezeit und Interferenz bestimmt, die Werte zwischen -1 und 11 annehmen. Die Domänen Konzentration und motorische Geschwindigkeit werden sowohl in Teil A als auch Teil B abgebildet. Im Teil B muss zusätzlich zwischen zwei Bezugssystemen umgeschaltet werden, was als Exekutivfunktion gewertet wird.

- Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) [93]

Eine Liste von 15 semantisch unabhängigen Worten soll innerhalb von 5 Durchgängen gelernt werden. Die Liste wird durch den Testleiter jeweils vorgelesen und wiederholt. Nach dem fünften Durchgang wird als Interferenzfunktion eine zweite Wortliste vorgelesen, die der Proband reproduzieren soll. Anschließend, im 6. Durchgang, wird die erste Wortliste - ohne sie erneut vorzulesen - erneut abgefragt. Nach 30 Minuten erfolgt der Durchgang 7, der die erste Wortliste zum letzten Mal abfragt. Abschließend wird eine Wortliste vorgelesen, bei der die Versuchsperson die Worte der ersten Liste wiedererkennen soll.

Der VLMT misst vor allem das deklarative verbale Gedächtnis mit Lernleistung, Supraspanne, langfristiger Enkodierungs- und Abrufleistung, sowie das Wiedererkennen.

- Continuous Performance Test - Identical Pairs (CPT-IP) [95]

Der CPT-IP ist ein computergestütztes Testverfahren. Nach einer Übungsphase, die nicht gewertet wird, soll in zwei Testdurchläufen auf identisch nacheinander folgende Stimuli reagiert werden. Im ersten Durchlauf werden vierstellige Zahlen gezeigt, im zweiten Durchlauf leuchten geometrische Figuren für jeweils 50 ms auf. Die Versuchsperson reagiert, indem die permanent gedrückte linke Maustaste kurz losgelassen wird. Im gesamten Test werden 150 Reize geboten, 30 Reize davon sind Zielreize.

Es werden durch die gelieferte Testsoftware mehrere Auswertungsscores errechnet. Der „Deprime“ stellt ein Maß für den Aufmerksamkeitsbereich der Vigilanz dar; hiermit wird gemessen, ob die Testperson den Stimulus vom Hintergrundrauschen diskriminieren kann.

Je höher der „Deprime“ ausfällt, desto höher ist die Aufmerksamkeitsleistung (Vigilanz) des Probanden. Aufgrund der Durchführung eines Zahlen- und eines Symbolversuches kann man die Vigilanzausprägung im verbalen und im nonverbalen Bereich messen.

- Digit Span [96]

Der Digit Span- Test ist neben dem MWT-B ein Teil des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE). Der Test besteht aus zwei Aufgabenteilen. Im ersten Teil sollen sieben Zahlenreihen mit unterschiedlichen Zahlenkombinationen in aufsteigender Länge (3 - 9 Ziffern) in derselben Reihenfolge nachgesprochen werden. Jede der Zahlenreihen wird zweimal vor- und nachgesprochen. Für jede richtige Lösung wird ein Punkt vergeben, so dass maximal 14 Punkte

in jedem Teil erreicht werden können. Im zweiten Teil sollen die Zahlenreihen rückwärts nachgesprochen werden.

Wenn die Versuchsperson in einer Zahlenreihe bei beiden Versuchen die Zahlenreihe nicht korrekt nachsprechen kann, wird der Untertest abgebrochen. Zur Auswertung werden die Punkte zusammengezählt und ein Summenscore gebildet.

Der Digit Span gibt Auskunft über die Exekutivfunktionen, u.a. auch über die Aufmerksamkeitsleistung. Während im ersten Teil das verbale Kurzzeitgedächtnis mit abgebildet wird, wird im zweiten Teil (Zahlenreihe rückwärts) vor allem das Arbeitsgedächtnis einbezogen.

- STROOP-Test (Farbe-Wort-Interferenz-Test) [97]

Der Stroop-Test besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil soll eine DIN A4-Seite mit den in schwarz gedruckten Worten „rot“, „blau“, „gelb“, „grün“ so schnell wie möglich Zeile für Zeile vorgelesen werden. Im zweiten Teil erhält der Proband eine neue DIN A4- Seite, auf dem ebenfalls die vier Farbworte gedruckt sind, hier jedoch bunt gedruckt – jeweils in einer Farbe, von der Bedeutung des genannten Farbwortes abweicht. Jetzt soll der Proband – so rasch es ihm möglich ist- Zeile für Zeile die Farbe benennen, in der das jeweilige Wort gedruckt ist, und nicht die Wortbedeutungen lesen. In beiden Durchgängen stoppt der Testleiter die benötigte Zeit.

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Kurzversion des STROOP-Tests nach Wolfram ausgewertet. Teil 1 bildet die Lesegeschwindigkeit ab, im zweiten Teil werden aufgrund der Interferenzleistung vor allem die Exekutivfunktionen gemessen, aber auch Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis sind beteiligt.

- Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [98]

Der WCST ist wie der CPT-IP ein computergestütztes Testverfahren. Auf dem Bildschirm sind vier Stapel mit Karten abgebildet. Auf den Karten sind geometrische Formen unterschiedlicher Gestalt, Anzahl und Farbe abgebildet. Im unteren Bildschirmbereich erscheint zusätzlich eine fünfte Karte, die ebenfalls farbig ist und auch geometrische Formen aufweist. Diese Karte soll einem der vier Stapel aufgrund einer Übereinstimmung zugeordnet werden.

Nach jeder Zuordnung erhält der Proband durch die Software ein Feedback, ob richtig oder falsch geordnet wurde. Aus diesem Feedback soll der Proband ein Ordnungssystem erkennen und schlussfolgern (z.B. nach Form oder Farbe) sowie sein Verhalten daran anpassen.

Im Verlauf wird das Prinzip der Kartensortierung wieder ohne ein Signal geändert. Der Proband soll aufgrund des geänderten Feedbacks sein Entscheidungsverhalten anpassen.

Während der Untersuchung wechselt das System der Sortierung insgesamt sechsmal. Die Software berechnet mehrere Parameter. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Parameter zur Auswertung herangezogen: „Categories Completed“ beschreibt die Anzahl der Sortiersysteme, in denen der Proband zehnmal hintereinander richtig geordnet hat (0 bis 6 Punkte); „Failure to Maintain Set“ beschreibt die Anzahl von Durchgängen, in denen der Proband nach fünf oder mehr richtigen Antworten einen Fehler macht (0 bis 6 Punkte).

- Bilderlerntest (BLT) [94]

Der Bilderlerntest ist ein Untertest der „Mnestischen Lerntestbatterie“ von Wolfram et al., veröffentlicht 1986. Die Testbatterie besteht aus Merkfähigkeitstests, die zwischen vier Merkfähigkeitsdimensionen unterscheiden: visuelle, verbal-sprachliche, topographisch-räumliche und assoziative Merkfähigkeiten.

In der vorliegenden Studie wurde nur ein Untertest, der Bilderlerntest, verwendet. Auf einem A4-Blatt sind 20 Abbildungen von Alltagsgegenständen und Tieren abgedruckt. Diese Bilder soll sich der Proband im ersten Durchgang 60 Sekunden lang einprägen, in den folgenden zwei Durchgängen jeweils 30 Sekunden. Nach jedem Durchgang sollen so viele Bilder wie möglich erinnert und genannt werden, wobei die Reihenfolge der Nennungen keine Rolle spielt.

Zur Auswertung wird der Rohwert (die Anzahl der erinnerten Bilder) benutzt, wobei die Leistungen der Probanden beim ersten Versuch als Maß für Merkfähigkeit, die Anzahl der erinnerten Bilder in den folgenden Durchgängen als Lernleistung gewertet werden.

- Leistungsprüfsystem - Untertest 3 (LPS-3) [99]

Der LPS-3 ist ein Untertest des Leistungsprüfsystems und misst nonverbale, fluide Intelligenz und abstrakte Denkfähigkeit. Auf einem DIN A4-Blatt sind geometrische Symbole nacheinander in Zeilen abgebildet. Diese Symbole sind pro Zeile nach einem bestimmten Prinzip geordnet, jeweils ein Symbol fällt jedoch aus dieser Ordnung heraus. Dieses Symbol soll markiert bzw. durchgestrichen werden. Chronologisch soll Zeile für Zeile abgearbeitet werden. Die Bearbeitungszeit für den gesamten Test liegt bei 5 Minuten, so dass neben der Arbeitssorgfalt auch die Arbeitsgeschwindigkeit eine Rolle spielt. Ausgewertet werden die richtig bearbeiteten

Zeilen als Rohwert, aus dem in Normwerttabellen altersbezogen ein Intelligenz-Quotient bestimmt werden kann.

Darstellung der hauptsächlich getesteten Domänen der angewendeten Tests:

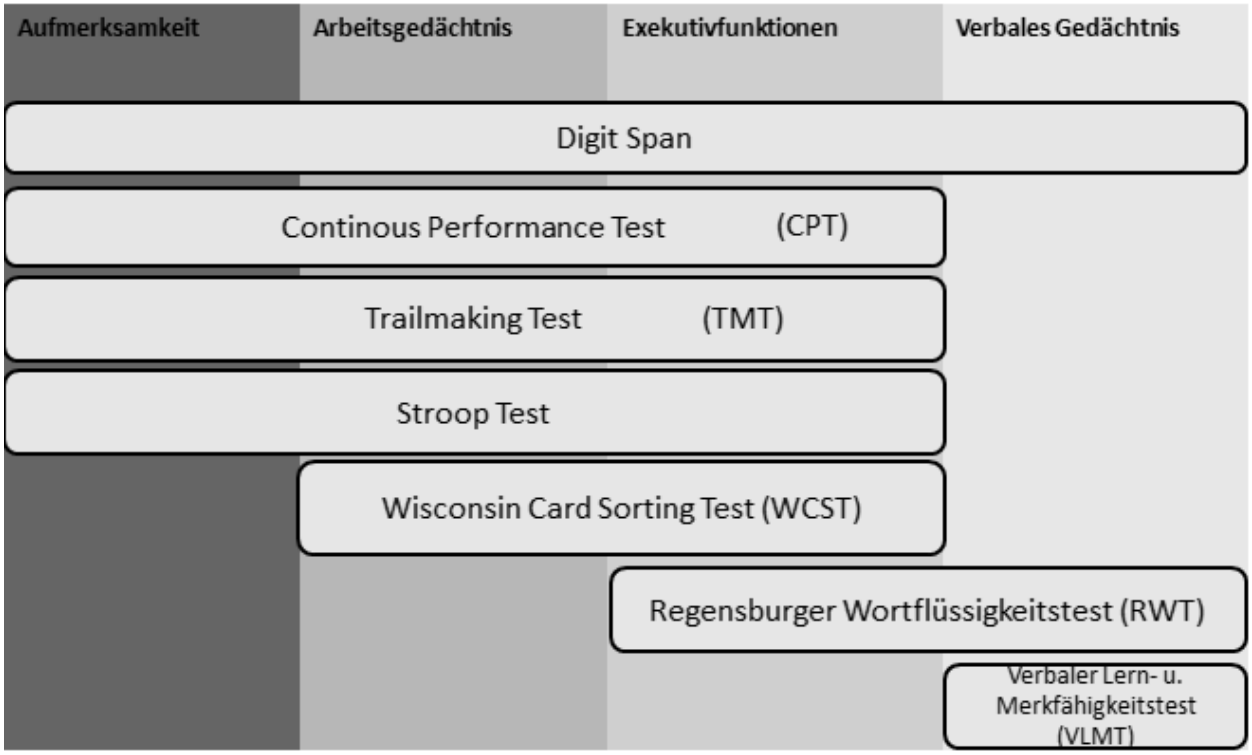


Abbildung 2-2: Kognitive Leistungstests im Fokus mit den jeweilig hauptsächlich erfassten Testdomänen nach Kircher[100]

2.1.6. Kognitive Testdurchführung in der jeweiligen Probandengruppe

Die Kontrollgruppe wurde im Zuge eines anderen Studiendesigns rekrutiert, einige kognitive Testungen der Patientengruppen wurden hier nicht durchgeführt.

Die Tabelle zeigt eine Übersicht über die kognitiven Tests und ihre Durchführung bezogen auf die jeweilige Probandengruppe, die Gruppe der Probanden mit der Diagnose „Schizophrenie“ wird im Verlauf auch als „Gruppe 1“, die Probandengruppe „Schizoaffektive Störung“ als „Gruppe 2“ betitelt.

Kognitive Tests	Gruppe 1	Gruppe 2	Kontrollgruppe
Stroop Lesen	x	x	x
Stroop Interferenz	x	x	x
LPS-3	x	x	
MWT-B	x	x	x
RWT "S"	x	x	x
RWT "Tiere"	x	x	
Digit span vorwärts	x	x	x
Digit span rückwärts	x	x	x
TMT-A	x	x	x
TMT-B	x	x	x
VLMT Dg 1	x	x	x
VLMT Dg 5	x	x	x
VLMT Summe Dg1-5	x	x	x
VLMT Dg 6	x	x	x
Bilderlerntest 1.Durchgang	x	x	
Bilderlerntest 2.Durchgang	x	x	
Bilderlerntest 3. Durchgang	x	x	
WCST - trials	x	x	
WCST Fehler Prozentual	x	x	
WCST categories completed	x	x	
CPT % Treffer (Zahlen)	x	x	x
CPT Deprime (Zahlen)	x	x	x
CPT % Treffer (Symbole)	x	x	
CPT Deprime (Symbole)	x	x	

x = Test durchgeführt

Tabelle 2-3: Durchgeführte Tests nach Probandengruppe

2.2. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 15.0 für Windows auf dem Betriebssystem Windows 7 Professional. Die demographischen Daten wurden mit der deskriptiven Datenanalyse (nach Mittelwerten, Maximum, Minimum) beschrieben.

Die Prüfung der Normalverteilungen der kognitiven Tests wurde mit der explorativen Datenanalyse durchgeführt.

Des Weiteren wurden Tests zur Prüfung der Varianzgleichheit, T-Tests zur Prüfung von Mittelwertunterschieden, ANOVA, allgemeine lineare Modelle zur Untersuchung von Gruppenunterschieden und Korrelationsrechnungen, angewendet. Es erfolgte eine Hauptkomponentenanalyse zur Prüfung einer gemeinsam gemessenen kognitiven Funktion.

3. ERGEBNISSE

3.1. Demografische Daten

In die vorliegende Untersuchung wurden drei Gruppen von Probanden einbezogen. Eine Gruppe umfasste 99 Probanden mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie („Gruppe 1“). Eine weitere Gruppe wurde aus 18 Probanden mit der Diagnose einer schizoaffektiven Erkrankung gebildet („Gruppe 2“). Die Gruppen wurden unter der Annahme von Unterschieden in ihren kognitiven Leistungen sowie ihrer psychopathologischer Ausprägung und Lebensqualität untersucht. Zudem erfolgte der Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe („Gruppe 3“), bestehend aus 32 Probanden.

Für die psychopathologischen Tests standen naturgemäß Daten der beiden Patientengruppen zur Verfügung. Die kognitiven Tests wurden zum großen Teil auch in der gesunden Kontrollgruppe durchgeführt und in der vorliegenden Arbeit zum Vergleich mit den beiden Patientengruppen untersucht.

3.1.1. Geschlechts- und Altersverteilung in den Kollektiven

Gruppe	Anzahl N	Geschlecht		Alter			
		weiblich	männlich	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gruppe "Schizophrenie"	99	24	75	20	63	36,17	10,25
Gruppe "Schizoaffektive Störung"	18	11	7	21	64	39,06	12,03
Gruppe "Kontrollgruppe"	32	26	6	19	47	25,47	5,22

Tabelle 3-1: Deskriptive Statistik der Geschlechts- und Altersverteilung

Der Altersmittelwert in den Patientengruppen betrug 36,2 (Gruppe 1) bzw. 39,1 (Gruppe 2) Jahre, das durchschnittliche Alter in der Kontrollgruppe lag mit 25,47 Jahren deutlich darunter. In der Kontrollgruppe wie auch in Gruppe 2 überwogen die Anzahl weiblicher Probanden, die Gruppe 1 zählte mehr männliche Patienten.

Im Test auf Varianzgleichheit zeigten sich signifikante Unterschiede in der Altersverteilung der drei Gruppen. Dennoch wurde für Alter und Geschlecht eine ANOVA mit Posthoc-Tests und differenzierter Schau auf die einzelnen Gruppen durchgeführt. Hier ergaben sich signifikante Unterschiede. Alter und Geschlecht wurden daher als Kovariaten in die weiteren Berechnungen aufgenommen.

Abhängige Variable	Gruppe	Gruppe	Mittlere Abweichung	Standard-fehler	P
Geschlecht	Kontrollgruppe	Schizophrenie	-0,57(*)	0,08	0,00
		Schizoaffektive Störung	-0,20	0,14	0,39
	Schizophrenie	Kontrollgruppe	0,57(*)	0,08	0,00
		Schizoaffektive Störung	0,37(*)	0,13	0,02
	Schizoaffektive Störung	Kontrollgruppe	0,20	0,14	0,39
		Schizophrenie	-,37(*)	0,13	0,02
Alter	Kontrollgruppe	Schizophrenie	-10,70(*)	1,38	0,00
		Schizoaffektive Störung	-13,59(*)	2,98	0,00
	Schizophrenie	Kontrollgruppe	10,70(*)	1,38	0,00
		Schizoaffektive Störung	-2,88	3,02	0,73
	Schizoaffektive Störung	Kontrollgruppe	13,59(*)	2,98	0,00
		Schizophrenie	2,88	3,02	0,73

* die mittlere Abweichung ist signifikant auf dem Level von 0.05

Tabelle 3-2: ANOVA für Alter und Geschlecht

3.1.2. Demografische Daten - Familienanamnese

Die nachfolgenden Grafiken zeigen die Häufigkeit schizophrener bzw. schizoaffektiver Erkrankungen in der Famile, getrennt nach Probandengruppen. Bei etwa 70 % der Probanden mit der Diagnose einer Schizophrenie war kein Familienangehöriger erkrankt, etwa 16 % gaben an, dass mindestens ein Angehöriger 1. Grades ebenfalls an einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Erkrankung litte. Etwa 8 % berichteten von mindestens einem erkrankten Angehörigen 2. Grades, 5 % von einem Angehörigen 3. Grades.

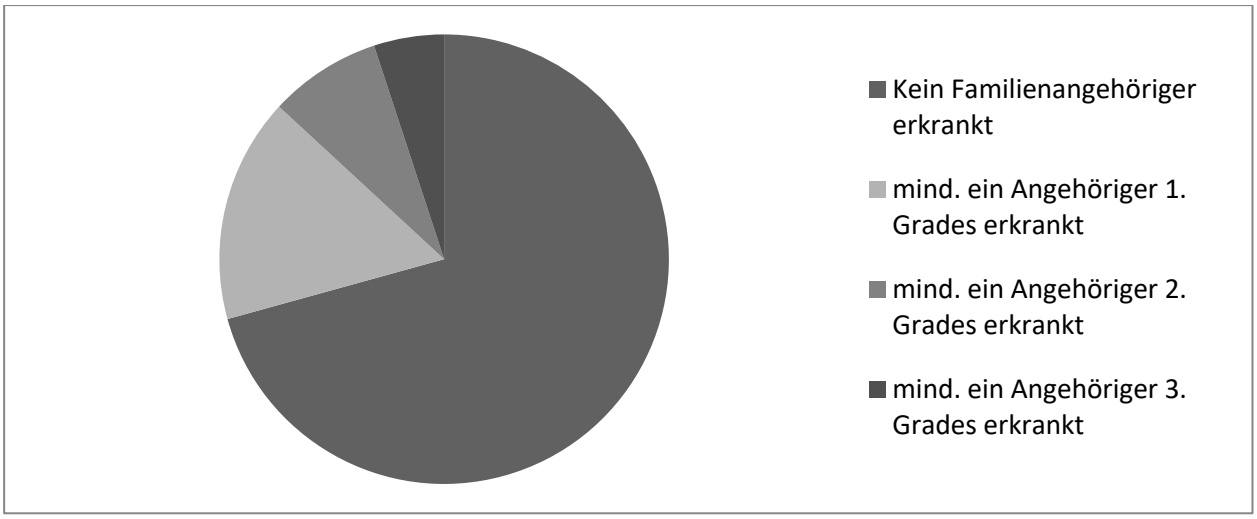


Abbildung 3-3: Schizophrenie oder schizoaffektive Erkrankung in der Familienanamnese, Gruppe Schizophrenie

In der Gruppe der Probanden mit schizoaffektiver Erkrankung wurden bei etwa 61 % keine weiteren Erkrankungen in der Familie angegeben, 22 % berichteten von mindestens einem Angehörigen 1. Grades, der an einer psychiatrischen Erkrankung leide. 11 % gaben mindestens ein erkranktes Familienmitglied 2. Grades an, 5,6 % 3. Grades.

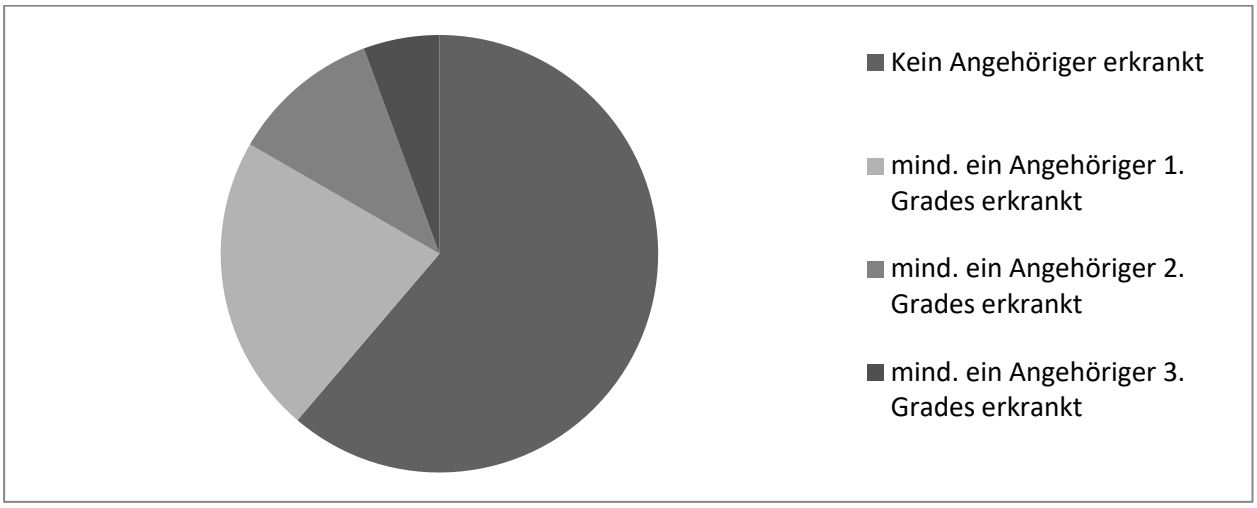


Abbildung 3-4: Schizophrenie oder schizoaffektive Erkrankung in der Familienanamnese, Gruppe schizoaffektive Störung

3.1.3. Schulabschluss und Berufstätigkeit

In beiden psychiatrischen Kollektiven zeigte sich ein hohes Bildungsniveau, in der Gruppe der Schizophrenie-Patienten legten 53,5 % die allgemeine oder Fachholschulreife ab (n = 98), in der Gruppe der schizoaffektiv Erkrankten 50 %. 4 % des Schizophrenie-Kollektivs verließ nach acht Jahren die Schule, 11 % der Gruppe der schizoaffektiv erkrankten Probanden schlossen die Schule nach 8 Jahren ab. In der Kontrollgruppe legten über 84 % der Probanden das Abitur ab.

Zum Zeitpunkt der Studie waren 69,7 % der Probanden mit Schizophrenie nicht erwerbstätig bzw. berentet, in der Gruppe der schizoaffektiv erkrankten Probanden betrug der Anteil 72,2 %.

In der Prüfung auf Gruppenunterschiede war einzig der Schulabschluss signifikant gekennzeichnet. Die weiteren geprüften Variablen waren nur in den Patientengruppen erfasst worden, so dass hier nur diese beiden Gruppen untersucht wurden.

Varianzanalyse

	Quadratsumme	df	Quadrat-mittel	F	P
Abitur	30,69	2,00	15,35	6,44	0,00
Berentet/ Arbeitstätig	0,01	1,00	0,01	0,05	0,83
Hospitalisationsalter	20,66	1,00	20,66	0,33	0,56
Erkrankungsdauer	222,63	1,00	222,63	2,79	0,10

Tabelle 3-5: Varianzanalyse auf Gruppenunterschiede

Die Kontrollgruppe unterschied sich in der Schulbildung signifikant von der Gruppe der schizophrenen Probanden, die Patientengruppen zeigten keine Unterschiede in der Schulbildung. Aufgrund der Varianzunterschiede wurde zur Kontrolle der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Er erbrachte keine abweichenden Ergebnisse und wurde daher hier nicht dargestellt.

Abhängige Variable	Gruppe	Gruppe	Mittlere Abweichung	Standard-fehler	P
	Kontrollgruppe	Schizophrenie	1,07(*)	0,23	0,00
		Schizoaffektive Störung	1,24	0,50	0,06
	Schizophrenie	Kontrollgruppe	-1,07(*)	0,23	0,00
		Schizoaffektive Störung	0,17	0,50	0,98
	Schizoaffektive Störung	Kontrollgruppe	-1,24	0,50	0,06
		Schizophrenie	-0,17	0,50	0,98

* die mittlere Abweichung ist signifikant auf dem Level von 0.05

Tabelle 3-6: ANOVA, Gruppenunterschiede in der Schulbildung oder den Schuljahren

3.1.4. Demografische Daten - Ersterkrankungsalter und stationäre Behandlungen

Zur näheren Charakterisierung wurden weitere Daten zur Anamnese erfasst. In der Gruppe mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie liegt der Mittelwert der Erstmanifestation der Erkrankung bei männlichen Probanden bei 23 Jahren, bei weiblichen Probanden bei fast 28 Jahren (Mittelwert 27,7). Der erste stationäre Aufenthalt erfolgte im Mittel bei den männlichen Probanden mit 26,5 Jahren, bei den weiblichen mit 30 Jahren.

In der Gruppe der schizoaffektiv Erkrankten unterschied sich das Alter bei Erstmanifestation zwischen den Geschlechtern nicht: die männliche Probanden erkrankten im Mittel mit fast 23 Jahren (22,7), die weiblichen mit 22,6 Jahren. Während die männlichen Probanden als Zeitpunkt des ersten stationären Aufenthaltes ein Jahr nach Erkrankungsbeginn angaben, lag der

Mittelwert bei den weiblichen Probanden 4 Jahre nach Ersterkrankung.

3.1.5. Medikamentöse Behandlung

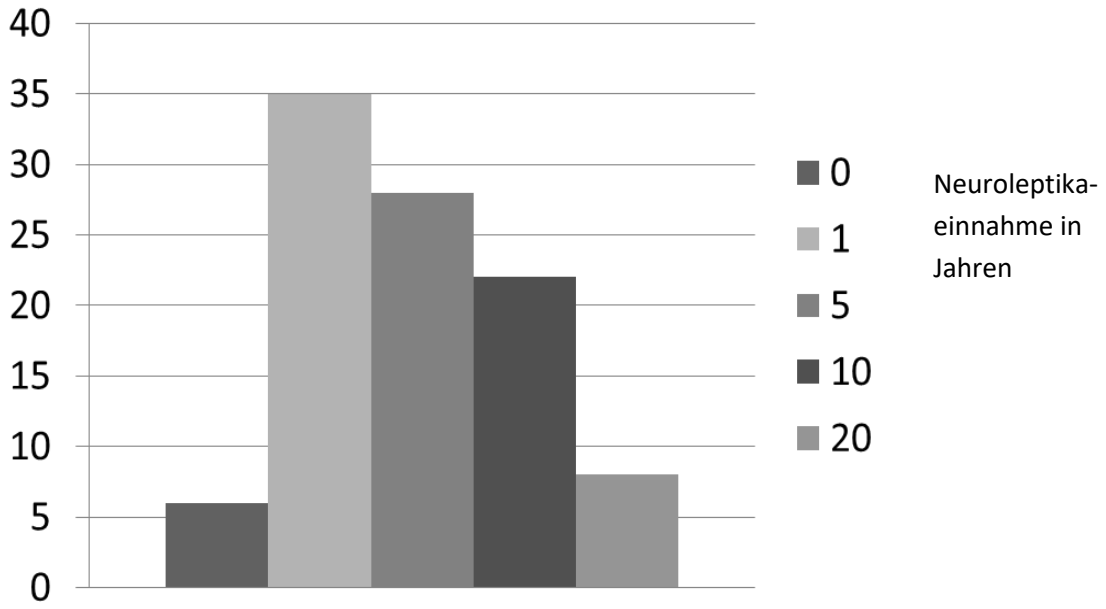
Ein Großteil der Patienten erhielt ein atypisches Neuroleptikum (Tabelle 3-7), in der Gruppe der Schizophreniepatienten nahmen 42,4 % eine Kombination von Neuroleptika oder affektiv wirkenden Psychopharmaka ein, in der Gruppe der schizoaffektiv Erkrankten erhielten 44,4 % eine Kombinationsbehandlung mit zwei Neuroleptika oder Kombination eines Neuroleptikums mit einem Stimmungsstabilisator bzw. Antidepressivum. In beiden Gruppen erhielten jeweils zwei Probanden keine regelmäßige neuroleptische Medikation ein. Für statistische Gruppenvergleiche waren die einzelnen Gruppen zu klein.

Gruppenzugehörigkeit	Medikation	Häufigkeit	Prozent
Schizophrenie	Risperidon	15	15,2
	Quetiapin	7	7,1
	Amisulprid	4	4
	Olanzapin	16	16,2
	Ziprasidon	4	4
	Aripiprazol	3	3
	Clozapin	4	4
	Haloperidol	1	1
	Flupentixol	1	1
	Kein hochpotentes Neuroleptikum	2	2
	Kombination von Neuroleptika/anderen Psychopharmaka	42	42,4
	Total	99	100
Schizoaffektive Erkrankung	Risperidon	1	5,6
	Quetiapin	2	11,1
	Ziprasidon	3	16,7
	Flupentixol	2	11,1
	Kein hochpotentes Neuroleptikum	2	11,1
	Kombination von Neuroleptika/anderen Psychopharmaka	8	44,4
	Total	18	100

Tabelle 3-7: Medikamentöse Behandlung

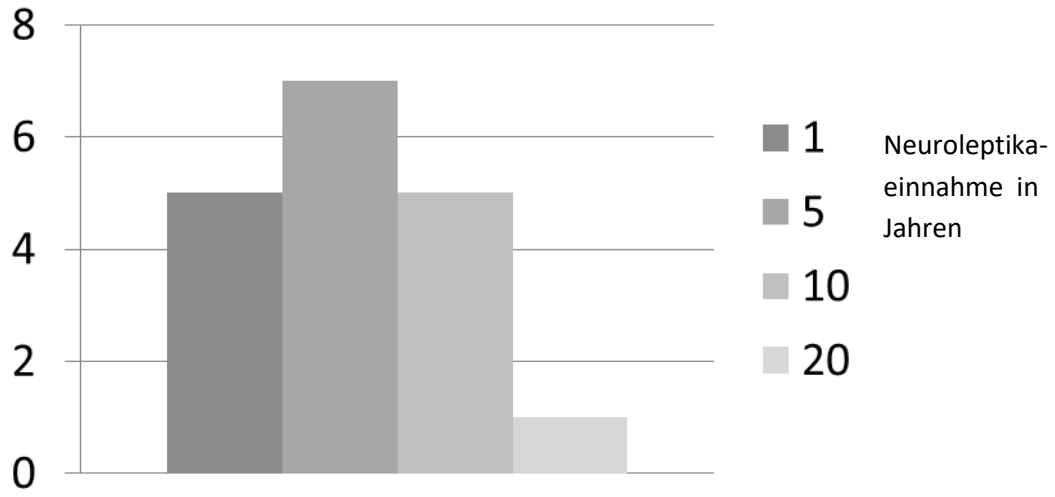
Die Dauer der Neuroleptikaeinnahme lag in Gruppe 1 im Mittel bei 5,6 Jahren, 6 Probanden gaben eine Behandlung von weniger als einem Jahr an, 8 Patienten berichteten von einer Einnahme von 20 Jahren oder länger. In der Gruppe 2 lag das Mittel der Einnahme bei 6,1 Jahren

mit einem Minimum von einem Jahr (5 Probanden) und dem Maximum von 20 Jahren oder länger (ein Proband).



Y-Achse: Anzahl der Probanden

Abbildung 3-8: Dauer der Neuroleptikaeinnahme in Jahren, Gruppe 1



Y- Achse: Anzahl der Probanden

Abbildung 3-9: Dauer der Neuroleptikaeinnahme in Jahren, Gruppe 2

3.2. Deskriptive Statistik der kognitiven Tests

Die kognitiven Tests wurden mittels deskriptiver Statistik mit Mittelwerten, Minimum und Maximum dargestellt, getrennt nach den drei Gruppen (Schizophrenie, schizoaffektive Erkrankung, gesunde Kontrollgruppe).

In der gesunden Kontrollgruppe war die Anzahl N der untersuchten Fälle teils mit „0“ angegeben, da die betreffenden Tests in dieser Gruppe nicht durchgeführt worden waren. Vergleiche fehlen entsprechend zum LPS-3, dem RWT Untertest „Tiere“, dem WCST und dem CPT „Symbole“.

In den beiden anderen Gruppen variierte die Anzahl der Probanden in den verschiedenen Tests, da einige Probanden Tests vorzeitig abbrachen, die Anzahl N der abgeschlossenen Tests ist jeweils angegeben.

	Gruppe "Schizophrenie"					Gruppe "Schizoaffektive Störung"				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.abweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.abweichung
LPS-3	96,00	7,00	38,00	23,67	6,59	18,00	8,00	37,00	21,83	9,39
MWT-B	98,00	16,00	36,00	28,98	4,42	18,00	12,00	38,00	28,72	5,90
Digit span vorwärts	98,00	4,00	12,00	8,31	2,05	18,00	2,00	11,00	7,78	2,65
Zahlenspanne rückwärts	98,00	2,00	12,00	6,55	2,25	18,00	1,00	11,00	6,00	2,57
TMT-A	99,00	11,00	96,00	32,71	14,91	18,00	13,00	49,00	28,72	11,01
TMT-B	99,00	31,00	300,00	85,13	43,41	18,00	35,00	300,00	94,22	62,94
VLMT Dg 1	98,00	1,00	9,00	5,70	1,84	18,00	2,00	10,00	5,67	1,94
VLMT Summe Dg1-5	98,00	25,00	73,00	45,19	10,17	18,00	24,00	63,00	45,83	12,17
VLMT Interferenz	98,00	-5,00	7,00	2,47	1,97	18,00	0,00	8,00	2,78	2,26
VLMT zeitl. Verzögerung	98,00	-1,00	9,00	2,86	2,08	18,00	0,00	7,00	3,39	2,20
RWT "S"	98,00	4,00	32,00	16,53	5,63	18,00	10,00	29,00	18,06	5,46
RWT "Tiere"	98,00	4,00	40,00	20,54	6,77	18,00	2,00	29,00	16,28	8,37
Stroop Lesezeit	98,00	-1,00	11,00	6,92	2,66	18,00	-1,00	11,00	7,83	2,71
Stroop Interferenz	98,00	0,00	11,00	4,21	2,57	18,00	-1,00	7,00	3,33	2,61
CPT % Treffer (Zahlen)	90,00	0,00	96,67	55,93	26,64	18,00	0,00	90,00	48,13	30,78
CPT Deprime (Zahlen)	90,00	-0,89	2,94	1,09	0,75	18,00	-0,70	3,11	0,96	1,02
CPT % Treffer (Symbole)	92,00	0,00	93,34	53,92	26,44	17,00	0,00	90,00	46,88	28,58
CPT Deprime (Symbole)	92,00	-0,57	2,94	1,30	0,80	17,00	-0,52	2,67	1,03	0,88
WCST categories completed	96,00	0,00	6,00	5,14	1,57	17,00	0,00	6,00	4,12	2,52
WCST failure on maintainset	96,00	0,00	7,00	1,09	1,27	17,00	0,00	4,00	0,94	1,14

Tabelle 3-10: Deskriptive Statistik: kognitive Tests, Gruppen 1 und 2

Kontrollgruppe					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.abweichung
LPS-3					
MWT-B	32	18	37	29,47	3,89
Digit span vorwärts	32	4	11	8,13	1,91
Zahlenspanne rückwärts	32	4	11	8,34	1,64
TMT-A	32	16	51	22,81	7,13
TMT-B	32	27	84	52,22	14,55
VLMT Dg 1	32	6	15	8,97	2,10
VLMT Summe Dg1-5	32	49	75	60,94	7,02
VLMT Interferenz	32	-2	7	0,53	1,76
VLMT zeitl. Verzögerung	32	-2	5	0,44	1,41
RWT "S"	32	8	26	17,88	4,80
RWT "Tiere"					
Stroop Lesezeit	32	10	11	10,91	0,30
Stroop Interferenz	32	8	11	10,28	0,81
CPT % Treffer (Zahlen)	31	20	96	71,19	19,69
CPT Deprime (Zahlen)	29	0,18	3	1,49	0,68
CPT % Treffer (Symbole)					
CPT Deprime (Symbole)					
WCST categories completed					
WCST failure on maintainset					

Tabelle 3-11: Deskriptive Statistik: kognitive Tests, Kontrollgruppe

3.3. Korrelationen der kognitiven Tests in Patienten- und Kontrollgruppe

Zunächst wurde mit Hilfe der explorativen Datenanalyse mit SPSS geprüft, ob die Verteilungen in den verschiedenen Gruppen und Tests eine Normalverteilung aufweisen. Einzelne Ausreißer ließen sich gut erklären und wurden daher nicht als statistisch relevant angesehen.

Danach wurden Korrelationen der kognitiven Tests berechnet, zuerst innerhalb der Gruppe 1, dann Gruppe 1 und 2 zusammen genommen nach einer Hauptkomponentenanalyse.

Die Korrelationskoeffizienten waren überwiegend schwach (r = 0,1 - 0,3) bis mittelstark (r = 0,3 - 0,5), Werte gleich oder größer als 0,4 bildete der Trailmakingtest Teil A mit dem Regensburger Wortflüssigkeitstest-Untertest „S-Wörter“ mit r = 0,43, mit dem Untertest „Tiere“ mit einem Wert von r = 0,4 (Signifikanz jeweils auf dem Niveau von 0,01) ab. Zudem zeigten der Digit TMT-B mit dem LPS-3 eine Korrelation von r = 0,41. Der VLMT-Untertest Summe Dg1-5 korrelierte mit dem LPS-3 mit r = 0,49, mit dem TMT-A mit r = 0,41. Der VLMT Summe

Dg 1-5 korrelierte auch mit dem 1. Durchgang des Bilderlerntestes mit r = 0,61. Zwischen den Untertests „CPT Treffer - Zahlen“ und – „Symbole“ traten Korrelationen mit einem Wert von r = 0,8 auf, sowie auch die VLMT- Untertests untereinander mit r = 0,72 (jeweils Signifikanzniveau 0,01) korrelierten. Zudem zeigt sich ein Korrelationskoeffizient von r = 0,52 (Signifikanzniveau 0,01) zwischen den Untertests des Regensburger Wortflüssigkeitstestes. In der Kontrollgruppe waren weniger Korrelationen zwischen einzelnen Untertests zu finden, hierfür schienen die verschiedenen Tests eindeutiger miteinander zu korrelieren.

Korrelationen

		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII
Stroop Lesezeit	I																	
Stroop Interferenz	II	0,28 (**)																
LPS-3	III	-0,05	0,12															
MWT-B	IV	0,13	0,12	0,17														
RWT "S"	V	0,29 (**)	0,23 (*)	0,14	0,30 (**)													
RWT "Tiere"	VI	0,16	0,43 (**)	0,26 **)	0,23 (*)	0,52 (**)												
Digit span rückwärts	VII	0,05	0,32 (**)	0,42 (**)	0,25 (**)	0,23 (*)	0,22 (*)											
TMT-A	VIII	-0,35 (**)	-0,17	-0,25 (**)	-0,15	-0,43 (**)	-0,40 (**)	-0,05										
TMT-B	IX	-0,10	-0,31 (**)	-0,41 (**)	-0,30 (**)	-0,24 (**)	-0,32 (**)	-0,38 (**)	0,39 (**)									
VLMT Dg 1	X	0,10	0,08	0,30 (**)	0,11	0,38 (**)	0,25 (**)	0,17	-0,28 (**)	-0,20 (*)								
VLMT Summe Dg1-5	XI	0,12	0,11	0,49 (**)	0,19 (*)	0,44 (**)	0,35 (**)	0,22 (*)	-0,41 (**)	-0,36 (**)	0,72 (**)							
Bilderlerntest 1.Dg	XII	0,11	0,19 (*)	0,33 (**)	0,07	0,35 (**)	0,30 (**)	0,18	-0,40 (**)	-0,32 (**)	0,38 (**)	0,61 (**)						
CPT % Treffer (Zahlen)	XIII	0,32 (**)	0,24 (*)	0,28 (**)	0,03	0,27 (**)	0,24 (*)	0,08	-0,40 (**)	-0,33 (**)	0,23 (**)	0,21	0,22					
CPT Reaktionszeit (Zahlen)	XIV	0,09	0,11	0,32 (**)	0,08	0,18	0,15	0,08	-0,28 (**)	-0,30 (**)	0,05	0,17	0,16	0,51				
CPT Deprime (Zahlen)	XV	0,36 (**)	0,31 (**)	0,33 (**)	0,14	0,25 (**)	0,15	0,18	-0,36 (**)	-0,30 (**)	0,26 (**)	0,25	0,12	0,78	0,53			
CPT % Treffer (Symbole)	XVI	0,20 (*)	0,20 (*)	0,34 (**)	0,09	0,19	0,24	0,08	-0,36 (**)	-0,38 (**)	0,18	0,24 (*)	0,25	0,79 (**)	0,50 (**)	0,63 (**)		
CPT Reaktionszeit (Symbole)	XVII	0,02	0,21	0,19	0,08	0,14	0,14	0,04	-0,26	-0,29 (**)	0,07	0,15	0,14	0,34 (**)	0,62 (**)	0,34 (**)	0,46 (**)	
CPT Deprime (Symbole)	XVIII	0,21 (*)	0,19	0,42 (**)	0,18	0,15	0,22 (*)	0,15	-0,36 (**)	-0,35 (**)	0,19 (*)	0,26 (**)	0,28 (*)	0,64 (**)	0,49 (**)	0,61 (**)	0,86 (**)	0,52 (**)

(**) Korrelation auf dem Signifikanzniveau von 0.01

(*) Korrelation auf dem Signifikanzniveau von 0.05

Die Anzahl N variierte bei den einzelnen Korrelationen aufgrund fehlender Werte zwischen N=106 bis maximal N=119 Probanden. Einige Tests, die keine oder nur wenige schwache Korrelationen zeigten (Digit span vorwärts, Bilderlerntest 2 und 3, Untertests vom VLMT, CPT Log Beta und der WCST), wurden hier nicht dargestellt.

Tabelle 3-12: Korrelationen der kognitiven Tests, Gruppen 1 und 2

Korrelationen	Stroop Lesen	Stroop Interferenz	MWT-B	RWT "S"	Digit span vorwärts	Digit span rückwärts	TMT-A	TMT-B	VLMT Dg 1	VLMT Dg 5	VLMT Summe Dg1-5	VLMT Dg 6	VLMT Interferenz	VLMT zeitliche Verzögerung	CPT % Treffer (Zahlen)	CPT Reaktionszeit (Zahlen)	CPT Deprime (Zahlen)
Stroop Interferenz	,31																
MWT-B	-,34	-,17															
RWT "S"	-,17	-,27	,13														
Digit span vorwärts	-,25	,02	-,01	,34													
Digit span rückwärts	-,24	,13	-,01	,22	,72(**)												
TMT-A	-,13	-,08	,27	,15	,07	,11											
TMT-B	,01	,30	-,06	-,23	,17	,08	,30										
VLMT Dg 1	,14	,21	-,11	,25	,07	,07	-,14	-,13									
VLMT Dg 5	,21	-,18	-,13	,15	-,02	-,07	-,20	-,11	,35 (*)								
VLMT Summe Dg1-5	,16	,10	-,10	,19	-,05	,06	-,33	-,14	,76 (**)	,74 (**)							
VLMT Dg 6	,01	-,34	-,03	,33	-,21	-,08	-,12	-,32	,20	,62(**)	,58 (**)						
VLMT Interferenz	,14	,30	-,05	-,31	,25	,05	,01	,32	,01	-,06	-,20	-,82 (**)					
VLMT zeitliche Verzögerung	,09	,34	,05	-,42 (*)	,22	,10	,06	,30	,04	-,07	-,16	-,76 (**)	,90 (**)				
CPT % Treffer (Zahlen)	-,18	,07	,18	-,12	-,04	-,09	,17	-,03	-,37 (*)	-,22	-,39 (*)	-,18	,07	,11			
CPT Reaktionszeit (Zahlen)	,19	-,09	,23	-,13	-,31	-,06	,09	-,36 (*)	,05	-,02	,01	-,03	,03	-,05	-,11		
CPT Deprime (Zahlen)	-,17	-,17	,43 (*)	,16	,09	-,07	,23	-,33	-,43 (*)	-,20	-,37 (*)	,04	-,19	-,16	,54 (**)	,20	
CPT Log Beta (Zahlen)	,42 (*)	,09	-,13	,06	-,12	-,18	-,13	-,10	,30	,30	,38 (*)	,24	-,09	-,11	-,65 (**)	,26	-,09

(*) signifikant auf dem Nievau von 0.05 (2-seitig)

(**) signifikant auf dem Niveau von 0.01 (2-seitig)

Tabelle 3-13: Korrelationen der kognitiven Tests, Kontrollgruppe

3.4. Unterschiede zwischen den Patientengruppen

Zunächst wurde der Levene-Test auf Varianzgleichheit durchgeführt, um eventuelle Unterschiede in den Verteilungen der Gruppen festzustellen. Mittels allgemeiner linearer Modelle unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht als Kovariaten wurde anschliessend untersucht, ob Gruppenunterschiede in den jeweiligen kognitiven Tests zwischen Gruppe 1 und 2 bestehen.

T-Test für unabhängige Stichproben

	Levene Test		T-Test						
	F	P	t	df	P	Mittlere Differenz	Std.fehler Differenz	95% Vertrauensintervall	
								Obere Grenze	Untere Grenze
LPS-3	7,32	0,01	0,79	20,26	0,44	1,83	2,31	-2,99	6,65
MWT-B	1,01	0,32	0,22	114,00	0,83	0,26	1,20	-2,11	2,63
RWT "S"	0,03	0,85	-1,06	114,00	0,29	-1,52	1,44	-4,37	1,32
RWT "Tiere"	0,93	0,34	2,36	114,00	0,02	4,26	1,80	0,69	7,84
Digit span vorwärts	2,18	0,14	0,96	114,00	0,34	0,53	0,55	-0,56	1,62
Digit span rückwärts	0,05	0,82	0,94	114,00	0,35	0,55	0,59	-0,62	1,72
TMT- A	0,88	0,35	1,08	115,00	0,28	3,98	3,69	-3,32	11,29
TMT- B	1,92	0,17	-0,76	115,00	0,45	-9,09	12,00	-32,85	14,67
VLMT Dg 1	0,00	0,95	0,08	114,00	0,94	0,04	0,48	-0,91	0,98
VLMT Summe Dg1-5	2,24	0,14	-0,24	114,00	0,81	-0,64	2,69	-5,97	4,69
VLMT Interferenz	0,37	0,54	-0,60	114,00	0,55	-0,31	0,52	-1,33	0,72
VLMT zeitl. Verzögerung	0,26	0,61	-0,99	114,00	0,32	-0,53	0,54	-1,60	0,53
Stroop Lesen	0,29	0,59	-1,34	114,00	0,18	-0,91	0,68	-2,27	0,44
Stroop Interferenz	0,01	0,92	1,33	114,00	0,19	0,88	0,66	-0,43	2,19
WCST categories completed	10,26	0,00	1,61	18,27	0,13	1,02	0,63	-0,31	2,35
WCST failure on maintainset	0,20	0,66	0,46	111,00	0,65	0,15	0,33	-0,50	0,81
CPT % Treffer (Zahlen)	0,69	0,41	1,11	106,00	0,27	7,81	7,06	-6,19	21,81
CPT Deprime (Zahlen)	3,54	0,06	0,61	106,00	0,54	0,13	0,21	-0,28	0,54
CPT Log Beta (Zahlen)	0,04	0,84	-0,30	107,00	0,76	-0,05	0,18	-0,41	0,30
CPT % Treffer (Symbole)	0,24	0,63	1,00	107,00	0,32	7,04	7,07	-6,97	21,05
CPT Deprime (Symbole)	0,01	0,93	1,24	107,00	0,22	0,27	0,22	-0,16	0,69
CPT Log Beta (Symbole)	0,48	0,49	0,74	106,00	0,46	0,14	0,19	-0,23	0,51

Tabelle 3-14: Levene Test auf Varianzgleichheit, T-Test

Im LPS-3 und im WCST-Untertest „categories completed“ unterschieden sich die Varianzen zwischen den Gruppen signifikant, die anderen Tests wiesen Varianzgleichheit auf. Einzig im Untertest RWT „Tiere“ waren die Mittelwerte zwischen den beiden Patientengruppen signifikant unterschiedlich.

In der Folge wurde ein lineares Modell mit den zusätzlichen Variablen Alter und Geschlecht gerechnet. Da sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen

abbildeten, wurde bei den beiden varianzungleichen Untertests auf nicht-parametrische Verfahren verzichtet.

Tests der Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable	Summe d. Quadrate v. Typ III	Quadratisches Mittel	F	P	Partielles Eta-Quadrat
LPS-3	3490,34	63,46	1,57	0,06	0,66
MWT-B	1322,87	24,05	1,37	0,14	0,63
RWT "S"	1579,64	28,72	0,87	0,69	0,52
RWT "Tiere"	3658,83	66,52	1,53	0,07	0,65
Digit span vorwärts	262,21	4,77	1,35	0,15	0,62
Digit span rückwärts	306,35	5,57	1,07	0,41	0,57
TMT-A	11715,85	213,02	1,07	0,41	0,57
TMT-B	113853,00	2070,06	1,15	0,32	0,58
VLMT Dg 1	181,45	3,30	0,87	0,69	0,52
VLMT Summe Dg1-5	6819,83	124,00	1,31	0,18	0,62
VLMT Interferenz	201,71	3,67	0,71	0,89	0,46
VLMT zeitl. Verzögerung	183,91	3,34	0,56	0,98	0,40
Stroop Lesen	495,31	9,01	1,48	0,09	0,64
Stroop Interferenz	418,69	7,61	1,30	0,18	0,61
WCST categories completed	209,43	3,81	1,58	0,06	0,66
WCST failure on maintainset	99,27	1,81	1,30	0,18	0,61
CPT % Treffer (Zahlen)	50853,80	924,62	1,66	0,04	0,67
CPT Deprime (Zahlen)	42,14	0,77	1,46	0,10	0,64
CPT Log Beta (Zahlen)	26,44	0,48	0,88	0,68	0,52
CPT % Treffer (Symbole)	42035,50	764,28	1,26	0,21	0,61
CPT Deprime (Symbole)	42,04	0,76	1,34	0,16	0,62
CPT Log Beta (Symbole)	22,82	0,42	0,74	0,86	0,47

df1=55, df2=45

Tabelle 3-15: Allgemeine lineare Modelle: Gruppenunterschiede Gruppe 1 und 2, Alter und Geschlecht einbezogen

Weitere hier nicht dargestellte Rechnungen ergaben, dass das Geschlecht nur auf den Untertest RWT „S“-Wörter, das Alter aber doch auf einige Testresultate Einfluss hatte. Anschliessend erfolgte mittels allgemeiner linearer Modelle die Suche nach Gruppenunterschieden zwischen den Resultaten der kognitiven Tests der Gruppen 1 und 2. Wie Tabelle 3-15 zeigt, konnten - ausgenommen von einem CPT-Untertest - unter Einbeziehung von Alter und Geschlecht keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den erzielten Ergebnissen der verschiedenen kognitiven Tests gefunden werden.

Einzig in dem Untertest „CPT % Treffer (Zahlen)“ bildeten sich signifikante Unterschiede ab, der im T-Test signifikante Wert des RWT „Tiere“ - Wörter hingegen war unter Einrechnung von Alter und Geschlecht zwischen den Gruppen nicht mehr signifikant.

3.5. Zusammenfassung der Gruppen Schizophrenie und schizoaffektive Erkrankung

Daraufhin wurden die Gruppen der Erkrankten zusammengefasst und eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt. In der Folge wurden Korrelationen zwischen den kognitiven Tests der zusammengefassten Gruppen 1 und 2 ermittelt. Die stärkste Extraktionssumme von quadrierten Faktorladungen, Komponente 1, ergab kumuliert 26,13 %.

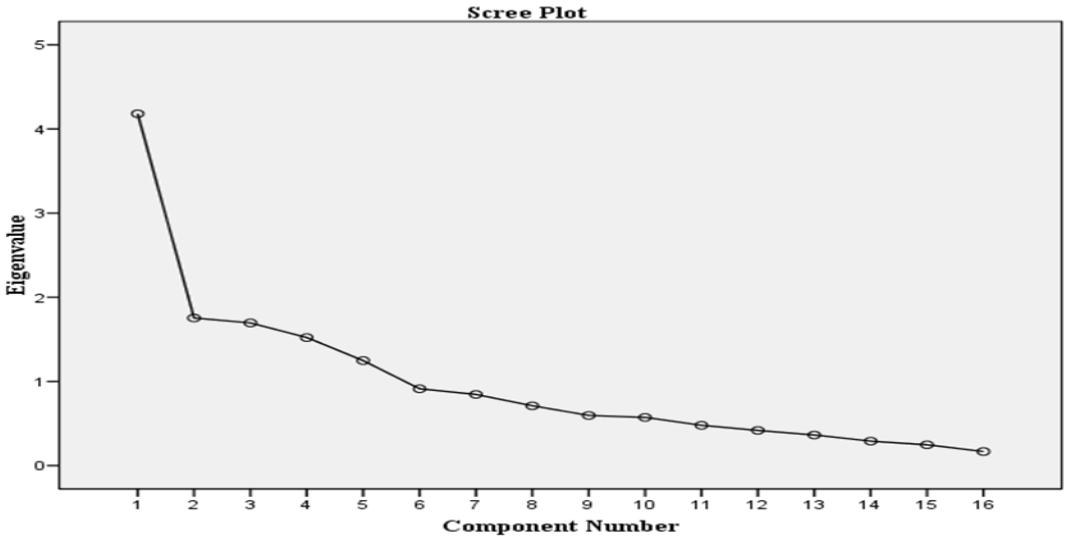


Abbildung 3-16: Hauptkomponentenanalyse, Scree Plot

Die Hauptkomponente beschrieb einen in den kognitiven Tests gemeinsam gemessenen Faktor, die Komponente 1. Dieser Faktor machte aus statistischer Perspektive eine weitere Differenzierung der kognitiven Tests bezüglich von Gruppenunterschieden zwischen den beiden Patientengruppen nicht lohnenswert.

3.6. Gruppenunterschiede in der Kognition zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen 1 und 2

Ausgehend vom T-Test konnten die erreichten Mittelwerte bei den sich signifikant unterscheidenden Tests interpretiert werden. Hierfür wurden die einzelnen kognitiven Tests zunächst deskriptiv betrachtet.

Deskriptive Statistik

	Kontrollgruppe					Gruppen "Schizophrenie" und "Schizoaffektive Störung"				
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.abweichung	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.abweichung
MWT-B	32	18	37	29,47	3,89	116	12,00	38,00	28,94	4,65
Digit span vorwärts	32	4	11	8,13	1,91	116	2,00	12,00	8,22	2,15
Zahlenspanne rückwärts	32	4	11	8,34	1,64	116	1,00	12,00	6,47	2,30
TMT-A	32	16	51	22,81	7,13	117	11,00	96,00	32,09	14,41
TMT-B	32	27	84	52,22	14,55	117	31,00	300,00	86,53	46,73
VLMT Dg 1	32	6	15	8,97	2,10	116	1,00	10,00	5,70	1,85
VLMT Summe Dg1-5	32	49	75	60,94	7,02	116	24,00	73,00	45,29	10,45
VLMT Interferenz	32	-2	7	0,53	1,76	116	-5,00	8,00	2,52	2,01
VLMT zeitl. Verzögerung	32	-2	5	0,44	1,41	116	-1,00	9,00	2,94	2,09
RWT "S"	32	8	26	17,88	4,80	116	4,00	32,00	16,77	5,61
Stroop Lesezeit	32	10	11	10,91	0,30	116	-1,00	11,00	7,06	2,68
Stroop Interferenz	32	8	11	10,28	0,81	116	-1,00	11,00	4,08	2,59
CPT % Treffer (Zahlen)	31	20	96	71,19	19,69	108	0,00	96,67	54,63	27,37
CPT Deprime (Zahlen)	29	0,18	3	1,49	0,68	108	-0,89	3,11	1,07	0,80
CPT Log Beta (Zahlen)	29	-1,21	1,91	0,21	0,74	109	-1,68	1,67	0,23	0,69

Tabelle 3-17: Deskriptive Statistik kognitive Tests, Kontrollgruppe und Patientengruppen

Deskriptiv ließen sich Mittelwertunterschiede mit der Tendenz schlechterer Ergebnisse in den Patientengruppen zeigen. Im Levene-Test fanden sich teils signifikant unterschiedliche Varianzen, so dass für die entsprechenden Tests zusätzlich ein nicht-parametrisches Verfahren genutzt wurde. Auch hier bestätigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Nach multivariaten Tests unter dem Gesichtspunkt der Gruppenunterschiede sowie des Alters und des Geschlechtes als Kovariaten (Pillai Spur: P = 0,00) wurden abschliessend mittels allgemeiner linearer Modelle die signifikanten Gruppenunterschiede ermittelt.

	Levene Test		T-Test						
	F	P	t	df	P	Mittlere Differenz	Std. fehler Differenz	95% Vertrauensintervall Obere Grenze	Untere Grenze
MWT-B	0,79	0,38	0,59	146,00	0,56	0,53	0,90	-1,25	2,30
RWT "S"	0,52	0,47	1,02	146,00	0,31	1,11	1,09	-1,04	3,26
Digit span vorwärts	1,24	0,27	-0,24	146,00	0,81	-0,10	0,42	-0,93	0,73
Digit span rückwärts	4,50	0,04	4,33	146,00	0,00	1,88	0,43	1,02	2,74
TMT-A	12,30	0,00	-3,52	147,00	0,00	-9,28	2,64	-14,49	-4,07
TMT-B	7,92	0,01	-4,09	147,00	0,00	-34,31	8,39	-50,89	-17,74
VLMT Dg 1	0,00	0,98	8,60	146,00	0,00	3,27	0,38	2,52	4,02
VLMT Dg1-5	5,34	0,02	7,98	146,00	0,00	15,64	1,96	11,77	19,52
VLMT Interferenz	3,52	0,06	-5,07	146,00	0,00	-1,99	0,39	-2,76	-1,21
VLMT zeitl. Verzögerung	10,84	0,00	-6,36	146,00	0,00	-2,50	0,39	-3,28	-1,72
Stroop Lesen	34,38	0,00	8,09	146,00	0,00	3,85	0,48	2,91	4,79
Stroop Interferenz	31,84	0,00	13,35	146,00	0,00	6,20	0,46	5,29	7,12
CPT % Treffer (Zahlen)	6,49	0,01	3,14	137,00	0,00	16,56	5,27	6,13	26,99
CPT Deprime (Zahlen)	1,60	0,21	2,60	135,00	0,01	0,42	0,16	0,10	0,74
CPT Log Beta (Zahlen)	0,14	0,71	-0,16	136,00	0,87	-0,02	0,15	-0,31	0,27

Tabelle 3-18: Levene-Test, T-Test Gruppenunterschiede Kontrollgruppe/ Patientengruppen

Variable	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	P (asymp.)
Digit span rückwärts	933,00	7719,00	-4,34	0,00
TMT-A	1015,50	1543,50	-3,96	0,00
TMT-B	710,00	1238,00	-5,37	0,00
VLMT Dg1-5	424,50	7210,50	-6,67	0,00
VLMT zeitl. Verzögerung	608,00	1136,00	-5,89	0,00
Stroop Lesen	127,50	6913,50	-8,15	0,00
Stroop Interferenz	41,50	6827,50	-8,49	0,00
CPT % Treffer (Zahlen)	1085,00	6971,00	-2,98	0,00

Tabelle 3-19: Nicht-parametrische Tests bei varianzungleichen kognitiven Tests

Tests auf Zwischensubjekteffekte

Abhängige Variable	Quadratsumme v. Typ III	Mittel der Quadrate	F	P
MWT-B	130,62	43,54	2,27	0,08
RWT "S"	203,85	67,95	2,41	0,07
Digit span vorwärts	15,68	5,23	1,24	0,30
Digit span rückwärts	78,35	26,12	5,44	0,00
TMT-A	4645,04	1548,35	10,39	0,00
TMT-B	37188,09	12396,03	6,83	0,00
VLMT Dg 1	292,53	97,51	28,27	0,00
VLMT Summe Dg1-5	7475,10	2491,70	29,82	0,00
VLMT Interferenz	88,41	29,47	7,23	0,00
VLMT zeitl. Verzögerung	146,56	48,85	12,18	0,00
Stroop Lesezeit	375,33	125,11	22,09	0,00
Stroop Interferenz	852,63	284,21	52,05	0,00
CPT % Treffer (Zahlen)	18027,20	6009,07	10,02	0,00
CPT Deprime (Zahlen)	14,38	4,79	8,88	0,00
CPT Log Beta (Zahlen)	0,32	0,11	0,21	0,89

df1 = 3, df2 =133

Tabelle 3-20: Allgemeine lineare Modelle, Gruppenunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe

Unter Einbeziehung der Ergebnisse der deskriptiven Statistik erreichten die Probanden der Kontrollgruppe signifikant bessere Ergebnisse im Stroop-Test (die Punktzahlvergabe erfolgte nach benötigter Zeit, je kürzer die benötigte Zeit, desto höhere Punktzahl), ebenso im Digit span rückwärts, in beiden Untertests des Trailmakingtests, in den Untertests des VLMT wie auch in zwei Untertests des CPT.

Im MWT-B, der die kristalline Intelligenz testen soll, fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, ebenso im CPT-Untertestwert „Log Beta“, der impulsives Verhalten versus Unterreaktion testet.

Nun wurden mit der errechneten Hauptkomponente Testergebnisse der Gruppen 1 und 2 mittels linearer Modelle mit den Werten der gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Da einige kognitive Testungen in der Kontrollgruppe nicht durchgeführt wurden, reduzierte sich die Rechnung auf die in allen Gruppen durchgeführten Tests (Stroop, MWT-B, Digit span, TMT-A und –B, VLMT, CPT Zahlen). Geschlecht und Alter wurden als Kovariaten in die Rechnung einbezogen.

3.7. Gruppenunterschiede der psychopathologischen Ratings

Zudem wurden die Gruppen 1 und 2 auf unterschiedliche Ausprägung in den psychopathologischen Ratings untersucht. In der folgenden Tabelle sind, getrennt nach den Gruppen 1 und 2, die deskriptiven Eigenschaften dargestellt.

	Gruppe	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
PANSS Gesamtscore	F20	98,00	56,63	14,50	33,00	91,00
	F25	18,00	47,56	13,77	30,00	87,00
PANSS - Plus-Skala	F20	98,00	11,06	3,55	7,00	22,00
	F25	18,00	8,94	2,44	7,00	15,00
PANSS - Minus-Skala	F20	98,00	18,05	6,49	8,00	35,00
	F25	18,00	15,17	5,46	7,00	24,00
SAPS Gesamtscore	F20	91,00	12,48	12,70	0,00	52,00
	F25	18,00	5,83	11,95	0,00	49,00
SANS Gesamtscore	F20	98,00	38,14	18,84	2,00	87,00
	F25	18,00	26,67	20,19	0,00	57,00
CGI	F20	92,00	3,33	1,10	1,00	6,00
	F25	17,00	2,65	1,00	1,00	4,00
GAF	F20	95,00	62,75	13,39	35,00	90,00
	F25	17,00	69,12	12,53	45,00	90,00
NSA-16 Gesamtscore	F20	99,00	2,76	0,94	1,00	5,00
	F25	18,00	2,43	0,65	2,00	4,00
QLS	F20	98,00	79,03	22,46	25,00	119,00
	F25	18,00	93,22	18,26	60,00	118,00
HAMD	F20	97,00	11,02	7,32	0,00	33,00
	F25	18,00	6,28	4,32	1,00	16,00
ESI: Aufmerksamkeits-und Sprachbeeinträchtigung	F20	93,00	4,37	4,47	0,00	24,00
	F25	18,00	6,00	4,81	0,00	16,00
BDI	F20	95,00	10,24	7,99	0,00	45,00
	F25	18,00	9,83	5,86	2,00	22,00
Angstfragebogen	F20	96,00	9,44	10,23	0,00	54,00
	F25	18,00	10,89	8,94	1,00	36,00

Tabelle 3-21: Deskriptive Statistik- psychopathologische Ratings

Nach Betrachtung der deskriptiven Statistik wurden die Varianzen beider Gruppen auf eventuelle Unterschiede untersucht. In dem Vergleich zwischen Gruppe 1 und 2 zeigten sich signifikante Unterschiede in der Varianz bei der NSA-16 und der HAMD. Für diese Ratings wurde ergänzend als nicht-parametrisches Verfahren der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Unabhängiger T-Test
Gruppenunterschiede
Schizophrenie/schizoaffektive

Störung	Levene Test		T-Test				
	F	P	t	df	P	Mittlere Differenz	Std.fehler Differenz
PANSS gesamt	1,94	0,17	2,46	114,00	0,02	9,08	3,69
PANSS - Plus-Skala	2,76	0,10	2,42	114,00	0,02	2,12	0,87
PANSS - Minus-Skala	0,39	0,53	1,77	114,00	0,08	2,88	1,63
SAPS	1,69	0,20	2,05	107,00	0,04	6,65	3,25
SANS gesamt	1,07	0,30	2,35	114,00	0,02	11,48	4,89
SANS Affektverflachung	1,71	0,19	2,06	114,00	0,04	3,69	1,79
SANS Alogie	0,06	0,81	0,86	115,00	0,39	1,03	1,20
SANS Antriebsmangel	0,12	0,74	1,80	115,00	0,07	1,87	1,04
SANS Anhedonie	1,29	0,26	1,51	114,00	0,13	2,18	1,44
SANS Aufmerksamkeit	0,42	0,52	1,20	114,00	0,23	1,04	0,87
CGI	0,19	0,67	2,37	107,00	0,02	0,68	0,29
GAF	0,57	0,45	-1,82	110,00	0,07	-6,37	3,49
NSA-16	4,29	0,04	1,41	115,00	0,16	0,33	0,23
QLS	0,50	0,48	-2,53	114,00	0,01	-14,19	5,61
HAMD	6,74	0,01	2,66	113,00	0,01	4,74	1,78
BDI	1,47	0,23	0,21	111,00	0,84	0,41	1,98
Angstfragebogen	0,03	0,87	-0,56	112,00	0,58	-1,45	2,58

Tabelle 3-22: Varianz- und Mittelwertvergleich, Gruppe 1 und Gruppe 2

	NSA-16	HAMD
Mann-Whitney U	681,50	532,00
Wilcoxon W	852,50	703,00
Z	-1,60	-2,63
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,11	0,01

Tabelle 3-23: Nicht-parametrische Verfahren bei Varianzungleichheit von Ratings

Die Gruppen 1 und 2 unterschieden sich signifikant in den Mittelwerten im PANSS Gesamtscore, im SANS Gesamtscore sowie im Score „Affektverflachung“, im CGI, in der QLS und in der HAMD. Der Mann-Whitney-U-Test bildete signifikante Unterschiede in den Mittelwerträngen bei der NSA-16 und der HAMD ab.

Des Weiteren wurde der mögliche Einfluss von Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer auf die Ergebnisse der psychopathologischen Ratings betrachtet.

	Gruppe	N	Mittelwert	Std. Abweichung	Std.fehler Mittelwert
Alter	F20	99,00	36,17	10,25	1,03
	F25	18,00	39,06	12,03	2,84

Tabelle 3-24: Deskriptive Statistik, Alter (Gruppe 1 = F20, Gruppe 2 = F25)

	Levene Test		T-Test				
	F	P	t	df	P	Mittlere Differenz	Std. Abweichung
Alter	0,55	0,46	-1,07	115,00	0,29	-2,88	2,70

Tabelle 3-25: Verteilung von Alter nach Gruppen, Levene- und T-Test

Im Levene-Test auf Varianzgleichheit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung des Alters in den beiden Patientengruppen, allerdings sollte die Diskrepanz zwischen den Gruppengrößen berücksichtigt werden. Der T-Test wies ebenso keine signifikanten Mittelwertunterschiede in der Altersverteilung zwischen den Gruppen auf.

Gruppe	Beobachtete Anzahl	Erwartete Anzahl	Restgröße
F20	99	58,5	40,5
F25	18	58,5	-40,5
Total	117		

	Geschlecht	Gruppe
Chi-Quadrat (a)	18,88	56,08
df	1,00	1,00
Asymp. Sig.	0,00	0,00

(a) 0 Zellen (,0%) haben die erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 58,5.

Tabelle 3-26: Chi-Quadrat-Test für die Geschlechtsverteilung, Gruppenunterschiede

Die Geschlechterverteilung in den beiden Patientengruppen unterschied sich signifikant, zur differenzierteren Sicht wurden die psychopathologischen Ratings deskriptiv nach den Skalen-Ergebnissen, bezogen auf das Geschlecht, betrachtet.

Hier fielen deutlich höhere Mittelwerte für das männliche Geschlecht in den psychopathologischen Ratings zur Erfassung von positiver und negativer psychotischer Symptomatik auf. Auch in den Depressionsratings erreichten die männlichen Probanden leicht höhere Punktzahlen. Zu diesen Werten passten die geringeren Punktzahlen in den Scores zur Erfassung der Lebensqualität und des Funktionsniveaus (GAF, QLS).

Deskriptive Statistik

Geschlecht		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.abweichung
weiblich	PANSS Gesamtscore	34,00	30,00	72,00	47,62	10,11
	PANSS- Plus-Skala	34,00	7,00	21,00	9,85	3,54
	PANSS- Minus-Skala	34,00	7,00	28,00	14,82	4,75
	SAPS	33,00	0,00	35,00	6,82	9,88
	SANS	34,00	0,00	58,00	28,56	16,93
	CGI	33,00	1,00	4,00	2,73	0,91
	GAF	34,00	45,00	90,00	69,35	12,32
	NSA-16	35,00	1,00	4,00	2,39	0,66
	QLS	35,00	44,00	119,00	91,51	18,40
	HAMD	33,00	0,00	33,00	8,33	7,04
	BDI	34,00	0,00	29,00	9,15	6,73
	Angstfragebogen	35,00	0,00	36,00	8,46	8,85
männlich	PANSS Gesamtscore	82,00	33,00	91,00	58,38	15,20
	PANSS- Plus-Skala	82,00	7,00	22,00	11,10	3,41
	PANSS- Minus-Skala	82,00	8,00	35,00	18,76	6,67
	SAPS	76,00	0,00	52,00	13,37	13,41
	SANS	82,00	2,00	87,00	39,60	19,56
	CGI	76,00	1,00	6,00	3,43	1,12
	GAF	78,00	35,00	90,00	61,26	13,18
	NSA-16	82,00	1,00	5,00	2,85	0,97
	QLS	81,00	25,00	119,00	76,79	22,60
	HAMD	82,00	0,00	26,00	11,06	7,06
	BDI	79,00	0,00	45,00	10,62	8,03
	Angstfragebogen	79,00	0,00	54,00	10,20	10,49

Tabelle 3-27: Deskriptive Statistik, Psychopathologie nach Geschlecht

Wegen der Unterschiede in der Geschlechterverteilung wurde in die anschließende Rechnung auf Gruppenunterschiede der Psychopathologie die Kovariable Geschlecht (sowie auch das Alter) einbezogen. Die Erkrankungsdauer hatte keinen Einfluss auf Psychopathologie oder Lebensqualität, so dass dieser Parameter nicht weiter berücksichtigt wurde.

Design: Gruppen 1 und 2	Abhängige Variable	Summe der Quadrate v. Typ III	Quadratischer Mittelwert	F	P	Partielles Eta-Quadrat
	PANSS gesamt	3016,57	1005,53	4,95	0,00	0,13
	PANSS - Plus-Skala	80,14	26,71	2,41	0,07	0,07
	PANSS - Minus-Skala	470,53	156,84	4,24	0,01	0,12
	SAPS gesamt	1038,91	346,30	2,18	0,10	0,06
	SANS gesamt	4354,91	1451,64	4,14	0,01	0,11
	SANS Affektverflachung	341,86	113,95	2,33	0,08	0,07
	SANS Alogie	47,64	15,88	0,70	0,55	0,02
	SANS Antriebsmangel	211,70	70,57	4,70	0,00	0,13
	SANS Anhedonie	175,42	58,47	1,92	0,13	0,06
	SANS Aufmerksamkeit	125,41	41,80	3,75	0,01	0,10
	CGI	19,80	6,60	5,96	0,00	0,16
	GAF	2346,08	782,03	4,45	0,01	0,12
	NSA-16	6,55	2,18	2,72	0,05	0,08
	QLS	8647,68	2882,56	7,24	0,00	0,18
	HAMD	695,21	231,74	5,19	0,00	0,14
	BDI	38,62	12,87	0,22	0,88	0,01
	Angstfragebogen	261,39	87,13	0,94	0,43	0,03

df1=3, df2=98

Tabelle 3-28: Allgemeines lineares Modell, psychopathologische Ratings, Kovariaten Alter und Geschlecht, korrigiertes Modell

Unter Berücksichtigung der deskriptiven Statistik konnten die Mittelwertunterschiede nun unter Einbeziehung der Kovariaten Alter und Geschlecht auf Signifikanz untersucht werden. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „Schizophrenie“ und „schizoaffektive Störung“ fanden sich beim PANSS Gesamtscore sowie dem PANSS Minusscore ($p = 0,00$ bzw. $p = 0,01$), im SANS Gesamtscore ($p = 0,01$), ebenso in den Unterscores „Antriebsmangel“ ($p = 0,00$) und „Aufmerksamkeit“ ($p = 0,01$).

Die Skalen zur Erfassung von positiven Symptomen (ausgenommen PANSS Gesamtscore) zeigten demgegenüber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In den Skalen, die allgemeines Funktionsniveau bzw. Lebensqualität beschreiben, zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede (CGI, GAF, QLS). Während sich im Fremdbeurteilungsbogen zur Bewertung von Depressivität (HAMD) Unterschiede zwischen den Gruppen abbildete, waren in der Selbstbeurteilung keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen zu beobachten.

In allen sich signifikant unterscheidenden Skalen schnitten die Patienten mit der Diagnose Schizophrenie schlechter ab als jene mit der Diagnose einer schizoaffektiven Störung.

3.8. Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und kognitiven Tests

Da sich zwischen Gruppe 1 und 2 keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen der kognitiven Tests zeigten, wurden die Gruppen für die Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und Kognition gemeinsam verwendet. Als weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Ergebnisse der kognitiven Tests wurden Alter und Geschlecht als Kontrollvariablen betrachtet.

Es wurden zunächst (nicht tabellarisch aufgeführt) bivariate Korrelationen ohne Einbeziehung von Alter und Geschlecht berechnet. Dabei fanden sich schwache bis mittelstarke Korrelationen zwischen den psychopathologischen Ratings und den kognitiven Tests. Demgegenüber fanden sich in den Skalen zur Erfassung von Positivsymptomen nur schwache Korrelationen mit dem Digit span rückwärts ($r = 0,24$ bei $p = 0,02$) und dem Stroop-Interferenztest ($r = 0,2$ bei $p = 0,06$).

Die PANSS-Gesamtskala zeigte einige Zusammenhänge; der WCST korrelierte mit keiner Skala. Die Skalen zur Erfassung von Negativsymptomatik bildeten mit mehreren Tests Assoziationen, am stärksten ausgeprägt mit dem Regensburger Wortflüssigkeitstest, Untertest „S“-Wörter (SANS Gesamtscore Korrelation $r = - 0,43$; PANSS Minusscore $r = - 0,45$ auf dem Signifikanzlevel von 0,01). Ähnliche Werte wurden mit diesen Skalen und dem Trailmaking Test A erreicht ($r > 0,4$).

Um den möglichen Einfluss von Alter und Geschlecht zu berücksichtigen, wurden die Korrelationen nun - dargestellt in Tabelle 3-29 - auch als partielle Korrelationen mit den Kovariaten Alter und Geschlecht berechnet.

Partielle Korrelationen

Kontrollvariablen Alter, Geschlecht			LPS-3	MWT-B	RWT "S"	RWT "Tiere"	Digit span vorwärts	Digit span rückwärts	TMT-A	TMT-B	VLMT Dg 1	VLMT Dg1-5	Stroop Lesen	Stroop Interferenz	CPT % Treffer (Zahlen)	CPT Deprime (Zahlen)	CPT % Treffer (Symbole)	CPT Deprime (Symbole)
	PANSS ges.	r	-0,16	-0,02	-0,24	-0,24	0,04	0,00	0,28	0,23	-0,17	-0,13	-0,11	-0,16	-0,30	-0,23	-0,26	-0,21
		p	0,12	0,84	*0,02*	*0,02*	0,72	0,98	*0,01*	*0,03*	0,10	0,21	0,30	0,13	*0,00*	*0,03*	*0,01*	0,05
	PANSS Plus-Skala	r	-0,14	-0,02	-0,02	-0,04	0,11	0,17	0,17	0,09	0,01	-0,06	0,03	0,00	-0,05	-0,05	-0,07	-0,03
		p	0,19	0,83	0,82	0,70	0,28	0,10	0,11	0,38	0,94	0,56	0,77	0,97	0,65	0,66	0,53	0,78
	PANSS Minus-Skala	r	-0,20	-0,02	-0,34	-0,27	-0,06	-0,15	0,33	0,24	-0,15	-0,13	-0,19	-0,26	-0,35	-0,23	-0,28	-0,25
		p	0,06	0,82	*0,00*	*0,01*	0,56	0,15	*0,00*	*0,02*	0,15	0,22	0,06	*0,01*	*0,00*	*0,03*	*0,01*	*0,02*
	SAPS	r	-0,06	-0,09	0,13	0,02	0,08	0,24	0,01	-0,01	-0,03	-0,06	0,06	0,20	0,17	0,11	0,16	0,12
		p	0,55	0,37	0,20	0,87	0,47	*0,02*	0,93	0,96	0,75	0,58	0,58	0,06	0,10	0,28	0,11	0,25
	SANS	r	-0,23	-0,17	-0,31	-0,18	-0,12	-0,23	0,33	0,35	-0,20	-0,22	-0,22	-0,24	-0,33	-0,28	-0,29	-0,27
		p	*0,02*	0,11	*0,00*	0,08	0,25	*0,02*	*0,00*	*0,00*	0,05	*0,04*	*0,03*	*0,02*	*0,00*	*0,01*	*0,01*	*0,01*
	df1= 93, df2=4, N=97																	
	NSA-16	r	-0,16	-0,19	-0,31	-0,20	-0,11	-0,26	0,21	0,22	-0,18	-0,17	-0,39	-0,20	-0,30	-0,24	-0,24	-0,31
		p	0,12	0,06	*0,00*	0,05	0,29	*0,01*	*0,04*	*0,04*	0,08	0,10	*0,00*	0,05	*0,00*	*0,02*	*0,02*	*0,00*
	QLS	r	0,00	0,01	0,26	0,22	0,05	0,02	-0,30	-0,10	0,11	0,05	0,25	0,17	0,17	0,14	0,11	0,07
		p	0,99	0,91	*0,01*	*0,04*	0,61	0,82	*0,00*	0,35	0,29	0,61	*0,02*	0,10	0,09	0,17	0,27	0,53
	HAMD	r	-0,02	-0,11	-0,21	-0,12	0,06	0,01	0,22	0,08	-0,21	-0,20	-0,06	-0,09	-0,12	-0,12	-0,10	0,02
		p	0,82	0,30	*0,04*	0,23	0,58	0,90	*0,03*	0,41	*0,04*	0,05	0,60	0,40	0,24	0,26	0,31	0,87
	BDI	r	-0,12	-0,17	-0,09	0,07	-0,15	-0,11	-0,05	0,04	0,03	-0,02	-0,08	0,05	0,01	-0,09	0,10	0,15
		p	0,23	0,11	0,37	0,48	0,16	0,28	0,65	0,73	0,74	0,85	0,45	0,61	0,92	0,40	0,32	0,16
	df1=94, df2=4, N=98																	
	SANS Affektverflachung	r	-0,21	-0,10	-0,25	-0,18	-0,13	-0,19	0,23	0,18	-0,09	-0,20	-0,09	-0,18	-0,20	-0,15	-0,19	-0,16
		p	*0,04*	0,32	*0,01*	0,08	0,21	0,06	*0,02*	0,08	0,37	0,05	0,40	0,08	0,05	0,15	0,06	0,11
	SANS Alogie	r	-0,16	-0,15	-0,35	-0,24	-0,01	-0,18	0,33	0,24	-0,15	-0,13	-0,20	-0,17	-0,22	-0,14	-0,23	-0,25
		p	0,11	0,13	*0,00*	*0,02*	0,91	0,07	*0,00*	*0,02*	0,14	0,19	0,05	0,09	*0,03*	0,16	*0,02*	*0,01*
	SANS Antriebsmangel	r	-0,03	-0,13	-0,29	-0,23	0,14	0,02	0,19	0,13	-0,05	-0,09	-0,16	-0,24	-0,23	-0,20	-0,14	-0,06
		p	0,80	0,21	*0,00*	*0,03*	0,18	0,82	0,06	0,19	0,62	0,37	0,11	*0,02*	*0,02*	0,05	0,16	0,55
	SANS Anhedonie	r	-0,11	-0,09	-0,29	-0,17	-0,21	-0,23	0,28	0,21	-0,11	-0,12	-0,26	-0,25	-0,27	-0,29	-0,21	-0,20
		p	0,30	0,36	*0,00*	0,10	*0,04*	*0,02*	*0,01*	*0,03*	0,29	0,24	*0,01*	0,02	*0,01*	*0,00*	*0,04*	0,05
	SANS Aufmerksamkeit	r	-0,27	-0,28	-0,20	-0,24	-0,16	-0,19	0,28	0,38	-0,30	-0,29	-0,24	-0,27	-0,29	-0,28	-0,25	-0,26
		p	*0,01*	*0,01*	0,05	*0,02*	0,12	0,07	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,02*	*0,01*	*0,00*	*0,01*	*0,02*	*0,01*

Tabelle 3-29: Partielle Korrelationen, Kontrollvariablen Alter und Geschlecht für die Gruppen Schizophrenie und schizoaffektive Störung

Hierbei zeigten sich die signifikanten Ergebnisse schwächer ausgeprägt, es wurden Korrelationen mit $r \geq 0,2$ betrachtet. Tests, die keine signifikanten Korrelationen aufwiesen, wurden nicht dargestellt (Untertests des CPT, WCST, Angstfragebogen). Mittelstark ausgeprägte Korrelationen zeigten sich zwischen der SANS-Gesamtskala und dem RWT-Untertest „S"-Wörter, zwischen dem NSA-16 und dem RWT „S", Stroop Lesezeit sowie den Untertests „CPT % Treffer Zahlen" und „Deprime Symbole". Die Quality-of-Life-Skala korrelierte mit dem TMT-A mit $r = 0,3$ ($p = 0,00$).

In den Unterskalen der SANS-Skala (Gesamtpunktzahl Affektverflachung, Antriebsmangel, Anhedonie, Aufmerksamkeit, Alogie) korrelierte die Unterskala „Aufmerksamkeit" mit nahezu allen kognitiven Tests ($r = 0,24 - 0,38$), mit den Tests TMT-B mit $r = 0,38$ ($p = 0,00$) und dem VLMT Durchgang 1 mit $r = - 0,3$ ($p = 0,00$).

Die Skala „Alogie" bildete mit dem TMT-A ($r = 0,24$, $p = 0,02$) und dem RWT „S" ($r = - 0,35$, $p = 0,00$) Zusammehänge. Beide Skalen korrelierten mit $r \geq 0,23$ mit zahlreichen kognitiven Tests; auch die Skala Anhedonie zeigte zahlreiche Korrelationen, allerdings eher auf schwach ausgeprägtem Niveau ($r = 0,21 - 0,29$). Demgegenüber ergaben die Skalen „Affektverflachung" und „Antrieb" nur in drei bzw. vier Untertests Zusammenhänge mit schwachem Korrelationskoeffizienten ($r \leq 0,3$). Die PANSS-Unterskala „Minussymptome" wies ebenso wie der NSA-16 als weiteres differenziertes Messinstrument von Negativsymptomen in mehreren kognitiven Tests/Domänen deutliche Zusammenhänge auf.

Im Fremdbeurteilungsrating Hamilton Depressionsskala bildeten sich zwei schwache Zusammenhänge zu kognitiven Tests ab ($r \leq 0,22$), im Selbstbeurteilungsfragebogen BDI ergaben sich dagegen keinerlei signifikante Zusammenhänge zu den kognitiven Tests.

4. DISKUSSION

4.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

4.1.1. Demografische Daten

Während das Erstmanifestationsalter der schizophrenen Patienten (differenziert man nicht zwischen Prodromal- und produktiv psychotischer Symptomatik) in der vorliegenden Studie der Literatur entsprechend beschrieben wurde,[101] gaben die schizoaffektiv erkrankten Patienten in dieser Studie deutlich frühere Daten für das Auftreten der ersten Symptome an.[102]

Die Literaturangaben zur schizoaffektiven Störung variieren aufgrund wechselnder Kriterien der Diagnose; es wird von einer Ersterkrankung um das 30. Lebensjahr ausgegangen. Womöglich liegt die deutliche Diskrepanz zu dieser Arbeit (erste Symptome mit etwa 23 Jahren) im Studiendesign begründet und ist durch die kleine Gruppengröße mitbedingt. Möglich ist jedoch auch, dass die initial schwierige Diagnosestellung bei unklarem weiteren Verlauf der Erkrankung eine Rolle spielt (von den initial als schizoaffektiv diagnostizierten Betroffenen behielten nach 10 Jahren 28,6 %, weitere 28,6 % erhielten die Diagnose einer Schizophrenie und 35, 7 % die einer affektiven Störung). Im Vergleich dazu war die initiale Diagnose „Schizophrenie“ mit 93,5 % in der Follow-up-Erhebung nach sehr stabil.[103, 104]

In der Familienanamnese waren die Angaben in den Patientengruppen bezüglich ebenfalls erkrankter Angehöriger mit 16 % (Gruppe 1) bzw. 22 % (Gruppe 2) relativ hoch.

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung fiel in beiden Patientengruppen ein hoher Anteil an Absolventen mit einer Fachholschul- bzw. Hochschulreife auf. Während in der Allgemeinbevölkerung nach Angaben des statistischen Bundesamtes zwischen 2008-14 30 Prozent einen entsprechenden Schulabschluss ablegten[105], gaben unter den Probanden 50 Prozent und mehr an, einen solchen Schulabschluss erlangt zu haben. Wahrheitsgemäße Angaben vorausgesetzt, könnte dies mit der Selektivität des Patientenkollektives in einer universitären Hochschulambulanz in Berlin Mitte zusammenhängen. Demgegenüber waren trotz des noch relativ jungen Alters in unserem Kollektiv bereits ca. 70 Prozent der Betroffenen nicht mehr erwerbstätig oder bereits berentet.

Die Folgen der Erkrankungen auf das berufliche und psychosoziale Leben der Patienten wie auch der wirtschaftliche Faktor verdeutlichen auch in dieser Hinsicht die Bedeutung von Studien

dieser Art, die Erkrankungen aus dem psychotischen Formenkreis sowie ihre Folgen besser verstehen und entsprechend erfolgreichere Behandlungskonzepte entwickeln zu können.

4.1.2. Erste Hypothese

Erste Hypothese: Die Gruppe der an Schizophrenie erkrankten Probanden erzielt in den neurokognitiven Tests schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur Probandengruppe mit schizoaffektiver Störung.

Die aktuelle Studienlage spricht für deutliche Unterschiede der Patienten mit Schizophrenie gegenüber schizoaffektiv erkrankten Patienten in mehreren neurokognitiven Domänen.

Ein Review von 2009 zeigte schlechtere Ergebnisse in 6 von 12 neurokognitiven Tests von schizophren im Vergleich zu schizoaffektiv Erkrankten oder an einer affektiven Psychose leidenden Probanden, vor allem in den Bereichen des verbalen (Arbeits-)Gedächtnisses, des IQ, sowie in den Tests TMT-B und WCST. Tests, die explizit die Aufmerksamkeit8ujm oder das Arbeitsgedächtnis „messen" sollten, waren nicht signifikant different. Jedoch wurde eine Tendenz zum schlechteren Abschneiden der schizophren erkrankten Probanden in den Bereichen gefunden, die flexible Reaktionen und mentale Geschwindigkeit verlangten. Die Effektgröße war jedoch klein. Eine frühere Metastudie von Krabbendam lieferte deutlichere Gruppenunterschiede, jedoch wurden hier schizophren erkrankte Patienten mit bipolar erkrankten Probanden verglichen.[106,107]

In der vorliegenden Arbeit konnten diese Befunde nicht repliziert werden. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich in ihrem neurokognitiven Leistungsniveau in keiner kognitiven Domäne signifikant voneinander. In der Tendenz bildeten sich sogar schwächere Ergebnisse in der Gruppe der schizoaffektiv Erkrankten ab. Entgegen der Auswertung der bisherigen Studienlage in o.g. Reviews kam eine serbische Studie 2015 zu signifikant schlechteren Ergebnissen schizoaffektiver Probanden im Vergleich zu schizophren erkrankten Probanden. Dort wurden die Probanden in drei Gruppen (schizoaffektive Erkrankung in Remission, Schizophrenie in Remission, gesunde Probanden) unterteilt. Die schizoaffektiven Probanden waren in den Bereichen globale Intelligenz, visuell-konstruktive Fähigkeiten und Exekutivfunktionen schlechter als die Patienten mit schizophrener Psychose.[108] Auf die allgemeine Datenlage wurde in dieser Studie nicht eingegangen, und bei einer Größe von jeweils ca. 30 Probanden in jeder Gruppe scheint die Aussagekraft beschränkt.

Auch in der vorliegenden Arbeit könnten die fehlenden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen durch die kleine Zahl schizoaffektiv erkrankter Patienten bedingt sein.

4.1.3. Zweite Hypothese

Zweite Hypothese: Die beiden Patientengruppen erzielen in den neurokognitiven Tests schlechtere Ergebnisse als die gesunde Kontrollgruppe.

Im Vergleich zu gesunden Probanden erzielen sowohl schizophren wie auch schizoaffektiv erkrankte Patienten nach aktuellem Wissensstand in vielen neurokognitiven Tests signifikant schlechtere Ergebnisse. So wurden die verbale Merkfähigkeit, die Exekutivfunktionen und die Aufmerksamkeit bereits in den 1990er Jahren nach Metaanalyse von 204 Studien als besonders betroffene Funktionen bei schizophren Erkrankten angegeben. Dagegen ist die kristalline Intelligenz nicht regelhaft betroffen.[39,45,72]

Diese Befunde spiegeln sich auch in der vorliegenden Studie wider. Während sich die kristalline Intelligenzleistung (getestet mit MWT-B) wie auch die formallexikalische (RWT „S"-Wörter) zwischen den Gruppen nicht wesentlich unterscheidet, scheinen vor allem die kognitiven Domänen Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis (TMT, Stroop, CPT) sowie das verbale Gedächtnis (VLMT) in den Patientengruppen betroffen zu sein.

Leider wurde die semantische Wortflüssigkeit in der Kontrollgruppe nicht geprüft, so dass ein Vergleich - dieser bei schizophrenen Patienten als deutlich beeinträchtigt beschriebenen Domäne - mit gesunden Probanden nicht möglich war.

4.1.4. Dritte Hypothese

Dritte Hypothese: Die Gruppe der Probanden mit Schizophrenie zeigen eine stärker ausgeprägte Psychopathologie und allgemeine Beeinträchtigung in der Lebensqualität im Vergleich zu der Gruppe schizoaffektiv erkrankter Patienten.

Verschiedene Untersuchungen beschreiben ein deutlich schlechteres Outcome von Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu den affektiven Erkrankungen hinsichtlich Psychopathologie, funktionellem Niveau und Lebensqualität. Zwischen diesen beiden Patientengruppen werden die Patienten mit schizoaffektiver Störung eingeordnet.[109,110,111]

Diese Ergebnisse konnten auch in unserer Untersuchung bestätigt werden. Die schizophrenen Patienten waren in der Negativsymptomatik signifikant stärker betroffen als die schizoaffektive Patientengruppe. In den Skalen zur Erfassung von Positivsymptomen zeigten sich unter Einbeziehung von Alter und Geschlecht (ausgenommen im PANSS-Gesamtscore) keine Unterschiede. In den Skalen zur Erfassung von Lebensqualität und Funktionsniveau spiegelte sich eine deutlich stärkere Beeinträchtigung im Vergleich zu den schizoaffektiv erkrankten Patienten wider. Um intraindividuelle Schwankungen in der Symptomausprägung zu minimieren, wurden in der Studie nur Patienten mit einer stabilen Psychopathologie eingeschlossen mit der Erwartung, die Patienten in einem möglichst optimal behandelten Zustand zu untersuchen. Dabei hatte die Erkrankungsdauer keinen Einfluss auf die Ratings zur Erfassung der Lebensqualität und des Funktionsniveaus; auch hinsichtlich der Ausprägung der Psychopathologie ergab sich kein wesentlicher Zusammenhang.

4.1.5. Vierte Hypothese

Vierte Hypothese: Die Ausprägung von Negativsymptomatik steht in Zusammenhang mit der Ausprägung neurokognitiver Defizite.

Schon lange wird Negativsymptomatik als Ausdruck einer kognitiven Basisstörung vermutet, und zwar in viel stärkerem Maße als Positivsymptome.[112]

Zwischen der Ausprägung von Negativsymptomatik (unter Verwendung der SANS Gesamtscores) und den Leistungen in den neurokognitiven Tests zeigten sich zahlreiche Zusammenhänge (TMT, RWT, STROOP, VLMT 1, VLMT 1-5, CPT Treffer Zahlen/Symbole, CPT Reaktionszeit, CPT Deprime). Neben der Reaktionsschnelligkeit (Reaktionszeit) stand im CPT bei der Prozentzahl der Treffer die Vigilanz, bei der Auswertung des Deprime ebenso die längerfristige Aufmerksamkeitsleistung, im Fokus.

Lexikalische und semantische Wortflüssigkeit korrelierten negativ mit Minussymptomen. Insgesamt stellten sich schlechte Leistungen in der semantischen Wortflüssigkeit dar. Während fast 29 % der Gruppen 1 und 2 im Untertest „Tiere“ Ergebnisse unter einem T-Wert von 40 erreichten (Prozentrang 16), erzielten im Untertest „S-Wörter“ nur 18,3 % ein unterdurchschnittliches Ergebnis gleich oder schlechter als der T-Wert von 40.

Als gemeinsame Domänen wurden vor allem das Arbeitsgedächtnis und die Exekutivfunktionen von den erfassten und korrelierenden Tests gemessen. Zusammenfassend wiesen in der vorliegenden Studie neben diesen Bereichen auch die Daueraufmerksamkeit, die lexikalische und semantische Wortflüssigkeit sowie das verbale Gedächtnis darauf hin, in einem Zusammenhang mit der Ausprägung von Negativsymptomatik zu stehen.

4.1.6. Fünfte Hypothese

Fünfte Hypothese: Die Ausprägung von Positivsymptomatik (bei seit mindestens 6 Monaten psychopathologisch stabilen Patienten) steht nicht in Zusammenhang mit kognitiven Defiziten.

In Zusammenhang mit Positivsymptomen werden in der Literatur Defizite in der Aufmerksamkeitsleistung beschrieben. Positivsymptome haben jedoch nach überwiegender Studienlage im Vergleich zur Negativsymptomatik deutlich geringere neurokognitive Defizite und Beeinträchtigungen zur Folge.[112] In der vorliegenden Arbeit korrelierten nur der „Digit span rückwärts“ als Maß für Exekutivfunktionen/Arbeitsgedächtnis sowie der „Stroop Interferenztest“ als Maß für die Exekutivfunktionen schwach mit der SAPS-Gesamtskala ($r = 0{,}24$ mit $p = 0{,}02$ bzw. $r = 0{,}2$ bei $p = 0{,}06$). Diese schwachen Korrelationen schienen vernachlässigbar, Zusammenhänge zu anderen Tests bildeten sich nicht ab.

Entsprechend dem aktuellen Wissenstand konnten in dieser Arbeit Positivsymptome nicht mit der Ausprägung neurokognitiver Defizite in Zusammenhang gebracht werden.

4.2. Neurokognitive Leistungsfähigkeit unseres Patientenkollektivs vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur

In der vorliegenden Studie lag ein Fokus auf der neurokognitiven Leistungsfähigkeit von Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Patienten mit schizoaffektiver Erkrankung und einer gesunden Kontrollgruppe. Ausgehend von der seit Jahrzehnten bestehenden Frage der Stellung und Klassifikation schizoaffektiver Störungen bestand ein Ziel darin, angesichts der bislang nicht eindeutigen biologischen Befunde Hinweise auf Unterschiede oder Gemeinsamkeiten auf neuropsychologischer Ebene zu finden, die eine Zuordnung oder Abgrenzung dieser Erkrankung ermöglichen.

In Bezug auf neurokognitive Funktionen haben bereits mehrere Arbeitsgruppen vergleichende Studien durchgeführt. In der überwiegenden Anzahl ergaben Vergleiche von Ergebnissen schizophrener mit bipolaren Patienten eine deutliche Differenz in den neurokognitiven Leistungen. Während Patienten mit Schizophrenie auch unabhängig von akuten psychotischen Episoden ein nahezu durchgängiges Defizit in den meisten untersuchten Domänen aufwiesen (besonders in den Bereichen Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit und verbalen Funktionen), erreichten bipolare Patienten in einigen Studien nahezu unauffällige Resultate.[45]

Torrent et al. verglichen schizoaffektiv erkrankte Patienten mit bipolar erkrankten und gesunden Probanden. Die schizoaffektiv erkrankten Patienten schnitten dabei in den neurokognitiven Tests schlechter ab als die bipolaren Patienten und die Kontrollgruppe.[79]

Reichenberg et al. beschrieben in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse; sie untersuchten schizophrene, schizoaffektive, bipolar und depressiv erkrankte Probanden hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Leistungen. Während die schizophrenen Patienten die schlechtesten Resultate erzielten, lagen die Probanden mit schizoaffektiver Störung in ihren Leistungen zumeist zwischen den Schizophreniepatienten und denen mit affektiver Erkrankung. Neuropsychologisch durchschnittliche Ergebnisse erreichten je nach Kriterien 16 % der schizophrenen Patienten, 20 % der schizoaffektiven, je 42 % der bipolaren und der depressiven Patienten.[106]

Zur Auswertung der neurokognitiven Leistungen wurden in der vorliegenden Studie zunächst die beiden Patientengruppen miteinander verglichen. Die Ergebnisse der neurokognitiven Tests bildeten hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ab. Nach Zusammenfassung der beiden Gruppen wurden die Testergebnisse mit denen der gesunden Kontrollen verglichen. Hier fanden sich deutlich schlechtere Leistungen der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in der überwiegenden Anzahl der Tests. Zwar unterschieden sich die kristalline Intelligenzleistung wie auch die formallexikalische Wortflüssigkeit zwischen den Gruppen nicht wesentlich, jedoch waren in den kognitiven Domänen Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis sowie verbales Gedächtnis die Leistungen der Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant schlechter. Da mehrere Tests (z.B. der semantische Wortflüssigkeitstest) in der Kontrollgruppe nicht durchgeführt worden waren, konnten einige spezifische Funktionen nicht verglichen werden.

Vor dem Hintergrund der in dieser Studie nicht replizierbaren neurokognitiven Unterschiede zwischen den Leistungen von schizophrenen und schizoaffektiven Probanden können

diesbezüglich keine eindeutigen Schlussfolgerungen für eine Abgrenzung der schizoaffektiven Störung von der Schizophrenie gezogen werden.

4.3. Psychopathologie und Negativsymptomatik bei Schizophrenie und schizoaffektiver Erkrankung

Um etwaige Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen der Schizophrenie und der schizoaffektiven Störung zu erkennen, ist der Blick auf die Psychopathologie sinnvoll.

Eine spanische Studie von 2001 verglich schizoaffektiv und schizophren erkrankte Patienten hinsichtlich ihrer Psychopathologie. Ein häufigeres Auftreten von Halluzinationen in der produktiven Episode konnte bei schizophrenen Probanden im Vergleich zu den schizoaffektiven Patienten beobachtet werden.[111]

Während einige Studien leichte Unterschiede in der Psychopathologie in der akuten Erkrankungsphase zwischen den beiden Erkrankungen aufzeigen, können andere diese Befunde nicht klar bestätigen.[112]

In einer Studie von Heinrichs et al. 2007 wurden 103 Patienten mit Schizophrenie und 48 Patienten mit schizoaffektiver Störung mit einer gesunden Kontrollgruppe nach Unterschieden in Psychopathologie und Kognition untersucht. Dabei fanden sich bei den Schizophreniepatienten signifikant höhere Werte in den Scores für Positiv- und Negativsymptomatik, gemessen mit der PANSS.[78] Eine Meta-Analyse von 2009, die 31 Studien einschloss, beschrieb ebenfalls eine stärkere Ausprägung von Minussymptomen bei Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu schizoaffektiv erkrankten Patienten; allerdings unterschieden sich die Patientenkollektive auch hinsichtlich Geschlecht und Alter signifikant voneinander.[45]

Die überwiegende Anzahl der Studien charakterisieren die schizoaffektive Störung als Erkrankung mit einem hohen prämorbiden Ausgangsniveau und, verglichen mit der Schizophrenie, beginnend mit einem eindeutigen auslösenden Ereignis, wiederkehrenden Episoden mit raschem Auftreten von Symptomen und einer hohen Rate an kompletter Remission.

Sicherlich erschweren die Wechsel der Klassifikationskriterien und die damit einhergehende Instabilität der Diagnose der schizoaffektiven Störung klare Studienresultate; die für die

Schizophrenie charakteristischen Negativsymptome wurden in Studien, die sich mit der schizoaffektiven Erkrankung beschäftigen, kaum untersucht, wohl auch, weil bei der schizoaffektiven Störung eine komplette Remission der Symptomatik häufiger der Fall ist und sich in der produktiven Phase depressive Symptome klar von chronischer Negativsymptomatik abgrenzen lassen.

In der vorliegenden Studie wurden die psychopathologischen Unterschiede in Hinblick auf die Frage der Abgrenzbarkeit beider Diagnosen untersucht. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in den Gesamtscores zur Erfassung von Negativsymptomatik (PANSS Minusskala, SANS), ebenso in einzelnen Bereichen der Minussymptome (SANS Antriebsmangel, Aufmerksamkeit) mit ausgeprägterer Symptomatik bei den schizophrenen Patienten. Im Item „Anhedonie“ unterschieden sich die Gruppen nicht wesentlich voneinander. In der Hamilton Depression Skala als Fremdbeurteilungsbogen zur Erfassung depressiver Symptomatik erzielten die schizophrenen Patienten höhere Werte entsprechend stärkerer depressiver Symptome. Im Selbstrating „Beck Depressionsinventar“ unterschieden sich die Probanden beider Gruppen jedoch nicht signifikant voneinander.

Aufgrund der Definition der Erkrankungen in den Klassifikationssystemen entsprechen die genannten Unterschiede in der Negativsymptomatik den Erwartungen und unterstreichen auch die These, dass die schizoaffektive Erkrankung nicht mit der Schizophrenie gleichzusetzen ist.

4.4. Zusammenhang Negativsymptomatik und kognitive Störungen – Ursache und Wirkung

Schon lange wird Negativsymptomatik als Ausdruck einer kognitiven Basisstörung vermutet, dieses in viel stärkerem Maße als Positivsymptome.

In einer Studie von Hawkins et al. wurden verschiedene kognitive Funktionen schizophrener Patienten getestet und in Zusammenhang mit der Ausprägung von Negativsymptomen gesetzt. Hierbei waren die kognitiven Testergebnisse der Patienten ohne Negativsymptomatik 0,5 - 1,0 Standardabweichungen unter denen einer gesunden Kontrollgruppe zu finden, während die Resultate der Patienten mit Negativsymptomen 1,0 - >2,0 Standardabweichungen unter den Leistungen der gesunden Probanden lagen.[109]

In einer Metaanalyse fanden sich Zusammenhänge zwischen der Stärke der Ausprägung der Negativsymptomatik in der PANSS mit schlechteren Ergebnissen im WCST und im CPT, die Ausprägung von positiven Symptomen hatten dagegen keine Auswirkungen auf die Testresultate.[114]

Einschränkend fanden sich insgesamt Korrelationen in kleiner bis mittlerer Stärke, zudem wurden in wenigen Studien auch Zusammenhänge zwischen positiver Symptomatik und kognitiven Funktionen benannt. In Zusammenhang mit Positivsymptomen wurden Defizite in der Aufmerksamkeit beschrieben, während negative Symptome eher mit Einschränkungen in den Exekutivfunktionen einherzugehen scheinen.[112,113]

1988 wurde das Konzept einer primären und sekundären Negativsymptomatik entwickelt, primär im Rahmen der schizophrenen Erkrankung, sekundär als Folge von dysfunktionaler Bewältigung, Medikamentennebenwirkung, affektiver Störung und sozialer Deprivation. Diagnostisch ist diese Unterteilung allenfalls anhand des Verlaufs und der Stabilität der Symptome zu differenzieren. Die primäre Form scheint massivere Defizite in den Exekutivfunktionen („Kategorienfinden“ im modifizierten WCST) und in der verbalen Flüssigkeit zur Konsequenz zu haben.[114,115]

Die Studie von Hughes et al. untersuchte schizophren und schizoaffektiv erkrankte Probanden im Abstand von sechs Monaten bezüglich der Ausprägung von negativer Symptomatik und Zusammenhang zu den kognitiven Funktionen. Eine Besserung der Negativsymptomatik führte hier nicht zu wesentlichen Verbesserungen der kognitiven Defizite - mit Ausnahme der motorischen Geschwindigkeit.[116]

Eine über zwei Jahre geführte Studie von Schuepbach et al. beschrieb dagegen bei früher Besserung negativer Symptome eine langfristige Steigerung der kognitiven Leistungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Wortflüssigkeit, nicht-verbales Lernen und Gedächtnis bei 32 erstdiagnostizierten Patienten, die zuvor noch nicht mit Neuroleptika behandelt worden waren.[77]

In der vorliegenden Studie wurden zunächst Alter und Geschlecht mit den kognitiven Leistungen in Zusammenhang gesetzt; während das Alter einen Einfluss auf mehrere Tests hatte, ergab sich zwischen den Geschlechtern nur in einem Untertest ein Zusammenhang. Die Skalen zur Erfassung von Negativsymptomatik zeigten mit mehreren kognitiven Tests Zusammenhänge. Vor allem Wortflüssigkeit, Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen, verbales Gedächtnis und die längerfristige Aufmerksamkeitsleistung zeigten einen Zusammenhang mit der

Negativsymptomatik. Ähnliche Resultate lieferten die Skalen zur Erfassung der Lebensqualität und des allgemeinen Funktionsniveaus, was jedoch durch den engen Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und dem psychosozialen Funktionsniveau erklärt werden kann.

Kognitive Defizite und Ausprägung von Negativsymptomatik können in einen engen Zusammenhang gebracht werden. Auch Lebensqualität und psychosoziales Funktionsniveau scheinen in Assoziation mit diesen Befunden zu stehen. Die kognitiven Defizite könnten ebenso Ursache für die psychopathologische Symptomausprägung sein wie auch umgekehrt. Denkbar wäre auch ein gemeinsamer pathophysiologischer Faktor, der beide beeinflusst.

Bislang kann durch medikamentöse Optimierung nur in sehr begrenztem Maße eine Reduktion der Negativsymptomatik erreicht werden. Auch mit psycho- und soziotherapeutischen Interventionen zur Beeinflussung dysfunktionaler Verhaltensweisen kann Negativsymptomatik entgegengewirkt werden. Zufriedenstellende Ergebnisse liefern die bisherigen therapeutischen Ansätze jedoch noch nicht.

Die Aufklärung der Zusammenhänge zwischen diesen Parametern und Erkenntnisse über Ursache und Wirkung könnten daher einen beträchtlichen Fortschritt für Behandlungsansätze erbringen, um eine dauerhafte schwere Beeinträchtigung der Patienten zu vermeiden.

Vor dem Hintergrund, dass Studien bei länger bestehender Negativsymptomatik weder eine wesentliche Besserung kognitiver Funktionen bei Rückgang des Negativsyndroms noch umgekehrt Verbesserungen in der Neurokognition deutliche Auswirkungen in der Psychopathologie nachweisen, wohl aber eine frühe Intervention mit Reduktion von negativen Symptomen mit einer Besserung der Kognition einherzugehen scheint, wirkt ein - zumindest in Teilen - zugrunde liegender gemeinsamer pathophysiologischer Pfad wahrscheinlich, im Gegensatz zu einer kausalen Genese.

4.5. Hinweise für die Erkrankung „Schizoaffektive Störung“ als eigene Entität

Die langjährige Diskussion um die Klassifizierung der schizoaffektiven Störung hat ihren Ursprung in der Ähnlichkeit der Erkrankung sowohl mit der Schizophrenie wie auch mit affektiven Störungen. Ausdruck dieser Unsicherheiten sind die wechselnden Zuordnungen in den Klassifikationssystemen, einhergehend mit verschiedenen Krankheitskriterien. Auch im klinischen Alltag unterliegt die Diagnosestellung einer gewissen Inkonsistenz.

Bis heute führten die Unsicherheiten der Einordnung schizoaffektiver Störungen zu wechselnden Diagnosekriterien und Änderungen in der Klassifikation. Diskutiert werden aktuell folgende Varianten für die Einordnung einer schizoaffektiven Psychose: I. Unterform der Schizophrenie; II. Zusammenfassung mit anderen schizophrenen Erkrankungen zu einer „Einheitsspsychose“; III. Bildung einer eigenen Entität; IV. Beschreibung eines „schizophrenen Kontinuums“, wobei die schizoaffektive Störung zwischen der Schizophrenie und der bipolar affektiven Störungen einzuordnen wäre.

In den Klassifikationssystemen ICD und DSM wird die schizoaffektive Störung als eigenständige Diagnose aufgeführt. Im DSM-V wird die schwierige klinische Abgrenzung erleichtert, indem zwar die Ko-Syndromalität beibehalten wird, jedoch auch eine zeitliche Dissoziation zwischen affektiver und psychotischer Symptomatik gefordert wird. Die psychotische Symptomatik muss für mindestens zwei Wochen bei gleichzeitiger Abwesenheit einer affektiven Episode vorhanden sein. Zusätzlich wird der langfristige Verlauf der Erkrankung in die Kriterien einbezogen.[117]

Aufgrund des aktuellen Wissenstandes, der genetische, neuropsychologische, psychopathologische und prognostische Befunde einbezieht, weiß man, dass zahlreiche Befunde für eine Assoziation mit der Schizophrenie wie auch mit der bipolaren Störung sprechen. Klinische Beobachtung der Psychopathologie in der akuten Episode und die teils nur nach Beobachtung mehrerer Erkrankungsepisoden gelingende konsistente Differenzierung weisen auf Ähnlichkeit zur schizophrenen Erkrankung hin. Neuropsychologische und prognostische Daten wiederum weisen Ähnlichkeiten zu den bipolaren Erkrankungen auf.

Die genetischen Befunde deuten auf Assoziationen sowohl zur Schizophrenie wie auch zu bipolaren Störungen hin. Die Prävalenz für schizophrene wie auch bipolare Erkrankungen beträgt etwa 1 %, die Erblichkeit von Schizophrenie wird auf 60 - 85 %, die von bipolaren Erkrankungen auf 40 - 70 % geschätzt.[47,118,119] Die Prävalenz von schizoaffektiven Störungen wird auf 0,5 % geschätzt. Mit dem Konzept der Endophänotypen könnte eine Verknüpfung zwischen neurokognitiven Befunden, die zumindest bei der Schizophrenie relativ gut replizierbare Ergebnisse liefern, und genetischen Determinanten gelingen.

Verschiedene Untersuchungen beschrieben eine deutlich schlechtere psychosoziale Prognose von Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu den affektiven Erkrankungen. Harrow et al. untersuchten Probanden über einen Zeitraum von zehn Jahren und erfassten deren Funktionsniveau im Arbeitsleben, in der Selbstversorgung, der Lebensbewältigung, in

psychosozialen Fertigkeiten, sowie die Krankheitssymptome und -rückfälle. Die schizophrenen Patienten erzielten dabei die schlechtesten Ergebnisse aller Patientengruppen bei allen vier Follow-up-Untersuchungen. Am wenigsten beeinträchtigt waren die Patienten mit einer Depression ohne psychotisches Erleben, gefolgt von Patienten mit bipolar affektiver Störung und psychotischem Erleben, gefolgt von der Gruppe schizoaffektiv Erkrankter und zuletzt der Schizophreniepatienten.[110]

Die aktuelle Studienlage beschreibt Befunde, die Ähnlichkeiten sowohl zur Schizophrenie wie auch zur bipolaren Störung aufzeigen. Aufgrund genetischer Assoziationen zwischen Schizophrenie und bipolarer Störung sowie - bei noch begrenzter und mit Unsicherheit behafteter Datenlage - der schizoaffektiven Störung scheinen diese Erkrankungen zumindest in Teilen eine gemeinsame Pathophysiologie zu besitzen.

Während die Psychopathologie in der Erkrankungsphase der Schizophrenie ähnelt, lassen sich langfristiger Verlauf und prognostische Aspekte eher der bipolaren Störung zuordnen. Als Gegenstand zur weiteren Differenzierung scheinen neuropsychologische Marker geeignet; die Studienlage weist hinsichtlich der kognitiven Leistungen auf eine Stellung zwischen Schizophrenie und bipolarer Erkrankung hin, bei sich jedoch teils noch widersprechenden Ergebnissen.[45,111]

Auch in der vorliegenden Studie erreichten die schizophrenen Patienten in den Skalen zur Erfassung von Lebensqualität und Funktionsniveau deutlich schlechtere Werte im Vergleich zu den schizoaffektiv erkrankten Patienten. Dabei hatte die Erkrankungsdauer keinen Einfluss auf die Ratings zur Erfassung der Lebensqualität und des Funktionsniveaus, auch zu der Ausprägung der Psychopathologie ergab sich kein wesentlicher Zusammenhang.

In der Clinical Global Impression Scale (CGI) erzielten die schizoaffektiven Probanden niedrigere Punktwerte entsprechend einer geringeren Beeinträchtigung der Patienten, das psychosoziale Funktionsniveau (GAF) wurde im Mittel höher bewertet als das der schizophrenen Patienten. In der Quality-of-Life-Scale, in der ein Maximalwert von 126 Punkten für eine nicht beeinträchtigte Lebensqualität spricht, blieben die Schizophrenie-Patienten im Mittel > 10 Punkte unter dem Niveau der schizoaffektiven Patienten.

Auch wenn die vorliegende Studie die Resultate der neurokognitiven Stellung nicht replizieren konnte, so stützen zumindest die deutlichen Unterschiede der schizoaffektiv erkrankten gegenüber den schizophren erkrankten Patienten in der Psychopathologie und dem

psychosozialen Outcome die These, dass eine Zuordnung der schizoaffektiven Störung in die Kategorie „Schizophrenie“ mit der Schaffung einer „Einheitspsychose“ nicht sinnvoll ist. Ein Kontinuum „Schizophrenie - schizoaffektive Störung - bipolare Störung“ erscheint als das derzeit plausibelste Konzept die mannigfaltigen Überschneidungen und Ähnlichkeiten, aber auch die Unterschiede in den Diagnosen am besten widergeben zu können.

4.6. Limitationen

In Hinblick auf die Hypothese, Unterschiede zwischen den Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung sowie einer schizoaffektiven Störung zu finden, war die Gruppengröße der schizoaffektiven Probanden absolut und im Vergleich zu der anderen Gruppe sehr klein. Aufgrund der bislang noch immer unscharfen Trennung der beiden Diagnosen ist die Aussagefähigkeit der Daten weiter begrenzt.

Der eventuelle Effekt der medikamentösen Behandlung und deren Einfluss auf die Negativsymptomatik sowie auf die kognitiven Fähigkeiten blieben, auch aufgrund der Gruppengrößen, unberücksichtigt. Allerdings wurde von einer möglichst optimalen medikamentösen Therapie bei seit mindestens 6 Monaten stabilen Patienten ausgegangen.

Es ist anzunehmen, dass das Patientenkollektiv aufgrund des Studiendesigns selektiven Prozessen unterlegen war. Ein wesentlicher Anteil der Probanden verfügte über eine überdurchschnittlich gute Schul- und Ausbildung, jedoch war nur ein kleiner Anteil noch berufstätig. Wegen des Zeitaufwandes der Studie ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass berufstätige Probanden sich eher gegen eine Teilnahme entschieden. Ebenso ist zu vermuten, dass Probanden mit ausgeprägter Negativsymptomatik aufgrund ihrer Symptome eher nicht teilnahmen.

Die Kontrollgruppe bestand zum Zeitpunkt der Studie aus psychiatrisch gesunden Probanden. Über eine mögliche spätere Erkrankung ist nichts bekannt. Im Vergleich zu den Patientengruppen war der Altersmittelwert der Kontrollgruppe deutlich geringer, das Bildungsniveau lag mit einem Abituranteil von 84 Prozent über dem schon hohen Anteil in den Patientengruppen.

Die Ergebnisse der neurokognitiven Testung könnten durch den hohen Anteil von Probanden, die in der Hochschulambulanz behandelt werden und eventuell auch an ähnlichen Studien

teilgenommen haben, mit einem gewissen Übungseffekt beeinflusst worden sein. Zudem sprachen zwar alle Teilnehmer fließend Deutsch, jedoch waren wenige Probanden keine Deutsch-Muttersprachler, so dass vor allem in den Domänen mit Erfassung verbaler Leistung Einschränkungen möglich sind.

Die Interpretation vor allem der kognitiven Tests und deren Korrelationen unterliegt der Schwäche der unscharfen Trennung und Überschneidungen der untersuchten Domänen. Kein neuropsychologischer Test kann nur eine spezifische kognitive Domäne abbilden. Die beschriebenen Korrelationen sind größtenteils schwach bis mittelstark ausgeprägt; starke oder sehr starke Zusammenhänge waren nur in Ratings zu finden, die denselben Fokus hatten oder - vor allem in der Kontrollgruppe – fanden sich zwischen Untertests eines neurokognitiven Tests. Korrelationsrechnungen sind anfällig für Ausreißer und können dadurch niedrigere Werte annehmen. Problematisch ist zudem die Zusammenfassung heterogener Untergruppen in einer Gruppe. Schwach korrelierende Zusammenhänge wurden nicht in die Interpretation einbezogen.

4.7. Ausblick für die Zukunft

Die neurokognitiven Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können zwar nicht die These untermauern, dass schizophrene und schizoaffektiv erkrankte Patienten in ihren kognitiven Funktionen ein unterschiedliches Outcome haben. Dieses könnte jedoch zumindest teilweise mit den bereits beschriebenen Limitationen zusammenhängen. Eine Untersuchung insbesondere mit größerer Gruppenstärke könnte weiterführende Resultate liefern.

Wegen der nach wie vor bestehenden Unschärfe der Befunde, vor allem die schizoaffektive Erkrankung betreffend, wären weitere Studien zur Erfassung eventuell spezifischer Befunde bei Patienten mit schizoaffektiver Störung wünschenswert, obwohl und weil die Kriterien für die Diagnose weiterhin einem Wandel unterworfen sind. Hierfür scheinen vergleichende Studien zu den verwandten Störungsbildern geeignet, unter der Maßgabe der Verwendung derselben Diagnosekriterien, vor allem bezogen auf die schizoaffektive Störung. Da die Diagnosestabilität in dem Bereich bipolare Störung - schizoaffektive Erkrankung - Schizophrenie nach Erstdiagnose nicht sehr hoch ist, spielen die Auswahlkriterien der Probanden für die Qualität und Aussagefähigkeit der Studienergebnisse eine Rolle. Zwar können Studien mit Probanden in der Prodromalphase oder bei Erstdiagnose hilfreiche Aussagen über das prämorbide Ausgangsniveau machen und, abhängig vom Behandlungspfad, auch im Langzeitverlauf sinnvolle Informationen

zur Optimierung der Therapie liefern. Für die Differenzierung der verschiedenen Erkrankungen scheint aber die Rekrutierung von Probanden mit bereits stabiler Diagnosezuordnung eine höhere Sicherheit hinsichtlich der Qualität der Ergebnisse zu bieten.

Da Studien Unterschiede im Outcome abhängig vom Zeitpunkt der Intervention aufzeigten, wären Langzeitstudien zur differenzierten Erfassung von kognitiven Funktionen (v.a. der Verarbeitungsgeschwindigkeit und Exekutivfunktionen sowie der Aufmerksamkeitsleistung) und der Psychopathologie auch in Abhängigkeit von der Behandlung hilfreich, um den Betroffenen perspektivisch eine optimale Therapie bieten und die Lebensqualität verbessern zu können.

Schizophreniepatienten mit Negativsyndrom weisen nach allgemeiner Studienlage größere neurokognitive Defizite als diejenigen ohne Minussymptomatik auf, insbesondere in den Domänen, die mit dem frontalen, parietalen oder temporalen Kortex in Verbindung stehen - so werden Exekutivfunktionen, visokonstruktive und Gedächtnisfunktion als besonders betroffene Bereiche beschrieben. Bezogen auf die Lebensqualität ist Negativsymptomatik ein starker Prädiktor für eine schlechtere Prognose.[120,121,122]

In der Lebensqualität und dem globalen Funktionsniveau sowie auch in der Psychopathologie zeigten sich auch in der vorliegenden Studie entsprechend der Studienlage signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit einer stärker ausgeprägten Negativsymptomatik und deutlich schwächeren Ergebnissen in den Skalen zur Erfassung von Lebensqualität und psychosozialem Funktionsniveau bei den schizophrenen Probanden. Diese Befunde stützen die These eines Kontinuums zwischen den Polen der affektiven Erkrankung und der Schizophrenie mit der Einordnung der schizoaffektiven Störung zwischen diesen Polen.

Ein zweiter Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit betraf die Untersuchung etwaiger Korrelationen zwischen Negativsymptomatik und kognitiven Defiziten - entsprechend der Studienlage konnten auch in dieser Studie Zusammenhänge gefunden werden. Die Zusammenhänge der Defizite in Neurokognition - insbesondere in den Domänen Exekutivfunktionen, verbales Gedächtnis und Aufmerksamkeit -, im psychosozialen Funktionsniveau und in der Lebensqualität in Verbindung mit der Negativsymptomatik lassen sich kausal bislang nicht zuordnen; ob Negativsymptome verantwortlich für die kognitiven Defizite sind, umgekehrt die kognitiven Defizite die Symptomatik beeinflussen oder beide Befunde Ausdruck eines gemeinsamen Mechanismus` sind, bleibt bisher unklar.

Die Suche nach Entstehung und Ausgestaltung dieses Pfades sollte weiter verfolgt werden, um sinnvolle Therapieansätze zu finden.

Ein zumindest in Teilen gemeinsamer pathophysiologischer Pfad, der sowohl Psychopathologie wie auch Neurokognition bedingt, ist vor dem Hintergrund der gemeinsamen Befunde jedoch wahrscheinlich. In Verlaufsstudien konnten bestimmte kognitive Defizite bei Erstmanifestation einer Schizophrenie aufgezeigt werden, die zum Teil einen prädiktorischen Wert hatten bezogen auf die Entwicklung einer Psychose.[123] Ebenso ergaben Studien bereits prämorbid bestehende kognitive Einbußen.[124,125]

Liganden von Neurotransmitter-Subtypen sowie neurotrophe Faktoren sind - bei bislang unzufriedenstellender Wirksamkeit der Neuroleptika auf Negativsymptomatik wie auch Kognition - Inhalt weiterer Untersuchungen, aufgrund der Komplexität der betroffenen Hirnregionen und -funktionen scheint die Entdeckung eines einzigen Wirkstoffes, welcher einem Großteil von Betroffenen helfen könnte, unwahrscheinlich. Eine individuelle, polypharmazeutische Therapie scheint hier der vielversprechendere Ansatz zu sein.[126]

Der Ansatz, Endophänotypen, also Krankheitskorrelate, die über die Zeit stabil und genetisch beeinflusst sind, zu identifizieren und vergleichend zunächst bei den Erkrankungen mit schon recht stabilen Diagnosekriterien (Schizophrenie und bipolarer Erkrankung) zu untersuchen, scheint sowohl zur Aufdeckung der Pathophysiologie der Negativsymptomatik vielversprechend, wie auch zur Klärung der Stellung der schizoaffektiven Störung.

5. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-HT	5-Hydroxytryptamin; Serotonin
Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of variance
Bzgl.	Bezüglich
Bzw.	Beziehungsweise
CCM	Charité Campus Mitte
CGI	Clinical global impressions scale
COMT	Catecholamin-Oxidase-Methyltransferase
CPT (-IP)	Continuous Performance Test (-Identical Pairs)
DG/ Dg	Durchgang
DISC-1	Disrupted in schizophrenia 1 (Protein)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRD-2	Dopamin-2-Rezeptor
DRD-3	Dopamin-3-Rezeptor
DSM-III/-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version III/ IV
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version V
DTNBP1	Dysbindin / dystrobrevin-binding protein 1
ESI	Eppendorfer Schizophrenie-Inventar
Et al.	et alii (Maskulinum), et aliae (Femininum) oder et alia (Neutrum), deutsch : „und andere“
EU-Rente	Erwerbungsunfähigkeitsrente
F20	ICD-10-Code für die Diagnose „Schizophrenie“
F25	ICD-10-Code für die Diagnose „Schizoaffektive Störung“
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Amino Buttersäure

GAF	Global Assessment of Functioning
GWAS	Genome-wide association study
Ggf.	Gegebenenfalls
Gruppe 1	hier: Gruppe „Schizophrenie“
Gruppe 2	hier: Gruppe „Schizoaffektive Störung“
ICD-10	International Classification of Diseases-Version 10
I.d.R.	In der Regel
LPS	Leistungsprüfungssystem
LSD	Lysergsäurediethylamid
Max	Maximum
Min	Minimum
Mind.	Mindestens
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MWT-B	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest
N/ n	Anzahl
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSA-16	Negative Symptom Assessment
P/ p	Signifikanz
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
R/ r	Korrelationskoeffizient
RDC	Research Diagnostic Criteria
RW	Rohwert
RWT „S“	Regensburger Wortflüssigkeitstest „S“-Wörter
RWT „Tiere“	Regensburger Wortflüssigkeitstest „Tiere“
QLS	Quality-of–Life-Scale

SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SNP	Single Nukleotid Polymorphism
SPSS	SPSS Statistics, Software- Programm von IBM
Tab.	Tabelle
TMT-A	Trailmaking Test Trail A
TMT-B	Trailmaking Test Trail B
U.a.	Unter anderem
V.a.	Vor allem
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WHO	World Health Organisation
Z.B.	Zum Beispiel
Zeitl.	Zeitlich

6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Seitenzahl

Abbildung 1-1: Diagnosekriterien für Schizophrenie in der ICD-10 6

Tabelle 1-2: Verlaufsformen der Schizophrenie 9

Abbildung 1-3: Morbiditätsrisiko Schizophrenie nach Gottesman, 1991 [29] 13

Abbildung 1-4: Subtypen der schizoaffektiven Störung nach ICD-10 17

Abbildung 1-5: Aufmerksamkeitsmodell nach Sturm [57] 22

Abbildung 1-6: Gedächtnismodell nach Atkinson und Shiffrin [58] 23

Tabelle 2-1: Verwendete neurokognitive Testverfahren 35

Abbildung 2-2: Kognitive Leistungstests im Fokus mit den jeweilig hauptsächlich erfassten Testdomänen nach Kircher [100] 40

Tabelle 2-3: Durchgeführte Tests nach Probandengruppe 41

Tabelle 3-1: Deskriptive Statistik der Geschlechts- und Altersverteilung 42

Tabelle 3-2: ANOVA für Alter und Geschlecht 43

Abbildung 3-3: Schizophrenie oder schizoaffektive Erkrankung in der Familienanamnese, Gruppe Schizophrenie 43

Abbildung 3-4: Schizophrenie oder schizoaffektive Erkrankung in der Familienanamnese, Gruppe schizoaffektive Störung 44

Tabelle 3-5: Varianzanalyse auf Gruppenunterschiede 45

Tabelle 3-6: ANOVA, Gruppenunterschiede in der Schulbildung oder den Schuljahren 45

Tabelle 3-7: Medikamentöse Behandlung 46

Abbildung 3-8: Dauer der Neuroleptikaeinnahme in Jahren, Gruppe 1 47

Abbildung 3-9: Dauer der Neuroleptikaeinnahme in Jahren, Gruppe 2 47

Tabelle 3-10: Deskriptive Statistik: kognitive Tests, Gruppen 1 und 2 48

Tabelle 3-11: Deskriptive Statistik: kognitive Tests, Kontrollgruppe 49

Tabelle 3-12: Korrelationen der kognitiven Tests, Gruppe 1 und 2 51

Tabelle 3-13: Korrelationen kognitive Tests Kontrollgruppe 52

Tabelle 3-14: Levene-Test auf Varianzgleichheit, T-Test 53

Tabelle 3-15: Allgemeine lineare Modelle: Gruppenunterschiede Gruppe 1 und 2, Alter und Geschlecht einbezogen 54

Abbildung 3-16: Hauptkomponentenanalyse, Scree Plot 55

Tabelle 3-17: Deskriptive Statistik, kognitive Tests, Patientengruppen und Kontrollgruppe 56

Tabelle 3-18: Levene-Test, T-Test Gruppenunterschiede Kontrollgruppe/ Patientengruppen 57

Tabelle 3-19: Nicht-parametrische Tests bei Varianz- ungleichen kognitiven Tests 57

Tabelle 3-20: Allgemeine lineare Modelle, Gruppenunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe 58

Tabelle 3-21: Deskriptive Statistik - psychopathologische Ratings 59

Tabelle 3-22: Varianz- und Mittelwertvergleich, Gruppe 1 und Gruppe 2 60

Tabelle 3-23: Nicht-parametrische Verfahren bei Varianzungleichheit von Ratings 60

Tabelle 3-24: Deskriptive Statistik, Alter (Gruppe 1 = F20, Gruppe 2 = F25) 60

Tabelle 3-25: Verteilung von Alter nach Gruppen, Levene- und T-Test 61

Tabelle 3-26: Chi-Quadrat-Test für die Geschlechtsverteilung, Gruppenunterschiede 61

Tabelle 3-27: Deskriptive Statistik, Psychopathologie nach Geschlecht 62

Tabelle 3-28: Allgemeines lineares Modell, psychopathologische Ratings, Kovariablen Alter und Geschlecht, korrigiertes Modell 63

Tabelle 3-29: Partielle Korrelationen, Kontrollvariablen Alter und Geschlecht für die Gruppen Schizophrenie und schizoaffektive Störung 65

7. LITERATURVERZEICHNIS

1 WHO. ICD-10-GM Version 2011 - Kapitel V: Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99). Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen (F20-F29) In: Klinisch-diagnostische Leitlinien; Huber 2011.

2 Schneider K: Klinische Psychopathologie, 14. Auflage. Thieme, Stuttgart-New York 1992.

3 Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Könnecke R, Hambrecht M: The early course of schizophrenia. In: Häfner H: Risk and protective factors in schizophrenia- towards a conceptual model of the disease process. Darmstadt, Steinkopff; 2002: 207-88.

4 Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA: Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. Schizophr Res 2008; 100: 4-19.

5 Jablensky A: Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2000; 250(6): 274-85.

6 Gaebel W, Wölwer W. Schizophrenie. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert-Koch-Institut. Themenheft 50: Schizophrenie; 2010: 17-18.

7 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2000.

8 Falkai P, Wittchen HU (Hrsg.): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5. 1. Auflage. Hogrefe, Göttingen 2014.

9 Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM: Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. Am J Psychiatry 1988; 145: 578-83.

10 Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. Arch Gen Psychiatry. 1982 Jul; 39 (7):784-788.

11 Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. N Psychol Med 1989: 19 (15); 1-46.

12 Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "Just the facts" 4: Clinical features and conceptualization. Schizophr Res 110. 2009: 1- 23.

13 Thornley B, Rathbone J, Adams CE, Awad G. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2003.

14 Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo Lobos C, Schwarz S, Davis JM. A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of

Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia, American Journal of Psychiatry 2009; 166(2): 152-63.

15 Kircher T, Gauggel S: Neuropsychologie der Schizophrenie. Springer, 2008; 48: 607-10.

16 Rummel C, Kissling W, Leucht S: Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19; (3):CD005581.

17 Maier W, Lichtermann D, Rietschel M , Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S. Genetik schizophrener Störungen. In: Nervenarzt. 1999; 70: 955–969.

18 Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, Mintz J, Bartzokis G. The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. Acta Psychiatr Scand Suppl 1994; 382:58-64.

19 Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) (Hrsg): Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland. BZgA 2008, Köln.

20 Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G: One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. Am J Psychiatry 1994; 151:1409-16.

21 Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Br J Psychiatry 2006; 188: 510-8.

22 Shenton ME, Chendlee CD, Frumin M, McCarley RW. A review in MRI findings in schizophrenia. Schizophrenia research 2001; 49: 1-52.

23 Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. Am J Psychiatry. 1991 Nov; 148(11):1474-86.

24 van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1966 Apr;160(2):492-4.

25 Gallinat J, Gudlowski Y. Die Glutamathypothese der Schizophrenie. Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Nervenheilkunde. 2008 (Vol. 27): Heft 4 2008 (237-368); 317-325.

26 Paz RD, Tardito S, Atzori M, Tseng KY. Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology. Review. Eur Neuropsychopharmacol. 2008; 18(11): 773-86.

27 Trichard C, Paillere-Martinot ML, Attar-Levy D, Blin J, Feline A, Martinot JL. No serotonin 5-HT2A receptor density abnormality in the cortex of schizophrenic patients studied with PET. Schizophr Res 1998; 31: 13–7.

28 Gottesman II. Schizophrenia Genesis: The Origin of Madness. New York, 1991 Freeman. Grafik aus uniklinikum-saarland.de/.../Kuehn_K_Schizophrenie_2011.pdf

29 Ng MY, Levinson DF, Faraone SV, et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. Mol Psychiatry; 2009; 14: 774-85.

30 Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. Am J Psychiatry 2003;160:636-45.

31 Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JP, Kavoura FK, Khoury MJ, Tanzi RE, Bertram L. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. Nat Genet 2008; 40:827-34.

32 Weickert CS, Straub RE, McClintock BW Matsumoto M, Hashimoto R, Hyde TM, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Human dysbindin gene expression in normal brain and in schizophrenic prefontal cortex and midbrain. Arch Gen Psychiatry 61; 2004; 544-555.

33 Steffansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, Hjaltason O, Birgisdottir B, Jonsson H, Gudnadottir VG, Gudmundsdottir E, Bjornsson A, Ingvarsson B, Ingason A, Sigfusson S, Hardardottir H, Harvey RP, Lai D, Zhou M, Brunner D, Mutel V, Gonzalo A, Lemke G, Sainz J, Johannesson G, Andresson T, Gudbjartsson D, Manolescu A, Frigge ML, Gurney ME, Kong A, Gulcher JR, Petursson H, Stefansson K. Neuregulin 1 and suspectibility to schizophrenia. Am J Hum Gen 71; 2002; 877-892.

34 Morris JA, Kandpal G, Ma L, Austin CP. DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) is a centrosome-associated protein that interacts with MAP1A, MIPT3, ATF4/5 and NUDEL: regulation and loss of interaction with mutation; Hum. Mol. Genet. 2003; 12 (13): 1591–608.

35 Brown GW, Birley JL, Wing JK. Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: a replication. British Journal of Psychiatry 1972; 121: 241–258.

36 Norman RM, Malla AK. Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. Br J Psychiatry 1993; 162: 161-6.

37 Morris JA, Kasanin J. The acute schizoaffektive psychoses. Am J Psychiatry 1933; 13: 97-126.

38 Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: Aschaffenburg, G. (Hrsg.): Handbuch der Psychiatrie, Spezieller Teil 4. 1911; Leipzig: Deuticke.

39 Marneros A, Deister A, Rohde A. Affektive, schizoaffektive und schizophrene Psychosen. Eine vergleichende Langzeit-Studie. 1991; Springer Berlin.

40 Armbruster B, Gross G, Huber G. Long-term prognosis and course of schizoaffective, schizophreniform and cycloid psychosis. Psychiatr. Clin. 1983; 16: 156-168.

41 Bertelsen A, Gottesman II. Schizoaffective psychoses: genetic clues to classification; Am J Med Gen 60 1995; 7–11.

42 Brockington IE, Leff JP. Schizoaffective psychosis: definition and incidence. Psychol. Med. 1979; 9: 91-99.

43 Malhi GS, Green M, Fagiolini A, Peselow ED, Kumari V. Schizoaffective disorder: diagnostic issues and future recommendations. Bipolar Disord 2008; 10:215-230.

44 Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M J , Hari-Mandir KK, Sanchez-Toledo JP, Zarate CA, Vieta E, Maggini C. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. Clin Psychiatry. 2009 Apr;70(4):458-66. Epub 2008 Dec 30.

45 Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. The British Journal of Psychiatry Nov 2009, 195 (6) 475-482; DOI: 10.1192/bjp.bp.108.055731.

46 Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 527- 540.

47 Potash JB. Carving Chaos: genetics and classification of mood and psychotic syndromes. Harv Rev Psychiatry 2006; 14: 47-63.

48 Craddock N, O`Donovan MC, Owen MJ. Genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting of psychosis. J Med Genet 2005; 42: 193-204.

49 Hawkins KA, Addington J, Kefe RS Christensen B, Perkins DO, Zipurksy R, Woods SW, Miller TJ, Marquez E, Breier A, McGlashan TH. Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. Schizophr Res 2004; 67 (1-2): 115-122.

50 Heinrich RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology 1998; 12 (3): 426-445.

51 Hoff AL, Svetina C, Shields G, Delisi L. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. Schizophr Res 2005; 78 (1): 27-34.

52 Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. Br J Psychiatry 1990; 157: 50–4.

53 Miller LS, Swanson-Green T, Moses JA, Faustman WO. Comparison of cognitive performance in RDC diagnosed schizoaffective and schizophrenic patients with the Luria-Nebraska neuropsychological battery. J Psychiatr Res 1996; 30: 277–82.

54 Wechsler D. The Measurement of Adult Intelligence Baltimore, 3. Auflage 1944: Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Bern, Stuttgart: Huber. 1956.

55 Cattell, RB. Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. Journal of Educational Psychology 1963, 54, 1-22.

56 Van Zomeren AW, Brouwer WH. Clinical Neuropsychology of attention. Oxford UnivPress 1994, New York.

57 Sturm W. Aufmerksamkeitsstörungen. Hogrefe Verlag 2005; Göttingen; 2-5.

58 Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory. A proposed system and its control processes. In: Spence KW, Spence JT (Hrsg.): The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory. Academic Press (Vol. 2, S. 89-195). New York; 1968.

59 Baddeley A. The episodic buffer. A new component of working memory? Trends Cogn Sci 2000; 4: 417-23.

60 Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward; Nature Rev Neurosci 2003; 4: 829-39.

61 Cowan N. An embedded-processes model of working memory. In: Miyake A, Shah P (Hrsg.): Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control. Cambridge: Cambridge University Press, 1999: 62-101.

62 Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. J Abnorm Psychol 2005; 114: 599-611.

63 Hans Förstl (Hrsg.). Frontalhirn - Funktionen und Erkrankungen. 2. Auflage. Springer, Heidelberg/ Berlin 2005.

64 Chung HJ, Weyandt LL, Swentosky A. The physiology of Executive Functioning. In: Handbook of Executive Functioning; Kap. II. Hsg. Goldstein S, Naglieri JA. Springer Science u. Business Media, 2013.

65 Baddeley A. Working memory and language: an overview. J Commun Disord 2003; 36:189-208

66 Kircher T. Neuronale Korrelate psychopathologischer Symptome: Denk- und Sprachprozesse bei Gesunden und Patienten mit Schizophrenie. Steinkopf Darmstadt. 2003.

67 Braff DL, Light GA. Preattentional and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. Psychopharmacology 2004; 174:75-85.

68 Butler PB, Javitt DC. Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry 2005; 18: 151-157.

69 Conklin HM, Curtis CE, Calkins ME, Iacono WG. Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. Neuropsychologia. 2005;43(6):930-42.

70 Reichenberg A. The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci. 2010;12(3):383-92.

71 Hawkins KA, Addington J, Kefe RS, Christensen B, Perkins DO, Zipurksy R, Woods SW, Miller TJ, Marquez E, Breier A, McGlashan TH. Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. Schizophr Res 2004; 67 (1-2): 115-122.

72 Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Tsuang MT. Intelligence quotient and neuropsychological profiles in patients with schizophrenia and normal volunteers. Biol Psychiatry 2001; 50: 453-462.

73 Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. Am J Psychiatry 1999; 156: 1358-66.

74 Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? Schizophr Bull 2000; 26: 119-36.

75 Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, van Engeland H. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. Br J Psychiatry. 2007 Jul;191: 5-13.

76 Heinrichs RW, Zakzanis KK: Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology 1998; 12: 426-45.

77 Schuepbach D, Hill SK, Sanders RD, Hell D, Keshavan MS, Sweeney JA. Early Treatment-Induced Improvement of Negative Symptoms Predicts Cognitive Functioning in Treatment-Naive First Episode Schizophrenia: A 2-Year Followup. Schizophrenia Bulletin 2004; 30(4): 837-848.

78 Heinrichs RW, Ammari N, McDermid Vaz S: Are schizophrenia and schizoaffective disorder neuropsychologically distinguishable? Schizophrenia Research 2008; 99: 149–154.

79 Torrent C, Martínez-Arán A, Amann B, Daban C, Tabarés-Seisdedos R, González-Pinto A, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, McKenna P, Vieta E. Cognitive impairment in schizoaffective disorder: a comparison with non-psychotic bipolar and healthy subjects. Acta Psychiatr Scand. 2007; 116(6): 453-60.

80 Guy W. Clinical global impression. In ECDEU assessment manual for psychopharmacology 1976; 217-22.

81 Weinheim R. GAF-Skala. Global Assessment of Functioning Scale Basel: Beltz; 1989.

82 DW, Hanlon TE, Carpenter WT, Jr. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. Schizophr Bull 1984; 10: 388-98.

83 Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23:56-62.

84 Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967; 6: 278-96.

85 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961; 4: 561-71.

86 Mass R, Haasen C, Wolf K. The Eppendorf Schizophrenia Inventory (ESI). Development and evaluation of a questionnaire for assessment of characteristic self perception of cognitive dysfunctions by schizophrenic patients. Nervenarzt 2000; 71: 885-92.

87 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987; 13: 261-76.

88 Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, University of Iowa, 1984.

89 Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City, University of Iowa, 1984.

90 Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. Balingen: Spitta Verlag; 5. Auflage; 2005.

91 Aschenbrenner A, Tucha, O, Lange K. RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung. Göttingen; 2000.

92 Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. J Consult

Psychol 1955; 19:393-4.

93 Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen. Hogrefe Verlag; 2005.

94 Wolfram H NJ, Wieczorek V. Psychologische Leistungstests in der Neurologie und Psychiatrie: Methoden und Normwerte. Leipzig: Thieme; 1986.

95 Beck LH, Bransome ED Jr, Mirsky AF, Rosvold HE, Sarason I. A continuous performance test of brain damage. Journal of Consulting Psychology, 20, 343-350; 1956.

96 Tewes U. HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991; Handbuch und Testanweisungen. Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Verlag Hans Huber; 1994.

97 Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology 1935; 18: 643-62.

98 Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. J. Gen. Psychol. 1948; 39: 15-22.

99 Horn W. L-P-S Leistungsprüfsystem. 2. Auflage. Hogrefe, Göttingen; 1983.

100 Kircher T, Gauggel S. Neuropsychologie der Schizophrenie. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2008.

101 Hambrecht M, Häfner H. „Trema, Apophänie, Apokalypse“ - Ist Conrads Phasenmodell empirisch begründbar? Fortschr. Neurol. Psychiatr. 1993; 61; 418-423.

102 Marneros A. Schizoaffektive Psychosen. Diagnose, Therapie und Prophylaxe. Springer, Berlin; 1989.

103 Albus M. Rehabilitation bei schizophrenen Erkrankungen. Konzepte – Interventionen - Perspektiven; Deutscher Ärzteverlag, 2007. S. 27.

104 Forrester, A., Owens, D.G., Johnstone, E.C., 2001. Diagnostic stability in subjects with multiple admissions for psychotic illness. Psychol.Med. 31, 151–158.

105 https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/BildungForschungKultur/Bildungsstand/Tabellen/Bildungsabschluss.html

106 Reichenberg A, Harvey P D, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, Bromet E. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. Schizophr Bull 2009. 35(5): 1022-9.

107 Krabbendam L, Arts B, van Os J, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. Schizophr Res. 2005 Dec 15;80(2-3):137-49. Epub 2005 Sep 23.

108 Leposavić L, Leposavić I, Šaula-Marojević B, Gavrilović P. Paranoid Schizophrenia versus Schizoaffective Disorder: Neuropsychological Aspects. Srp Arh Celok Lek. 2015 Jul-Aug; 143(7-8):391-396.

109 Hawkins KA, Hoffmann RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Docherty NM, Sledge WH. Cognition, negative symptoms and diagnosis: a comparison of schizophrenia, bipolar, and control samples. Neuropsychiatry Clin Neurosci; Feb 1998; 9: 81-89.

110 Harrow M, Grossman LS, Herbener ES. Ten-year outcome: patients with schizoaffective disorders, schizophrenia, affective disorders and mood-incongruent psychotic symptoms. The British Journal of Psychiatry 2000; 177 (5): 421-426.N

111 Benabarre A, Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Reinares M, Gastó C. Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences. Eur Psychiatry 2001; 16: 167-72.

112 Berman I, Viegner B, Merson A, Merson A, Allan E, Pappas D, Green AI. Differential relationships between positive and negative Symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. Schizophr Res 1997; 133: 392-400.

113 Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorders are psychotic mood disorders; there are no schizoaffective disorders. Psychiatry Research 143 (2006) 255– 287.

114 Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EH. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. J Psychiatr Res 2001; 35: 119-125.

115 Brazo P, Delamillieure P, Morello R, Halbecq I, Marié RM, Dollfus S. Impairments of executive/ attentional functions in schizophrenia with primary and secondary negative symptoms. Psychiatr Res 2005; 133: 45-55.

116 Hughes C, Kumari V, Soni W, Binneman B, Drozd S, O'Neil S, Mathew V, Sharma T. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. Schizophr Res 2003; 59: 137-146.

117 Jäger M. Aktuelle psychiatrische Diagnostik: Ein Leitfaden für das tägliche Arbeiten mit ICD und DSM. Stuttgart; Georg Thieme Verlag, 2015; 3: 65.

118 Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. J Med Genet 1999; 36: 585-594.

119 Potash JB, Chiu YF, MacKinnon DF Miller EB, Simpson SG, McMahon FJ, McInnis MG, DePaulo JR Jr. Familial aggregation of psychotic symptoms in a replication set of 69 bipolar disorder pedigrees. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2003; 116: 90-97.

120 Volz, H. P. Patienten mit Schizophrenie. Besserung auch der Kognition ist wesentlich. Der Neurologe & Psychiater. 2007; 8(7): 31. ISSN: 1616-2455.

121 Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. Eur Psychiatry. 2014 Sep;29(7):449-55. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.01.007. Epub 2014 Mar 14.

122 Buchanan RW, Strauss ME, Kirkpatrick B Holstein C, Breier A, Carpenter WT Jr. Neuropsychological impairments in deficit vs. nondeficit forms of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1994 Oct; 51(10):804-11.

123 Keefe RS, Perkins DO, Gu H, Zipursky RB, Christensen BK, Lieberman JA. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. Schizophr Res. 2006 Dec; 88(1-3):26-35. Epub 2006 Aug 22.

124 De Herdt A, Wampers M, Vancampfort D, De Hert M, Vanhees L, Demunter H, Van Bouwel L, Brunner E, Probst M. Neurocognition in clinical high risk young adults who did or did not convert to a first schizophrenic psychosis: a meta-analysis Schizophr Res. 2013 Sep;149(1-3):48-55. doi: 10.1016/j.schres.2013.06.017. Epub 2013Jul 5.

125 Corigliano V, De Carolis A, Trovini G, Dehning J, Di Pietro S, Curto M, Donato N, De Pisa E, Girardi P, Comparelli A. Neurocognition in schizophrenia: from prodrome to multi-episode illness. Psychiatry Res. 2014 Dec 15; 220(1-2):129-34. doi: 10.1016/j.psychres.2014.07.067. Epub 2014 Aug 6.

126 Gray JA, Roth BL. Molecular Targets for Treating Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. Schizophr Bull. 2007 Sep; 33(5): 1100–1119.

8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Silke Onken, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kognitive Funktionen und Psychopathologie bei Patienten mit Schizophrenie und Schizoaffektiver Störung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.
Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -*www.**icmje**.org*) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.
Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

9. LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

10. DANKSAGUNG

Ich danke zunächst allen Probanden, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben.

Frau Prof. Imke Puls möchte ich besonders danken für ihre langjährige Geduld - trotz der vielen Pausen hat sie immer Bereitschaft signalisiert und Mut gemacht, die Arbeit fortzuführen.

Den Mitarbeitern der psychiatrischen Institutsambulanz danke ich für ihre unkomplizierte und freundliche Hilfe bei der Rekrutierung der Probanden.

Meinen Eltern möchte ich für den Rückhalt und die Angebote danken, mir die Fertigstellung der Arbeit zu ermöglichen.

Meinen Mitstreitern und Freunden, insbesondere Friederike und Mathis, danke ich für die Unterstützung und Aufmunterung sowie das „Aushalten“ zahlreicher Anrufe und Klagen. Auch bei Ulrike und Wolfgang möchte ich mich herzlich für die anhaltende Unterstützung bedanken.