

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Prof. P. Falkai
Forschungsbereich Kognitive Neurowissenschaften
Prof. O. Gruber

**Funktionelle Integrität neuronaler Netzwerke mit
Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen:
Ein Vergleich zwischen schizophrenen und bipolaren
Patienten**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2007

vorgelegt von: Stefanie Burkhardt
geb. am: 26.09.1981 in Neunkirchen/Saar

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Einleitung und Fragestellung	5
2.1 <i>Klinische Grundlagen der Schizophrenie</i>	5
2.1.1 Epidemiologie	
2.1.2 Klinische Symptomatik	
2.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie	
2.1.4 Therapie	
2.2 <i>Klinische Grundlagen der bipolaren Störung</i>	11
2.2.1 Epidemiologie	
2.2.2 Klinische Symptomatik	
2.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie	
2.2.4 Therapie	
2.3 <i>Kognitionspsychologische und neurowissenschaftliche Grundlagen zu Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen des Gehirns</i>	16
2.4 <i>Eigene Fragestellung</i>	21
3 Material und Methodik	29
3.1 <i>Probanden</i>	29
3.1.1 <i>Patienten</i>	
<i>Auswahl der Stichprobe</i>	
<i>Demographische und klinische Charakteristika der Stichprobe</i>	
3.1.2 <i>Kontrollen</i>	
<i>Auswahl der Stichprobe</i>	
<i>Demographische Charakteristika der Stichprobe</i>	
3.2 <i>Geräte</i>	32
3.3 <i>Studienaufbau und –ablauf</i>	33
3.3.1 <i>Neuropsychologisches Experiment am Computerbildschirm</i>	
<i>Teilexperiment „MISMATCH“</i>	
<i>Teilexperiment „VORBEREITUNG“</i>	
<i>Ablauf</i>	
3.3.2 <i>Psychopathologische Skalen</i>	
<i>CGI</i>	

<i>MADRS</i>	
<i>PANSS</i>	
<i>Ich-Erlebnisstörungen nach SPENCE</i>	
<i>DSS</i>	
<i>BDI</i>	
<i>YMRS</i>	
3.4 Datenerfassung und statistische Auswertung.....	39
4 Resultate.....	42
4.1 Teilerperiment „MISMATCH“	43
4.1.1 Experimentalpsychologische Effekte	
4.1.2 Fehlerraten	
4.1.3 Reaktionszeiten	
4.2 Teilerperiment „VORBEREITUNG“	47
4.2.1 Experimentalpsychologische Effekte	
4.2.2 Fehlerraten	
4.2.3 Reaktionszeiten	
4.3 Korrelation der Verhaltensdaten mit den klinischen Variablen.....	53
5 Diskussion.....	54
5.1 Kognitive Kontrollprozesse im Rahmen sensorischer Orientierungsreaktionen sowie der Abwehr von Konflikt.....	54
5.1.1 Schizophrene Patienten	
5.1.2 Bipolare Patienten	
5.1.3 Vergleich der Patientengruppen	
5.2 Mentale Aufgabenvorbereitung im Aufgabenwechselfparadigma.....	62
5.2.1 Schizophrene Patienten	
5.2.2 Bipolare Patienten	
5.2.3 Vergleich der Patientengruppen	
5.3 Konklusion.....	72
6 Literaturverzeichnis	73
7 Publikationen	83
8 Dank	84
9 Lebenslauf	85

1. Zusammenfassung

In neueren fMRT-Studien konnten neuronale Systeme identifiziert werden, die spezifischen Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen (mentale Aufgabenvorbereitung, Hintergrundüberwachung) bei gesunden Probanden zugrunde liegen. Ziel unserer Studie war, die Funktion dieser Netzwerke bei schizophrenen und bipolaren Patienten zu untersuchen und etwaige Dysfunktionen aufzudecken.

Aus einem größeren Kollektiv von mittels eines kombinierten Oddball- und Aufgabenwechselparadigmas untersuchten Patienten und Probanden wurden jeweils 14 Schizophrene, Bipolare und Gesunde nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand gematcht.

In zwei Varianten des Experiments waren jeweils geometrische Figuren nach ihrer Form bzw. Farbe zu beurteilen. Im ersten Teilexperiment wurden zur Erzeugung von Antwortkonflikten inkongruente Stimuli in der augenblicklich irrelevanten Dimension und zur Auslösung sensorischer Orientierungsreaktionen Oddball-Reize ebenfalls in der irrelevanten Dimension dargeboten. Im zweiten Teilexperiment wurde zur Überprüfung der Fähigkeit der Probanden zur mentalen Vorbereitung auf eine neue Aufgabe das Cue-Stimulus-Intervall systematisch variiert.

In beiden Teilexperimenten zeigten die schizophrenen Patienten in sämtlichen Aufgabentypen signifikant verlängerte Reaktionszeiten. Auch die bipolaren Patienten wiesen gegenüber den gesunden Kontrollen erhöhte Reaktionszeiten auf, allerdings in geringerem Ausmaß und hochsignifikant besonders in Aufgaben ohne Möglichkeit zur mentalen Vorbereitung. Ferner fanden sich ausschließlich bei den schizophrenen Patienten signifikant erhöhte Fehlerraten in Aufgaben mit langer Vorbereitungszeit, die mit der erhöhten Ablenkbarkeit dieser Patienten in Zusammenhang stehen dürften. Zusammengefasst sprechen diese Ergebnisse dafür, dass bei schizophrenen im Vergleich zu bipolaren Patienten eine ausgeprägtere Dysfunktion neuronaler Mechanismen exekutiver Kontrolle vorliegt.

1. Summary

Functional integrity of neuronal networks underlying attentional and executive functions: a comparison between schizophrenic and bipolar patients

Recent fMRT studies succeeded in identifying neuronal networks which underlie specific processes of attention and executive function (mental task preparation and background monitoring) in healthy volunteers. The aim of our study was to examine these networks in schizophrenic and bipolar patients and to uncover any dysfunctions.

From a large sample of patients and healthy volunteers who performed a combined oddball and task switching paradigm 14 of each schizophrenic, bipolar and healthy participants were matched for age, sex and educational level.

In each of two variants of the experiment geometrical figures had to be classified according to either their shape or their colour. In the first part of the experiment incongruent stimuli and oddballs were presented in the actually irrelevant dimension in order to evoke response conflicts and sensory orienting responses. In the second part the cue-stimulus-interval was systematically varied to check the participants' ability for mental task preparation.

In both parts schizophrenic patients showed a significant overall slowing in reaction times. Bipolar patients also revealed increased reaction times compared to healthy volunteers though to a smaller extent and with highest significance especially in trials without the possibility of task preparation. Furthermore, exclusively in schizophrenics we found significantly increased error rates in tasks with long preparation time which may be explained by the high distractibility of these patients.

In summary these results suggest that schizophrenic patients suffer from a more severe dysfunction of neuronal mechanisms responsible for cognitive control as compared to bipolar patients.

2. Einleitung und Fragestellung

2.1 Klinische Grundlagen der Schizophrenie

2.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz von schizophrenen Psychosen liegt bei 0,5-1%, die jährliche Inzidenzrate bei 0,05%. Die Wahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens an einer schizophrenen Psychose zu erkranken beträgt durchschnittlich 1%. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Die Prävalenzzahlen sind auch in Ländern mit unterschiedlichem soziokulturellem Status gleich. Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung liegt bei Männern um das 21. Lebensjahr, bei Frauen etwa um das 26. Lebensjahr. 90% der Erstmanifestationen bei schizophrenen Männern liegen vor dem 30. Lebensjahr, bei Frauen sind es zwei Drittel. Beginnt die Erkrankung erst jenseits des 40. Lebensjahres spricht man von so genannten Spätschizophrenien (Möller et al., 2005).

2.1.2 Klinische Symptomatik

Das klinische Bild schizophrener Psychosen stellt sich äußerst heterogen dar. Bleuler unterteilte die schizophrene Symptomatik erstmals in so genannte *Grundsymptome* (wie Affektstörungen, formale Denkstörungen und Ich-Störungen) und *akzessorische Symptome* (wie Wahn, Halluzination und katatone Symptome). Schneider versuchte eine Untergliederung der Symptome in zwei Ränge. Symptome *ersten Ranges* waren hierbei Gedankenlautwerden, interpretierende Stimmen, Gedankenentzug etc.. Zum zweiten Rang zählte er andere Sinnestäuschungen, Wahneinfälle etc.. In **Tabelle 1** sind die häufigsten psychopathologischen Befunde bei schizophrenen Patienten dargestellt.

Tabelle 1 Häufigste schizophrene Symptome (nach Möller et al., 2005)

psychopathologisches Symptom	Relative Häufigkeit bei schizophrenen Patienten
Störungen der Affektivität	96%
Wahn	79%
formale Denkstörungen	68%
Störungen des Trieb- und Sozialverhaltens	63%
Störungen des Willens und der Psychomotorik	60%
Halluzinationen	49%
Ich-Störungen	46%

Ein weiterer Versuch der Einteilung der Symptome bei Schizophrenien ist die Unterscheidung in *Positiv- und Negativsymptomatik* (**Tabelle 2**).

Tabelle 2 Positiv- und Negativsymptome bei Schizophrenien

Positivsymptome	Negativsymptome
Wahnvorstellungen	Alogie
Halluzinationen	Affektverflachung
Ich-Erlebnisstörungen	Apathie
	Anhedonie
	Asozialität
	Aufmerksamkeitsstörungen

Der schizophrene Wahn kann sich als Wahneinfall oder Wahnwahrnehmung äußern. Halluzinationen bei Schizophrenien sind meist akustischer Natur in Form von imperativen, dialogisierenden oder kommentierenden Stimmen. Auch Geschmacks-, Geruchs- sowie Körperhalluzinationen kommen vor. Weiterhin sind Ich-Störungen im Sinne von Depersonalisation bzw. Derealisation, Gedankenausbreitung und Gedankenentzug charakteristisch für schizophrene Psychosen. Zu den formalen Störungen des Denkens zählen Paralogik, Konkretismus, Neologismen, Zerfahrenheit, Vorbeireden etc. Als affektive Störungen können Parathymie, Paramimie, läppischer Affekt, psychotische Ambivalenz und Affektarmut auftreten. Die katatone Symptomatik kann sich mit katatonem Stupor und Mutismus, Katalepsie, „flexibilitas cerea“, Negativismus, Befehlsautomatie, Echolalie bzw. Echopraxie, Bewegungs- oder Haltungstereotypien äußern.

*Schizophrene Patienten leiden unter vielen unterschiedlichen **kognitiven Defiziten** (Sharma und Antonova, 2003). Generell finden sich Beeinträchtigungen speziell in Tests höherer kognitiver Funktionen, die die kontrollierte und aktive Verarbeitung von Informationen verlangen (z.B. Exekutivfunktionen) (Riley et al., 2000). Die kognitiven Störungen der Patienten äußern sich in Schwächen der **selektiven Aufmerksamkeit** bzw. der Filterfunktion für irrelevante Informationen sowie in Störungen der Assoziations- und Reaktionshierarchien (kognitive Basisstörungen). Viele Patienten klagen konkret über Auffassungs-, Konzentrations-, Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen.*

Neben den kognitiven Beeinträchtigungen findet sich häufig eine verlangsamte manuelle (motorische) Reaktionsfähigkeit der Patienten (Gale und Holzman, 2000).

Je nach vorherrschender Symptomatik unterscheidet man verschiedene Subtypen der Schizophrenie:

- paranoid-halluzinatorischer Typ (häufigster Subtyp, Wahn und Halluzinationen vorrangig),
- katatoner Typ (katatone Symptomatik im Vordergrund),
- hebephrener Typ (Prävalenz im Jugendalter hoch, affektive Störungen besonders ausgeprägt),
- Residualtyp (meist im Verlauf schizophrener Psychosen, kennzeichnend ist die Persönlichkeitsänderung),
- Schizophrenia simplex (große diagnostische Unsicherheit, geprägt durch Negativsymptomatik) (Ebert et al., 2003; Möller et al., 2005).

2.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Heute geht man von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese der Schizophrenie aus. Die **genetische Vulnerabilität** steht hierbei im Mittelpunkt.

Genetische Ursachen

Gut gesichert ist die genetische Grundlage der Erkrankung. Durch viele Studien wurde eine erhöhte Morbidität für Schizophrenie in betroffenen Familien im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung belegt. Das Risiko bei einem Verwandten mit Schizophrenie ebenfalls an einer schizophrenen Psychose zu erkranken, nimmt mit steigendem Verwandtschaftsgrad zu. Am deutlichsten wird die genetische Komponente bei Zwillingsstudien, in denen die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge mit 50% angegeben

wird. Bisher ist es noch nicht gelungen, präzise Genorte für diese Erkrankung verantwortlich zu machen. Man geht hingegen vielmehr von einem polygenen Erbgang aus. Aus den Konkordanzraten ergibt sich, dass die alleinige genetische Disposition nicht ausreicht, eine Schizophrenie auszulösen. Es müssen noch andere Faktoren hinzukommen (Vulnerabilitätsmodell) (Möller et al., 2005).

Perinatale Komplikationen

Als möglichen zusätzlichen Faktor werden perinatale Schädigungen diskutiert. So scheint eine Exposition gegenüber Influenza-Viren während des ersten Trimenons der Schwangerschaft das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie um das Siebenfache zu erhöhen (Brown et al., 2004). Zwischen Hypoxie-assoziierten Geburtskomplikationen und einem früheren Manifestationsalter der Schizophrenie besteht ein linearer Zusammenhang (Cannon et al., 2000).

Hirnmorphologische und hirnfunktionelle Veränderungen

Bei einer Subpopulation schizophrener Patienten konnten hirnmorphologische Veränderungen gefunden werden. Neben eine Erweiterung der Ventrikel (Liebermann et al., 2001) war auch eine Erweiterung der äußeren Liquorräume nachweisbar. Eine Volumenminderung ergab sich im Bereich des anterioren Hippocampus (Liebermann et al., 2001) und bilateral im gesamten Temporallappen (Johnstone et al., 1989). Mögliches Zeichen eines Entwicklungsstillstandes, einer gestörten fetalen Blutversorgung, intrauterinen Infektion oder pränatalen toxischen Schädigung könnte eine rechts frontal betonte Hypergyrie sein (Vogelely et al., 2001). Mit Verfahren der funktionellen Bildgebung konnte im Bereich des Frontalhirns eine verminderte Durchblutung bzw. ein Hypometabolismus sichtbar gemacht werden („Hypofrontalität“), die besonders bei kognitiven Prozessen ausgeprägt waren (Ingvar et al., 1974). Diese und andere Auffälligkeiten in der funktionellen Bildgebung werden u.a. als Korrelate kognitiver Störungen bei schizophrenen Patienten interpretiert. Diese kognitiven Störungen können heute schon vor der eigentlichen Manifestation auftreten und werden zur frühen Kernsymptomatik schizophrener Psychosen gezählt (Möller et al., 2005).

Neurotransmitterdysregulation

Die Dopamin- und die Glutamat hypothese liefern biochemische Grundlagen zur Ätiologie schizophrener Psychosen. Als wichtigstes Korrelat akuter Psychosen wird eine Überaktivität **dopaminerg** Strukturen im mesolimbischen System diskutiert. Der ursprünglich vermutete reine Dopaminüberschuss wurde im späteren Verlauf durch die

Annahme einer Hypersensibilität postsynaptischer dopaminerger D2-Rezeptoren ergänzt. Diese Hypothese wird durch den Mechanismus der antipsychotischen Wirksamkeit von Dopamin-D2-Antagonisten als Neuroleptika sowie der Auslösbarkeit einer akuten Psychose durch Halluzinogene untermauert (Davis et al., 1991; Liebermann et al., 1987; Seeman et al., 1976) Weiterhin wird auch eine Fehlfunktion des **glutamatergen** Systems angenommen, das eng an das dopaminerge System gekoppelt ist. Glutamaterge Neurone interagieren mit dem Dopaminsystem über GABAerge Interneurone in einer kortikostriatalen-thalamokortikalen Feedback-Schleife. Sind diese Effekte glutamaterger Projektionen vermindert, führt dies zu gesteigerter neuronaler Aktivität von Dopamin und diese schließlich zu pathologischem Verhalten. Weitere Ursachen der Dopamin-Hyperaktivität könnten in einer Unterfunktion der NMDA-Rezeptoren bzw. einem NMDA-Rezeptor-Antagonismus liegen (Carlsson et al., 1990; Javitt et al., 1991; Olney et al., 1995; Tsai et al., 1995).

2.1.4 Therapie

Zur Behandlung schizophrener Psychosen ist es nötig, mehrdimensionale Therapieverfahren heranzuziehen. Sowohl pharmakologische, als auch psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen kommen zur Anwendung.

In einer akuten Psychose und zur Rezidivprophylaxe ist die neuroleptische Behandlung das Mittel der ersten Wahl. Nach Besserung der akuten psychotischen Symptomatik kommen psycho- und soziotherapeutische Ansätze zum Einsatz.

Pharmakotherapie

Die Behandlung mit Neuroleptika wird in der Regel als Monotherapie durchgeführt. Hierbei stehen die Gruppe der klassischen Neuroleptika wie z.B. Haloperidol und die Klasse der neueren atypischen Neuroleptika wie z.B. Risperidon zur Verfügung. Zunehmend werden heute die atypischen Neuroleptika bevorzugt, da diese keine oder nur geringe extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen und eine stärkere Wirkung auf die Negativsymptomatik haben. In ihrer Wirkung auf die Positivsymptomatik unterscheiden sie sich nicht wesentlich von den klassischen Neuroleptika, bringen aber Behandlungsvorteile bei depressiver Symptomatik und kognitiven Störungen im Rahmen schizophrener Episoden. Nach Abklingen der Symptomatik ist noch etwa sechs Monate lang eine Erhaltungstherapie indiziert. Bei zu Rezidiven neigenden Psychosen ist über einen Zeitraum von zwei bis fünf Jahren eine Rezidivprophylaxe sinnvoll.

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen der Therapie mit Neuroleptika zählen die extrapyramidalmotorischen Störungen, die durch die Blockade der postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptoren verursacht sind. Diese Nebenwirkungen lassen sich durch entsprechende Präparate- und Dosiswahl bzw. durch spezielle medikamentöse Gegenmaßnahmen (z.B. Biperiden) minimieren. Bei der Langzeitbehandlung mit klassischen Präparaten liegt das Risiko, Spätdyskinesien zu entwickeln, bei etwa 20%. Sonstige Nebenwirkungen sind in den anticholinergen, antihistaminergen und antiadrenergen Wirkungen der meisten Neuroleptika begründet. Besonders bei Langzeitbehandlung kann es zu Gewichtszunahme kommen.

Psychotherapie

Die Psychotherapie spielt bei der Behandlung schizophrener Psychosen eine supportive Rolle. Ziel dieser Therapieform ist es, dem Patienten Hoffnung und Mut zu vermitteln, um mit der Erkrankung im sozialen Umfeld überleben zu können. Weiterhin müssen den Patienten ausführliche Informationen über die Erkrankung, ihre Therapie und Behandlung, sowie über pathogene Einflussfaktoren (im Sinne einer Psychoedukation) näher gebracht werden. Bei der Lösung von Problemen des täglichen Lebens soll Hilfestellung gegeben werden.

Soziotherapie

Die Soziotherapie soll vorhandene soziale Fähigkeiten des Patienten fördern und die Entstehung sozialer Defizite verhindern. Zum Behandlungskonzept gehören die Arbeits- und Beschäftigungstherapie, berufsrehabilitative Maßnahmen, milieutherapeutische Maßnahmen, teilstationäre Behandlungsangebote und das Training sozialer Fertigkeiten. Ziel der soziotherapeutischen Behandlung ist es, dem Patienten ein eigenständiges Leben zu ermöglichen (Möller et al., 2005).

2.2 Klinische Grundlagen der bipolaren Störung

2.2.1 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz der bipolaren Störung liegt zwischen 0,4 und 1,6% und ist somit geringer als die der rezidivierenden unipolaren depressiven Störung. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Die Erkrankung beginnt meist im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt. 20% der Patienten erkranken bereits vor dem 20. Lebensjahr, weniger als 1% schon im Kindesalter (Ebert et al., 2003).

2.2.2 Klinische Symptomatik

Bei der bipolar affektiven Störung muss grundsätzlich zwischen depressiven und manischen Episoden unterschieden werden.

Charakteristika der **depressiven Episoden** sind u.a. depressive Verstimmung, Hemmung von Antrieb und Denken und Schlafstörungen. Leitsymptome der **Manie** sind inadäquat gehobene Stimmung, Antriebssteigerung, beschleunigtes Denken mit Ideenflucht und Selbstüberschätzung. **Tabelle 3** gibt einen Überblick über die konträre Symptomatik dieser Erkrankung.

Tabelle 3 Charakteristika der depressiven und manischen Symptomatik

Depressive Symptome	Manische Symptome
depressive Verstimmung	inadäquat gehobene Stimmung
Antriebshemmung	Antriebssteigerung
Denkhemmung	beschleunigtes Denken
Schlafstörungen	vermindertes Schlafbedürfnis
Interessen- und Initiativeverlust	Hyperaktivität
Insuffizienzerleben	Selbstüberschätzung
	Logorrhoe
Angst	
Hoffnungslosigkeit	
Innere Unruhe	
Grübeln	
gedankliche Einengung	
Entscheidungsunfähigkeit	
Vegetative Störungen	

*Während einer depressiven Episode sind häufig auch die kognitiven und mnestischen Fähigkeiten der Patienten betroffen. Die **Konzentrationsfähigkeit** und **Merkfähigkeit** ist vermindert, die Auffassung verlangsamt und erschwert. Diese Symptomatik kann so stark ausgeprägt sein, dass das Bild einer Pseudodemenz entsteht. Die Psychomotorik ist gehemmt, was sich in langsamem Sprechen, langsamen Bewegungen und verzögerten Reaktionen äußert.*

*Grundsätzlich zeigen bipolare Patienten in neuropsychologischen Tests Beeinträchtigungen in der **Gedächtnisleistung** und anderen höheren kognitiven Funktionen wie **Abstraktionsfähigkeit**, **Flexibilität** und **Konzeptentwicklung** bzw. **Vorausplanung** (Cassens et al., 1990).*

Man unterscheidet drei Sonderformen im Verlauf der Erkrankung:

- Typ II bipolar: Im Gegensatz zum Typ I bipolar, der mit manischen Phasen einhergeht, ist der Typ II durch hypomanische Episoden gekennzeichnet, die nie die Kriterien einer Manie erfüllen.
- „rapid cyler“ (5-15% der Patienten): Diese Patienten wechseln extrem häufig, manchmal sogar im Tagesverlauf, zwischen gesunden, depressiven und manischen Episoden. Definitionsgemäß ist diese Diagnose ab vier Episoden pro Jahr zu stellen. Diese Verlaufsform tritt häufig in Verbindung mit organischen Erkrankungen, Substanzmissbrauch oder durch Antidepressiva induziert auf.
- Ähnlich dem Begriff des „rapid cyler“ existiert eine Sonderform, bei der es in regelmäßigen Abständen zu rezidivierenden kurzen affektiven Störungen mit hypomanischen Nachschwankungen oder rezidivierenden kurzen Manien kommt (Ebert et al., 2003; Möller et al., 2005).

2.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ursache der bipolaren Störung ist **multifaktoriell**. Man geht von einem Vulnerabilitätskonzept ähnlich dem bei schizophrenen Psychosen aus. Empirisch belegte Ursachen einer affektiven Psychose sind genetische und neurobiologische Faktoren.

Genetische Faktoren

Eine genetische Disposition ist besonders für bipolar affektive Psychosen gut belegt. Bei Verwandten ersten Grades findet sich eine familiäre Häufung affektiver Psychosen. Das Risiko für Verwandte ersten Grades eines bipolaren Patienten, ebenfalls an einer

bipolaren Psychose zu erkranken, beträgt im Mittel 8,7% und ist somit um das 10fache höher als in der Normalbevölkerung. Die Konkordanzrate für eineiige Zwillinge bei bipolarem Verlauf der affektiven Störung liegt bei bis zu 62% (Bertelsen et al., 1977; Cardno et al., 1999; Kendler et al., 1993; Smoller et al., 2003).

Neurobiologische Faktoren

Neurochemisches Korrelat affektiver Psychosen ist nach heutigem Wissensstand eine Dysbalance verschiedener Neurotransmitter. Auch die Dichte und Empfindlichkeit der Rezeptoren scheinen eine wichtige Rolle in der Pathogenese dieser Krankheitsbilder zu spielen.

In depressiven Episoden ist die Neurotransmission folgender Stoffe verändert:

- **Noradrenalin.** Dafür spricht die gute Wirksamkeit vieler Antidepressiva, die die NoradrenalinKonzentration im synaptischen Spalt erhöhen und die postsynaptischen Beta-Noradrenalinrezeptoren herunterregulieren. Außerdem findet sich bei depressiven Patienten eine Verminderung der Abbauprodukte des Noradrenalins.
- **Serotonin.** Eine Störung dieses Neurotransmittersystems wird durch die Erhöhung von Serotonin im synaptischen Spalt durch Antidepressiva unterstrichen. Zusätzlich kann es zu einer Verminderung der Abbauprodukte des Serotonins kommen.
- **Dopamin.** Die Wirkungsmechanismen mancher Antidepressiva beruhen auf einer Dopaminerhöhung im synaptischen Spalt und einer veränderten Expression bzw. Sensitivität der Dopaminrezeptoren. Die Blockade von Dopaminrezeptoren oder Dopaminmangel können depressive Syndrome auslösen (z.B. bei M. Parkinson). Beides spricht für eine Beteiligung des dopaminergen Systems in der Genese depressiver Episoden.
- **Acetylcholin.** Cholinerg wirksame Substanzen können zu depressionsähnlichen Syndromen führen.
- **Gamma-Aminobuttersäure (GABA).** Auch manchen GABAerg wirkenden Medikamenten wird eine antidepressive Wirkung zugeschrieben. Für eine Rolle dieses Transmitters bei der Entstehung von depressiven Symptomen spricht auch, dass die Plasma- und Liquorkonzentration von GABA bei Patienten erniedrigt sein kann.

Speziell bei Manien findet sich eine Erhöhung der Transmitter Noradrenalin und Dopamin. Dafür spricht einerseits die gute Wirksamkeit von antidopaminerg wirkenden

Neuroleptika gegen die manische Symptomatik. Andererseits können manische Syndrome durch Substanzen ausgelöst werden, die die noradrenerge und dopaminerge Neurotransmission erhöhen.

Hirnmorphologisch zeigt sich bei bipolaren Psychosen eine Reduktion der grauen Substanz im präfrontalen Cortex und im Hippocampus. Außerdem finden sich Dichteminderungen periventrikulär und in der weißen Substanz. Die Amygdalae sind gerade bei bipolaren Patienten vergrößert (Altshuler et al., 1998). Häufig sind Regionen der limbischen Schleife im Vergleich zum Gesunden diskret verkleinert (v.a. frontal, temporal, Basalganglien). Weiterhin findet sich eine Vergrößerung des Volumens der inneren Liquorräume (v.a. Seitenventrikel und dritter Ventrikel) (Friedman et al., 1999). Neuroendokrinologisch scheint es besonders in depressiven Episoden zu Regulationsstörungen auf Ebene der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- bzw. Schilddrüsenachse zu kommen. So besteht bei einem hohen Prozentsatz depressiver Patienten ein Hyperkortisolismus. Nach Dexamethasongabe kommt es zu keiner adäquaten Suppression der Kortisolsekretion. Nach CRH-Gabe ist die ACTH- und Kortisolantwort bei basal erhöhten Kortisol-ACTH-CRH-Spiegeln reduziert. Ursache hierfür sind funktionsgeminderte Kortikoidrezeptoren in Hippocampus, Hypothalamus und kortikotrophen Zellen, die zu fehlender Rückkopplung und vermehrter CRH-Freisetzung führen (Störung auf hypothalamischer Ebene). Stimulationstests weisen weiterhin auf eine verminderte Freisetzung des Hormons TSH nach TRH-Gabe hin.

Die zerebrale Durchblutung und Glukoseutilisation ist in depressiven Phasen vermindert, normalisiert sich nach Remission aber wieder. Neurophysiologisch kommt es zu einer linksfrontalen Hypoperfusion in SPECT und PET. Die dort befindlichen Hirnregionen sind an Planung, Antrieb, zielgerichtetem Denken und Affektivität beteiligt und somit wichtig für Exekutiv- und Aufmerksamkeitsfunktionen des Gehirns. Weiterhin ist die Perfusion im limbischen System verändert (Ebert et al., 2003; Möller et al., 2005).

2.2.4 Therapie

Depressive Episode

Grundlage ist die supportive Psychotherapie mit Erstellung eines Gesamtbehandlungsplans. Die Behandlungsstrategie gliedert sich in drei Phasen: Akutbehandlung, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe.

Bei der Behandlung mit Antidepressiva sollte das geeignete Präparat anhand des klinischen Erscheinungsbildes der Depression ausgewählt werden. Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin oder Imipramin haben eine sehr gute Wirkung bei depressiven Episoden und sollten einschleichend dosiert werden. Problematisch sind bei dieser Substanzgruppe vor allem die anticholinergen Nebenwirkungen. Neuere Präparate sind die selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI, z.B. Citalopram), die keine anticholinergen Nebenwirkungen auslösen. Weiterhin kommt der reversible Monoaminoxidase-A-Hemmer Moclobemid bei der antidepressiven Behandlung zum Einsatz. Ohne anticholinerge Nebenwirkungen bleiben auch die neueren Präparate, die selektiv serotonerg und noradrenerg wirken (z.B. Venlafaxin), sowie das selektiv noradrenerg wirkende Reboxetin.

Bei ausgeprägten Schlafstörungen bzw. erheblicher innerer Unruhe kann es nötig sein zusätzlich ein Hypnotikum zu verordnen (z.B. ein Benzodiazepin).

Alle Antidepressiva wirken mit einer Latenz von bis zu drei Wochen.

Nach Abklingen der depressiven Symptomatik sollte eine Erhaltungsmedikation über 6-12 Monate beibehalten werden.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten liegen in Schlafentzug, Lichttherapie und in extrem schweren Fällen der Elektrokrampftherapie.

Manie

Die Therapie der Manie stellt sich als äußerst schwierig dar, da in der Regel jegliches Krankheitsgefühl fehlt. Die Patienten müssen häufig wegen Eigen- oder Fremdgefährdung gegen ihren Willen untergebracht und behandelt werden. Die medikamentöse Therapie der Wahl stellen heute Moodstabilizer aus der Gruppe der Antiepileptika dar (z.B. Lamotrigin oder Carbamazepin). Ist die psychomotorische Unruhe sehr ausgeprägt müssen gerade zu Beginn niederpotente Neuroleptika oder Benzodiazepine eingesetzt werden. Lithium besitzt eine sehr gute antimanische Wirksamkeit, die aber frühestens nach 1-2 Wochen einsetzt. Weiterhin wichtig ist die Abschirmung von stimulierenden Außenreizen.

Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe

Standardpräparate zur Langzeitprophylaxe bei bipolar affektiven Störungen sind, neben den oben erwähnten Moodstabilizern, Lithium bzw. Carbamazepin, die häufig über Jahre hinweg verordnet werden müssen (Ebert et al., 2003; Möller et al., 2005).

2.3 Kognitionspsychologische und neurowissenschaftliche Grundlagen zu Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen des Gehirns

Es wurden bereits zahlreiche verhaltenspsychologische Studien zu Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen bei gesunden Probanden, aber auch bei schizophrenen und bipolar gestörten Patienten durchgeführt.

Was versteht man unter „Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen“?

Der multidimensionale Begriff der „Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen“ beinhaltet verschiedene kognitive Prozesse wie Antwortinhibition, Arbeitsgedächtnis, die Fähigkeit zum kognitiven Set-Wechsel, zur Planung und zu flüssigem Denkablauf. Neuronale Netzwerke, die sich teilweise überlappen, sind für die Funktion dieser Prozesse verantwortlich (Royall et al., 2002).

Nach Smith und Jonides (1999) gehören zu diesen Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen konkret fünf Prozesse:

- (1) die Aufmerksamkeitsfokussierung auf relevante Informationen und Prozesse, mit gleichzeitiger Unterdrückung irrelevanter Stimuli („attention and inhibition“)
- (2) Vorbereitungs- und Planungsvorgänge bei komplexen Aufgabenstellungen, die den Aufmerksamkeitswechsel zwischen verschiedenen Aufgabenarten verlangen („task management“)
- (3) die Planung einer Sequenz von Teilaufgaben um ein Ziel zu erreichen („planning“)
- (4) das Erneuern und Überprüfen der Inhalte des Arbeitsgedächtnisses, um den nächsten Schritt in einer Aufgabensequenz festzulegen („monitoring“)
- (5) das Kodieren der Information im Arbeitsgedächtnis, wo und wann ein Reiz erscheint („coding“).

Wo sind die neuronalen Netzwerke, die Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen zugrunde liegen, lokalisiert?

Schon seit längerer Zeit vermutete man, dass das Frontalhirn, insbesondere der *präfrontale Cortex*, wichtige Grundlage für die höheren kognitiven Funktionen wie Denken, Planen, Entscheiden und zielorientiertes Handeln ist. Bei Schädigungen des Frontalhirns kommt es häufig zu Störungen in Planung, Organisation und Realisierung zielgerichteten Handelns (Goschke in Allgemeine Psychologie, 2002). Baddeley (1986) sieht im *präfrontalen Cortex* den Sitz einer „zentralen Exekutive“. Diese koordiniert perzeptuelle, kognitive und motorische Prozesse, um übergeordnete Ziele zu erreichen.

Anatomie des Frontalhirns

Das Frontalhirn umfasst beim Menschen etwa ein Drittel des gesamten Hirnvolumens. Es kann in drei große Bereiche gegliedert werden:

- den posterioren Teil mit dem Motorcortex
- den sich weiter anterior befindenden Bereich mit den sekundären motorischen Arealen, dem motorischen Augenzentrum, dem Broca-Areal und dem anterioren Teil des cingulären Cortex
- den am weitesten anterior liegenden, größten Bereich des Frontallappens, den *präfrontalen Cortex*, der wiederum in drei Bereiche unterteilt werden kann:
 - den lateralen präfrontalen Cortex
 - die ventromediale Region und
 - den anterioren cingulären Cortex.

Afferenzen erhält der *präfrontale Cortex* aus vielen, insbesondere limbischen, Großhirnrindenarealen (parietale und temporale corticale Assoziationsfelder). Ebenso gibt es Projektionen aus subcorticalen Zentren wie der medialen Kerngruppe des Thalamus, den Basalganglien, dem Cerebellum, den Amygdala, dem Hippocampus und aus dopaminergen Hirnstammzentren der *Formatio reticularis*.

Efferent ist der *präfrontale Cortex* mit allen Regionen verbunden, aus denen er auch Afferenzen empfängt.

Dank der zahlreichen Vernetzungen können im *präfrontalen Cortex* viele Informationen über innere Zustände und äußere Reize integriert und die Verarbeitung derselben in posterioren und subcorticalen Systemen moduliert werden (Goschke in Allgemeine Psychologie, 2002; Gruber et al. in Frontalhirn, 2005; Trepel et al., 1999).

Ziel einiger Studien war es den oben genannten Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen des menschlichen Gehirns spezifische neuronale Korrelate zuzuordnen, d.h. diejenigen neuronalen Netzwerke zu identifizieren, die diesen Prozessen zugrunde liegen (Gruber et al., 2006; Gruber et al., 2007). Diese funktionell-bildgebenden Studien wurden mit gesunden Probanden durchgeführt. Weiterhin sollten psychiatrische Patienten auf Dysfunktionen dieser neuronalen Netzwerke untersucht werden.

Um letzteres zu erreichen, ist die Kombination funktionell-bildgebender Studien Gesunder mit experimentell-neuropsychologischen Untersuchungen von Patienten nötig. In einem ersten Schritt können so mithilfe gesunder Probanden spezifische neuronale Netzwerke identifiziert werden, die durch die Experimentparadigmen aktiviert werden. In einem nächsten Schritt wird die Funktion dieser Netzwerke bei psychiatrischen Patienten im Verhaltensexperiment am Computer geprüft. Wird bei beiden Studien dasselbe Aufgabenparadigma verwendet, lässt sich aus den Defizitmustern der Patienten auf Dysfunktionen spezifischer neuronaler Netzwerke schließen (Gruber et al., 2005).

Grundlage für die vorliegende Dissertationsarbeit sind die funktionell-bildgebenden Studien von Gruber et al. (2006 und 2007).

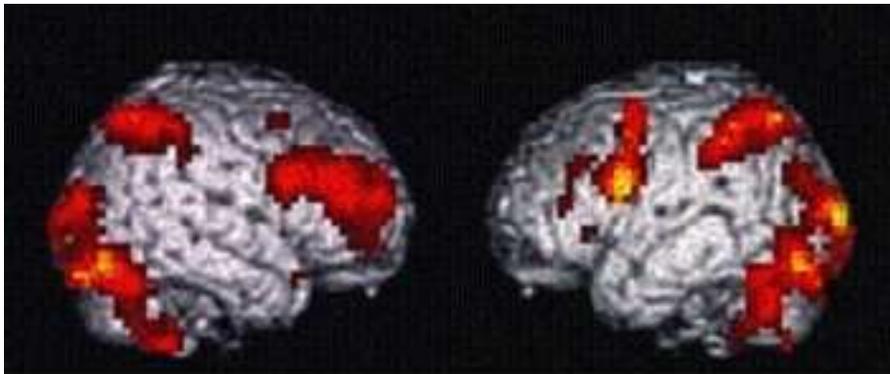
Ziel der Studie von Gruber et al. (2006) war es, mittels fMRT-Untersuchung die neuronalen Korrelate mentaler Aufgabenvorbereitung zu identifizieren. Besonders wichtig war hierbei die Trennung von Hinweisreiz- und Zielreiz-assoziierten Prozessen. Zwölf gesunde Probanden führten ein gecuetes Aufgabenwechselfaradigma durch, in dem geometrische Objekte nach ihrer Form bzw. Farbe (je nach Hinweisreiz) beurteilt werden mussten. Da immer nur eine Dimension relevant war, konnte der Zielreiz entweder kongruent oder inkongruent sein. Weiterhin wurde das Cue-Stimulus-Intervall (CSI) systematisch variiert (0ms, 500ms, 1000ms, 1500ms). Als Ergebnisse fanden sich *verlängerte Reaktionszeiten bei Aufgabenwechsel gegenüber Aufgabenwiederholung, sowie bei inkongruenten Zielreizen im Vergleich zu kongruenten. Die angebotene Vorbereitungszeit führte zu einer Reduktion der Reaktionszeiten und Switchkosten. Die Fehlerraten sanken mit zunehmender Vorbereitungszeit. Inkongruente Durchgänge wiesen gegenüber kongruenten Durchgängen erhöhte Fehlerraten auf.*

Folgende Aktivierungsmuster wurden gefunden:

- Zielreiz-assozierte Aktivierungen: okzipitale Regionen, linkes motorisches Handareal, motorischer cingulärer Kortex, frontales Augenfeld und Cerebellum → Hirnregionen der visuellen Verarbeitung und motorischen Ausführung
- **Hinweisreiz-assozierte** Aktivierungen: linker prämotorischer Kortex (Grenze zum Broca-Areal), entlang des rechten anterioren inferioren frontalen Sulcus und mittleren frontalen Gyrus, linkes frontales Augenfeld, bilateral entlang des intraparietalen Sulcus, extrastriataler Kortex und entlang des ventralen visuellen Verarbeitungspfades (ventral visual pathway) → **fronto-parietales Netzwerk**

Es wurden keine spezifischen Aktivierungsmuster, die mit Aufgabenwechsel, Switchkosten oder dem Interaktionseffekt der Vorbereitungszeit auf die Switchkosten assoziiert waren, gefunden. Weiterhin wurden die Aktivierungen bei Durchgängen ohne Vorbereitung untersucht, wobei sich ebenfalls eine erhöhte Aktivität in den Hinweisreiz-assozierten Arealen ergab. *Zusammenfassend konnten also spezifische Gehirnregionen identifiziert werden, die einerseits an mentaler Aufgabenvorbereitung oder aber andererseits an der nachfolgenden Ausführung der Aufgabe beteiligt sind.*

Abbildung 1 Neuronale Korrelate mentaler Aufgabenvorbereitung
(nach Gruber et al., 2006)



In der Studie von Gruber et al. (2007) führten 12 gesunde Probanden ein Aufgabenwechselparadigma während fMRT-Messungen durch. Ziel war es, neuronale Netzwerke abzugrenzen, die dem Menschen ermöglichen, gegensätzliche Anforderungen an die Handlungskontrolle zu verwirklichen, d.h. kognitive Leistungen an veränderte Ansprüche anzupassen bzw. bei Störung zu wechseln. Es wurde ein ähnliches Paradigma wie bei Gruber et al. (2006) verwendet. Das CSI war aber hier konstant (250ms). Größtenteils lagen neutrale Durchgänge vor (d.h. die irrelevante

Dimension war mit keiner Antwort assoziiert). Selten konnte die für die Aufgabe irrelevante Dimension kongruent oder inkongruent sein. Als Resultate ergaben sich, neben zuverlässig aufgetretenen Switchkosten, erhöhte Reaktionszeiten bei Inkongruenz in der irrelevanten Dimension (*Antwortkonflikt*). Weiterhin fand sich eine Erhöhung der Reaktionszeiten in der Formaufgabe, wenn die irrelevante Dimension kongruent (oder inkongruent) war, was auf einen *Mismatch-like Effekt* hindeuten könnte (d.h. die seltene Farbe lenkte die Aufmerksamkeit der Probanden von der eigentlich relevanten Dimension ab). Sowohl die ausgelösten Antwortkonflikte, als auch der Mismatch-like Effekt führten zu erhöhter Aktivität in denselben kortikalen Netzwerken:

- **medialer frontaler bzw. cingulärer Kortex**
- **dorsaler Anteil des Broca-Areals**
- **bilateral entlang des inferioren frontalen Sulcus**
- **intraparietaler Sulcus**
- **inferiorer temporaler Sulcus.**

Abbildung 2 Neuronale Korrelate kognitiver Kontrollprozesse im Rahmen von Antwortkonflikten (nach Gruber et al., 2007)

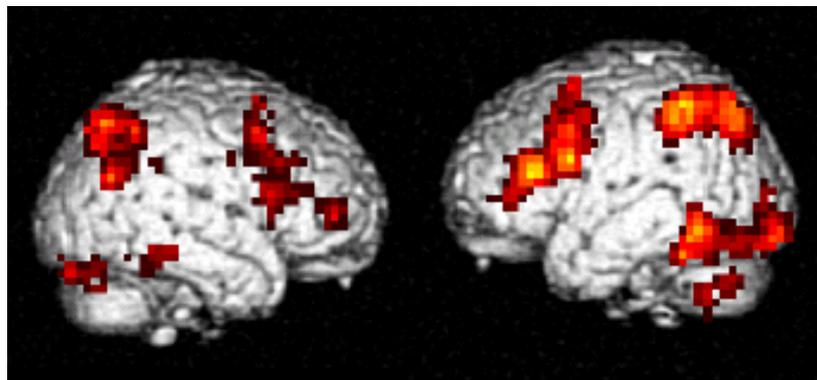
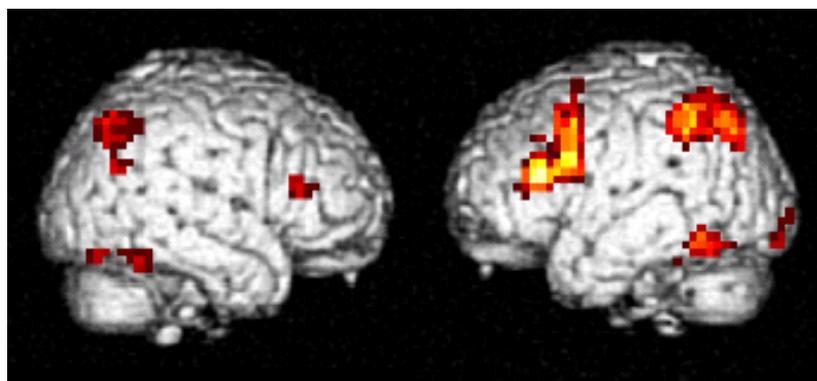


Abbildung 3 Neuronale Korrelate kognitiver Kontrollprozesse im Rahmen sensorischer Orientierungsreaktionen (nach Gruber et al., 2007)



2.4 Eigene Fragestellung

Auf der Grundlage der oben beschriebenen Studien von Gruber et al. (2006 und 2007), war es Ziel unserer Studie, die Funktion der identifizierten Netzwerke für spezifische Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen (nämlich sensorische Orientierungsreaktionen, Konfliktabwehr und mentale Aufgabenvorbereitung) bei schizophrenen und bipolaren Patienten zu untersuchen und etwaige Dysfunktionen zu entdecken. Weiterhin suchten wir nach Unterschieden in der Funktion dieser Netzwerke zwischen den beiden Patientengruppen.

Bisher wurden traditionelle neuropsychologische Paradigmen wie der „Wisconsin Card Sorting Test“ (WCST), der „Stroop Colour Word Test“ (SCWT) oder das „Tower of London-Paradigma“ (TOL) zur Untersuchung von Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen verwendet. Diese komplexen neuropsychologischen Testverfahren sind *wenig spezifisch für einzelne kognitive Prozesse*, d.h. während eines Tests werden mehrere Funktionen gleichzeitig gefordert und sind somit nicht differenziert überprüfbar. Daher kann eine eventuell resultierende Dysfunktion nicht *einem spezifischen neuronalen Netzwerk* zugeordnet werden. In diesem Punkt bietet das Paradigma unserer Studie einen wesentlichen Vorteil gegenüber vergleichbaren Vorstudien.

Gleichzeitig besitzen die klassischen Paradigmen eine hohe Sensitivität, funktionelle Störungen überhaupt zu identifizieren. Unser Paradigma zeichnet sich dagegen durch eine hohe Spezifität aus. *Beeinträchtigungen in der Durchführung des Verhaltensexperiments können so relativ spezifisch Dysfunktionen einzelner neuronaler Netzwerke zugeordnet werden.* Aufgrund der hohen Spezifität ist die Sensitivität vermindert, was dazu führt, dass möglicherweise nicht alle Störungen im Bereich von Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen erfasst werden können.

Unsere Studie nutzte ein modernes neuropsychologisches Paradigma, das bisher noch nie zur Untersuchung von Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen bei Patienten herangezogen wurde. Am ehesten lassen sich unsere Studienergebnisse mit den Resultaten aus Studien einzelner traditioneller neuropsychologischer Tests (WCST, SCWT, TOL) vergleichen, die wir als Vergleichsreferenz für unsere Ergebnisse nutzten. Gemeinsam ist ihnen, dass jeweils Gehirnfunktionen getestet werden, deren zugrunde liegende neuronale Korrelate im Frontallappen vermutet werden.

Der „Stroop Colour Word Test“ (nach Stroop, 1935) ist ein traditionelles Paradigma, mit dem die Fähigkeit zu *selektiver Aufmerksamkeit* und *kognitiver Flexibilität* geprüft werden kann. Es wird von den Probanden verlangt, habituelle Verhaltensmuster zugunsten von ungewohntem Verhalten zu unterdrücken (das Lesen eines Wortes ist im Vergleich zum Benennen der Farbe des geschriebenen Wortes ein überlerntes, habituelles Verhalten). Dabei spielt die Fähigkeit zur *Inhibition unpassender Antworten* und zur *Abwehr von Interferenzkonflikten* eine zentrale Rolle. Diese Fähigkeiten wurden auf ähnliche Weise in unserem Telexperiment „MISMATCH“, speziell in Inkongruenzdurchgängen, geprüft und spiegelten sich in der Ausprägung des *Inkongruenzeffekts* wieder.

Die Verarbeitung seltener bzw. abweichender Wahrnehmungsreizmuster löst sensorische Orientierungsreaktionen aus (in unserem Experiment durch den Mismatcheffekt repräsentiert) und wurde bisher meist in *auditorischen* Oddball-Paradigmen untersucht. In diesen Paradigmen sollten die Patienten aus einer Reihe nacheinander dargebotener akustischer Reize nur auf bestimmte seltene Zielreize reagieren. Der *Oddball* war also in diesen Studien im Gegensatz zu unserem Paradigma der *Zielreiz*, auf den reagiert werden musste, während unsere Patienten den Oddball möglichst *ignorieren* sollten. Dieser wesentliche Unterschied machte einen Vergleich zwischen diesen Studien und unserem Experiment äußerst schwierig. Oddball-Durchgänge lenken ähnlich wie Inkongruenzdurchgänge die Aufmerksamkeit von der eigentlich relevanten Dimension ab und lösen sensorische Orientierungsreaktionen aus (Berti und Schröger, 2001). Dabei müssen die Oddballs nicht zwingend kongruent oder inkongruent zur relevanten Dimension sein.

Der „Wisconsin Card Sorting Test“ (nach Heaton, 1981) ist ein Maß der exekutiven Funktion und des Ausmaßes der Funktionsbeeinträchtigung des Frontallappens. Es wird die Fähigkeit der Probanden zum sog. „*Set-Shifting*“ (d.h. eine kognitive Tendenz einzuschlagen, beizubehalten und zu ändern), sowie zu *kognitiver Flexibilität* und *abstraktem Denken* geprüft. Durch die Erarbeitung eines *Konzeptes* soll eine Regel erkannt und durch Rückmeldung evtl. auch wieder umgeändert werden. Ein solches Set-Shifting musste in ähnlicher Weise auch von den Probanden in unserem Telexperiment „VORBEREITUNG“ durchgeführt werden. Die Fähigkeit dazu wird u.a. durch die so genannten *Switchkosten* repräsentiert.

Das „Tower of London“-Paradigma (nach Shallice, 1982) ist ein klassischer Test exekutiver Funktionen. Die Probanden sollen durch *Vorausplanung* komplexe Probleme

lösen. Ähnliche Planungsprozesse waren auch in unserem Telexperiment „VORBEREITUNG“ wesentlicher Bestandteil. Die Fähigkeit zu mentaler Aufgabenvorbereitung kann mit Hilfe des *Vorbereitungseffekts* beurteilt werden.

Zur Formulierung von A-Priori-Hypothesen wurden die Ergebnisse aus experimentalpsychologischen Studien mit schizophrenen und bipolaren Patienten der letzten 15 Jahre herangezogen. Die **Tabellen 4-6** zeigen die Ergebnisse der Literaturrecherche zu den verschiedenen mit unserer Studie vergleichbaren traditionellen neuropsychologischen Paradigmen. Anzumerken ist hierbei, dass die Unterschiede zwischen Bipolaren und Kontrollen zwar häufig Signifikanzniveau erreichten, jedoch der Unterschied zwischen Schizophrenen und Kontrollen noch deutlicher ausfiel.

Grundsätzlich war zu erwarten, dass sich sowohl bei schizophrenen als auch bei bipolaren Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen Defizite in den untersuchten Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen darstellen würden. Aufgrund der allgemeinen Studienlage zu Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen bei Patienten gingen wir von einem schlechteren Abschneiden (d.h. verlängerten Reaktionszeiten, erhöhten Fehlerraten, verminderten Vorbereitungseffekten, erhöhten Switchkosten usw.) der schizophrenen im Vergleich zu den bipolaren Patienten aus.

Tabelle 4 Ergebnisse der Literaturrecherche: Stroop Colour Word Test bei schizophrenen und bipolaren Patienten

Schizophrene zeigen Beeinträchtigungen gegenüber Kontrollen	kein Unterschied zwischen Schizophrenen und Kontrollen	Bipolare zeigen Beeinträchtigungen gegenüber Kontrollen	kein Unterschied zwischen Bipolaren und Kontrollen	Schizophrene zeigen Beeinträchtigungen gegenüber Bipolaren	kein Unterschied zwischen Schizophrenen und Bipolaren
Albus, 1996		Balanza-Martinez, 2005	Frangou, 2006	Frangou, 2006	Balanza-Martinez, 2005
Balanza-Martinez, 2005		Blumberg, 2003	Kronhaus, 2006	Hobart, 1999	
Barch, 2004		Cavanagh, 2002	Martinez-Aran, 2004	Krabbendam, 2000	
Boucart, 1998		Clark, 2001	van Gorp, 1998	Mojtabai, 2000	
Carter, 1991		Gruber, 2004			
Carter, 1997		Krabbendam, 2000			
Frangou, 2006		Olley, 2005			
Kim, 2006		Strakowski, 2005			
Krabbendam, 2000		Thompson, 2005			
McGrath, 1997					
Nordahl, 2001					
Perlstein, 1998					

Tabelle 5 Ergebnisse der Literaturrecherche: Wisconsin Card Sorting Test bei schizophrenen und bipolaren Patienten

Schizophrene zeigen Beeinträchtigungen gegenüber Kontrollen	kein Unterschied zwischen Schizophrenen und Kontrollen	Bipolare zeigen Beeinträchtigungen gegenüber Kontrollen	kein Unterschied zwischen Bipolaren und Kontrollen	Schizophrene zeigen Beeinträchtigungen gegenüber Bipolaren	kein Unterschied zwischen Schizophrenen und Bipolaren
Abbruzzese, 1996	Frangou, 2006	Arduini, 2003	Frangou, 2006	Arduini, 2003	Balanza-Martinez, 2005
Albus, 1996	Kawasaki, 1993	Balanza-Martinez, 2005	Gard, 1999	Gard, 1999	Frangou, 2006
Arduini, 2003		Butler, 1992	Olley, 2005	Hobart, 1999	
Axelrod, 1994		Clark, 2001		Martinez-Aran, 2002	
Balanza-Martinez, 2005		Clark, 2002		Metz, 1994	
Battaglia, 1994		Martinez-Aran, 2004		Tam, 1998	
Bustini, 1999		Tam, 1998		Tam, 2004	
Butler, 1992		Tam, 2004			
Cavallaro, 2003		van Gorp, 1998			
Dieci, 1997					
El Hamaoui, 2006					

Fortsetzung **Tabelle 5**

Schizophrene zeigen Beeinträchtigungen gegenüber Kontrollen	kein Unterschied zwischen Schizophrenen und Kontrollen	Bipolare zeigen Beeinträchtigungen gegenüber Kontrollen	kein Unterschied zwischen Bipolaren und Kontrollen	Schizophrene zeigen Beeinträchtigungen gegenüber Bipolaren	kein Unterschied zwischen Schizophrenen und Bipolaren
Everett, 2001					
Franke, 1991					
Gard, 1999					
Green, 1992					
Hartman, 2003					
Ilonen, 2000					
Krabbendam, 1999					
Liu, 2002					
Pantelis, 1999					
Rojas, 2005					
Tam, 1998					
Tam, 2004					
Tyson, 2004					

Tabelle 6 Ergebnisse der Literaturrecherche: Tower of London bei schizophrenen und bipolaren Patienten

Schizophrene zeigen Beeinträchtigungen gegenüber Kontrollen	kein Unterschied zwischen Schizophrenen und Kontrollen	Bipolare zeigen Beeinträchtigungen gegenüber Kontrollen	kein Unterschied zwischen Bipolaren und Kontrollen	Schizophrene zeigen Beeinträchtigungen gegenüber Bipolaren	kein Unterschied zwischen Schizophrenen und Bipolaren
Badcock, 2005	Krabbendam, 1999	Badcock, 2005	Clark, 2002	Badcock, 2005	
Bustini, 1999		Clark, 2001	Olley, 2005		
Cavallaro, 2003		Murphy, 1999			
Chan, 2004		Sweeney, 2000			
Gimenez, 2003		Thompson, 2005			
Morice, 1996					
Morris, 1995					
Rushe, 1999					
Tyson, 2004					

Aus dieser Literaturrecherche ergaben sich konkret folgende A-Priori-Hypothesen:

1. Im Telexperiment „MISMATCH“ zeigen sowohl schizophrene als auch bipolare Patienten verlängerte Reaktionszeiten und erhöhte Fehlerraten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Besonders ausgeprägt ist die Reaktionszeitverlängerung bei Patienten in Aufgabentypen mit inkongruentem (Inkongruenzeffekte) oder seltenem Reiz (Mismatcheffekt), da bei diesen Durchgängen Antwortkonflikte bzw. sensorische Orientierungsreaktionen ausgelöst werden. Zur Ver- und Bearbeitung dieser Prozesse, ist eine korrekte Funktion der zugehörigen Netzwerke (Gruber et al., 2007) erforderlich. Diese ist vermutlich bei Patienten nicht gewährleistet. Zwischen schizophrenen und bipolaren Patienten ergeben sich Unterschiede in Reaktionszeit und Fehlerrate. Schizophrene reagieren gegenüber Bipolaren langsamer, machen mehr Fehler und weisen deutlichere Inkongruenz- und Mismatcheffekte auf.
2. Im Telexperiment „VORBEREITUNG“ weisen Patienten verglichen mit Kontrollen erhöhte Reaktionszeiten und Fehlerraten auf. Am geringsten sind diese Unterschiede bei Durchgängen ohne Vorbereitungszeit mit Aufgabenwiederholung. Bei angebotener Vorbereitungszeit von 500ms, 1000ms oder 1500ms werden Vorbereitungsprozesse induziert und die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen deutlicher. Zur Nutzung der Vorbereitungszeit sind spezifische Netzwerke (Gruber et al., 2006) nötig, deren Funktion bei schizophrenen und bipolaren Patienten möglicherweise eingeschränkt ist. Daraus resultiert ein verminderter Vorbereitungseffekt (d.h. die Reaktionszeiten sinken bei längerer Vorbereitungszeit geringer als bei Kontrollpersonen). Bei Durchgängen mit Aufgabenwechsel sind die Reaktionszeiten und Fehlerraten der Patienten gegenüber Kontrollen deutlicher erhöht als bei Aufgabenwiederholungen (erhöhte Switchkosten in den Patientengruppen). Eine Dysfunktion neuronaler Netzwerke, die für den Wechsel der Aufmerksamkeit auf einen neuen Aufgabentyp verantwortlich sind, könnte die Ursache sein. Schizophrene zeigen hierbei im Vergleich zu Bipolaren erhöhte Reaktionszeiten, erhöhte Fehlerraten, einen verminderten Vorbereitungseffekt und erhöhte Switchkosten.

3. Material und Methodik

3.1 Probanden

3.1.1 Patienten

Auswahl der Stichprobe

Sämtliche neu aufgenommenen Patienten der Klinik für Psychiatrie- und Psychotherapie im Zeitraum von ca. zwei Jahren wurden hinsichtlich ihrer Studieneignung geprüft. Alle Patienten mit den psychiatrischen Diagnosen (nach ICD-10) einer Schizophrenie bzw. einer bipolaren Störung im Alter zwischen 18 und 65 Jahren wurden eingeschlossen. Zur endgültigen Aufnahme in unsere Studie durften einige Ausschlusskriterien nicht erfüllt sein (**Tabelle 7**). Trafen eines oder mehrere der Ausschlusskriterien auf den möglichen Probanden zu, wurde er ausgeschlossen.

Tabelle 7 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien
- fehlendes Einverständnis
- akute Suizidalität
- Unfreiwilligkeit der Behandlung
- Substanzabhängigkeit
- neurologische Erkrankungen/ hirnorganische Beeinträchtigung
- Schädel-Hirn-Trauma (mit zerebraler Schädigung)
- Erkrankungen, die den zerebralen Metabolismus verändern
- unkorrigierte Hörbehinderung
- unkorrigierte Sehbehinderung
- Minderbegabung
<i>Relatives Ausschlusskriterium</i>
- schwere körperliche Erkrankung

17 bipolare Patienten führten die beiden Telexperimente komplett durch. Drei von ihnen mussten aufgrund extrem hoher Fehlerraten ausgeschlossen werden (siehe 3.4), so dass letztendlich die Daten von 14 Bipolaren ausgewertet werden konnten.

Es wurden von insgesamt 29 Schizophrenen Verhaltensdaten erhoben. Ein Patient musste aufgrund extrem hoher Reaktionszeiten ausgeschlossen werden, zwei weitere wegen extrem hoher Fehlerraten (siehe 3.4). Somit konnten für unsere Studie die Daten von 26 Schizophrenen herangezogen werden.

Aus der Gruppe der 26 schizophrenen Patienten wurden 14 zu den 14 bipolaren Patienten nach Geschlecht, Alter und Bildungsstand gematcht. Eine 5-Punkte-Skala diente zum Erfassen des Bildungsstandes (1 entsprach keinem Schulabschluss bis 5 entsprechend der allgemeinen Hochschulreife).

Demographische und klinische Charakteristika der Stichprobe

Das Durchschnittsalter der schizophrenen Patienten betrug 39,79 Jahre, das der bipolaren Patienten 42,43 Jahre ($p=0.510$). Die Patientengruppen bestanden jeweils aus acht männlichen und sechs weiblichen Probanden. Bezüglich des Bildungsstandes ergab sich ein Durchschnittswert von 3,36, was einem Realschulniveau entsprach.

Beide Patientengruppen unterschieden sich in den Variablen Krankheitsbeginn, Erkrankungsdauer und Anzahl vorausgegangener Klinikaufenthalte nicht signifikant.

Bezüglich der Medikation der Patienten ergaben sich zwischen den beiden Gruppen einige Unterschiede. Zur Quantifizierung des Unterschieds in der neuroleptischen Medikation wurde das so genannte approximierete Chlorpromazinäquivalent herangezogen. Dieses lässt einen Vergleich der Dosierungen der verschiedenen Neuroleptika zu, indem das Neuroleptikum Chlorpromazin als Referenzsubstanz zu Grunde gelegt wird. Eine weitere Differenzierung in Patienten mit und ohne sedierende Medikation erschien uns als nicht sinnvoll, da sämtliche Patienten zum Experimentzeitpunkt mindestens ein Präparat mit prinzipiell sedierender Wirkung einnahmen.

Tabelle 8 zeigt die demographischen und klinischen Variablen der beiden Patientengruppen zur Stichprobencharakterisierung. In **Tabelle 9** sind zusätzlich die erreichten Werte in den psychopathologischen Skalen wiedergegeben.

Tabelle 8 Demographische und klinische Variablen inklusive Medikation der Probanden (am Experimenttag)

	Schizophrene Patienten	Bipolare Patienten	Kontrollen	P-Wert
Probandenzahl	14	14	14	
Geschlecht (%weiblich)	42,9	42,9	42,9	1.0*
Alter zum Experimentzeitpunkt	39,79 (6,6)	42,43 (13,2)	42,21 (13,7)	0.8*
Bildungsstand	3,36 (1,4)	3,36 (1,4)	3,21 (1,3)	0.95*
Krankheitsbeginn	28,71	27,29	-	0.76 ⁺
Erkrankungsdauer	11,29	14,93	-	0.43 ⁺
Anzahl vorangegangener Klinikaufenthalte	3,57	1,79	-	0.18 ⁺
Medikation				
Neuroleptika				
nur typische Neuroleptika	0	1	0	
nur atypische Neuroleptika	6	2	0	
beide Arten	6	0	0	
approximiertes CPZ-Äquivalent	458	46	0	
Phasenprophylaxe				
Lithium	0	3	0	
andere	0	8	0	
Antidepressiva				
Trizyklika	1	1	0	
Tetrazyklika	1	3	0	
SSRI	1	2	0	
SSNRI	1	2	0	
Benzodiazepine o.ä.	5	2	0	
Akineton	1	0	0	

* berechnet durch einfaktorielle Oneway-Anova mit Korrektur für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni

+ berechnet durch 2-seitigen T-Test für unabhängige Stichproben

Tabelle 9 Psychopathologische Skalen in den Patientengruppen

	Bipolare Patienten	Schizophrene Patienten	p-Wert
CGI	3,1	3,9	0.165 ⁺
MADRS	12,8	12,4	0.914 ⁺
BDI	16,2	<i>nicht durchgeführt</i>	
PANSS	19,1	23,2	0.128 ⁺
PANSS positiv	8,4	11,4	0.033 ⁺
PANSS negativ	10,7	11,8	0.596 ⁺
YMRS	3,0	<i>nicht durchgeführt</i>	
Spence	<i>nicht durchgeführt</i>	0,5	
DSS	<i>nicht durchgeführt</i>	1,2	

+ berechnet durch 2-seitigen T-Test für unabhängige Stichproben

3.1.2 Kontrollen

Auswahl der Stichprobe

Voraussetzung für geeignete Kontrollpersonen war ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren und keine psychiatrische Krankheitsgeschichte. Die Ausschlusskriterien der **Tabelle 1** galten unverändert auch für die Kontrollgruppe. Die Suche nach geeigneten Kontrollpersonen erfolgte im eigenen Bekanntenkreis und innerhalb des Klinikpersonals.

Insgesamt testeten wir 49 Kontrollpersonen mit unserem Paradigma, wobei keine Ausschlüsse erfolgen mussten.

Aus der Gruppe dieser 49 Kontrollen wurden wiederum 14 zu den jeweils 14 Patienten nach Geschlecht, Alter und Bildungsstand gematcht.

Demographische Charakteristika der Stichprobe

Das Durchschnittsalter dieser gematchten Subgruppe lag bei 42,21 Jahren. Die acht männlichen und sechs weiblichen Probanden erzielten ein durchschnittliches Bildungsniveau von 3,21, was einem Realschulabschluss gleich zu setzen war (**Tabelle 8**).

3.2 *Geräte*

Das Experiment wurde an einem handelsüblichen PC mit europäischer Tastatur durchgeführt. Grundlage für die Darstellung am PC-Bildschirm war die Software ERTS (Experimental Run Time System, Version 3.11, BeriSoft Cooperation, Frankfurt am Main, Deutschland).

3.3 Studienaufbau und –ablauf

3.3.1 Neuropsychologisches Experiment am Computerbildschirm

Unser Experiment bestand aus einem kombinierten Oddball- und Aufgabenwechselfaradigma, das den Probanden am Bildschirm eines PCs präsentiert wurde und aus zwei Telexperimenten bestand.

Die Aufgabe der Studienteilnehmer war es jeweils, geometrische Figuren nach ihrer Form oder Farbe zu beurteilen. Dazu erschien immer vor der eigentlich zu beurteilenden Figur ein Hinweis (Cue), welche Dimension– also Form oder Farbe– bei der nächsten Figur (Stimulus) zu bewerten war. Die Antwort musste dann per Tastendruck, entweder rechte oder linke Taste, erfolgen. Grundsätzlich waren im Experimentverlauf drei verschiedene Formen und drei verschiedene Farben möglich.

Bei der *Formaufgabe* sollte auf die Form der Figur in **Abbildung 4** mit der linken Taste (Alt) geantwortet werden. Entsprechend verlangte die Form in **Abbildung 5** eine Antwort mit der rechten Taste (Alt Gr).

Bei der *Farbaufgabe* sollte auf alle roten Figuren mit der linken und auf alle blauen Figuren mit der rechten Taste reagiert werden.

Der Form in **Abbildung 6** und der Farbe „weiß“ waren *keine* Antworttasten zugewiesen.

Abbildung 4

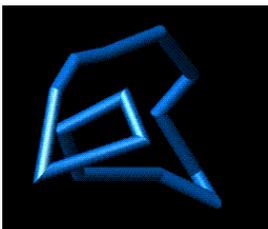
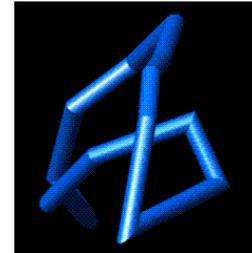


Abbildung 5



Abbildung 6



Die einzelnen Aufgabenarten, also Form- bzw. Farbaufgabe, folgten in *zufälliger* Reihenfolge aufeinander. Es bestand also die Möglichkeit, dass auf eine Farbaufgabe eine weitere Farbaufgabe folgte (Aufgabenwiederholung). Umgekehrt konnte nach einer Farbaufgabe im nächsten Durchgang eine Formaufgabe zu beantworten sein (Aufgabenwechsel).

ERTS ermittelte jeweils die Reaktionszeiten und Fehlerraten der einzelnen Probanden. Außerdem wurde jeweils die Aufgabenart registriert und ob eine Aufgabenwiederholung oder ein Aufgabenwechsel vorlagen.

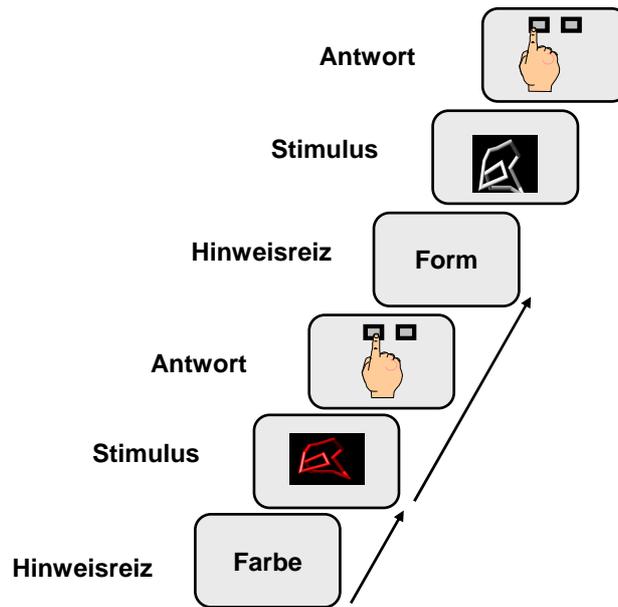
Teilexperiment „MISMATCH“ (Abbildung 7)

Bei dieser Variante des Experiments waren die Cues für die Form- bzw. Farbaufgabe die Wörter „Form“ bzw. „Farbe“. Die Präsentationszeit der Cues betrug in jedem Durchgang 500ms. Das Intervall zwischen Cue und Stimulus lag konstant bei 250ms. Im Verlauf des Experimentteils tauchten in pseudorandomisierter Abfolge *kongruente* Stimuli (d.h. sowohl die Form als auch die Farbe des Stimulus forderten die *gleiche* Antworttaste), *inkongruente* Stimuli (d.h. Form und Farbe des Stimulus entsprachen *unterschiedlichen* Antworttasten) und *Oddballs* (seltene Reize) auf. Diese Oddballs waren ausschließlich bei der Formaufgabe möglich. Hierbei war der seltene Reiz die *weiße Farbe*, die keine Antworttaste belegte, sondern ignoriert werden sollte.

Durch die inkongruenten Stimuli sollten **Antwortkonflikte** bei den Probanden ausgelöst werden. Die Oddballs sollten zu **sensorischen Orientierungsreaktionen** führen.

Die Präsentationszeit des Stimulus am Bildschirm betrug für alle Durchgänge 1000ms. Innerhalb von 2000ms musste der Tastendruck als Antwort erfolgen. Das Teilexperiment umfasste insgesamt 384 Durchgänge. Nach 192 Durchgängen wurde den Probanden eine Pause angeboten, deren Länge sie selbst bestimmen konnten. 192 der 384 Durchgänge waren Farbaufgaben, die anderen 192 Durchgänge Formaufgaben. 32 Durchgänge der Formaufgabe waren Aufgaben mit seltenem Reiz (Oddballs), 32 waren Kongruenzaufgaben, 32 Inkongruenzaufgaben. Die 96 Farbaufgaben verteilten sich auf 48 Kongruenz- und 48 Inkongruenzaufgaben. Durch diese gleichmäßige Verteilung der verschiedenen Aufgabenarten wurden systematische Fehler vermieden. Jeder Durchgang dauerte 2,75 Sekunden. Insgesamt dauerte der Experimentteil 8 Minuten und 48 Sekunden.

Abbildung 7 Beispiel-Trials im Telexperiment „MISMATCH“



Telexperiment „VORBEREITUNG“ (Abbildungen 8-10)

In diesem Teil des Experiments wurden die Cues durch geometrische Figuren repräsentiert. Für die Formaufgabe stand eine Raute (Abbildung 8) und für die Farbaufgabe ein Quadrat (Abbildung 9). Die Hinweisreize umrahmten die Stimuli solange diese sichtbar waren.

Abbildung 8 Cue „Formaufgabe“

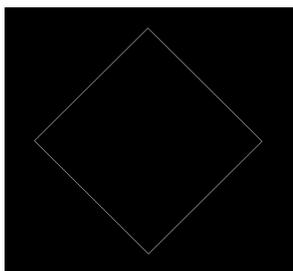
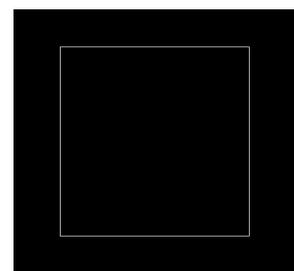


Abbildung 9 Cue „Farbaufgabe“

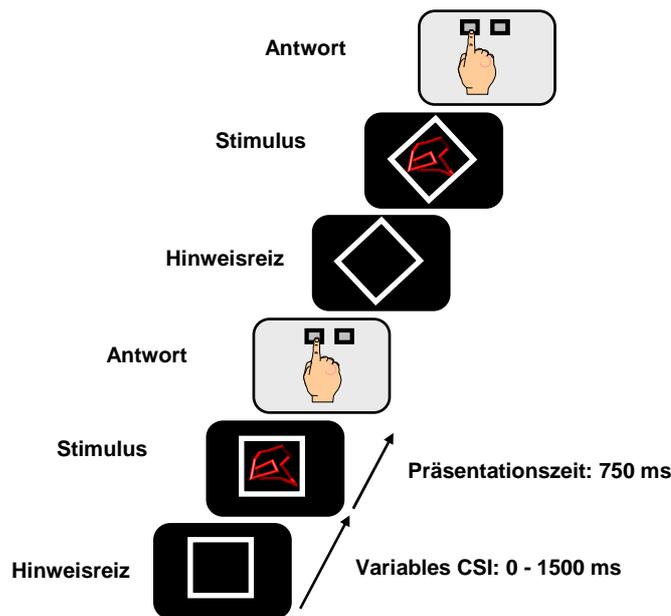


Das Intervall zwischen Cue und Stimulus wurde *systematisch variiert*, so dass sich unterschiedliche Vorbereitungszeiten bis zum Erscheinen des Stimulus ergaben: 0ms (keine Vorbereitungs­möglichkeit), 500ms, 1000ms und 1500ms. Durch diese unterschiedlich langen Vorbereitungszeiten sollte die Fähigkeit der Teilnehmer zu **mentaler Vorbereitung** auf eine neue Aufgabe getestet werden.

Eine weitere Besonderheit dieses Telexperiments bestand darin, dass bei den Formaufgaben die Farbe der Figur **immer** weiß war, sodass es in Formaufgaben nie zu Ablenkungen durch einen kongruenten, inkongruenten oder seltenen Farbreiz kommen konnte. Ähnliches galt für die Farbaufgaben dieses Telexperiments, in denen die Form der Figur immer neutral war (Form in **Abbildung 6**) und so Ablenkungen durch kongruente oder inkongruente Formreize ausgeschlossen werden konnten.

Die Präsentationszeit des Stimulus betrug 750ms, innerhalb von 1500ms musste die Antworttaste gedrückt werden. Insgesamt mussten 384 Durchgänge durchlaufen werden, die durch eine Pause in zwei Blöcke unterteilt waren. Insgesamt umfasste dieser Experimentteil 192 Farb- und 192 Formaufgaben. Dabei konnte auf 86 Durchgänge nicht vorbereitet werden, jeweils weitere 86 Durchgänge waren mit 500ms, 1000ms bzw. 1500ms Vorbereitungszeit versehen.

Abbildung 10 Beispiel-Trials im Telexperiment „VORBEREITUNG“



Ablauf

Die Probanden bekamen ausreichend Zeit, sich die zur Verfügung gestellte Versuchsanleitung durchzulesen. In dieser Anleitung wurde mittels Text und Abbildungen das Experiment am Bildschirm genau beschrieben und die Regeln zur korrekten Beantwortung der Stimuli erklärt. Die Probanden wurden ausdrücklich auf ein möglichst schnelles und richtiges Drücken der jeweiligen Antworttaste und auf ein

möglichst effizientes Nutzen der angebotenen Vorbereitungszeit hingewiesen. Es bestand die Möglichkeit, bei Unklarheiten Fragen an den Experimentbetreuer zu stellen. Bei gerader Probandennummer begann das Experiment mit dem Telexperiment „Vorbereitung“, bei ungerader Nummer mit dem Teil „Mismatch“. Durch dieses „Counterballancing“ wurde ein systematischer Fehler durch Reihenfolgeeffekte vermieden.

Für jede Experimentvariante stand eine Übungsversion zur Verfügung, mit Hilfe derer die Probanden solange üben konnten, bis das Telexperiment verstanden war (jedoch höchstens 10 Minuten).

Es folgten die beiden Telexperimente.

3.3.2 Psychopathologische Skalen

Der psychopathologische Befund der Patienten am Experimenttag wurde mittels psychopathologischer Skalen erhoben, die im Anschluss an das PC-Experiment im Patientengespräch bearbeitet wurden.

CGI (Clinical Global Impression Scale), MADRS (Montgomery Asberg Depression Scale) und PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) wurden bei beiden Patientengruppen erhoben. Bei schizophrenen Patienten ergänzte sich der Befund noch durch „Ich-Erlebnisstörungen nach Spence“ und DSS (Defizit-Syndrom der Schizophrenie). BDI (Beck Depressions Inventar) und YMRS (Young Mania Rating Scale) vervollständigten den psychopathologischen Befund der bipolaren Patienten.

CGI (National Institute of Mental Health, 1976)

Die CGI-Skala umfasst drei Items: den Schweregrad der Krankheit, die Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung und den Wirksamkeitsindex. Da es sich bei dieser Studie um eine einmalige Beurteilung des Patienten am Experimenttag handelte, wurde nur das erste Item bewertet. Dieses gibt den Schweregrad der seelischen Erkrankung des Patienten am Experimenttag wieder. Beurteilt wird dieser mit einer 7-Punkte-Skala von Stufe 1 (Patient ist überhaupt nicht krank) bis Stufe 7 (Patient gehört zu den extrem schwer Kranken). Grundlage hierfür ist die klinische Erfahrung des Interviewers mit dieser Patientengruppe.

MADRS (Montgomery et al., 1979)

Die MADRS, eine Fremdbeurteilungsskala, beinhaltet zehn Items zur Quantifizierung depressiver Störungen im Erwachsenenalter. Bewertet wurden die Items sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust,

Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken. Jedes Item erhält je nach Ausprägung 0 (keine oder nur leichte Ausprägung) bis 6 (sehr starke Ausprägung) Punkte. Die Summe aus den Punktzahlen der einzelnen Items ergibt einen Gesamtwert, der maximal 60 Punkte erreichen kann. Je höher der Gesamtwert, desto schwerer die depressive Symptomatik.

PANSS (Kay et al., 1987)

Die PANSS erfasst ein breites Spektrum psychopathologischer Symptome bei Erwachsenen. Ursprünglich deckt die PANSS 30 Items ab, unterteilt in sieben Items der Positivskala, sieben der Negativskala und weiteren 16 der Skala der allgemeinen Psychopathologie. Bei dieser Studie fanden nur die Items der Positiv- und Negativskala Anwendung. Beurteilt wurde der Schweregrad der Wahnideen, formalen Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen bzw. Verfolgungsideen und Feindseligkeit (Positivskala) anhand einer 7-Punkte-Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem). Die Negativskala beinhaltet die Items Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, soziale Passivität und Apathie, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache und stereotype Gedanken, die in der gleichen Weise bewertet wurden.

Ich-Erlebnisstörungen nach Spence

Diese Skala untersucht den Grad der Entfremdungs- und Beeinflussungserlebnisse der schizophrenen Patienten. Zur Beurteilung wurden sechs verschiedene Kategorien mit jeweils einem oder zwei Items herangezogen, nämlich Denken/Gedanken (zwei Items), Empfindungen/Gefühle, körperliche Passivität, „gemachte“ Bewegungen, „gemachte“ Handbewegungen, Impulse/Handlungsentscheidungen. Jedes Item kann mit 0 (keine Symptome dieser Art), 1 (leichtere Symptomatik) oder 2 (schwere Symptomatik) Punkten gewertet werden. Aus dieser Punktzahl kann der so genannte Entfremdungsindex berechnet werden.

DSS

Mit Hilfe dieser Skala kann die Diagnose eines Defizit-Syndroms bei Schizophrenie gestellt bzw. ausgeschlossen werden. Zur Bewertung kamen Negativ-Symptome wie Affektstarre, Affektverarmung, Sprachverarmung, Interessenverlust, reduzierte Intentionalität und Antrieb, sowie reduzierte soziale Interaktionen. Diese erhalten Punkte von 0 (normal) bis 4 (schwer ausgeprägt). Darüber hinaus findet, falls ein DSS vorlag, eine globale Schweregradeinschätzung von 0 (normal) bis 4 (schwer) statt.

BDI (Beck & Steer, 1987)

Das BDI ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zum Erfassen des Schweregrades einer depressiven Symptomatik bei Patienten ab 18 Jahren. Die Patienten sollen hierbei zu 21 verschiedenen Themengebieten, u.a. Stimmung, Pessimismus und Gefühl des Versagens, aus vier vorgegebenen Aussagen die für sie am meisten zutreffende auswählen. Bewertet werden sollte der psychische Zustand der vorangegangenen Woche und des Tages der Beurteilung selbst. Die Aussagen sind mit Punktzahlen von 0 bis 3 verknüpft, wobei eine höhere Punktzahl für eine schwerwiegendere Symptomatik steht. Diese Punkte werden aufaddiert. Erreichen die Patienten weniger als 11 Punkte, sind sie als unauffällig anzusehen. Bei Gesamtpunktzahlen zwischen 11 und 17 ist von einer milden bis mäßig ausgeprägten depressiven Symptomatik auszugehen. Klinisch relevante depressive Symptomatik ist ab einer Punktzahl von 18 wahrscheinlich.

YMRS (Young et al., 1978)

YMRS ist ein Fremdbeurteilungsverfahren, das den Schweregrad der manischen Symptomatik erfasst. Elf Items werden mit unterschiedlichen Punkten von 0 (nicht vorhanden) bis 8 gewertet. Folgende Symptome finden sich in dieser Skala wieder: gehobene Stimmung, gesteigerte motorische Aktivität/Energie, sexuelles Interesse, Schlaf, Reizbarkeit, Sprechweise, Sprach-/Denkstörung, Inhalte, expansiv-aggressives Verhalten, äußere Erscheinung, Einsicht. Die erreichten Punkte werden addiert. Es ergeben sich so unterschiedliche Schweregrade. Patienten im Stadium der Hypomanie erlangen zwischen 13 und 20 Punkten, Risikopatienten für einen Rückfall mehr als 14 Punkte. In der manifesten Manie befinden sich Patienten mit mehr als 20 Punkten.

3.4 Datenerfassung und statistische Auswertung

Datenerfassung

Die gemessenen Reaktionszeiten und Fehlerraten der Probanden wurden in speziellen Results-Dateien unter ERTS abgespeichert. Ein weiteres Programm berechnete die Mittelwerte der Reaktionszeiten in den verschiedenen Aufgabentypen und die entsprechenden Fehlerraten. Mit Hilfe dieses Programms ergaben sich also mittlere Reaktionszeiten und Fehlerraten getrennt für alle Durchgänge der beiden Teilexperimente.

Diese Werte wurden in eine vorher erstellte SPSS-Tabelle für jeden Probanden eingegeben. Neben den Mittelwerten für Reaktionszeiten und Fehlerraten waren zusätzlich erstellte Variablen der demographischen Daten der Probanden (Alter,

Geschlecht, Bildungsstand und CPZ-Äquivalent) sowie die erreichten Werte der psychopathologischen Skalen Bestandteil der Tabelle.

Statistische Auswertung

Zur Identifizierung von Probanden mit (im Vergleich zum Durchschnitt der Stichprobe) Ausreißerwerten in den Reaktionszeiten oder Fehlerraten wurde der Mittelwert der Reaktionszeiten und Fehlerraten aller Durchgänge für jeden einzelnen Probanden errechnet. Mittels explorativer Datenanalyse wurden alle Probanden, deren mittlere Reaktionszeit oder Fehlerrate mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert der jeweiligen Gruppe abwich, ermittelt und ausgeschlossen.

Aufgrund der oben beschriebenen Studienlage konnten A-Priori-Hypothesen aufgestellt werden. Diese erlaubten die statistische Auswertung der Reaktionszeiten und Fehlerraten mit *einseitigen T-Tests* für unabhängige Stichproben. Zuvor wurde mit dem Levene-Test auf Varianzgleichheit getestet.

Zur Untersuchung spezifischer experimentalpsychologischer Effekte dienten vier Variablen, die sich aus den gemessenen Reaktionszeiten berechnen ließen:

1. der „Mismatcheffekt“ als Differenz der mittleren Reaktionszeiten bei Formaufgaben mit seltenem Reiz (Oddball) und Formaufgaben mit kongruenter Farbe;
2. der „Inkongruenzeffekt der Formaufgabe“ berechnet aus der Differenz der mittleren Reaktionszeiten bei Formaufgaben mit inkongruenter Farbe und Formaufgaben mit kongruenter Farbe;
3. die „Switchkosten“ errechnet aus der Reaktionszeitdifferenz bei Aufgabenwechsel (Switch) und Aufgabenwiederholung (Repeat) bei Durchgängen *ohne* Vorbereitungszeit;
4. der „maximale Vorbereitungseffekt“ entsprechend der Reaktionszeitverkürzung bei einer Vorbereitungszeit von 1500ms im Vergleich zu einer Vorbereitungszeit von 0ms.

Die statistische Überprüfung des Vorliegens der experimentalpsychologischen Effekte innerhalb und zwischen den einzelnen Gruppen und das Berechnen des jeweiligen Signifikanzniveaus konnten aufgrund der oben erwähnten A-Priori-Hypothesen mit einseitigen T-Tests erfolgen.

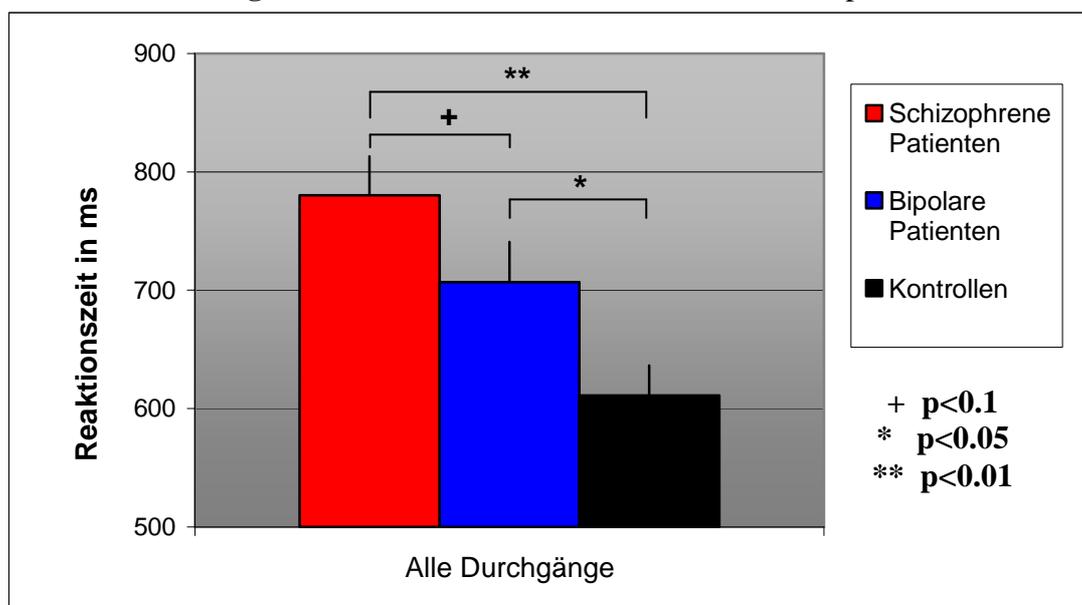
Mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Modells mit Messwiederholung und Bonferroni-korrigierten paarweisen Vergleichen konnte der Reaktionszeitvorteil der einzelnen Probandengruppen mit steigender Vorbereitungszeit beurteilt werden.

Um etwaige Zusammenhänge zwischen einzelnen Variablen statistisch zu erfassen, wurden bivariate Korrelationen einzelner Variablen durchgeführt und auf Signifikanz geprüft.

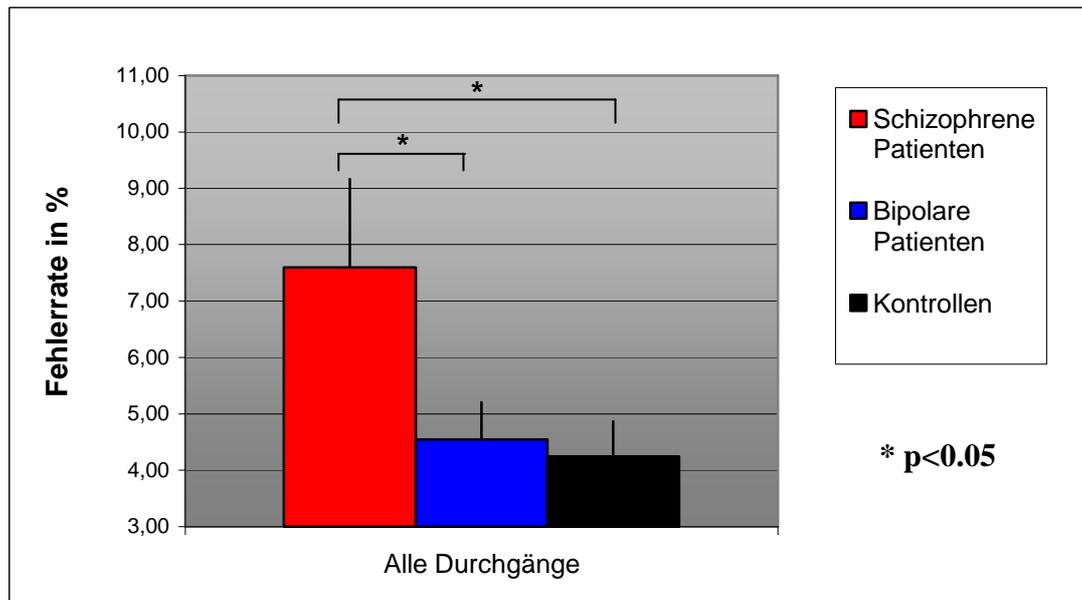
4. Resultate

In beiden Telexperimenten fanden sich über alle Aufgabentypen gemittelt sowohl bei schizophrenen als auch bei bipolaren Patienten allgemein verlängerte Reaktionszeiten im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Der einseitige T-Test für Schizophrene und Kontrollen erreichte hohes Signifikanzniveau ($p < 0.01$). Auch im Vergleich bipolare Patienten und Kontrollen ergab sich ein signifikanter Reaktionszeitunterschied ($p = 0.017$). Die Gruppe der schizophrenen Patienten wies trendmäßig höhere Reaktionszeiten auf als die bipolare Gruppe ($p = 0.068$). Somit lagen die Reaktionszeiten der manisch-depressiven Probanden zwischen den Reaktionszeiten der gesunden Kontrollgruppe und denen der schizophrenen Patienten (**Abbildung 11**).

Abbildung 11 Mittlere Reaktionszeiten in beiden Telexperimenten



In **Abbildung 12** sind die allgemeinen Fehlerraten der drei Probandengruppen dargestellt. Der einseitige T-Test erreichte beim Vergleich schizophrene Patienten und Kontrollen Signifikanzniveau ($p = 0.032$). Die Fehlerrate der bipolaren Patienten war mit 4,5% mit der Fehlerrate der Kontrollen nahezu identisch (4,3% bei Kontrollen). Im Vergleich der beiden Patientengruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0.045$)

Abbildung 12 Mittlere Fehlerraten in beiden Telexperimenten

Im Folgenden werden nun die spezifischeren Effekte in beiden Telexperimenten betrachtet.

4.1 Telexperiment „MISMATCH“

4.1.1 Experimentalpsychologische Effekte

Effekte innerhalb der Gruppen

Im einseitigen T-Test waren in der Kontrollgruppe sowohl der Inkongruenzeffekt (Reaktionszeitdifferenz zwischen Formaufgaben mit inkongruenter und kongruenter Farbe; Mittelwert = 21,76ms +/- 30,36ms; $p=0.009$), als auch der Mismatcheffekt (Reaktionszeitdifferenz zwischen Formaufgaben mit seltener und kongruenter Farbe; Mittelwert = 20,57ms +/- 26,86ms; $p=0.007$) signifikant nachweisbar.

Bei Schizophrenen erreichte der Inkongruenzeffekt Signifikanzniveau (Mittelwert = 62,14ms +/- 97,86ms; $p=0.017$). Der Mismatcheffekt war aufgrund der hohen Standardabweichung im T-Test zwar nicht signifikant, aber immer noch auf Trendniveau ausgeprägt (Mittelwert = 55,89ms +/- 125,93ms; $p=0.061$).

Der Inkongruenzeffekt wurde in der Gruppe der bipolaren Patienten wegen der großen Standardabweichung nicht signifikant, war jedoch trendmäßig vorhanden (Mittelwert = 20,98ms +/- 51,89ms; $p=0.077$). Ähnliches galt für den Mismatcheffekt, der ebenfalls aufgrund der hohen Standardabweichung kein Signifikanzniveau erreichte (Mittelwert = 14,77ms +/- 49,57ms; $p=0.143$).

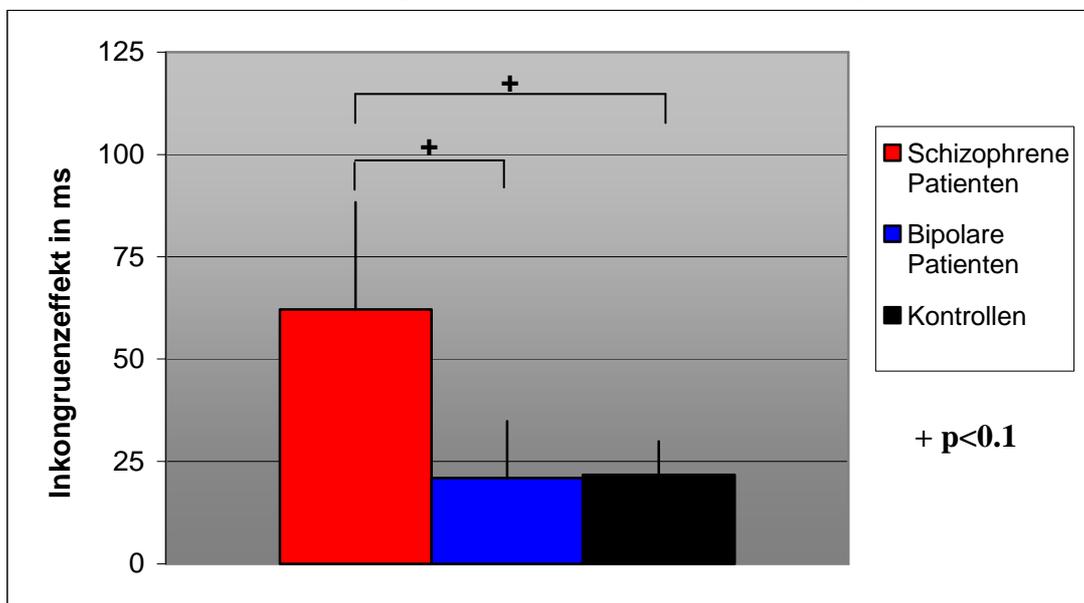
Vergleich der Effekte zwischen den Gruppen (**Tabelle 10**)

Schizophrene Patienten zeigten gegenüber Kontrollen und bipolaren Patienten einen trendmäßig erhöhten Inkongruenzeffekt (einseitiger T-Test: $p=0.080$ bzw. $p=0.088$). Der Inkongruenzeffekt der bipolaren Patienten entsprach dem der gesunden Kontrollen (**Abbildung 13**).

Tabelle 10 Experimentalpsychologische Effekte im „MISMATCH“-Experiment

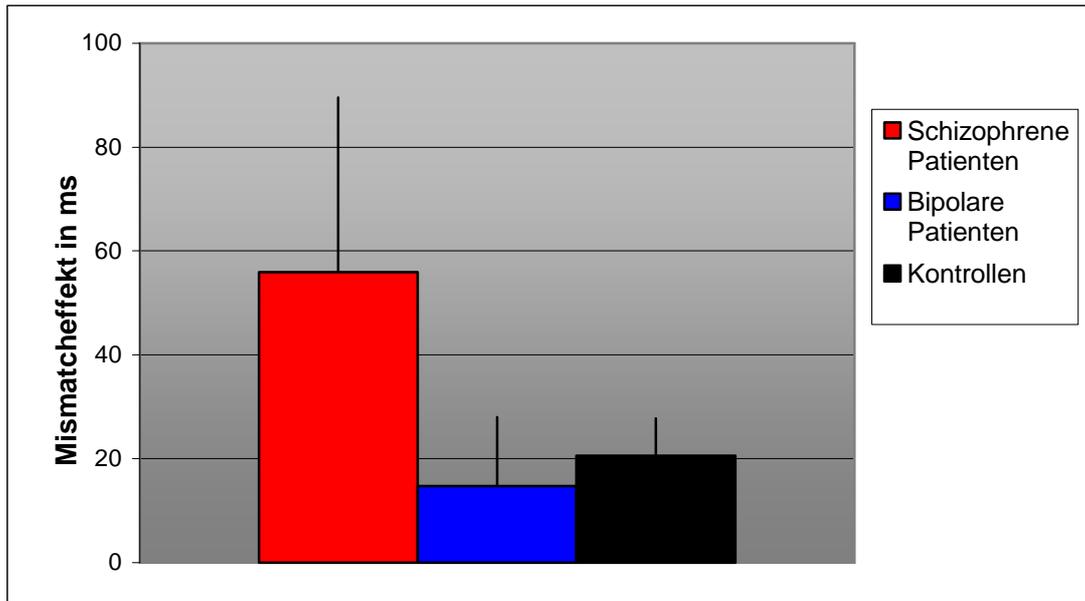
	Inkongruenzeffekt	Mismatcheffekt
Schizophrene Patienten	62,14ms	55,89ms
Bipolare Patienten	20,98ms	14,77ms
Kontrollen	21,76ms	20,57ms

Abbildung 13 Inkongruenzeffekt im „MISMATCH“-Experiment



Beim Mismatcheffekt (**Abbildung 14**) fanden sich im einseitigen T-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es zeigte sich ein schwacher Trend zu erhöhtem Mismatcheffekt bei Schizophrenen gegenüber Bipolaren (Differenz des Mismatcheffektes zwischen Schizophrenen und Bipolaren: 41ms, $p=0.133$). Die bipolare Gruppe wies sogar einen etwas geringeren Mismatcheffekt auf als die Kontrollgruppe, ohne dass Signifikanzniveau erreicht wurde.

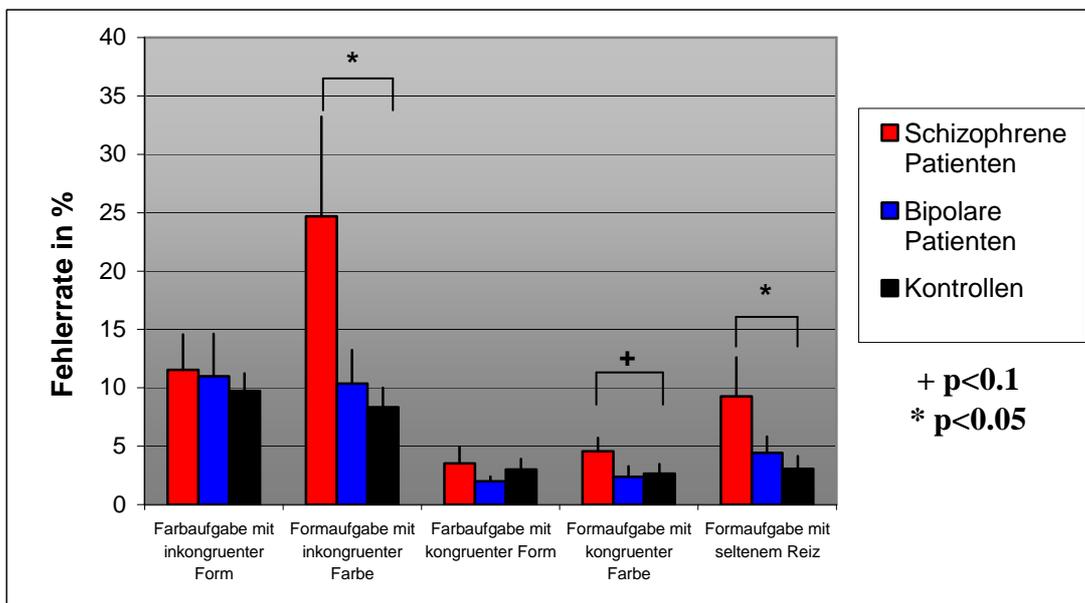
Abbildung 14 Mismatcheffekt im „MISMATCH“-Experiment



4.1.2 Fehlerraten

Die Fehlerraten der bipolaren Patienten und der Kontrollen waren vergleichbar hoch. Schizophrene machten in allen Aufgabentypen mehr Fehler als bipolare und gesunde Probanden (**Abbildung 15**).

Abbildung 15 Fehlerraten im „MISMATCH“-Experiment



In Formaufgaben mit inkongruenter bzw. seltener Farbe erreichte dieser Unterschied zu Kontrollen im einseitigen T-Test Signifikanzniveau ($p=0.041$ bzw. $p=0.048$), in Formaufgaben mit kongruenter Farbe nur Trendniveau ($p=0.096$).

Ähnliches zeigte sich im Vergleich zwischen schizophrenen und bipolaren Patienten. Hier fanden sich die numerisch größten Differenzen in Inkongruenz- und Mismatchdurchgängen der Formaufgabe (14,3% bei Inkongruenz, 4,9% bei Mismatch und 2,2% bei Kongruenz).

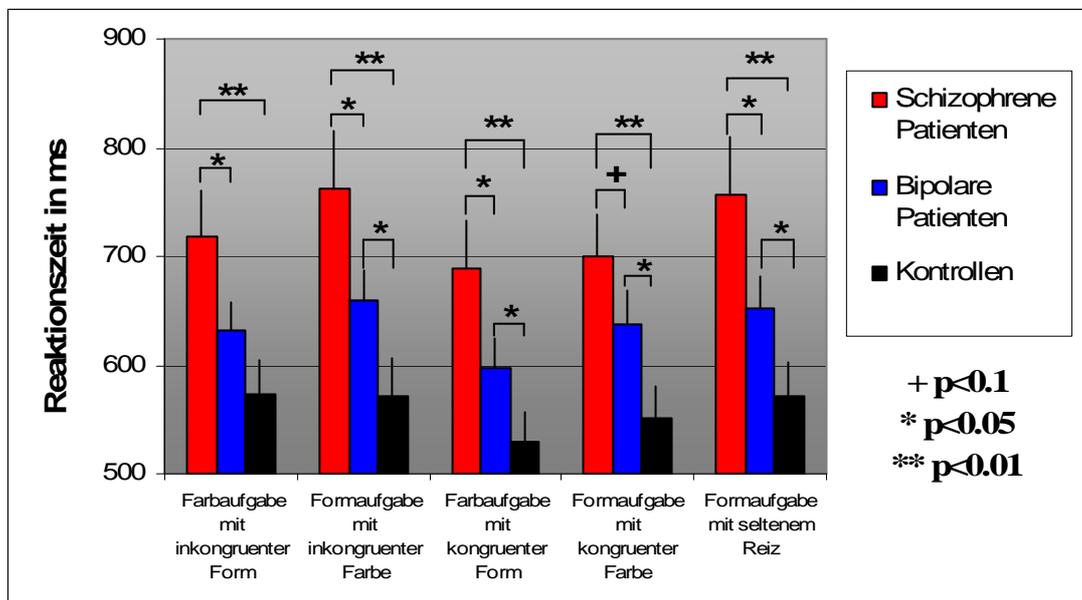
Die Differenz der Fehlerraten zwischen Schizophrenen und bipolaren bzw. gesunden Probanden war am deutlichsten bei Aufgabentypen, bei denen die Aufmerksamkeit der Probanden auf irrelevante Reize abgelenkt wurde.

4.1.3 Reaktionszeiten

Die Reaktionszeiten wurden nur in *Durchgängen mit richtiger Antwort* gemessen und analysiert.

Im Teilexperiment „MISMATCH“ waren beide Patientengruppen bei allen Aufgabentypen langsamer als die Kontrollgruppe (**Abbildung 16**).

Abbildung 16 Reaktionszeiten im „MISMATCH“-Experiment



Schizophrene zeigten über alle Aufgabentypen hinweg im einseitigen T-Test hochsignifikante Reaktionszeitverlängerungen im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p<0.01$). Auch die Bipolaren antworteten bei vier von fünf Aufgabentypen signifikant

langsamer als die Kontrollen ($p < 0.05$ im einseitigen T-Test), aber durchgängig schneller als die Schizophrenen.

Besonders ausgeprägt waren die Reaktionszeitunterschiede zwischen Schizophrenen und den beiden anderen Probandengruppen in Inkongruenz- bzw. Mismatchdurchgängen der Formaufgabe (191ms bzw. 186ms Reaktionszeitverlängerung gegenüber Kontrollen, jeweils 104ms Reaktionszeitverlängerung gegenüber bipolaren Patienten). Bei Kongruenzdurchgängen der Formaufgabe waren die Reaktionszeitdifferenzen geringer ausgeprägt (im Vergleich zu Kontrollen 150ms, zu Bipolaren 63ms). Die Schizophrenen benötigten in Durchgängen, in denen ihre Aufmerksamkeit abgelenkt wurde, deutlich länger als die Vergleichsgruppen.

Test auf Speed-Accuracy-Trade-Off

Da bipolare Patienten bei den Kongruenzaufgaben langsamer waren als die Kontrollen, aber zugleich numerisch auch weniger Fehler machten, musste ein Speed-Accuracy-Trade-Off ausgeschlossen werden. Der p-Wert des Unterschieds in der Fehlerrate zwischen Bipolaren und Kontrollen betrug allerdings im einseitigen T-Test $p = 1.000$. Zudem waren Fehlerraten und Reaktionszeiten bei Kongruenzaufgaben durchweg positiv korreliert, d.h. dass erhöhte Fehlerraten mit erhöhten Reaktionszeiten einhergingen. Dies lässt einen Speed-Accuracy-Trade-Off ausschließen.

4.2 Teilexperiment „VORBEREITUNG“

4.2.1 Experimentalpsychologische Effekte

Effekte innerhalb der Gruppen

Vorbereitungseffekt (Reaktionszeitdifferenz zwischen Trials ohne Vorbereitungszeit und Trials mit maximaler Vorbereitungszeit) und Switchkosten (Reaktionszeitdifferenz zwischen Trials mit Aufgabenwechsel und Trials mit Aufgabenwiederholung) waren in allen drei Probandengruppen im einseitigen T-Test hochsignifikant nachweisbar ($p < 0.001$).

Vergleich der Effekte zwischen den Gruppen (Tabelle 11)

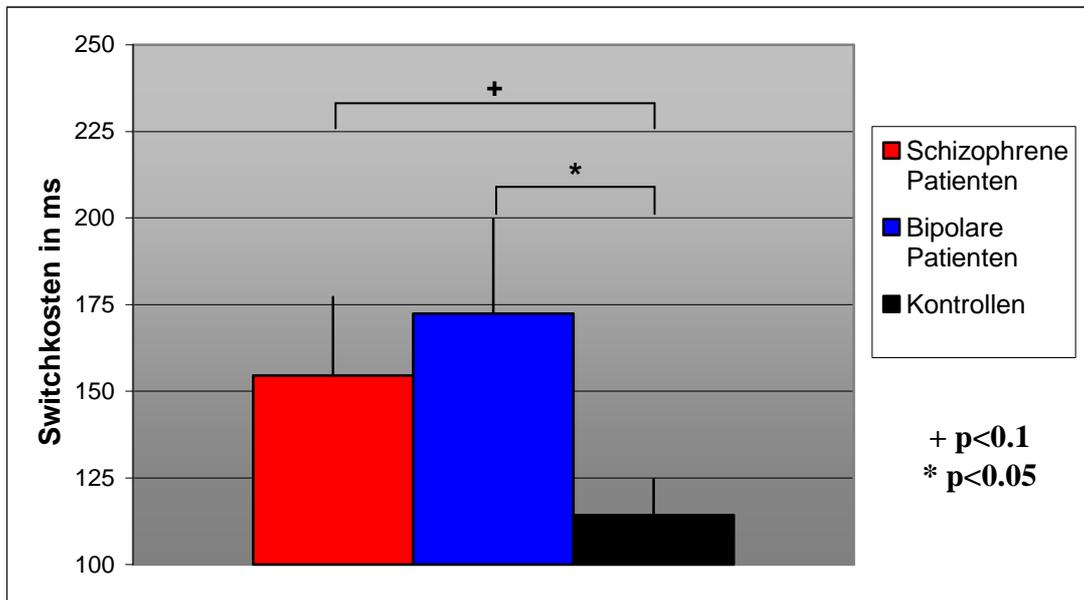
Der einseitige T-Test ergab trendmäßig erhöhte Switchkosten für schizophrene Patienten gegenüber Kontrollen ($p = 0.060$) und signifikant erhöhte Switchkosten für bipolare Patienten im Vergleich zu Kontrollen ($p = 0.032$). Die Patienten reagierten bei

Durchgängen ohne Vorbereitungszeit und Aufgabenwechsel deutlich langsamer als die Kontrollen. Zwischen den Patientengruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede in den Switchkosten (**Abbildungen 17 und 20**).

Tabelle 11 Experimentalpsychologische Effekte im „VORBEREITUNGS“-Experiment

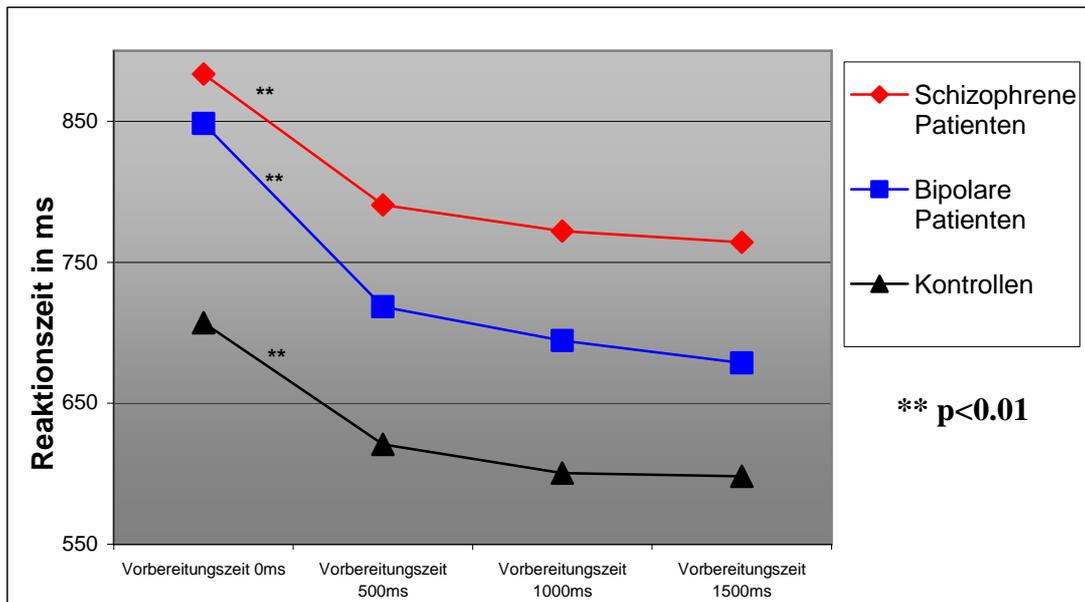
	Switchkosten	Maximaler Vorbereitungseffekt
Schizophrene Patienten	154,49ms	119,21ms
Bipolare Patienten	172,39ms	169,64ms
Kontrollen	114,31ms	108,86ms

Abbildung 17 Switchkosten im „VORBEREITUNGS“-Experiment



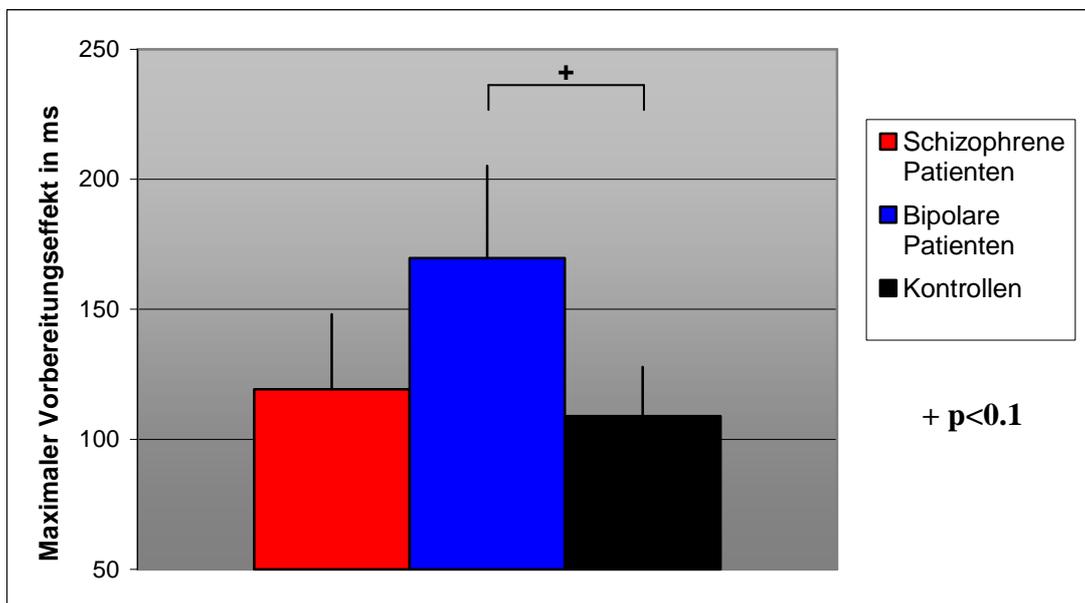
Im Vergleich zwischen Schizophrenen und Kontrollen fanden sich im einseitigen T-Test keine signifikanten Unterschiede im Vorbereitungseffekt. Auffällig war der *erhöhte* Vorbereitungseffekt der bipolaren Probanden, dessen Differenz gegenüber Kontrollen Trendniveau ($p=0.072$ im einseitigen T-Test) und gegenüber schizophrenen Patienten nahezu Trendniveau erreichte ($p=0.141$). Dieser musste aber relativ zur stark erhöhten Reaktionszeit bei Durchgängen ohne Vorbereitungszeit bewertet werden. Deshalb konnte dieser erhöhte Vorbereitungseffekt nicht dahingehend interpretiert werden, dass Bipolare besser zur mentalen Vorbereitung fähig sind als Gesunde (**Abbildungen 18 und 19**).

Abbildung 18 Entwicklung der Reaktionszeiten im „VORBEREITUNGS“-Experiment mit zunehmender Vorbereitungszeit (dargestellt sind die mittleren Reaktionszeiten über Aufgabenwechsel- und Aufgabenwiederholungsdurchgänge)



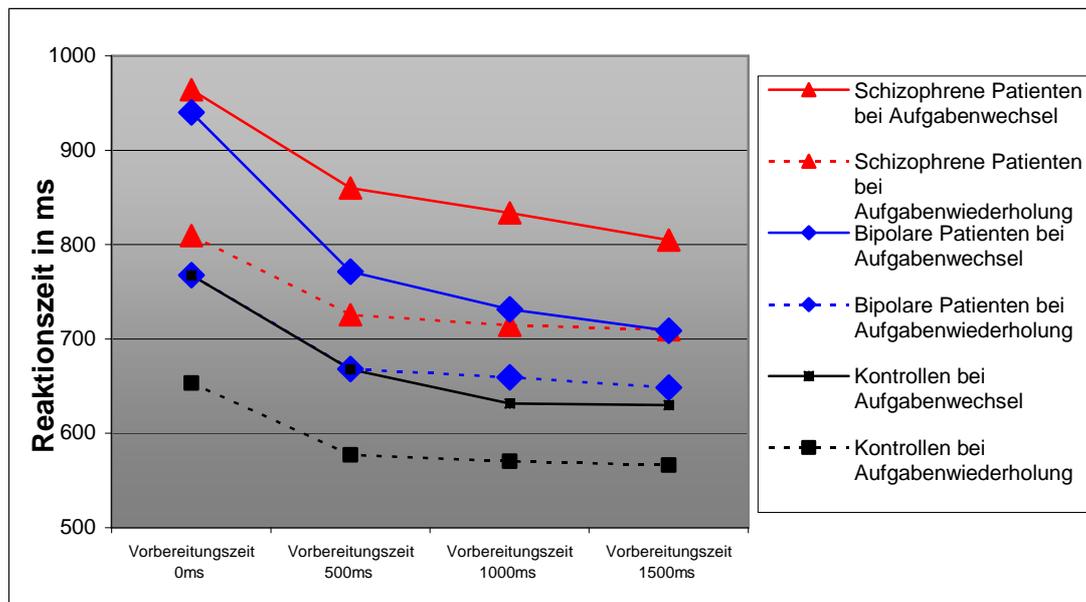
** Signifikante Reduktion der Reaktionszeiten nach 500ms Vorbereitungszeit, getestet mittels Allgemeinem Linearem Modell mit Messwiederholung und Bonferroni-korrigierten paarweisen Vergleichen

Abbildung 19 Maximaler Vorbereitungseffekt im „VORBEREITUNGS“-Experiment



Besonders bei Durchgängen ohne Vorbereitungszeit *und* mit Aufgabenwechsel waren die bipolaren Patienten hochsignifikant langsamer als die Kontrollen (Differenz zu Kontrollen: 173ms, $p=0.009$ im einseitigen T-Test). Die Patienten kompensierten zumindest teilweise mit steigender Vorbereitungszeit ihre schlechte Performanz ohne Vorbereitungszeit. Dies gelang ihnen besser als den schizophrenen Probanden (Abbildung 20).

Abbildung 20 Reaktionszeiten bei Aufgabenwechsel und Aufgabenwiederholung im „VORBEREITUNGS“-Experiment



4.2.2 Fehlerraten

Der einseitige T-Test ergab keine signifikanten Unterschiede in der Fehlerrate zwischen bipolaren und gesunden Probanden. Bei 0ms und 500ms Vorbereitungszeit war die Fehlerrate der bipolaren Gruppe sogar geringfügig niedriger als die der Kontrollgruppe ($p=0.322$ bzw. $p=0.370$).

Verglich man Schizophrene mit Kontrollen, ergaben sich bei Durchgängen ohne Vorbereitung keine signifikanten Unterschiede. Die Patienten machten hier sogar etwas weniger Fehler als die Kontrollen ($p=0.315$).

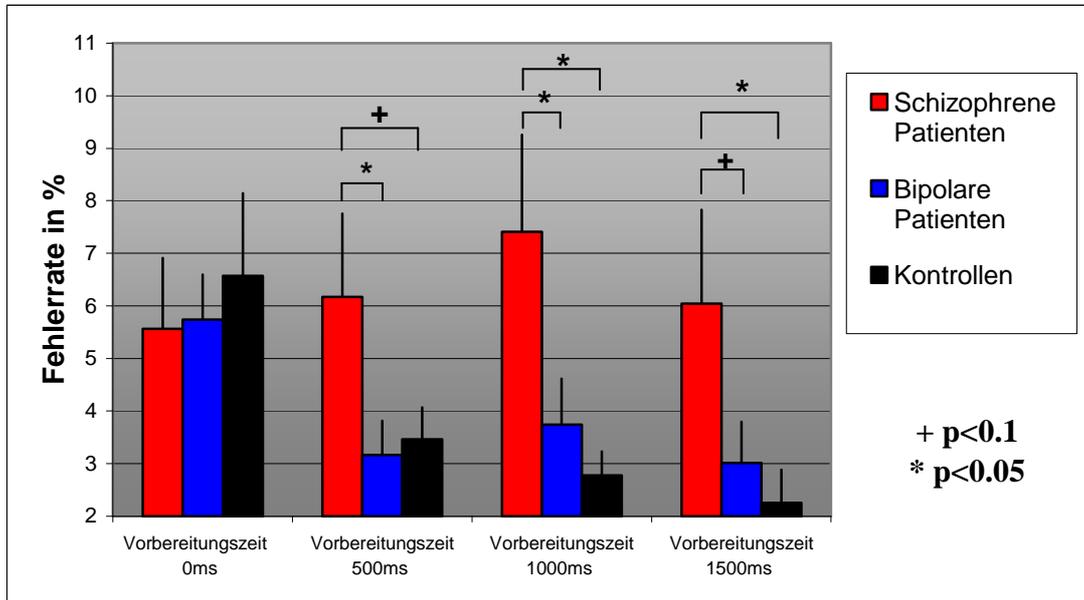
Mit angebotener Vorbereitungszeit stieg die Fehlerrate der schizophrenen Probanden deutlich über die der Kontrollen, so dass ab 1000ms Vorbereitungszeit Signifikanzniveau erreicht wurde (500ms \rightarrow $p=0.0645$; 1000ms \rightarrow $p=0.0145$; 1500ms \rightarrow $p=0.031$).

Schizophrene machten in Durchgängen mit Vorbereitungszeit mehr Fehler als Bipolare. Im einseitigen T-Test ergaben sich signifikante Unterschiede in der Fehlerrate zwischen diesen Gruppen bei Vorbereitungszeiten von 500ms ($p=0.049$) und 1000ms ($p=0.043$). Diese Differenz zeigte bei 1500ms Vorbereitung noch Trendniveau ($p=0.069$; **Abbildung 21**).

Die Fehlerraten der schizophrenen Patienten stiegen im Vergleich zu denen der bipolaren und gesunden Probanden mit angebotener Vorbereitungszeit an. Schizophrene

hatten offenbar Probleme, ihre Aufmerksamkeit für die Dauer der Vorbereitung auf die neue Aufgabe zu fokussieren.

Abbildung 21 Fehlerraten im „VORBEREITUNGS“-Experiment (dargestellt sind die mittleren Fehlerraten über Aufgabenwechsel- und Aufgabenwiederholungsdurchgänge)



4.2.3 Reaktionszeiten

Nur die Reaktionszeiten aus *Durchgängen mit richtiger Antwort* gingen in die Analyse ein.

Beide Patientengruppen antworteten bei sämtlichen Vorbereitungszeiten langsamer als die Kontrollpersonen.

Der Vergleich zwischen den Reaktionszeiten der schizophrenen Patienten und der gesunden Kontrollen erreichte im einseitigen T-Test jeweils hohes Signifikanzniveau ($p < 0.01$).

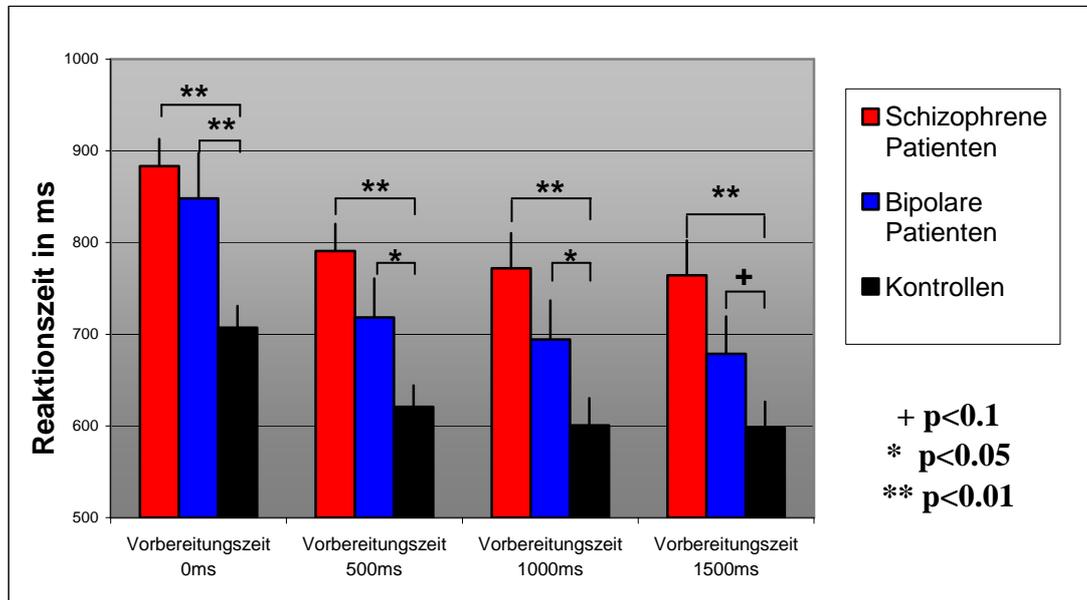
Bipolare Patienten waren in Durchgängen ohne Vorbereitungszeit hochsignifikant langsamer als die Kontrollgruppe ($p = 0.009$). Mit steigender Vorbereitungszeit verringerte sich dieser Reaktionszeitunterschied kontinuierlich (500ms \rightarrow $p = 0.029$; 1000ms \rightarrow $p = 0.041$) bis bei maximaler Vorbereitung nur noch Trendniveau erreicht wurde ($p = 0.058$).

Zwischen schizophrenen und bipolaren Patienten ergaben sich im einseitigen T-Test keine signifikanten Unterschiede in den Reaktionszeiten. Die bipolaren Patienten antworteten durchweg schneller als die Schizophrenen.

Deutlich zu erkennen ist, dass die bipolaren Patienten die Vorbereitungszeit besser zur Reduktion ihrer hohen Reaktionszeiten nutzen konnten als die schizophrenen Patienten.

Diese blieben, trotz steigender Vorbereitungszeit, kontinuierlich auf einem höheren Reaktionszeitniveau (**Abbildung 22**).

Abbildung 22 Reaktionszeiten im „VORBEREITUNGS“-Experiment (dargestellt sind die mittleren Reaktionszeiten über Aufgabenwechsel- und Aufgabenwiederholungsdurchgänge)



Test auf Speed-Accuracy-Trade-Off

Da Bipolare Patienten bei Vorbereitungszeiten von 0ms und 500ms zwar langsamer als Kontrollen waren, gleichzeitig aber numerisch weniger Fehler machten, war die Prüfung auf einen Speed-Accuracy-Trade-Off nötig. Der p-Wert dieser Fehlerratenreduktion betrug allerdings $p=0.322$ bzw. $p=0.370$. Fehlerraten und Reaktionszeiten der einzelnen Vorbereitungsstufen waren durchweg positiv korreliert, d.h. dass höhere Fehlerraten mit höheren Reaktionszeiten einhergingen. Aus diesem Grund ließ sich ein Speed-Accuracy-Trade-Off ausschließen.

Ähnliches galt auch für die schizophrenen Patienten, die bei 0ms Vorbereitungszeit numerisch weniger Fehler machten als die Kontrollgruppe und gleichzeitig erhöhte Reaktionszeiten aufwiesen. Der p-Wert der Fehlerratendifferenz zwischen Schizophrenen und Kontrollen lag bei $p=0.315$. Darüber hinaus waren erhöhte Fehlerraten mit erhöhten Reaktionszeiten korreliert. Somit war ein Speed-Accuracy-Trade-Off ausgeschlossen.

4.3 Korrelation der Verhaltensdaten mit den klinischen Variablen

Schizophrene Patienten

Bei schizophrenen Patienten ergab die bivariate Korrelation der Reaktionszeiten aus beiden Telexperimenten, den experimentalpsychologischen Effekten und den Werten der psychopathologischen Skalen keine signifikanten Korrelationen. Gleiches galt für die Korrelation zwischen den Fehlerraten und der Psychopathologie.

Zur Beurteilung des Einflusses der Medikation auf die Durchführung dieses Experiments diente die Korrelation des CPZ-Äquivalents mit den Reaktionszeiten und Fehlerraten. Hier zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Korrelationen.

Weiterhin untersuchten wir den Einfluss des Krankheitsverlaufs (Krankheitsbeginn, Erkrankungsdauer, Anzahl der Klinikaufenthalte) auf die Experimentergebnisse. Zwischen diesen Variablen und den Reaktionszeiten bzw. Fehlerraten in beiden Telexperimenten bestanden keine signifikanten Korrelationen.

Bipolare Patienten

Auch bei den bipolaren Patienten ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Reaktionszeiten, experimentalpsychologischen Effekten, Fehlerraten und der Psychopathologie. Wir konnten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss des Krankheitsverlaufs oder der Medikation (CPZ-Äquivalent) auf die Experimentdurchführung nachweisen.

5. Diskussion

Ziel unserer experimentell-neuropsychologischen Studie war es, mittels eines Aufgabenwechselfaradigmas Störungen von Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen bei schizophrenen und bipolaren Patienten zu identifizieren und diese der Dysfunktion spezifischer neuronaler Netzwerke zuzuordnen.

Erwartungsgemäß fanden sich für beide Patientengruppen allgemein verlängerte Reaktionszeiten und erhöhte Fehlerraten in beiden Telexperimenten. Die schizophrenen Patienten reagierten dabei deutlich langsamer und machten deutlich mehr Fehler als bipolare und gesunde Probanden. Die Differenz zwischen bipolaren Patienten und Kontrollen war geringer ausgeprägt (**Abbildungen 11 und 12**). Diese allgemeine Verlängerung der Reaktionszeiten und Erhöhung der Fehlerraten bei Patienten scheint weder durch den aktuellen psychopathologischen Befund, den Einfluss von Medikamenten, noch den Krankheitsverlauf verursacht zu sein, da sich diesbezüglich keine signifikanten Korrelationen ergaben. Vielmehr scheinen diese Beeinträchtigungen kognitive Basisstörungen im Rahmen schizophrener und bipolarer Psychosen zu sein.

5.1 Kognitive Kontrollprozesse im Rahmen sensorischer Orientierungsreaktionen sowie der Abwehr von Konflikten

5.1.1 Schizophrene Patienten

Die schizophrenen Patienten wiesen einen gegenüber Kontrollen *erhöhten Inkongruenzeffekt* in der Formaufgabe auf (**Abbildung 13**), was bedeutet, dass die Reaktionszeitverlängerung der Schizophrenen bei Inkongruenzaufgaben größer als die der Gesunden war. Betrachtete man nun die Fehlerrate in den verschiedenen Aufgabentypen im „MISMATCH“-Experiment, fiel auf, dass die schizophrenen Probanden verglichen mit Kontrollen besonders viele Fehler in Formaufgaben mit *inkongruenter* oder *seltener* Farbe machten (**Abbildung 15**).

Zusammenfassend war die Performanz der Schizophrenen bei Inkongruenzaufgaben schlechter als die der Gesunden.

Ziel solcher Inkongruenzdurchgänge war es, die Fähigkeit der Probanden zur Bearbeitung von Antwortkonflikten zu prüfen. Diese Fähigkeit scheint bei Schizophrenen beeinträchtigt zu sein. Eine mögliche Ursache könnte einerseits in erhöhter Anfälligkeit für Ablenkung liegen, was bedeuten würde, dass sich die Patienten

vom salienten Reiz „Farbe“ von der eigentlich relevanten Dimension „Form“ leichter ablenken ließen als die Kontrollpersonen. Andererseits könnte es bei Schizophrenen zu vermehrten Schwierigkeiten bei der Refokussierung der Aufmerksamkeit auf die eigentliche Aufgabenstellung gekommen sein. Welcher der beiden Mechanismen letztendlich für die schlechte Performanz der Schizophrenen verantwortlich war, lässt sich mit unserer Studie nicht klären. Beide Mechanismen müssten hierzu in weiterführenden Studien getrennt betrachtet werden.

Zusammenfassend liefern unsere Resultate Hinweise auf eine wahrscheinliche Dysfunktion des von Gruber et al. (2007) beschriebenen frontotemporo-parietalen Netzwerks zur Verarbeitung von Antwortkonflikten bei schizophrenen Patienten.

Der Mismatcheffekt bei Schizophrenen unterschied sich im Wesentlichen nicht von dem der Kontrollen (**Abbildung 14**). Patienten antworteten bei Formaufgaben mit seltener Farbe (weiß) langsamer als bei Formaufgaben mit kongruenter Farbe. Diese Reaktionszeitverlängerung lag ähnlich hoch auch bei Gesunden vor. Der etwas größere Mismatcheffekt der Schizophrenen im Vergleich zu den Kontrollen war wohl teilweise durch die allgemeine Reaktionszeitverlängerung bei Patienten bedingt.

Durch Mismatchdurchgänge sollten sensorische Orientierungsreaktionen ausgelöst werden, die eine Reaktionszeitverlängerung bei den Probanden bedingen. Im Gegensatz zu Inkongruenzaufgaben schien das Ablenkungspotential der seltenen Farbe in Mismatchaufgaben für Patienten geringer gewesen zu sein. Möglicherweise werden sensorische Orientierungsreaktionen von den Schizophrenen besser verarbeitet als die oben beschriebenen Antwortkonflikte.

Das von Gruber et al. (2007) beschriebene Netzwerk, das spezifisch Antwortkonflikten zugeordnet werden konnte, wird auch durch sensorische Orientierungsreaktionen aktiviert. Da die Performanz der Patienten in Mismatchdurchgängen nicht signifikant schlechter als die der Kontrollen war, ist somit eine völlige Dysfunktion dieses Netzwerks bei schizophrenen Patienten eher unwahrscheinlich. Möglicherweise existieren in diesem komplexen Netzwerk verschiedene Subkomponenten, die spezifisch für die Verarbeitung von Antwortkonflikten und sensorischen Orientierungsreaktionen sind. Zum Nachweis solcher Subkomponenten sind weitere kombinierte verhaltenspsychologische und bildgebende Studien nötig.

Die schlechtere Performanz der schizophrenen Patienten im „MISMATCH“-Teilexperiment war wohl nicht von der aktuellen psychopathologischen Situation abhängig. Hier konnten keine Korrelationen festgestellt werden. Auch der

Krankheitsverlauf und die Medikation schienen nur wenig Einfluss auf die getesteten exekutiven Funktionen gehabt zu haben. Somit kann man davon ausgehen, dass diese kognitiven Beeinträchtigungen als Basisdefizit im Rahmen schizophrener Psychosen angesehen werden müssen und nur bedingt durch externe Faktoren beeinflusst werden.

Ein klassisches Paradigma zur Testung der selektiven Aufmerksamkeit in Verhaltensstudien ist der „Stroop Colour Word Test“. Ein Wort (z.B. „ROT“) kann in diesem Test in einer inkongruenten Farbe (z.B. grüner Farbe) geschrieben sein. Abhängig von der Aufgabenstellung sollen die Probanden entweder das Wort lesen oder die Schriftfarbe benennen. Sie müssen ihre Aufmerksamkeit selektiv auf eine Dimension fokussieren und die im Kontext unpassende Antworttendenz ignorieren oder inhibieren (Selektive Aufmerksamkeit und Antwortinhibition). Diese Inkongruenz zwischen Wortsinn und Schriftfarbe löst *Antwortkonflikte* aus. Geprüft wird die Fähigkeit der Probanden, überlerntes (habituelles) Verhalten (das Benennen der Farbe) zugunsten von ungewohntem Verhalten (dem Lesen des Wortes) zu überwinden. Gesunde Kontrollen sind beim Benennen der Schriftfarbe langsamer, wenn der Wortsinn inkongruent ist, da sie dieses überlernte Verhalten inhibieren müssen (MacLeod, 1991). Ähnliche Funktionen werden im „MISMATCH“-Experiment unserer Studie in Inkongruenzdurchgängen getestet. Das zu inhibierende Verhalten ist hierbei aber in deutlich geringerem Ausmaß überlernt und automatisiert als in der Stroop-Aufgabe.

Die aktuelle Studienlage zu selektiver Aufmerksamkeit und Antwortinhibition bei schizophrenen Patienten ist insgesamt sehr heterogen. Ursachen dieser Heterogenität scheinen in der Methodik der einzelnen Studien zu liegen. Auch wenn in unserem Experiment, wahrscheinlich aufgrund der kleinen Stichprobengröße, keine derartigen Zusammenhänge nachgewiesen werden konnten, könnten die Charakteristika des Patientenkollektivs, wie z.B. die Erkrankungsdauer, das Alter der Patienten und die Medikation, dennoch allgemeine kognitive Funktionen beeinflussen und somit verantwortlich für die Unterschiede zwischen den einzelnen Studien sein. Weiterhin sind die Art des Matchings und die Sensitivität der Paradigmen eine wichtige Ursache dieser Heterogenität (Fioravanti et al., 2005).

Trotzdem konnten in der Mehrzahl der Studien zu selektiver Aufmerksamkeit und Antwortinhibition Beeinträchtigungen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen werden (Albus et al., 1996; Balanzá-Martinez et al., 2005; Barch et al., 2004; Boucart et al., 1999; Carter et al., 1992; Carter et al., 1997;

Frangou et al., 2006; Kim et al., 2006; Krabbendam et al., 2000; McGrath et al., 1997; Nordahl et al., 2001; Perlstein et al., 1998).

In der Studie von Albus et al. (1996) wurde die neuropsychologische Funktion von Patienten mit schizophrener Erstmanifestation und chronischer Schizophrenie mittels einer neuropsychologischen Testbatterie verglichen. Die kognitive Leistungsfähigkeit beider Patientengruppen lag weit unter den Ergebnissen der (nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand gematchten) Kontrollpopulation. Besonders deutlich waren die kognitiven Beeinträchtigungen im Stroop-Paradigma ausgeprägt. Beeinträchtigungen der selektiven Aufmerksamkeit scheinen schon bei Erstmanifestation vorhanden zu sein und sich im Verlauf der Erkrankung noch zu vergrößern. Diese Störung der selektiven Aufmerksamkeit ist, wie Carter et al. (1997) es postulieren, mit signifikant weniger Aktivierungen im anterioren cingulären Cortex assoziiert, was eine Verbindung zwischen histopathologischen und pathophysiologischen Veränderungen und Defiziten der selektiven Aufmerksamkeit schafft. Der cinguläre Cortex ist Teil des von Gruber et al. (2007) beschriebenen neuronalen Netzwerks, das bei Antwortkonflikten aktiviert ist. Somit unterstreicht die von Carter et al. (1997) beobachtete Minderaktivierung in diesem Bereich die Vermutung, dass bei Schizophrenen dieses Netzwerk möglicherweise dysfunktional ist. Boucart et al. (1999) untersuchten genauer, warum sich in vielen Studien bei schizophrenen Patienten eine deutlich erhöhte Interferenz (d.h. besonders ausgeprägte Reaktionszeitverlängerung in Inkongruenzbedingungen) in der Kartenversion, nicht dagegen in der Computerversion des Stroop-Paradigmas ergab. Der wichtigste Unterschied zwischen beiden Versionen lag in der Präsentation der Stimuli. In der Computerversion erschienen die Stimuli getrennt, nacheinander auf dem Bildschirm. Bei der Kartenversion wurden viele Karten mit verschiedenen Stimuli vor den Probanden ausgebreitet, also *gleichzeitig* präsentiert. Boucart et al. (1999) erklärten die erhöhte Interferenz der Schizophrenen gegenüber Gesunden in der Kartenversion damit, dass die Patienten die „störenden“ Informationen in der Umgebung des Zielreizes generell nicht inhibieren konnten und somit in der Kartenversion größere Schwierigkeiten hatten als in der „Single-Item-Darstellung“ am Computer. Diese Ergebnisse konnten wir nicht bestätigen, da in unserem Experiment bei schizophrenen Probanden ein deutlich erhöhter Inkongruenzeffekt auch in einer „Single-Item-Darstellung“ zu beobachten war. Leider machten Boucart et al. (1999) keine Angaben über die aktuelle Psychopathologie oder die Krankheitsgeschichte der Experimententeilnehmer zum Experimentzeitpunkt. Eine weitere mögliche Ursache dieser

unterschiedlichen Ergebnisse könnte die größere Sensitivität unseres Paradigmas für Störungen in der Verarbeitung von Antwortkonflikten sein.

5.1.2 Bipolare Patienten

Bipolare Patienten zeigten gegenüber gesunden Kontrollen einen etwa gleich stark ausgeprägten Inkongruenzeffekt (**Abbildung 13**), d.h. bei Bipolaren kam es in Inkongruenzdurchgängen zu einer ähnlichen Reaktionszeitverlängerung wie bei Kontrollen. Weiterhin stieg die Fehlerrate der bipolaren Probanden in Durchgängen mit inkongruentem Reiz nicht stärker als die der Kontrollen an (**Abbildung 15**).

Somit schien die Beeinflussung der Patienten durch einen inkongruenten Reiz (in der irrelevanten Dimension) nicht intensiver als bei Gesunden zu sein. Dies spricht gegen eine gegenüber Gesunden erhöhte Ablenkbarkeit der bipolaren Patienten. Möglicherweise gelang es ihnen auch ähnlich gut wie Gesunden, ihre Aufmerksamkeit erneut auf die relevante Dimension zu fokussieren und deshalb schnell und richtig zu antworten. Die Verarbeitung von Antwortkonflikten ist gegenüber Kontrollen offenbar nicht beeinträchtigt.

Diese Befunde sprechen gegen eine Dysfunktion des von Gruber et al. (2007) beschriebenen Netzwerks zur Verarbeitung von Antwortkonflikten.

Ähnliches galt für den Mismatcheffekt, der bei bipolaren Patienten im Vergleich zu Kontrollen sogar marginal *kleiner* war (**Abbildung 14**). Die Reaktionszeiten und Fehlerraten der Patienten stiegen in Mismatchdurchgängen relativ gesehen ähnlich stark wie die der Gesunden an (**Abbildungen 15 und 16**). Dies könnte bedeuten, dass die Bipolaren genauso wie Gesunde in der Lage waren, die weiße Farbe (d.h. den seltenen Reiz) zu ignorieren und die eigentliche Aufgabenstellung (nämlich ausschließlich auf die Form der Figur zu antworten) zu bearbeiten.

Somit ist eine Dysfunktion des zur Verarbeitung sensorischer Orientierungsreaktionen nötigen neuronalen Netzwerks (nach Gruber et al., 2007) weitestgehend ausgeschlossen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Psychopathologie und der Performanz der bipolaren Probanden im „MISMATCH“-Teilexperiment nachgewiesen werden. Die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitsfokussierung im Rahmen der Abwehr von Antwortkonflikten und der Bearbeitung sensorischer Orientierungsreaktionen bleibt daher wahrscheinlich auch in manischen bzw. depressiven Phasen der Erkrankung vollständig erhalten. Ebenso ergab sich in dieser Studie keine Beeinflussung durch Variablen des Krankheitsverlaufs, wohingegen in anderen Studien eine

Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen von bipolaren Patienten durch die Erkrankungsdauer oder die Anzahl der durchgemachten Episoden nachgewiesen werden konnte (Denicoff et al., 1999; Dhingra et al., 1991; Tham et al., 1997). Möglicherweise ergaben sich aufgrund der kleinen Probandenzahl in unserem Experiment diesbezüglich keine Zusammenhänge.

Auch bei bipolaren Patienten ist die Studienlage zu selektiver Aufmerksamkeit und Antwortinhibition sehr heterogen. Viele Studien untersuchten ausschließlich euthyme, andere nur manische Patienten. Die Definition dieser Krankheitsstadien war wiederum nicht einheitlich. So kamen je nach Studie verschiedene Euthymiekriterien zur Anwendung. Eine Punktzahl kleiner 7 auf der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) und der Young Mania Rating Scale waren bei Gruber SA et al. (2004) die Kriterien für Euthymie. Olley et al. (2005) setzten die Grenzen zur Euthymie mit Punktzahlen kleiner 12 in beiden Skalen etwas höher an. Dies machte den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Autoren schwierig und nur eingeschränkt möglich.

Trotz dieser Schwierigkeiten zeigten sich in der Mehrheit der verhaltenspsychologischen Studien zu selektiver Aufmerksamkeit und Antwortinhibition (Stroop-Paradigma) bei bipolaren Patienten Beeinträchtigungen gegenüber Gesunden (Balanzá-Martínez et al., 2005; Blumberg et al., 2003; Cavanagh et al., 2002; Clark et al., 2001; Gruber SA et al., 2004; Krabbendam et al., 2000; Olley et al., 2005; Strakowski et al., 2005; Thompson et al., 2005). Nur bei drei der genannten Studien waren die Patienten nicht euthym (Balanzá-Martínez et al., 2005; Blumberg et al., 2003; Clark et al., 2001), wobei die schon oben erwähnten Ungenauigkeiten in der Definition der Euthymie zu beachten waren. Robinson et al. (2006) versuchten in einer Metaanalyse die neuropsychologischen Defizite euthymer bipolarer Patienten nicht nur zu identifizieren, sondern auch zu quantifizieren. Die größten Beeinträchtigungen ergaben sich in Exekutivfunktionen, insbesondere in selektiver Aufmerksamkeit und Antwortinhibition, die mit dem Stroop-Paradigma getestet wurden. Im Gegensatz dazu konnten in einigen Studien keine deutlichen Beeinträchtigungen der bipolaren Probanden nachgewiesen werden (Frangou et al., 2006; Kronhaus et al., 2006; Martínez-Arán et al., 2004; van Gorp et al., 1998). Allerdings wurden in diesen nur euthyme oder remittierte Patienten untersucht.

Die Einordnung unseres Patientenkollektivs in die Kategorien „euthym – nicht euthym“ war schwierig. Am ehesten konnte man die Bipolaren unserer Studie wohl als subdepressiv klassifizieren.

Im Gegensatz zur gegenwärtigen Studienlage zu selektiver Aufmerksamkeit und Antwortinhibition konnten wir keine deutlichen Beeinträchtigungen in unserem Patientenkollektiv nachweisen. Gründe hierfür könnten in den Charakteristika der verwendeten Paradigmen liegen. Im Gegensatz zum Stroop-Paradigma, das wohl mehrere exekutive Funktionen und somit auch mehrere unterschiedliche neuronale Netzwerke beansprucht, war unser „MISMATCH“-Paradigma spezifisch für die Verarbeitung sensorischer Orientierungsreaktionen und die Abwehr von Konflikten. Diesbezüglich scheint es bei bipolaren Patienten keine Einschränkungen zu geben. Beeinträchtigungen im Stroop-Paradigma sind möglicherweise auf Dysfunktionen anderer Prozesse zurückzuführen, die zur Durchführung desselben nötig sind.

5.1.3 Vergleich der Patientengruppen

Bei schizophrenen Patienten ergab sich ein gegenüber bipolaren Patienten erhöhter Inkongruenz- sowie Mismatcheffekt (**Abbildungen 13 und 14**). Dieser Reaktionszeiteffekt ging zusätzlich mit deutlich erhöhten Fehlerraten (**Abbildungen 15 und 16**) insbesondere in Aufgaben, in denen die Aufmerksamkeit des Probanden durch einen inkongruenten oder seltenen Reiz in der irrelevanten Dimension (nämlich Farbe) abgelenkt wurde, einher.

Schizophrene zeigten verglichen mit Bipolaren eine *erhöhte Ablenkbarkeit*, d.h. sie waren vulnerabler für die Ablenkung durch saliente Reize (hier durch die Dimension Farbe). Bipolare schienen die Ablenkung durch inkongruente oder seltene Reize besser verarbeiten zu können, ließen sich also entweder weniger leicht ablenken oder konnten ihre Aufmerksamkeit schneller refokussieren. Diese Befunde sprechen dafür, dass schizophrene Patienten, anders als bipolare Patienten, Beeinträchtigungen in der Abwehr von Konflikten und in kognitiven Kontrollprozessen bei Auslösung sensorischer Orientierungsreaktionen aufweisen

Die beiden Patientengruppen unterschieden sich psychopathologisch am Tag des Experiments außer in der Positivskala der PANSS nicht signifikant (**Tabelle 9**). Somit können die oben beschriebenen Unterschiede zwischen Schizophrenen und Bipolaren nicht durch eine eventuell ausgeprägtere psychotische Symptomatik der schizophrenen Probandengruppe am Experimenttag erklärt werden. Schizophrene leiden möglicherweise im Rahmen ihrer kognitiven Basisstörungen unter deutlicher ausgeprägten Störungen der Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen. Weiterhin erhielten alle Patienten der beiden Gruppen Medikamente mit sedierender Wirkung.

Somit ist der Einfluss durch Medikamente als Grund für die schlechtere Performanz der Schizophrenen eher unwahrscheinlich.

Folglich liegen bei schizophrenen im Gegensatz zu bipolaren Patienten Dysfunktionen der von Gruber et al. (2007) beschriebenen Netzwerke vor, die in die Abwehr von Antwortkonflikten und in Prozesse kognitiver Kontrolle bei ausgelösten sensorischen Orientierungsreaktionen involviert sind.

Die Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen schizophrenen und bipolaren Patienten waren äußerst inkonsistent. Bei der Mehrzahl der Verhaltensstudien der vergangenen Jahre fanden sich jedoch Unterschiede zwischen schizophrenen und bipolaren Patienten. Schizophrene scheinen in ihrer Fähigkeit zur selektiven Aufmerksamkeit und zur Antwortinhibition deutlicher beeinträchtigt als Bipolare (Frangou et al., 2006; Hobart et al., 1999; Krabbendam et al., 2000; Mojtabai et al., 2000). Diese Ergebnisse basierten auf großen Fallzahlen von bis zu 102 Patienten. Nur eine Studie mit kleiner Stichprobe (15 Schizophrene, 15 Bipolare und 26 Kontrollen) fand keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Balanzá-Martínez et al., 2005). Grundsätzlich schienen die Defizite in der Durchführung des Experiments bei bipolaren geringer als bei schizophrenen Patienten ausgeprägt zu sein (Krabbendam et al., 2000). Auch in einer großen Erstmanifestationsstudie (Mojtabai et al., 2000) fanden sich globale und spezifische neuropsychologische Defizite bei Schizophrenen im Vergleich zu Bipolaren. Dies bedeutet, dass wohl bereits in frühen Erkrankungsstadien Unterschiede zwischen schizophrenen und affektiven Psychosen bestehen, die wichtig für den weiteren Verlauf und das Outcome sind. Somit bestätigt unser Experiment die bereits publizierten Verhaltensdaten dahingehend, dass Schizophrene in ihrer Fähigkeit zu selektiver Aufmerksamkeitsfokussierung und Antwortinhibition stärker beeinträchtigt sind als Bipolare.

Frangou et al. (2006) interpretierten die unterschiedliche Performanz der beiden Patientengruppen als erkrankungsspezifische Unterschiede im Ausmaß der Dysfunktion der zugrunde liegenden neuronalen Netzwerke. Auch wir gehen davon aus, dass bei schizophrenen Patienten das frontotemporoparietale Netzwerk (Gruber et al., 2007) zur Verarbeitung von Antwortkonflikten anders als bei bipolaren Patienten dysfunktional ist.

5.2 Mentale Aufgabenvorbereitung im Aufgabenwechselfaradigma

5.2.1 Schizophrene Patienten

Schizophrene Patienten wiesen gegenüber Kontrollen *erhöhte Switchkosten* auf (**Abbildung 17**). Die Reaktionszeitverlängerung bei Durchgängen ohne Vorbereitungszeit und mit Aufgabenwechsel war gegenüber Aufgabenwiederholungsdurchgängen größer als bei Kontrollen (**Abbildung 20**). Die Patienten hatten besonders dann Schwierigkeiten schnell zu antworten, wenn sie ohne Vorbereitungszeit auf einen Aufgabenwechsel reagieren mussten. Dies könnte durch die allgemeine Neigung schizophrener Patienten zur Perseveration zu erklären sein. Es fällt ihnen schwer ein vorher etabliertes kognitives Set zu wechseln und sich auf eine neue Aufgabe einzustellen.

Gruber et al. (2006) konnten den Switchkosten kein spezifisches neuronales Korrelat zuordnen, sodass die erhöhten Switchkosten bei schizophrenen Patienten nicht auf die Dysfunktion eines spezifischen Netzwerks zurückgeführt werden konnten.

Der „Wisconsin Card Sorting Test“ (WCST) überprüft ähnliche kognitive Funktionen wie das Telexperiment „VORBEREITUNG“ unserer Studie. Speziell die Fähigkeit zum kognitiven Set-Shifting (kognitive Flexibilität) wird in ähnlicher Weise auch durch die in unserem Experiment ermittelten Switchkosten repräsentiert. Beim WCST wird von den Probanden verlangt, dass sie so genannten Referenzkarten Testkarten zuordnen. Die Zuordnung muss nach bestimmten Regeln erfolgen, die auf Farbe, Anzahl und Form der Kartensymbole basieren. Nach jeder Zuordnung erhalten die Probanden eine Rückmeldung über die Korrektheit ihrer Zuordnung und sollen so die Zuordnungsregel erkennen. Nach mehreren korrekten Zuordnungen ändert sich die Regel, ohne dass dies den Testpersonen mitgeteilt wird. Sie müssen die neue Regel erkennen und ihre Zuordnung dementsprechend ändern. Wie schon erwähnt wird mit Hilfe dieses kognitiven Tests die Fähigkeit zum Erkennen, Beibehalten und Ändern einer kognitiven Strategie getestet. fMRT-Studien mit gesunden Probanden postulierten eine Involvierung des lateralen dorsalen präfrontalen Cortex (PFC) bei der Erkennung der Regel, während dem kognitiven Set-Shifting vor allem rechtshemisphärisch lokalisierte ventrolaterale Regionen des PFC zugrunde liegen (Monchi et al., 2001). Probleme haben speziell Patienten, die zu Perseveration neigen, die also nur eingeschränkt kognitiv flexibel sind wie z.B. schizophrene Patienten. Everett et al. (2001) interpretierten diese Perseverationstendenz als defiziente Fähigkeit zur kognitiven

Inhibition und setzten sie mit der Erkrankungssymptomatik in Zusammenhang. In einigen funktionell-bildgebenden Studien zeigte sich eine verminderte präfrontale Aktivierung bei Schizophrenen, während diese den WCST durchführten (Parellada et al., 1994; Steinberg et al., 1996).

Die Studienlage zu kognitiver Flexibilität bei schizophrenen Patienten ist heterogen. Mögliche Gründe dafür wurden oben schon diskutiert. Die Mehrzahl der Publikationen, die den WCST verwandten, fanden Beeinträchtigungen unterschiedlichen Ausmaßes bei schizophrenen Patienten (**Tabelle 5**). Nur zwei Studien (Frangou et al., 2006; Kawasaki et al., 1993) konnten keine eindeutigen Einschränkungen in der Testperformanz Schizophrener nachweisen. Möglicherweise war hier die Probandenzahl zu klein. Des Weiteren wurden nur ambulante und somit klinisch stabile Patienten untersucht, so dass möglicherweise deswegen keine Defizite gefunden wurden. Unsere Ergebnisse bestätigen aber die mehrheitlichen Befunde, dass Schizophrene deutlich in ihrer Fähigkeit zum kognitiven Set-Shifting beeinträchtigt sind.

Dieses spezielle Defizit ist nicht selektiv, sondern eher Teil generalisierter neuropsychologischer Beeinträchtigungen schizophrenen Patienten (Dieci et al., 1997). Es kann nicht einfach durch eine globale Abnahme der Intelligenz erklärt werden, da auch Schizophrene mit höherem IQ unter denselben Defiziten leiden (Pantelis et al., 1999). Bemerkenswert ist, dass auch psychisch gesunde Verwandte schizophrenen Patienten unter solchen Störungen der Exekutivfunktionen zu leiden scheinen (El Hamaoui et al., 2006). Die Durchführung experimentalpsychologischer Testparadigmen wie dem unseren bei klinisch Gesunden könnte deshalb ihre eventuelle Anfälligkeit für die Erkrankung an einer schizophrenen Psychose identifizieren und frühzeitig zu weiterer Diagnostik und Therapie führen. Damit würde sich das Outcome der Patienten erheblich verbessern. In einer Studie Schizophrener mit vorwiegender Negativsymptomatik konnte neben Defiziten der Exekutivfunktion auch eine geringere regionale cerebrale Durchblutung im linken präfrontalen Kortex unter Stimulierung mit dem WCST nachgewiesen werden. Dies ist ein Hinweis auf eine Dysfunktion der linken präfrontalen Hirnregion (Liu et al., 2002).

Schizophrene zeigten weiterhin einen ähnlichen maximalen Vorbereitungseffekt wie gesunde Kontrollen (**Abbildung 19**). Die Reaktionszeitverkürzung bei Durchgängen mit maximaler Vorbereitungszeit gegenüber Durchgängen ohne Vorbereitungszeit entspricht also in etwa der der Kontrollen. Vergleicht man nur den Reaktionszeitvorteil zwischen den beiden Extremen, sind die Patienten durchaus in der Lage die angebotene

Vorbereitungszeit zur mentalen Aufgabenvorbereitung zu nutzen und somit zumindest *schneller* zu antworten.

Auffällig hingegen war, dass die *Fehlerrate* der Patienten bis zu einer Vorbereitungszeit von 1000ms *steigt* (**Abbildung 21**). Dies könnte mit einer erhöhten Ablenkbarkeit in Verbindung gebracht werden, die oftmals bei Patienten mit schizophrenen Psychosen beobachtet wird. So gelang es ihnen auch in einigen Durchgängen unseres Experiments scheinbar nicht, ihre Aufmerksamkeit über die Dauer der Vorbereitungszeit auf die zu bearbeitende Aufgabe zu fokussieren, was zu falschen Antworten führte; in Durchgängen in denen ihre Aufmerksamkeit nicht abgelenkt wurde, antworteten sie jedoch richtig und schnell. In der Literatur wird als Ursache solch erhöhter Fehlerraten bei angebotener Vorbereitungszeit oftmals eine Störung des Gedächtnisses, insbesondere des Arbeitsgedächtnisses, der Schizophrenen diskutiert. Diese Störung führt dazu, dass sie sich nicht mehr an die Aufgabenstellung erinnern können und deshalb falsch antworten. Grundsätzlich waren die schizophrenen Patienten aber zu mentaler Aufgabenvorbereitung in der Lage. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass das von Gruber et al. (2006) beschriebene frontoparietale Netzwerk zur mentalen Aufgabenvorbereitung bei Schizophrenen normal funktioniert.

Die Fähigkeit zur Vorausplanung und mentaler Vorbereitung wird klassischerweise mit dem „Tower of London“-Paradigma untersucht. Hierbei sollen die Probanden durch das Vorausplanen von Teilschritten komplexe Probleme lösen (Problemlösestrategie). Dieses neuropsychologische Paradigma gibt es in verschiedenen Varianten, die sich aber alle ähneln (ähnliche Paradigmen sind „Stockings of Cambridge“ und „Tower of Hanoi“). Vor den Probanden befindet sich eine Platte mit drei Stäben und drei Scheiben unterschiedlicher Größe, die über die Stäbe geschoben werden können. Aufgabe ist es, die Scheiben aus einer vorgegebenen Startposition in möglichst wenigen Zügen in eine vorgegebene Zielposition zu verschieben, wobei nie eine größere auf einer kleineren Scheibe zu liegen kommen darf. Die Aufgabenstellungen variieren in ihrer Schwierigkeit und der Anzahl der Scheiben, die zu verschieben sind. Gemessen werden u.a. die benötigten Teilschritte zur Lösung der einzelnen Probleme und die Zeit, die von Stellung der Aufgabe bis zum ersten Zug vergeht.

Die Anzahl der Studien zu Planungs- und Problemlösefähigkeit bei schizophrenen Patienten ist begrenzt. Bei der Mehrzahl der Studien fanden sich diesbezüglich deutliche Einschränkungen bei Schizophrenen (Badcock et al., 2005; Bustini et al., 1999; Cavallaro et al., 2003; Chan et al., 2004; Gimenez et al., 2003; Morice et al., 1996;

Morris et al., 1995; Rushe et al., 1999; Tyson et al., 2004), was nicht zu unseren Ergebnissen im „VORBEREITUNGS“-Experiment passt. Da das „Tower of London“-Paradigma (TOL) ein sehr komplexes neuropsychologisches Verfahren ist, werden viele kognitive Funktionen gleichzeitig getestet. Deshalb ist es nicht möglich, eine Beeinträchtigung der Fähigkeit zu mentaler Vorbereitung spezifisch zu messen. Da unser „VORBEREITUNGS“-Paradigma sehr spezifisch für kognitive Dysfunktionen im Bereich der mentalen Aufgabenvorbereitung ist, könnte dies ein Grund für den fehlenden Nachweis von Defiziten in unserer schizophrenen Patientengruppe sein. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten somit darauf hinweisen, dass die im TOL-Paradigma gefundenen Defizite nicht auf eine allgemeine Störung der Fähigkeit zu mentaler Aufgabenvorbereitung zurückzuführen sind. Nur Krabbendam et al. (1999) fanden, im Gegensatz zu den anderen in ihrer Studie verwendeten exekutiven Tests, im TOL keine Unterschiede zwischen Schizophrenen und Kontrollen. Dies erklärten sie mit einer gegenüber anderen Paradigmen geringeren Sensitivität des TOL für exekutive Defizite.

Badcock et al. (2005) assoziierten die beeinträchtigte Planungsgenauigkeit der Schizophrenen mit der Fähigkeit zur Manipulation der Information im Arbeitsgedächtnis und der Effektivität der Arbeitsgedächtnisstrategien und unterstützten damit die Annahme, dass bei schizophrenen Psychosen eine globale exekutive Dysfunktion vorliegt. Schizophrenen Patienten gelang es nicht, sogar relativ leichte, mehrschrittige Lösungen zu entwickeln. Stieg der Schwierigkeitsgrad, benötigten sie mehr Schritte zum Lösen des Problems bzw. es verlängerte sich die Bedenkzeit zwischen den einzelnen Teilschritten. Dieses Defizit scheint spezifisch für schizophrene Psychosen zu sein. Besonders ausgeprägt zeigte es sich in den Aufgabenstellungen des TOL mit höherem Schwierigkeitsgrad, die komplexere Lösungen verlangten (Morice et al., 1996). Dies spricht für eine Störung der Verarbeitung komplexer Informationen bei Schizophrenen. Andere Autoren sahen einen Zusammenhang zwischen dem Defizit in der Problemlöseaktivität Schizophrener und der Umwandlung „willkürlicher Intention“ in Handlung unabhängig von verlangsamter motorischer Reaktionsfähigkeit (Morris et al., 1995).

Es fanden sich keine Anhalte dafür, dass die Performanz im Telexperiment „VORBEREITUNG“ durch die Medikation oder den Krankheitsverlauf beeinflusst wurde. Anders als von Albus et al. (1996) publiziert, schnitten Probanden mit längerer Erkrankungsdauer nicht schlechter ab als die erst kürzer Erkrankten. Dies würde

bedeuten, dass sich die Fähigkeiten zu kognitiver Flexibilität und mentaler Aufgabenvorbereitung nicht mit chronischem Verlauf der Erkrankung verschlechtern. Obwohl die Medikation der Schizophrenen in einer Studie von Tam et al. (2004) als therapeutisch wirksam eingestuft wurde, schien sie keinen signifikanten Einfluss auf die Durchführung neurokognitiver Aufgaben zu haben. Wie in unserem Experiment konnten auch in anderen Publikationen keine Zusammenhänge zwischen Experimentperformanz, Erkrankungsdauer, Behandlung und Psychopathologie festgestellt werden (El Hamaoui et al., 2006).

5.2.2 Bipolare Patienten

Die bipolaren Patienten wiesen im Vergleich zu den Kontrollen *deutlich erhöhte Switchkosten* auf (**Abbildung 17**). Zwischen bipolaren und gesunden Probanden fand sich die größte Reaktionszeitdifferenz bei Durchgängen, in denen ein Aufgabenwechsel ohne Vorbereitungszeit erfolgen musste (**Abbildung 20**). Die Patienten schienen verglichen mit Gesunden größere Schwierigkeiten mit dem Wechsel des kognitiven Sets zu haben. Sie antworteten dabei *nicht falsch*, sondern nur *langsam*. So scheint es bei Bipolaren Beeinträchtigungen in der *Schnelligkeit* der Verarbeitung eines kognitiven Strategiewechsels zu geben.

Diese psychomotorische Verlangsamung könnte im Rahmen einer depressiven Episode auftreten. Unsere untersuchten Patienten waren jedoch im Durchschnitt nicht deutlich depressiv (BDI mit durchschnittlich 16,2 und MADRS mit 12,8 Punkten). Weiterhin konnte auch kein Zusammenhang zwischen der Psychopathologie und den Reaktionszeiten nachgewiesen werden. Somit muss wohl von einer episodunenabhängigen kognitiven Beeinträchtigung ausgegangen werden, die wahrscheinlich auch in euthymen Phasen weiter bestehen bleibt.

Wie oben schon erwähnt konnte dieser Dysfunktion in der Studie von Gruber et al. (2006) kein spezifisches neuronales Netzwerk zugeordnet werden.

Auch bei Bipolaren verglichen wir die Ergebnisse unserer Studie mit den Ergebnissen verhaltenpsychologischer Studien, die den WCST (bzw. ID-ED-Shift) verwendeten. Die Anzahl der hierzu publizierten Arbeiten ist eher gering und die Ergebnisse inkonsistent. Neun der zwölf betrachteten Studien konnten aber Beeinträchtigungen der kognitiven Flexibilität bei Bipolaren gegenüber Gesunden nachweisen (Arduini et al., 2003; Balanzá-Martínez et al., 2005; Butler et al., 1992; Clark et al., 2001; Clark et al., 2002; Martínez-Arán et al., 2004; Tam et al., 1998; Tam et al., 2004; van Gorp et al., 1998),

was unseren Resultaten, insbesondere den erhöhten Switchkosten, entspricht. Clark et al. (2002) testeten 30 euthyme bipolare Patienten mit Hilfe des „ID-ED-Shift“-Paradigmas, wobei sich Beeinträchtigungen ergaben. Weiterhin kontrollierten sie die Ergebnisse für die geringgradige Ausprägung der affektiven Symptomatik. Hierbei erreichten die vorher beschriebenen Beeinträchtigungen kein Signifikanzniveau mehr. Daraus folgerten die Autoren, dass es sich bei diesem Defizit eher um einen *depressions-assoziierten (d.h. episodabhängigen) Effekt*, als um ein Charakteristikum bipolarer Psychosen allgemein handeln könnte. Die beschriebenen Defizite im Set-Shifting schienen jedoch schon bei geringgradiger affektiver Symptomatik vorhanden zu sein, was sich auch bei den bipolaren Patienten unserer Studie zeigte. Möglicherweise bleibt eine minimale affektive Restsymptomatik auch in „euthym“ charakterisierten Phasen bestehen, was das Konzept der völligen Remission bipolarer Patienten in Frage stellen könnte (Clark et al., 2002). In anderen Studien hingegen persistierten die Beeinträchtigungen im WCST (speziell in der Anzahl der Perseverationsfehler) auch nach der Einbeziehung der depressiven Symptomatik als Kovariate in die statistische Analyse (Martínez-Arán et al., 2004). Diese Ergebnisse sprechen im Gegensatz zu den von Clark et al. (2002) publizierten Resultaten dafür, dass Defizite der kognitiven Flexibilität ein Charakteristikum der bipolar-affektiven Erkrankung darstellen. Auch van Gorp und Kollegen (1998) fanden in einer Studie mit 13 Bipolaren Hinweise dafür, dass Patienten auch während euthymer Phasen unter einem selektiven neurokognitiven, episodunabhängigen Defizit leiden. Hierin drückt sich die Heterogenität im aktuellen Forschungsstand zu Exekutivfunktionen bei Bipolaren aus. Weitere, besser vergleichbare verhaltenspsychologische Studien sind nötig, um valide und konsistente Ergebnisse zu erhalten.

Nur drei Studien (Frangou et al., 2006; Gard et al., 1999; Olley et al., 2005) konnten keine schlechtere Performanz der Bipolaren gegenüber Kontrollen im WCST feststellen. Frangou et al. (2006) und Olley et al. (2005) untersuchten allerdings nur Patienten in Remission mit geringen psychopathologischen Auffälligkeiten, was die Autoren selbst als mögliche Ursache für die gute Performanz der Bipolaren diskutierten.

Mit steigender Vorbereitungszeit nahm die Reaktionszeitdifferenz zwischen Patienten und Kontrollen ab (**Abbildung 18**). Bei Bipolaren ergab sich ein gegenüber Kontrollen *erhöhter maximaler Vorbereitungseffekt* (**Abbildung 19**). Dies bedeutet aber nicht, dass die Patienten besser als die gesunden Experimentteilnehmer mental vorbereiten können. Vielmehr kompensierten sie (zumindest teilweise) die schlechte Performanz bei

Durchgängen ohne Vorbereitungsmöglichkeit durch die angebotene Vorbereitungszeit. Hierbei brachte den Patienten eine Vorbereitungszeit von 500ms den größten Reaktionszeitvorteil (**Abbildung 18**). Auch die Reaktionszeitdifferenz zwischen Aufgabenwechsel- und Aufgabenwiederholungsdurchgängen sank mit zunehmender Vorbereitungszeit (**Abbildung 20**).

Die bipolaren Patienten nutzten die angebotene Vorbereitungszeit nahezu optimal, um sich mental auf die nächste Aufgabe vorzubereiten. Dies gelang ihnen ähnlich gut wie Gesunden. Diese Befunde sprechen für eine normale Funktion des Netzwerks, das laut Gruber et al. (2006) bei mentaler Aufgabenvorbereitung aktiviert ist.

Bisher wurden nur wenige Studien zu Planung und mentaler Vorbereitung bei bipolaren Patienten durchgeführt. Auch bei dieser Gruppe psychiatrisch Kranker wurden diese Exekutivfunktionen am häufigsten mit Hilfe des TOL-Paradigmas untersucht. Fünf von sieben Studien postulierten eine eingeschränkte Fähigkeit der Patienten zu Vorausplanung und mentaler Vorbereitung (Badcock et al., 2005; Clark et al., 2001; Murphy et al., 1999; Sweeney et al., 2000; Thompson et al., 2005), was wir in unserem Experiment nicht nachvollziehen konnten. Zwei Studien konnten keine Beeinträchtigungen bei bipolaren Patienten identifizieren (Clark et al., 2002; Olley et al., 2005). Gründe für unsere zur Mehrzahl der sonstigen Studien unterschiedlichen Ergebnisse könnten im experimentellen Design liegen. Unser Paradigma testete im Vergleich zu dem traditionellen TOL-Paradigma *spezifischer auf* die Fähigkeit zu mentaler Vorbereitung, so dass unsere Ergebnisse darauf hinweisen könnten, dass die Defizite der Patienten im TOL-Paradigma nicht speziell auf Beeinträchtigungen in der Fähigkeit zu mentaler Vorbereitung zurückzuführen sind, sondern auf andere zur Lösung von TOL-Aufgaben erforderliche kognitive Prozesse. Weiterhin ist auffällig, dass in drei der fünf Studien, die Dysfunktionen nachweisen konnten, ausschließlich *manische* Patienten getestet wurden (Badcock et al., 2005; Clark et al., 2001; Murphy et al., 1999). Unsere Patienten hingegen wurden nicht in einer manischen Krankheitsphase getestet (unsere Patienten erreichten durchschnittlich 3 Punkte auf der YMRS, dagegen erreichten die Patienten aus der Studie von Clark et al. (2001) mehr als 20 Punkte), was die Vergleichsmöglichkeiten zwischen diesen Studien und unserer Studie stark limitiert und ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse sein könnte.

Im Telexperiment „VORBEREITUNG“ fanden sich, im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Publikationen (van Gorp et al., 1998; Thompson et al., 2005), keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Reaktionszeiten, Fehlerraten und der

Psychopathologie. Auch der Krankheitsverlauf und die Medikation beeinflussten die Patienten in der Durchführung unseres Experiments wohl nicht. Speziell die Erkrankungsdauer hatte in einer Studie (van Gorp et al., 1998) negative Einflüsse auf die Gedächtnis- und Exekutivfunktion der bipolaren Patienten. Ein möglicher Grund für den fehlenden Zusammenhang in unserer Studie könnte in der kürzeren Erkrankungsdauer unserer Patienten liegen, die durchschnittlich mit etwa 15 Jahren deutlich kürzer erkrankt waren als die Patienten aus der Studie von van Gorp (1998) mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 22 Jahren.

5.2.3 Vergleich der Patientengruppen

Sowohl schizophrene als auch bipolare Patienten wiesen ähnlich hohe Switchkosten auf (**Abbildung 17**). So hatten beide Patientengruppen mit dem Wechsel des kognitiven Sets ohne Möglichkeit zur mentalen Vorbereitung scheinbar vergleichbar große Schwierigkeiten. Die Reaktionsdifferenz zwischen Aufgabenwechsel- und Aufgabenwiederholungsdurchgängen verringerte sich bei bipolaren Patienten mit zunehmender Vorbereitungszeit deutlicher als bei der schizophrenen Probandengruppe (**Abbildung 20**). Somit nutzten die bipolaren die Vorbereitungszeit effektiver als die schizophrenen Patienten, um sich auf einen Wechsel der kognitiven Strategie vorzubereiten. Schizophrene dagegen profitierten deutlich weniger von der Vorbereitungszeit. Diese Befunde sprechen dafür, dass Patienten mit schizophrenen Psychosen im Vergleich zu Patienten mit bipolarer Störung unter *deutlicheren Beeinträchtigungen der kognitiven Flexibilität* leiden. Bipolare scheinen dieses Defizit im Gegensatz zu Schizophrenen durch eine längere Vorbereitungszeit teilweise kompensieren zu können.

Es gibt nur wenige Studien, die die Performanz von Schizophrenen und Bipolaren im WCST direkt vergleichen. Sieben der neun oben aufgeführten Studien konnten Unterschiede, wenn auch zum Teil nur marginaler Art, in der Experimentperformanz der beiden Patientengruppen nachweisen (Arduini et al., 2003; Gard et al., 1999; Hobart et al., 1999; Martínez-Arán et al., 2002; Metz et al., 1994; Tam et al., 1998; Tam et al., 2004). Zwei Studien konnten, wie wir, keine diagnosespezifischen Unterschiede in kognitiver Flexibilität bzw. Fähigkeit zum kognitiven Set-Shifting finden (Balanzá-Martínez et al., 2005; Frangou et al., 2006). Hauptgründe für diese Heterogenität sind wohl in der Auswahl des Patientenkollektivs, d.h. ambulante vs. stationäre Patienten,

akut kranke vs. remittierte Patienten, Patienten ohne vs. mit Medikation usw. und in der Art des Matchings zu suchen.

Besonders auffällig war die bei Schizophrenen gegenüber Bipolaren erhöhte Zahl an Perseverationsfehlern und erniedrigte Anzahl erreichter Kategorien im WCST. Martínez-Arán und Kollegen (2002) schlossen deshalb auf eine schwerwiegendere Beeinträchtigung der kognitiven Flexibilität und höhere Neigung zu Perseveration bei Schizophrenen im Vergleich zu Bipolaren. Allerdings verglichen sie eine spezielle Subgruppe Schizophrener (nämlich ausschließlich schizophrene Patienten mit Residuum und vorherrschender Negativsymptomatik mit durchschnittlich 22,5 Punkten in der Negativskala der PANSS) mit euthymen, nicht-hospitalisierten bipolaren Probanden. Beide Patientengruppen unterschieden sich darüber hinaus signifikant in Alter, Erkrankungsbeginn und Bildungsstand. Diese Aspekte könnten zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben und Gründe für die Diskrepanz zu unseren Resultaten sein. Ähnliches zeigte sich in der Studie von Tam et al. (2004). Hier ergaben sich zwischen Schizophrenen mit vorwiegender Positivsymptomatik und Bipolaren keine Unterschiede im WCST, wohingegen schizophrene Patienten mit Negativsymptomatik schlechter als die bipolare Vergleichsgruppe abschnitten. Somit scheint die Ausprägung der Positiv- bzw. Negativsymptomatik großen Einfluss auf die kognitive Flexibilität der Patienten zu haben. Möglicherweise können experimentalpsychologische Paradigmen, wie das unsere, in Zukunft bei der Differentialdiagnose Schizophrenie mit Negativsymptomatik und bipolare Psychose helfen.

Bipolare wiesen im Vergleich zu Schizophrenen einen *erhöhten maximalen Vorbereitungseffekt* auf (**Abbildung 19**). Beide Patientengruppen zeigten bei Durchgängen ohne Vorbereitungszeit ähnlich hohe Reaktionszeiten. Mit steigender Vorbereitungszeit sanken jedoch die Reaktionszeiten der bipolaren Patienten deutlicher als die der schizophrenen. Den Bipolaren gelang es also besser als den Schizophrenen, ihre langsame Reaktionszeit bei Durchgängen ohne Vorbereitungsmöglichkeit durch mentale Aufgabenvorbereitung teilweise zu kompensieren. Beide Patientengruppen waren also zu mentaler Aufgabenvorbereitung fähig, wobei die bipolare Gruppe im Vergleich zu Schizophrenen noch stärker von dieser Möglichkeit profitierte.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass die neuronalen Netzwerke (Gruber et al., 2006), die bei mentaler Aufgabenvorbereitung aktiviert sind, bei Schizophrenen und Bipolaren normal funktionieren.

Vergleichende Studien zwischen Schizophrenen und Bipolaren zum TOL-Paradigma sind praktisch nicht publiziert. Lediglich eine Studie, in der eine relativ kleine Gruppe manischer Patienten mit einer Gruppe schizophrener Patienten verglichen wurde, lieferte vergleichende Verhaltensdaten zur Performanz der Patienten im TOL (Badcock et al., 2005). Die Unterschiede in der Experimentperformanz zwischen Schizophrenen und Bipolaren erreichten zwar keine statistische Signifikanz, waren aber dennoch deutlich. Die Ergebnisse der bipolaren Probandengruppe im TOL waren durchweg besser als die der schizophrenen Probanden. Diese Ergebnisse konnte unser Experiment wohl aufgrund der höheren Spezifität unseres Paradigmas (wie bereits in 5.2.2 diskutiert) nicht bestätigen. Natürlich konnten aus dieser geringen Anzahl der Daten keine wirklichen Rückschlüsse auf die Planungsfähigkeit psychiatrischer Patienten gezogen werden. Hier sind weitere verhaltenspsychologische Studien notwendig.

5.3 Konklusion

Sowohl schizophrene als auch bipolare Patienten leiden unter kognitiven Defiziten im Bereich der von uns getesteten Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen. Dabei waren die Schizophrenen in vielen Bereichen deutlicher beeinträchtigt als die Bipolaren (Krabbendam et al., 1999).

Schizophrene Patienten schienen für Ablenkung durch Störreize wesentlich anfälliger zu sein als bipolare Patienten, was sich im erhöhten Inkongruenz- und Mismatcheffekt der Schizophrenen zeigte. Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass die neuronalen Netzwerke, die der Verarbeitung solcher Antwortkonflikte und sensorischen Orientierungsreaktionen (Gruber et al., 2007) zugrunde liegen, bei Schizophrenen zumindest teilweise dysfunktional sind. Bei Bipolaren scheinen sie nicht beeinträchtigt zu sein und normal zu funktionieren.

Beide Patientengruppen zeigten in unserem Experiment nur eine eingeschränkte Fähigkeit zu kognitiver Flexibilität. Bipolare kompensierten diese kognitive Beeinträchtigung bei angebotener Vorbereitungszeit auf einen Aufgabenwechsel deutlich besser als die Schizophrenen. Auch im Bereich der mentalen Aufgabenvorbereitung war die schizophrene Probandengruppe im Vergleich zur manisch-depressiven Gruppe beeinträchtigt. Während letztere die Vorbereitungszeit ähnlich gut nutzen konnte wie Gesunde, gelang dies den Schizophrenen nicht in gleichem Maße. Trotzdem schienen bei beiden Patientengruppen die Fähigkeiten zu mentaler Aufgabenvorbereitung nicht beeinträchtigt, so dass von einer korrekten Funktion des diesen Prozessen zugrunde liegenden frontoparietalen Netzwerks (Gruber et al., 2006) ausgegangen werden kann.

6. Literaturverzeichnis

- 1 **Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S (1996):** Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia: perseveration in clinical subtypes. *Psychiatry Research* 64:27-33
- 2 **Albus M, Hubmann W, Ehrenberg C, Forcht U, Mohr F, Sobizack N, Wahlheim C, Hecht S (1996):** Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246:249-255
- 3 **Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J (1998):** Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 55(7):663–664
- 4 **Arduini L, Kalyvoka A, Stratta P, Rinaldi O, Daneluzzo E, Rossi A (2003):** Insight and neuropsychological function in patients with schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *Can J Psychiatry* 48:338-341
- 5 **Axelrod BN, Goldman RS, Tompkins LM, Jiron CC (1994):** Poor differential performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia, mood disorder and traumatic brain injury. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology* 7:20-24
- 6 **Badcock JC, Michie PT, Rock D (2005):** Spatial working memory and planning ability: contrasts between schizophrenia and bipolar I disorder. *Cortex* 41:753-763
- 7 **Baddeley A (1986):** Working memory. Oxford: Clarendon Press
- 8 **Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínéz-Arán A, Torrent C, Salazar-Fraile J, Leal-Cercós C, Vieta E, Gómez-Beneyto M (2005):** Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: A 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 74:113-119
- 9 **Barch DM, Carter CS, Cohen JD (2004):** Factors influencing Stroop performance in schizophrenia. *Neuropsychology* 18(3):477-484
- 10 **Battaglia M, Abbruzzese M, Ferri S, Scarone S, Bellodi L, Smeraldi E (1994):** An assessment of the Wisconsin-Card-Sorting-Test as an indicator of liability to schizophrenia. *Schizophrenia Research*

- 11 **Beck** AT, Steer RA: Beck Depression Inventory - Manual. San Antonio (1987): The Psychological Corporation
- 12 **Bertelsen** A, Harvald B, Hauge M (1977): A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry* 130:330-351
- 13 **Berti** S, Schröger E (2001): A comparison of auditory and visual distractor effects: behavioural and event-related indices. *Cognitive brain research* 10:265-273
- 14 **Blumberg** HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, Charney DS, Gore JC, Krystal JH, Peterson BS (2003): A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:601-609
- 15 **Boucart** M, Mobarek N, Cuervo C, Danion JM (1999): What is the nature of increased Stroop interference in schizophrenia? *Acta Psychologica* 101:3-25
- 16 **Brown** AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, Babulas VP, Susser ES (2004): Serologic-evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of general psychiatry*
- 17 **Bustini** M, Stratta P, Daneluzzo E, Pollice R, Prosperini P, Rossi A (1999): Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia: problem-solving capacity and clinical correlates. *Journal of Psychiatric Research* 33:285-290
- 18 **Butler** RW, Jenkins MA, Sprock J, Braff DL (1992): Wisconsin Card Sorting Test deficits in chronic paranoid schizophrenia. *Schizophrenia Research* 7:169-176
- 19 **Cannon** TD, Rosso IM, Hollister JM, Bearden CE, Sanchez LE, Hadley T (2000): A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*
- 20 **Cardno** AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, Murray RM (1999): Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 56:162-168
- 21 **Carlsson** M, Carlsson A (1990): Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 13(7):272-276

- 22 **Carter** CS, Robertson LC, Nordahl TE (1992): Abnormal processing of irrelevant information in chronic schizophrenia: Selective enhancement of Stroop facilitation. *Psychiatry Research* 41:137-146
- 23 **Carter** CS, Mintun M, Nichols T, Cohen JD (1997): Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [¹⁵O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry* 154:1670-1675
- 24 **Cassens** G, Wolfe L, Zola M. (1990): The neuropsychology of depressions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2(2):202–213
- 25 **Cavallaro** R, Cavedini P, Mistretta P, Bassi T, Angelone SM, Ubbiali A, Bellodi L (2003): Basal-corticofrontal circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a controlled, double dissociation study. *Biological Psychiatry* 54(4):437-443
- 26 **Cavanagh** JTO, van Beck M, Muir W, Blackwood DHR (2002): Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *British journal of psychiatry* 180:320-326
- 27 **Chan** RCK, Chen EYH, Cheung EFC, Chen RYL, Cheung HK (2004): Problem-solving ability in chronic schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254:236-241
- 28 **Clark** L, Iversen SD, Goodwin GM (2001): A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry* 158:1605-1611
- 29 **Clark** L, Iversen SD, Goodwin GM (2002): Sustained attention deficit in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry* 180:313-319
- 30 **Davis** KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991): Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148(11):1474-1486
- 31 **Denicoff** KD, Ah SO, Mirsky AF (1991): Relationship between prior course of illness and neuropsychological functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 56(1):67–73 x
- 32 **Dhingra** U, Rabins PV (1991): Mania in the elderly: A 5–7 year follow-up. *J Am Geriatrics Soc* 39(6):581–583

- 33 **Dieci M, Vita A, Silenzi C, Caputo A, Comazzi M, Ferrari L, Ghiringhelli L, Mezzetti M, Tenconi F, Invernizzi G (1997):** Non-selective impairment of Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 25:33-42
- 34 **Ebert D, Loew T (2003):** Psychiatrie systematisch, 5. Auflage. UNI-MED Verlag
- 35 **El Hamaoui Y, Elyazaji M, Yaalaoui S, Rachidi L, Saoud M, d'Amato T, Moussaoui D, Dalery J, Battas O (2006):** Wisconsin Card Sorting task in patients with schizophrenia and their siblings. *Canadian Journal of Psychiatry* 51:48-54
- 36 **Everett J, Lavoie K, Gagnon J-F, Gosselin N (2001):** Performance of patients with schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *J Psychiatry Neurosci* 26(2):123-130
- 37 **Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L (2005):** A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review* 15:73-95
- 38 **Frangou S, Dakhil N, Landau S, Kumari V (2006):** Fronto-temporal function may distinguish bipolar disorder from schizophrenia. *Bipolar Disord* 8:47-55
- 39 **Franke P, Maier W, Hain C, Klingler T (1992):** Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophrenia Research* 6:243-249
- 40 **Friedman L, Findling RL, Kenny JT (1999):** An MRI study of adolescent patients with either schizophrenia or bipolar disorder as compared to healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 46(1): 78–88
- 41 **Gale HJ & Holzman PS (2000):** A new look at reaction time in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 46:149-165
- 42 **Gard D, Harrell EH, Poreh A (1999):** Cognitive deficits in schizophrenia on the WAIS-R NI sentence arrangement subtest. *J Clin Psychol* 55:1085-1094
- 43 **Gimenez M, Junque C, Perez M, Vendrell P, Baeza I, Salamero M, Mercader JM, Bernardo M (2003):** Basal ganglia N-acetylaspartate correlates with the performance in the procedural task `Tower of Hanoi` of neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neuroscience Letters* 347(2):97-100
- 44 **Goschke T (2002):** Volition und kognitive Kontrolle. *Aus Müsseler J, Prinz W: Allgemeine Psychologie, 1.Auflage. Spektrum Akademischer Verlag*

- 45 **Green** MF, Satz P, Ganzell S, Vaclav JF (1992): Wisconsin Card Sorting Test-Performance in schizophrenia- remediation of a stubborn deficit. *Am J Psych*
- 46 **Gruber** O, Arendt T, von Cramon DY (2005): Neurobiologische Grundlagen. *Aus Förstl H: Frontalhirn, 2.Auflage. Springer Medizin Verlag*
- 47 **Gruber** O, Gruber E, Falkai P (2005): Neuronale Korrelate gestörter Arbeitsgedächtnisfunktionen bei schizophrenen Patienten. *Der Radiologe* 45:153-160
- 48 **Gruber** O, Karch S, Schlueter EK, Falkai P, Goschke T (2006): Neural mechanisms of advance preparation in task switching. *NeuroImage* 31(2):887-895
- 49 **Gruber** O, Melcher T, Schlueter EK, Karch S, Falkai P, Goschke T (2007): Brain mechanisms involved in background monitoring of the environment for potentially significant sensory events. *Neuroscience Letters*, submitted
- 50 **Gruber** SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA (2004): Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. *Journal of affective disorders* 82:191-201
- 51 **Hartman** M, Steketee MC, Silva S, Lanning K, Andersson C (2003): Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: the role of working memory. *Schizophrenia Research* 63:201-217
- 52 **Heaton** RK (1981): Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa, Psychological Assessment Resources
- 53 **Hobart** MP, Goldberg R, Bartko JJ, Golh JM (1999): Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia, II: convergent/discriminant validity and diagnostic group comparisons. *Am J Psychiatry* 156:1951-1957
- 54 **Ilonen** T, Taiminen T, Lauerma H, Karlsson H, Helenius HYM, Tuimala P, Leinonen KM, Wallenius E, Salokangas RKR (2000): Impaired Wisconsin Card Sorting Test performance in first-episode schizophrenia: resource or motivation deficit? *Comprehensive Psychiatry* 41:385-391
- 55 **Ingvar** DH, Franzen G (1974): Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 50:425-462
- 56 **Javitt** DC, Zukin SR (1991): Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *AM J Psychiatry* 148(10):1301-1308

- 57 Johnstone EC, Owens DG, Crow TJ, Frith CD, Alexandropolis K, Bydder G, Colter N (1989):** Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:736–741
- 58 Kawasaki Y, Maeda Y, Suzuki M, Urata K, Higashima M, Kiba K, Yamaguchi N, Matsuda H, Hisada K (1993):** Spect analysis of regional cerebral blood-flow changes in patients with schizophrenia during the Wisconsin Card Sorting Test. *Schizophrenia Research* 10:109-116
- 59 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987):** The Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261-276
- 60 Kendler KS, Pedersen N, Johnson L, Neale MC, Mathe AA (1993):** A pilot Swedish twin study of affective illness, including hospital- and population-ascertained subsamples. *Arch Gen Psychiatry* 50:699-700
- 61 Kim MS, Kang SS, Shin KS, Yoo SY, Kim YY, Kwon JS (2006):** Neuropsychological correlates of error negativity and positivity in schizophrenia patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 60:303-311
- 62 Krabbendam L, de Vugt ME, Derix MMA, Jolles J (1999):** The behavioural assessment of dysexecutive syndrome as a tool to assess executive functions in schizophrenia. *The Clinical Neuropsychologist* 13(3):370-375
- 63 Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EFPM, Hofman PAM, Derix MMA, Nolen WA, Jolles J (2000):** Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 101:274-280
- 64 Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM, Frangou S, Brammer MJ, Williams SCR, Andrew CM, Phillips ML (2006):** Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disorders* 8:28-39
- 65 Liebermann JA, Kane JM, Alvir JAJ (1987):** Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology* 91:415-433
- 66 Liebermann JA, Chakos M, Wu HW, Alvir JAJ, Hoffmann E, Robinson D, Bilder R (2001):** Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biological psychiatry*

- 67** **Liu ZN, Tam WCC, Xie YN, Zhao JP (2002):** The relationship between regional cerebral blood flow and the Wisconsin Card Sorting Test in negative schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 56:3-7
- 68** **MacLeod CM (1991):** Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin* 109:163-203
- 69** **Martínez-Arán A, Penadés R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamelo M, Gastó C (2002):** Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 71:39-46
- 70** **Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugué E, Daban C, Salamero M (2004):** Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders* 6:224-232
- 71** **McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A (1997):** Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophrenia Res* 26(2-3):127-37
- 72** **Metz JT, Johnson MD, Pliskin NH, Luchins DJ (1994):** Maintenance of training effects on the Wisconsin Card Sorting Test by patients with schizophrenia or affective disorders. *Am J Psych* 151:120-122
- 73** **Möller H-J, Laux G, Deister A (2005):** *Psychiatrie und Psychotherapie*, 3. überarbeitete Auflage. Thieme Verlag
- 74** **Mojtabai R, Bromet EJ, Harvey PD, Carlson GA, Craig TJ, Fennig S (2000):** Neuropsychological differences between first-admission schizophrenia and psychotic affective disorders. *Am J Psychiatry* 157:1453-1460
- 75** **Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A (2001):** Wisconsin Card Sorting Revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 21:7733-7741
- 76** **Montgomery SA, Asberg M (1979):** A new depression scale designed to be sensitive to change. *Brit J Psychiat* 134:382-389
- 77** **Morice R, Delahunty A (1996):** Frontal executive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 22(1):125-137

- 78** **Morris** RG, Rushe T, Woodruffe PWR, Murray RM (1995): Problem-solving in schizophrenia- a specific deficit in planning ability. *Schizophrenia Research* 14(3):235-246
- 79** **Murphy** FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES (1999): Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychological Medicine* 29:1307-1321
- 80** **National Institute of Mental Health** (1976): 028 CGI. Clinical Global Impressions. In: Guy, W. (Ed.), ECDEU Assessment for psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, Maryland. 217-222
- 81** **Nordahl** TE, Carter CS, Salo RE, Kraft L, Baldo J, Salamat S, Robertson L, Kusubov N (2001): Anterior cingulate metabolism correlates with Stroop errors in paranoid schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 25: 139-148
- 82** **Olley** AL, Malhi GS, Bachelor J, Cahill CM, Mitchell PB, Berk M (2005): Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar disorders* 7:43-52
- 83** **Olney** JW, Farber NB (1995): Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52:998-1007
- 84** **Pantelis** C, Barber FZ, Barnes TRE, Nelson HE, Owen AM, Robbins TW (1999): Comparison of set-shifting ability in patients with chronic schizophrenia and frontal lobe damage. *Schizophrenia research* 37:251-270
- 85** **Parellada** E, Catafau AM, Bernardo M, Lomena F, Gonzalez-Monclus E, Setoain J (1994): Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive schizophrenic patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiatry Res* 55:131-139
- 86** **Perlstein** WM, Carter CS, Barch DM, Baird JW (1998): The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: A critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. *Neuropsychology* 12:414-425
- 87** **Riley** EM, McGovern D, Mockler D, Doku VC, O'Cealleigh S, Tennakoon L, Santamaria M, Soni W, Morris RG, Sharma T (2000): Neuropsychological functioning in first-episode psychosis-evidence of specific deficits. *Schizophr Res* 43:47-55

- 88 Robinson LJ**, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB (2006): A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 93:105-115
- 89 Rojas LG**, Santos PM, Sanchez-Pedreno F (2005): Performance in WCST in patients with schizophrenia: influence of clinical variables in manual laterality. *Actas Espanolas de Psiquiatria* 33:173-179
- 90 Royall DR**, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, LaFrance WC, Coffey CE (2002): Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14:4
- 91 Rushe TM**, Morris RG, Miotto EC, Feigenbaum JD, Woodruff PWR, Murray RM (1999): Problem-solving and spatial working memory in patients with schizophrenia and with focal frontal and temporal lobe lesions. *Schizophrenia Research* 37(1):21-33
- 92 Seeman P**, Lee T, Chau-Wong M, Wong K (1976): Antipsychotic drugs doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 261:717-719
- 93 Shallice T** (1982): Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc Lond Biol* 298:199-209
- 94 Sharma T**, Antonova E (2003): Cognition in schizophrenia: deficits, functional consequences and future treatments. *Psychiatr Clin North Am* 26(1):25-40
- 95 Smith E**, Jonides J (1999): Storage and executive Processes in the frontal lobes. *Science* 283:1657-1661
- 96 Smoller J**, Finn C (2003): Family, twin and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics* 123C:48-58
- 97 Strakowski SM**, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello MP, Eliassen JC (2005): Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am J Psychiatry* 162:1697-1705
- 98 Steinberg JL**, Devous MD, Sr, Paulman RG (1996): Wisconsin Card Sorting activated regional cerebral blood flow in first break and chronic schizophrenic patients and normal controls. *Schizophr Res* 19:177-187
- 99 Stroop JR** (1935): Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18:643-661

- 100 **Sweeney** JA, Kmiec JA, Kupfer DJ (2000): Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive test battery. *Biological Psychiatry* 48:674-685
- 101 **Tam** WCC, Sewell KW, Deng HC (1998): Information processing in schizophrenia and bipolar disorder: a discriminant analysis. *The Journal of Nervous & Mental Disease* 186(10):597-603
- 102 **Tam** WCC, Zhening L (2004): Comparison of neurocognition between drug-free patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 192:464-470
- 103 **Tham** A, Engelbrektson K, Mathe AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A (1997): Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry* 58(1):26–29
- 104 **Thompson** JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH (2005): Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry* 186:32-40
- 105 **Trepel** M (1999): *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, 2. überarbeitete Auflage. Urban und Fischer Verlag
- 106 **Tsai** G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, Coyle JT (1995): Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 52(1):829-836
- 107 **Tyson** PJ, Laws KR, Roberts KH, Mortimer AM (2004): Stability of set-shifting and planning abilities in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 129(3):229-239
- 108 **van Gorp** WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W (1998): Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 55:41-46
- 109 **Vogele** K, Tepest R, Pfeiffer U, Schneider-Axmann T, Maier W, Honer WG, Falkai P (2001): Right frontal hypergyria differentiation in affected and unaffected siblings from families multiply affected with schizophrenia: a morphometric MRI study
- 110 **Young** RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978): A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429-435

7. Publikationen

Gruber O, Burkhardt S, Gruber E, Falkai P (2006): Störungen von Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen: Ein experimentell-neuropsychologischer Vergleich zwischen schizophrenen und bipolaren Patienten. *Nervenarzt* 77 (Suppl. 3): 138

Burkhardt S, Gruber E, Falkai P, Gruber O (2005): Ein neuropsychologisches Experiment zur Untersuchung von Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen bei schizoaffektiven Patienten. *Nervenarzt* 76 (Suppl. 1): 16

8. Dank

Die vorliegende Dissertation wäre ohne die breite Unterstützung und Hilfe vieler lieber Menschen nicht zustande gekommen.

An erster Stelle sei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Oliver Gruber ganz herzlich für die zuverlässige, nette und geduldige Betreuung meines Dissertationsthemas gedankt.

Ferner bedanke ich mich auch bei den weiteren Mitarbeitern unseres Forschungsbereichs Frau Dr. med. Eva Gruber, Herrn Tobias Melcher, Frau Esther Schlüter und Frau Ilona Henseler für die Hilfe, Unterstützung und die vielen guten Ratschläge, die oftmals genau zur richtigen Zeit kamen.

Ganz herzlich gebührt natürlich mein Dank meinen lieben Mitdoktoranden Frau Eva-Maria Becker, Frau Christina Babilon und Herrn Florian Wild, (nicht nur) für die vielen gemeinsamen Stunden, in denen wir an unseren Dissertationen gearbeitet und über scheinbar unlösbaren Problemen „gebrütet“ haben. Es war eine schöne Zeit mit Euch!

Besonders danke ich meinen Eltern, Herrn Peter Burkhardt und Frau Jutta Burkhardt, die eine universitäre Laufbahn für mich erst möglich machten und mich mit viel Zuneigung und Geduld durch alle Höhen und Tiefen begleitet und immer wieder zum Weitermachen ermutigt haben.

Ein ganz spezieller Dank geht an meinen Freund, Herrn Tim Falck, der mich in dieser Zeit oft „ertragen“ musste und mir dennoch stets mit viel Liebe das Gefühl gab, dass ich es schaffen werde.

Zum Schluss sei all jenen gedankt, die mein Leben erst zu dem machen, was es ist und somit ebenfalls zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

9. Lebenslauf

Stefanie Burkhardt, geboren. am 26.09.1981 in Neunkirchen/ Saar

Schulausbildung

08/1988 – 06/1992	Grundschule am Kälberberg, Oberbexbach
08/1992 – 06/2001	Christian von Mannlich Gymnasium Homburg/ Saar Abitur 2001

Studium

Seit 10/2001	Medizinstudium, Universität des Saarlandes, Standort Homburg/ Saar
09/2003	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
08/2006 – 07/2007	Praktisches Jahr des Studiums, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/ Saar

Dissertation

Seit 06/2004	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Forschungsbereich Kognitive Neurowissenschaften; Thema: „Funktionelle Integrität neuronaler Netzwerke mit Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen: Ein Vergleich zwischen schizophrenen und bipolaren Patienten“
11/2005 und 11/2006	Präsentation der Studienergebnisse beim DGPPN-Kongress (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) in Berlin