

Aus der Arbeitsgruppe: Klinische Neuropsychologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie-
Direktor: Prof. Dr. med. D. Naber

**Dosisabhängigkeit subjektiver kognitiver Dysfunktionen unter
atypischen versus konventionellen Neuroleptika**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Alexandra Michaela Lausen
aus Hamburg

Hamburg, 2004

Angenommen von dem Fachreich Medizin

der Universität Hamburg am:

28. Sept. 2004

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r:

PD Dr. Ch. Haasen

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prof. Dr. D. Naber

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

Prof. Dr. Th. Eschenhagen

1 Einleitung	1
2 Dimensionale und typologische Klassifikation der Schizophrenie	4
2.1 Historischer Überblick	4
2.1.1 Allgemeiner Überblick	4
2.1.2 Kraepelin (Dementia praecox)	5
2.1.3 Bleuler (Die Gruppe der Schizophrenien)	8
2.1.4 Jaspers	10
2.1.5 Schneider (Symptome ersten und zweiten Ranges)	12
2.1.6 Crow, Andreasen (Positiv- und Negativsymptomatikkonzept)	14
2.1.7 Liddle (Dimensionaler Ansatz/ Drei-Faktoren-Modell)	17
2.2 Definition und Diagnose nach ICD-10 und nach DSM-IV	19
2.3 Häufigkeit und Erkrankungsalter	26
2.4 Verlauf und Prognose	30
2.5 Ätiologie	33
2.6 Biochemische Faktoren	37
2.7 Volkswirtschaftliche Kosten	39
3 Medikamente	44
3.1 Wirkungsweise typischer Neuroleptika	44
3.2 Atypische Neuroleptika	46
3.2.1 Clozapin (Leponex®)	47
3.2.2 Risperidon (Risperdal®)	50
3.2.3 Olanzapin (Zyprexa®)	52
4 Objektive neuropsychologische Funktionen unter Atypika	55
4.1 Clozapin	55
4.2 Risperidon	68
4.3 Olanzapin	75
4.4 Zotepin	76
5 Subjektive kognitive Befindlichkeit	77
6 Methodik	85
6.1 Stichprobe	85
6.2 Psychopathologische Untersuchungsverfahren	87
6.2.1 Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS):	87

6.2.2 Subjektives Wohlbefinden unter Neuroleptika (SWN):.....	89
7 Ergebnisse.....	89
8 Diskussion	94
9 Bibliographie	106

Tabelle 1: Schneiders Symptome des 1. und 2. Ranges	13
Tabelle 2: Die Gliederung der Schizophrenie und verwandter Störungsmuster in den internationalen Klassifikationssystemen, Häfner, 2000; siehe: Watzel & Cohen 1998	25
Tabelle 3: Der Langzeitverlauf der Schizophrenie (Häfner, 2000)	32
Tabelle 4: Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Verwandten Schizophrener, siehe Hinterhuber H. et al., 1998	33
Tabelle 5: Die fünf Subskalen der SWN (Naber, 1995)	79
Tabelle 6: Soziodemographische Daten der teilnehmenden Patienten.....	86
Tabelle 7: Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1989).....	88
Tabelle 8: Korrelation zwischen neuroleptischer Dosishöhe.....	90
Tabelle 9: Partialkorrelationen (Bereinigung der PANSS –Werte).....	91
Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der PANSS /SWN-Werte bei Entlassung.....	93

Abbildung 1: Verteilung des Krankheitsausbruchs (definiert als erstes Zeichen)	28
Abbildung 2: Direkte und indirekte Jahreskosten pro Patient (Kissling, 1999)	41
Abbildung 3: Korrelationen zwischen neuroleptischer Dosishöhe mit subjektivem Denkvermögen, in Klammern sind die Partialkorrelationen (Bereinigung der PANSS - Werte) abgebildet	92

Arbeitshypothese und Fragestellung

Bei der Beurteilung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit eines Individuums gelten derzeit objektive neuropsychologische Tests als Goldstandard. Von hochrangiger Bedeutung ist jedoch auch die Exploration von subjektiven kognitiven Defiziten, die Gründe hierfür werden in der folgenden Arbeit intensiv beleuchtet.

In der Studie sollte an einer typisch medizierten schizophrenen Kohorte sowie bei Patienten, welche monotherapeutisch mit Clozapin, Olanzapin und Risperidon eingestellt waren, erhoben werden, inwieweit klassische und atypische Neuroleptika bei Dosissteigerung zu gleichförmigen Defiziten der subjektiven Denkfähigkeit führen.

Erwartet wurde, dass es zu einer Zunahme der kognitiven und perzeptuellen Störungen unter steigender klassischer neuroleptischer Dosisierung und begleitendem neuroleptisch-induziertem Parkinsonoid kommen würde.

Höhere Atypikadosen sollten hingegen zu keiner Minderung der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit führen. Zu erhoffen wäre vielmehr ein Zugewinn an Leistungsfähigkeit in den zu messenden Bereichen.

1 Einleitung

Die Schizophrenie ist eine Krankheit, der auch heute noch mit vielen Vorurteilen begegnet wird. Diese Befangenheit hat ihren Ursprung teilweise in der traditionellen, historischen, oft religiös gefärbten Stigmatisierungen psychisch Kranker. Epochale Weltanschauungen führten wiederholt zu einem unangemessenen Umgang mit psychisch erkrankten Menschen. „Das Rätsel „Schizophrenie“ unterliegt als Folge von Wissensdefiziten zahlreichen Fehldeutungen und Missbrauch.“ (Häfner, 2000).

Erste Erwähnung fanden psychotische Symptome bereits in den indischen „Ayurveden“ ca. 1000 vor Christus. Die Beschreibungen der klassischen Kardinalsymptome der schizophrenen und manischen Erkrankungen ziehen sich wie ein Band durch die Medizingeschichte. In dessen stellte erst Kraepelin Ende des 19. Jahrhunderts eine Klassifikation in den wissenschaftlichen Raum, in der er die psychotischen Phänomene in die Dementia praecox und das manisch-depressive Irresein (Kraepelin, 1893) gliederte.

„Als Dementia praecox bezeichnen wir die subacute Entwicklung eines eigenartigen, einfachen geistigen Schwächezustandes im jugendlichen Alter.“ (Kraepelin, 1893, Seite 435). Nachfolgend fand eine Begriffsänderung durch Bleuler (1911) in die Bezeichnung Schizophrenie statt. Bleuler verfasste ein neues Krankheitskonzept, denn weder der frühe Beginn, noch der geistige Verfall, den Kraepelin noch annahm, erwiesen sich seiner Ansicht nach als unentbehrliche Kennzeichen dieser Erkrankung. Vielmehr hielt er eine Assoziationsstörung für die Grunddefekt der „Schizophrenie“.

Kurt Schneider (1883-1969) unternahm allein auf Grund klinischer Betrachtungen den Versuch, diejenigen Symptome, die kennzeichnend für die Schizophrenie sind, als Diagnosekriterien unter dem Begriff „Symptom des 1. Ranges“ von den weniger spezifischen Symptomen 2. Ranges abzugrenzen.

Die Wurzeln der heutigen Konzepte psychiatrischer Diagnosen, zum einen die des internationalen Klassifikationssystems ICD-10 der WHO (International Classification of Diseases der

Weltgesundheitsorganisation, 1991) und die des DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association (APA)), liegen in den Lehrbüchern der oben genannten Psychiater (siehe Klosterkötter, 1988). Die ICD-10 Klassifikation stützt sich, in Hinblick auf die Diagnose Schizophrenie, im Wesentlichen auf die Erstrangsymptome Kurt Schneiders (Häfner, 2000).

Vor zwanzig Jahren entwickelten Andreasen (1982) und Crow (1980) das Positiv- und Negativsymptomatikkonzept der Schizophrenie und prägten damit stark die Schizophrenieforschung der modernen Psychiatrie. Im DSM-IV wird dem dimensionalen Modell nach Liddle (1987) Rechnung getragen. Sein syndromaler Ansatz enthält Komponenten aus der Positiv- und Negativsymptomatik sowie der Desorganisation und ist dimensional angelegt.

Jedoch weder Kraepelin noch nachfolgenden Psychiatern gelang es bis zum heutigen Tage replizierbare und differentialdiagnostisch eindeutig umrissene ätiologische und pathogenetische Ursachen und Faktoren der Schizophrenie zu finden.

„Wir können zwar auch heute noch nicht eine einzige bestimmt Ursache für die Schizophrenie ausmachen, aber wir erwarten eine solche auch nicht mehr. Vielmehr ist inzwischen deutlich geworden, daß wir es mit einem krankhaften Reaktionsmuster aus der insgesamt begrenzten Zahl von Reaktionsmustern zu tun haben, die unser Gehirn als Reaktion auf gestörte Entwicklungsprozesse oder auf beginnende Abbauprozesse hervor bringen kann. Dieses Reaktionsmuster „schizophrene Psychose“ kann durch leichte bis mittelschwere Funktionsstörungen des Gehirns und beim Vorliegen einer entsprechenden genetischen Vulnerabilität (Verletzbarkeit) auch durch psychische Belastungen ausgelöst werden.“ (Häfner, 2000, Seite 14).

Auf der Ebene bestimmter biochemischer Prozesse im Gehirn ist derzeit ein erheblicher Teil der Symptome der Schizophrenie durch eine spezifische medikamentöse Behandlung therapierbar.

Die Beachtung neurokognitiver Veränderungen im Rahmen schizophrener Erkrankungen setzte jedoch erst verstärkt am Ende des 20. Jahrhunderts ein. Für manche schizophrenen Symptome konnten eine Reihe von neurokognitiven Auffälligkeiten gefunden und vielversprechend repliziert werden. Arbeiten von Moritz et al. (2000 b) und Green (1996) zeigten, dass neurokog-

nitive Defizite bedeutsame Prädiktoren des symptomatischen und funktionellen *outcome* darstellen. Kognitive Probleme können, wenn sie nicht hinreichend von den behandelnden Therapeuten berücksichtigt würden, zu einem Mangel an Compliance, fehlender Krankheitseinsicht und einer Verschlechterung der Lernfähigkeit der schizophrenen Patienten führen (Krausz et al., 1999). Hier liegen die Wurzeln und die Indikationen für die Durchführung vielfältiger neuropsychologischer Untersuchungen zu diesem Thema.

Im Zentrum der Dissertation stehen die neurokognitiven Dysfunktionen schizophrener Patienten unter neuroleptischer Therapie. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die subjektive Einschätzung der Patienten in Bezug auf ihre eigene mentale Funktion gelegt. Erstmals wurde im Rahmen eines Buchbeitrages (Moritz, Naber, Lausen, Küppers, Lambert, Karow & Krausz, 2000c, Kapitel 11) und dieser Dissertation eine Dosisabhängigkeit der subjektiven kognitiven Dysfunktionen unter den atypischen Neuroleptika Clozapin, Risperidon und Olanzapin und konventionellen Neuroleptika untersucht und vergleichend dargestellt. In vereinzelten Untersuchungen konnte bereits mit objektiven Tests gezeigt werden, dass unter erhöhten konventionellen Neuroleptikadosen signifikante kognitive Verschlechterungen auftraten (Spohn et al., 1985). Eine entsprechende Beeinträchtigung erwarteten wir auch beim subjektiven kognitiven Leistungsvermögen, jedoch nur unter höheren Dosierungen konventioneller Neuroleptika. Krausz et al. (2000) zeigte, dass subjektive kognitive Verschlechterungen und Wahrnehmungsstörungen, eingeschätzt mit dem Frankfurter Beschwerdefragebogen (FBF, Süllwold, 1991), mit den Chlorpromazin-Äquivalenteinheiten (CPÄ nach Jahn und Mussgay, 1989) von 40 stationär behandelten schizophrenen Patienten korrelieren; alle Patienten erhielten konventionelle Neuroleptika. Cuesta et al. (1996) konnte belegen, dass auch subjektive Daten valide sind, indem er eine signifikante Korrelation zwischen den Gesamtwerten des FBF und einer Vielzahl von objektiven neuropsychologischen Tests nachwies. Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, eine Verbesserung der subjektiven kognitiven Dysfunktionen unter steigender Dosierung der atypischen Neuroleptika nachzuweisen.

Als psychopathologisches Instrument verwendeten wir in der vorliegenden Arbeit die von Kay et al. (1989) entwickelte Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS). Zur Beurteilung

der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit zogen wir den von Naber (1995) entwickelten Fragebogen „Subjektives Wohlbefinden unter Neuroleptika (SWN)“ heran.

Die aufgeführte Literatur über die objektiven und subjektiven kognitiven Dysfunktionen schizophrener Patienten unter konventioneller und atypischer Neuroleptikatherapie berücksichtigt die bis 2003 publizierten Studien. Die Literaturrecherche erfolgte mittels unterschiedlicher medizinischer und psychologischer Datenbanken. Des Weiteren wurden die Bibliographien der vorhandenen Literatur eingehend auf weitere bedeutsame Bücher, Buchbeiträge und Artikel durchgesehen.

In der folgenden Arbeit werden englische Wörter und Begriffe kursiv sowie neuropsychologische Tests in Anführungsstrichen dargestellt.

2 Dimensionale und typologische Klassifikation der Schizophrenie

2.1 Historischer Überblick

2.1.1 Allgemeiner Überblick

Die Erscheinungsbilder der Schizophrenie sind schon lange bekannt und haben im Laufe der Jahrhunderte eine interessante Begriffsentwicklung durchgemacht.

Die wohl älteste Beschreibung der Symptome, die wir heute in den Formenkreis der schizophrenen Psychosen einordnen würden, lässt sich bei den in Indien verfassten „Ayurveden“ finden. In dem Flussdelta des Indus siedelte zu der damaligen Zeit der indogermanische Stamm der Arier. Dieser Volksstamm verfügte bereits über eine umfangreiche Sammlung von heiligen Gesängen, Gebeten und Zaubersprüchen. Diese sogenannten „Veden“ (von sanskrit *veda* = Wissen, heilige Kunden) wurden ca.1000 vor Christus aufgezeichnet und enthielten neben Fragen zur Gesundheit und Krankheit, das Wissen über die Kräuterkunde und einige Anhaltspunkte auf Denk-, Affekt- und Sprachstörungen und Veränderungen der Ich-Erlebensweisen sowie die Erwähnung von akustischen Halluzinationen. Die Therapie dieser psychischen Veränderung bestand zu der damaligen Zeit in der Einnahme von Extrakten aus Rauwolfiaalkaloiden.

Im späten 18. Jahrhundert wurde in der französischen Literatur die „Vesania“ beschrieben, die einen Zustand des „völligen Wahnsinns“ darstellte, der ohne Fieber einherging.

Während der Französischen Revolution wurden alle Verwahranstalten der Irrenpflege aufgelöst und zu Beginn des 19. Jahrhunderts entstanden im ganzen Land neue Gebäude für die Krankenpflege. Der größte Komplex war die Anstalt von Charenton, die 1838 unter der Leitung des Psychiaters Jean Etienne Dominique Esquirol (1772-1840) entstand. Esquirol etablierte eine Einteilung der „Idiotie“ in eine angeborene, erworbene und symptomatische Form.

Im Jahre 1829 veröffentlichte der schwäbische Arzt und Dichter Justinus Kerner die Geschichte einer Patientin „Die Seherin von Prevorst“. Die „Seherin“ konnte Krankheitssymptome anderer Menschen am eigenen Leib verspüren und so eine intuitive Diagnose stellen. Diese berühmte Krankengeschichte aus dem 19. Jahrhundert wurde später von einigen Psychiatern im Sinne einer Schizophrenie gedeutet.

Der Begriff „Démence précoce“ wurde Mitte des 19. Jahrhunderts von Benedict Augustin Morel (1809-1873) geschaffen, um degenerative Zustandsbilder zu beschreiben. Der Psychiater Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899) veröffentlichte im Jahre 1874 eine Monographie mit dem Titel: „Die Katatonie, eine neue klinische Krankheitsform“. Dieses Krankheitsbild hatte er bereits fünf Jahre zuvor bei einem Vortrag vorgestellt. Als Behandlung der Katatonie oder des Spannungsirreseins empfahl Kahlbaum u.a. diätetische Maßnahmen und eine Elektrotherapie.

2.1.2 Kraepelin (Dementia praecox)

Der deutsche Professor Emil Kraepelin (1865-1926) gründete im Jahre 1917 in München die „Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie“. Ein weiterer besonderer Verdienst von Kraepelin ist die systematische Ordnung der mannigfaltigen psychiatrischen Krankheitssymptome. Er teilte darin die endogenen Psychosen in die „Dementia praecox“ (vorzeitiger geistiger Verfall, 1898) und das sogenannte „manisch-depressive Irresein“ (1896) ein. Noch im Jahre 1893 ging Kraepelin davon aus, dass die Hebephrenie, die Katatonie und die Dementia praecox gleichwertig nebeneinander standen. In späteren Auflagen seiner Lehrbücher subsumierte er all

diese Erscheinungsbilder unter dem Begriff *Dementia praecox*. Die neue Systematik gliederte Kraepelin in vier Untergruppen:

1. paranoide-halluzinatorische Form (Halluzinationen, Wahn)
2. hebephrene Form (läppischer Affekt, expansive bizarre Ideen)
3. Schizophrenia simplex (gekennzeichnet durch nicht angepasstes soziales Verhalten, Verschlechterung des allgemeinen Leistungsverhaltens, eine produktive Symptomatik fehlt)
4. Katatonie (vorwiegend motorische Symptome wie Erregung, Haltungsverharren, Rigidität und wächserne Biegsamkeit)

Mit dem Begriff „*Dementia praecox*“ wollte Emil Kraepelin dem ungünstigen Verlauf der Erkrankung im Sinne einer schweren Persönlichkeitsveränderung Rechnung tragen. „Ich muss es für ausgeschlossen halten, dass eine Genesung der Kranken jemals möglich ist. Zwar können die acuten Störungen nach einigen Wochen oder Monaten wieder verschwinden, so dass die Umgebung den Eindruck einer wirklichen Besserung des Zustandes gewinnt. Dem aufmerksamen Beobachter indessen entgeht es nicht, dass stets ein mehr oder weniger hochgradiger, unheilbarer geistiger Defect zurückbleibt.“ (Kraepelin: Psychiatrie, vierte Auflage, 1893, Seite 443). Kraepelins Hypothese einer „vorzeitigen Verblödung“ erwies sich bald jedoch als unhaltbar, wie es später auch Kraepelins eigene Verlaufsdaten zeigten (Davison & Neale, 1996).

Kraepelin stellte akribische Beobachtungen an und entdeckte, dass die „*Dementia praecox*“ typischer Weise in der zweiten und dritten Lebensdekade auftrat. „Der Beginn der eigentlichen Erkrankung fällt regelmässig in die Zeit zwischen dem 15. und etwa dem 23. Lebensjahre.“ (Kraepelin: Psychiatrie, vierte Auflage, 1893, Seite 436). Kraepelin war zu diesem Zeitpunkt der Meinung, dass der dementielle Abbau in diesem jungen Lebensalter progredient fortschritt. Diese geistige Beeinträchtigung zählte er ebenso wie den Wahn, die Halluzinationen, die affektive Abstumpfung, die psychomotorischen Auffälligkeiten, die Antriebsminderung und die soziale Isolation zu den charakteristischen Symptomen der Erkrankung.

Der Erklärungsversuch der Ätiologie dieser Erkrankung fiel in dem Lehrbuch 1893 noch recht vage aus. „...“, dass dem hier sich abspielenden Krankheitsprocesse greifbare, wenn auch

vielleicht sehr feine, pathologisch-anatomische Veränderungen zu Grunde liegen dürften.“ (Kraepelin, 1893, Seite 444)

Einen gemeinsamen Ursprung der verschiedenen Untertypen der Dementia praecox sah Kraepelin später in einer Störung mit denkbarer Beteiligung frontaler und temporaler Schichten (Andreasen et al., 1990).

Eine ganz andere Ätiologie vermutete Kraepelin hingegen hinter dem „manisch-depressiven Irresein“, dem er einen weitaus günstigeren Verlauf bescheinigte; in diesen Krankheitsfällen hielt er eine Stoffwechselstörung für den auslösenden Prozess.

Ein historisches Beispiel für eine „Dementia paranoides“ (Schizophrenie) bildet die Krankengeschichte des Senatspräsidenten am Oberlandesgerichts Dresden Daniel Paul Schreber (1842-1911). Dieser verfasste 1903 eine autobiographische Abhandlung mit dem Titel „Denkwürdigkeiten eines Nervenkranken“. Dieser Fall wurde berühmt durch die Analyse Sigmund Freuds, der Schrebers Wahn als die Abwehr unbewusster homosexueller Phantasien interpretierte. Besonders eindrucksvoll schilderte Schreber seine Körperhalluzinationen: „... soviel steht nun einmal unzweifelhaft für mich fest, dass Gott durch Vermittlung der Sonne mit mir spricht und ebenso durch Vermittlung derselben schafft und wundert. Die Gesamtmasse der göttlichen Nerven oder Strahlen könnte man als eine nur auf einzelne Punkte des Himmelsraumes verstreute oder – selbstverständlich noch weiter entfernter, als die äußersten mit unseren schärfsten Fernröhren noch wahrnehmbaren Himmelskörper – den ganzen Raum erfüllend vorstellen.“

Einer der Hauptkritikpunkte in der heutigen Zeit am dem Konzept Dementia praecox besteht darin, dass die Erkrankung nach dieser Beschreibung einen unheilsamen und fortschreitenden Verlauf nehmen muss und unabänderlich in einem geistigen Verfall zu enden hat. Selbst Kraepelin waren schon Ausnahmen seiner aufgestellten Krankheitsdefinition bekannt; er hielt jedoch starr an seiner Begriffsschöpfung fest. Rund (1998) fasste 15 kognitive Verlaufsstudien zusammen und kam zu dem Ergebnis, dass nach der Manifestation einer Schizophrenie die kognitiven Defizite über einen langen Zeitraum relativ stabil bleiben. Kommt es zu Veränderungen in diesem Bereich, so sind es in den meisten Fällen Verbesserungen der Leistungen, die

in der Phase der Remission nach einem akuten Schub auftreten. Daraus ergibt sich, dass die Schizophrenie keinen degenerativen Prozess reflektiert, sondern vielmehr eine stabile Enzephalopathie.

Kraepelin gelang es kaum über die deskriptive Ebene hinauszuwachsen. Die späteren Auflagen seiner Lehrbücher enthielten eine steigende Anzahl von Hauptkriterien, denen eine Vielzahl von Einzelsymptomen zugeordnet waren. Leider erreichte es Kraepelin nicht, seine Beobachtungen in einen schlüssigen Zusammenhang zu setzen.

2.1.3 Bleuler (Die Gruppe der Schizophrenien)

Der Begriff der „Schizophrenie“ (Spaltungsirresein) wurde erst 1908 von dem Zürcher Psychiater Eugen Bleuler (1857-1939) geprägt. Der Begriff „Schizophrenie“ leitet sich von den griechischen Worten schizo = spalten und phren = Zwerchfell, als Sitz der Seele, ab. In seinem „Handbuch der Psychiatrie (1911)“ wiederholte Bleuler die Unterformen der Schizophrenie, die Kraepelin in dieser Form unterschied. „Wir zerlegen die Dementia praecox vorläufig in vier Unterformen: 1. das Paranoide..., 2. die Katatonie..., 3. die Hebephrenie.... und 4. die einfache Schizophrenie.“ Bleuler entschied sich parallel für eine Neufassung des Krankheitskonzeptes, denn weder der frühzeitige Beginn, noch der geistige Verfall erwiesen sich seiner Meinung nach als obligate Merkmale dieser Erkrankung. „So sehen wir, daß der schizophrene Blödsinn nicht nur in einzelnen Symptomen, sondern auch als Ganzes potentia rückbildungsfähig ist.“ (Bleuler, Die Prognose der Dementia praecox, 1908). Mit der neuen Bezeichnung und dem neuen Gesamtkonzept: „Gruppe der Schizophrenien“ versuchte Bleuler vielmehr die mangelnde Einheit des psychischen Erlebens zu beschreiben und eine Systematik in die klinischen Befunde zu bringen und den gemeinsamen Kern oder Ursprung zu finden. Ihm schien der Begriff „Spaltungsirresein“ zutreffend, „weil ihm die elementarste Störung in einer mangelnden Einheit, in einer Zersplitterung und Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens und des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit zu liegen schien“ (Eugen Bleuler: Lehrbuch der Psychiatrie, 15. Auflage überarbeitet von Manfred Bleuler).

Nach Bleuler kann man bei einer Schizophrenie Grundsymptome sowie akzessorische Symptome unterscheiden. Die Grundsymptome sind für die Schizophrenie charakteristisch, während die akzessorischen Symptome auch bei anderen Krankheiten auftreten können. Die Grundsymptome sind auch als die „vier großen A's“ berühmt geworden: Assoziationsstörungen, Affektstörungen, Autismus und Ambivalenz.

Assoziationsstörungen: „Die Assoziationen verlieren ihren Zusammenhang. Von den tausend Fäden, die unsere Gedanken leiten, unterbricht die Krankheit in unregelmäßiger Weise da und dort bald einzelne, bald mehrere, bald einen großen Teil. Dadurch wird das Denkresultat ungewöhnlich und oft logisch falsch. Ferner schlagen die Assoziationen neue Bahnen ein...“ (E. Bleuler: *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*, Seite 10, 1911).

Assoziationsstörungen äußern sich unter anderem in Form von Verdichtungen (z.B. „Dampfsegel“ aus Dampfschiff und Segelschiff), Verschiebungen, fehlenden Zielvorstellungen bei der Gedankenleitung, gesteigerter Ablenkbarkeit, Perseverationen und Neigung zu Verallgemeinerungen (Bleuler, 1916, Seite 279 ff.)

Ambivalenz: In dieser Kategorie erfasste Bleuler das Nebeneinander gegenläufiger Gefühlsregungen, wie Trauer und Freude und konträrer Handlungsziele (z.B. hinsetzen und aufstehen). Des Weiteren unterschied Bleuler eine affektive und eine intellektuelle Form der Ambivalenz. Affektive Ambivalenz: „Liebe und Haß gegenüber der nämlichen Person können gleich feurig sein, ohne einander zu beeinflussen.“ (Bleuler, 1916, S. 285). Intellektuelle Ambivalenz: „Gott und Teufel, Abschied und Willkommen sind ihm gleichwertig und zerfließen in einem Begriff.“ (S. 285).

Affektivität: „In den schweren Formen der Schizophrenie ist die „affektive Verblödung“ das auffallendste Symptom“ (Bleuler S.282, 1916). Bleuler beschrieb die Gleichgültigkeit von Patienten gegenüber jeglichen Geschehnissen, selbst gegenüber Misshandlungen. Häufig fand er einen Mangel an der affektiven Modulationsfähigkeit und eine affektive Steifigkeit, zum anderen zeigten sich jedoch deutlich Züge einer Depression oder auch einer euphorischen Grundstimmung bei den Patienten. Dementsprechend zeichnet sich diese Kategorie durch ein breitgefächertes Erscheinungsbild aus.

Autismus: „Eines der wichtigen Symptome der Schizophrenie ist ein Vorwiegen des Binnenlebens mit aktiver Abwendung von der Außenwelt. Die schwereren Fälle ziehen sich ganz zurück und leben in einem Traum...“ (Bleuler, Das autistische Denken, S.1, 1912). Der Autismus war eins der vier großen „A`s“, jedoch ordnete Bleuler diesen Begriff den zusammengesetzten Funktionen zu und nicht den einfachen Funktionen, wie die übrigen drei „großen A`s“.

Zu den akzessorischen Symptomen zählten der Wahn, die Halluzinationen, die katatonen Störungen sowie die Störungen höherer kortikaler Funktionen wie Erinnerungsvermögen, Intelligenz, Orientierung, Sprache und Schreiben.

Erwähnenswert ist ebenfalls, dass Bleuler, ein Lehrer Carl Gustav Jungs, Aufmerksamkeit erregte, indem er als einer der ersten deutschen Psychiater die Psychoanalyse von Sigmund Freud unterstützte. Er versuchte einen tiefenpsychologischen Zugang zu dieser Erkrankung zu finden, die bis zu diesem Zeitpunkt unergründbar erschien.

Bleulers Ansatz fand während der dreißiger Jahre in den Vereinigten Staaten von Amerika eine breite Anhängerschaft. Durch den unspezifischen Symptomenkomplex konnte die Mehrzahl der psychiatrischen Patienten unter der Diagnose Schizophrenie vereinigt werden. Es begann eine Trendentwicklung, die darin gipfelte, dass im Jahre 1952 in Amerika der Anteil der an Schizophrenie erkrankten Patienten in einer psychiatrischen Klinik bei 80 Prozent lag. Zu Beginn der dreißiger Jahre wurden lediglich 20 Prozent der Patienten unter dieser Diagnose geführt. Zur gleichen Zeit blieb in Europa die Zahl der diagnostizierten Schizophrenien über vierzig Jahre nahezu konstant (Davison & Neale, 1996).

2.1.4 Jaspers

Eine vollständig neue Sichtweise beschrieb der Psychiater und Philosoph Karl Jaspers (1883-1969) in seinem Werk „Allgemeine Psychopathologie“, welches im Jahre 1913 veröffentlicht wurde. Sein Anliegen war es, die naturwissenschaftliche Methodik mit der geisteswissenschaftlichen Sichtweise zu verknüpfen, und so unterschied er die Begriffe „Verstehen“ und „Erklären“. Karl Jaspers und Kurt Schneider waren der Überzeugung, dass man die Unverständ-

lichkeit des schizophrenen Erlebens als diagnostisches Kriterium verwenden könne, um zwischen den endogenen Psychosen (z.B. die Schizophrenie) und normalen seelischen Krisen (z.B. sogenannte reaktive Syndrome oder stressbedingte Störungen) differenzieren zu können. Dieser spekulative Ansatz hat einen wissenschaftstheoretischen Hintergrund; der Freiburger Neukanthianer Wilhelm Ditley stellte folgende These auf, der Jaspers folgte: „Die Natur erklären wir, das Seelenleben verstehen wir.“ Jaspers übertrug diese philosophische Sichtweise auf die Psychiatrie, in dem er davon ausging, dass seelische Vorgänge in verstehbarer Weise auseinander erwachsen müssten, während außerseelische Defekten, wie Hirnfunktionsstörungen, in diese nachvollziehbaren Beziehungen eindringen und so grundsätzlich unverstehbar blieben. Jaspers fühlte sich mit der Phänomenologie und der Existenzphilosophie verbunden, während er die Psychoanalyse ablehnte.

2.1.5 Schneider (Symptome ersten und zweiten Ranges)

Einen ersten Versuch zur Operationalisierung der Diagnostik unternahm Kurt Schneider (1883-1969), indem er zwischen Symptomen 1. und 2. Ranges unterschied (siehe Tabelle 1). Sein Ansatz basiert auf einer weitestgehend atheoretischen diagnostischen Ordnung und zeigt eine pathognomonische Hierarchie. Bleuler hingegen wählte mit seiner Systematik „Grund- und akzessorische Symptome“ eine hypothetische pathogenetische Ordnung und funktionale Hierarchie.

Anders als Bleuler verfolgte Kurt Schneider nicht das Ziel der Enträtselung der Schizophrenie, sondern sah seine Aufgabe in der Etablierung einer genauen differentialdiagnostischen Trennungsmöglichkeit der schizophreniespezifischen Symptome von denen anderer psychiatrischer Erkrankungen. Schneider richtete sein System exklusiv auf mitteilbare und beobachtbare Symptome aus. Ihm erschien seine eigene Zusammenstellung der Symptome jedoch nicht vollständig.

Es besteht ein scharfer Gegensatz zwischen den Einteilungen von Bleuler und Schneider, während Bleuler z.B. das Symptom des Wahns zu den akzessorischen Symptomen zählte, ordnete Schneider den Wahn zu den Symptomen des 1. Ranges, die ein stärkeres Gewicht haben.

Kurt Schneider ging davon aus, dass bei dem Vorhandensein von Symptomen 1. Ranges, sofern gleichzeitig kein Anhalt für eine somatische Ursache (z.B. eine Hirnerkrankung) besteht, eine Schizophrenie vorliegen musste. Nach seiner Systematik war es andererseits ebenfalls möglich, eine Schizophrenie zu diagnostizieren, wenn mehrere Symptome des 2. Ranges vorlagen. Für die Diagnose einer Schizophrenie waren daher Symptome des 1. Ranges nicht obligatorisch, jedoch hatten sie eine größere Bedeutung.

Tabelle 1: Schneiders Symptome des 1. und 2. Ranges

	<i>Symptome des 1. Ranges</i>	<i>Symptome des 2. Ranges</i>
<i>Symptomgruppe</i> <i>Wahn</i>	Wahnwahrnehmung	Wahneinfall/ -gedanke
<i>Symptomgruppe</i> <i>Halluzination</i>	Dialogisierende akustische Halluzinationen Kommentierende Stimmen Gedankenlautwerden Leibliche Beeinflussungsgefühle	Sonstige Halluzinationen wie optische, olfaktorische und gustatorische Halluzinationen
<i>Symptomgruppe</i> <i>Ich-Störungen</i>	Gedankenentzug Gedankeneingebung Gedankenausbreitung Willensbeeinflussung Andere Beeinflussungserlebnisse mit dem Charakter des Gemachten	
<i>Ohne Symptomgruppe</i>		Affektveränderung Ratlosigkeit

Auch der Einteilung Schneiders wurde Kritik entgegen gebracht, man bemängelte, dass sich Schneider zu einseitig an der Qualität von Diagnosekriterien orientierte und den interessanten pathogenetischen Aspekt, der zuvor von Bleuler in den wissenschaftlichen Raum gestellt wurde, übergang. Carpenter et al. (1973) bemerkte, dass die Symptome des 1. Ranges regelmäßig genug bei einer akuten Schizophrenie auftraten, um zu einer diagnostischen Anwendbarkeit zu gelangen. Kritik übte Carpenter jedoch an Schneiders Hypothese, dass diese Symptome pathognomonisch für die Schizophrenie seien. Carpenter fand bei einem Viertel seiner Patienten aus einer manisch-depressiven Kohorte die oben genannten Symptome des 1. Ranges. Werden diese Symptome weiterhin als pathognomonisch für die Schizophrenie erachtet, so führt dies zu

signifikanten diagnostischen Fehlern. Weiterhin haben die Symptome des 1. Ranges keine Bedeutung in der Voraussage von Krankheitsdauer oder dem *outcome* der Patienten.

Gleichwohl findet man unter den modernen Diagnosesystemen Systeme, welche sich stark an den Symptomen des 1. Ranges nach K. Schneider orientieren, wie z.B. die Present State Examination (PSE).

2.1.6 Crow, Andreasen (Positiv- und Negativsymptomatikkonzept)

Im Jahre 1980 konstruierte Crow eine neuartige Einteilung der schizophrenen Symptome. Er wählte eine Unterteilung in zwei große Symptomgruppen. Unter dem Typ I fasste er produktive Symptome wie Wahn, Halluzination und formale Denkstörungen zusammen. Dem Typ II ordnete er unter anderem folgende Defizitsymptome, wie flacher Affekt und Spracharmut zu.

Einen ähnlichen Strukturierungsansatz der Schizophreniesymptome legten auch Andreasen und Olsen 1982 vor. Zur Deckung kommen beide Konzepte in der Postulierung eines defizitären Typs, der mit einer mangelhaften prämorbidem Anpassung, allmählichem Beginn, hirnorganischen Dysfunktionen, erweiterten Hirnventrikeln, geringe Effizienz der Pharmakotherapie und neuropsychologischen Auffälligkeiten einherging. Andreasen sah bei dem negativen Typus einen chronischen Verlauf und ein schlechtes *outcome* (Andreasen & Olsen, 1982), während sich Crow nicht abschließend äußerte (Crow, 1985).

Genau genommen ist diese Einteilung keine Neuentdeckung, denn bereits im Jahre 1869 beschrieb Hughes Jackson einen hierarchischen Aufbau der Funktionen des zentralen Nervensystems und unterschied dabei Funktionsverluste von positiven Störungsmustern. Die positiven Symptome interpretierte er als kompensatorische Reaktionen, der noch intakten Hirnregionen auf den Ausfall tiefer liegender Hirnzentren (siehe Häfner, 2000, S.28).

Das positive Syndrom, beziehungsweise der Typ I wurde sowohl von Andreasen, als auch von Crow durch ein gutes Ansprechen auf Neuroleptika charakterisiert. Des Weiteren gingen sie davon aus, dass die produktiven Symptome überwiegend im Akutstadium zu beobachten

seien, dies schließt jedoch nicht aus, dass auch schon vor dem akuten Krankheitsausbruch Störungen bestanden haben können. In den allermeisten Fällen konnten keine neuropsychologischen Defizite nachgewiesen werden.

Unterschiede zwischen beiden Systemen zeigten sich nur hinsichtlich des Umfangs der eingeschlossenen Symptome. Die Bandbreite der den zwei Typen zugeordneten Symptomen ist bei Andreasen erheblich umfangreicher; eine Vielzahl der von Andreasen erwähnten Symptome wie desorganisiertes Verhalten und Aufmerksamkeitsstörungen wurden von Crow keinem bestimmten Typus zugeordnet. Crow hält lediglich sechs Symptome für typusbildend. Diese drei charakteristischen positiven Symptome zählen nach Crow zum Typ I: „*Hallucinations, delusions and thought disorder*“ (Crow, 1985). Der Typ II beinhaltet folgende drei negativen Symptome: „*Affective flattening, poverty of speech and loss of drive*.“ (Crow, 1985).

Es existieren einige Schizophreniesymptome, die von Andreasen und Crow jeweils unterschiedlichen Typen zugeteilt wurden. „*Andreasen (1982) included inappropriate affect in the negative group, with acknowledged misgivings, whereas Crow (1980) regarded it as a positive symptom.*“ (Liddle, 1987).

Als Einschränkung des Konzeptes von Andreasen ist die Tatsache zu betrachten, dass sich nur eine Minorität von Patienten eindeutig einem dieser zwei Typen zuordnen ließ. Die anteilmäßig größere Gruppe von Patienten zeigte Mischsymptome. Diese Grenzen offenbarten sich bereits in einer Arbeit von Andreasen und Olsen im Jahre 1982. Zu einem weiteren Rückschlag kam es, als in einer Studie von Andreasen und Mitarbeitern (1990) gezeigt werden konnte, dass die Ventrikelgröße der Patienten mit einer negativen Schizophrenie sich insignifikant von denen mit einer positiven Symptomatik unterschied.

Zur Erforschung des Positiv-Negativ-Konzeptes konstruierten Andreasen et al. Ratingskalen zur Erfassung der negativen und positiven Symptomatik. Mit Hilfe der *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) können die folgenden vier positiven Symptome beurteilt werden.

Die SAPS gliedert sich in:

1. Wahn,
2. Halluzinationen,
3. bizarre Verhaltensweisen,
4. positive formale Denkstörungen.

Ebenso teilte Andreasen das Negativsyndrom mit Hilfe der *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) in fünf Dimensionen ein:

1. Affektverflachung,
2. Anhedonie (Unfähigkeit, Freude und Lust zu empfinden),
3. Albulie (Willenlosigkeit) - Apathie,
4. Alogie (Antriebs- und Sprachverarmung) und
5. Aufmerksamkeitsstörungen.

Bei diesem zweiten Typus ist eine Orientierung an Bleulers Grundsymptomen und akzessorischen Symptomen erkennbar.

Eines der Ziele von Andreasen war es, diesen einzelnen Störungsdimensionen eine bestimmte Hirnfunktion oder einen gestörten Funktionsprozess zuzuordnen. Es gibt Hinweise, dass diese Verknüpfung bei einzelnen Störungsmustern bereits gelungen ist, wie zum Beispiel bei der Zuordnung der akustischen Halluzination zu der Henleschen Hörwindung im Schläfenlappen. Ein weiteres Beispiel wäre der Zusammenhang von der Behinderung des konzeptuellen Denkens und den Frontalhirnfunktionen. „Eine generelle Schwierigkeit liegt allerdings darin, daß die erlebten und beobachteten Symptome einer hohen Komplexität psychischer Abläufe zugehören. Eine Zuordnung zu den bisher nur sehr unvollständig bekannten und individuell variablen topographischen Zonen spezifischer Hirnfunktionen ist dadurch erschwert.“ (Häfner, 2000, S.51).

2.1.7 Liddle (Dimensionaler Ansatz/ Drei-Faktoren-Modell)

Die Schwäche des von Andreasen beschriebenen Konzeptes liegt darin, dass sich die Schizophrenie nicht kategorisch in zwei Subtypen aufteilen lässt, die sich gegenseitig ausschließen. Um der Heterogenität der Erkrankung besser gerecht zu werden, wurde im Anhang B des DSM-IV ein dimensionaler Ansatz beschrieben. Dieses Konzept stimmt in den meisten Punkten mit den von Liddle seit 1987 veröffentlichten Publikationen überein. Liddle beobachtete, dass sich die schizophrene Symptomatik in drei Syndrome gliedert (nach Liddle, 1995):

Faktor

„*psychomotor poverty*“:

Affektverflachung

verminderte motorische Aktivität

Verarmung der Sprache

Desorganisationsfaktor:

formale Denkstörung

Ablenkbarkeit

inadäquater Affekt

Vernachlässigung des eigenen Erscheinungsbildes

paranoid-halluzinatorischer

Faktor „*reality distortion*“: Wahn

Halluzination.

Der „*psychomotor poverty*“ – Faktor ist symptomatisch weitestgehend analog zu dem Negativsyndrom, während sich der „*reality distortion*“ – Faktor an das Positivsyndrom anlehnt. Bei dem „*disorganisation*“ – Faktor finden sich Symptome, die in der Vergangenheit mal dem negativen und mal dem positiven Typus angegliedert wurden.

Häfner schrieb über das Verständnis des Drei-Faktoren-Modells: „Faktoren stellen nicht mehr als Dimensionen im logischen Raum einer Vielfalt von Korrelationen der Symptome dar. Sie sind deshalb auch keine diagnostischen Unterformen der Krankheit, obwohl diese Meinung

weit verbreitet ist und der Unterschied zur diagnostischen Klassifikation und zur kategorialen Clusteranalyse oft nicht verstanden wird.“ (Häfner, 2000, S. 50)

Liddle zeigte, dass die Separierung auf der Symptomebene mit einer Separierung auf der Strukturebene einherging und schuf so ein plausibles Model für die Heterogenität der Schizophrenie. Mittels neuropsychologischer Tests und PET- Untersuchungen (Positronen - Emissions - Tomographie), mit denen die Hirndurchblutung in den einzelnen Regionen gemessen wurde, konnte gezeigt werden, dass die Syndrome mit einer Dysfunktion der unterschiedlichen Hirnregionen verbunden sind. Das Syndrom der psychomotorischen Verlangsamung ist überwiegend mit dem linksseitigen dorsalen präfrontalen Kortex korreliert. Das Syndrom der Desorganisation scheint hingegen mit dem rechtsseitigen ventralen präfrontalen Kortex verknüpft zu sein. Eine Realitätsverzerrung zeigte Assoziation mit dem medialen Temporallappen. (Olb- rich et al., 1999, S. 420).

Die geschichtliche Entwicklung, der oben beschriebenen Konzepte, hat in den in der heutigen Zeit etablierten Diagnosesystemen ICD-10 und DSM-IV Anwendung gefunden. Kraepelins Ansichten über die Wichtigkeit des Verlaufs fand Eingang in das Diagnosesystem der DSM. Die Symptomatik muss mindestens sechs Monate vorhanden sein. Auch die Grundsymptome von E. Bleuler und die Symptome des 1. Ranges von K. Schneider wurden in den internationalen Diagnosesystemen berücksichtigt.

2.2 Definition und Diagnose nach ICD-10 und nach DSM-IV

Die Schizophrenien stellen einen Teil der endogenen Psychosen dar. Im Zentrum der Psychopathologie stehen Störungen der Persönlichkeit, des Denkens, der Realitätsauffassung, der Wahrnehmung und der Affektivität. Eine Schizophrenie darf nur nach dem Ausschluss von erkennbaren Hirnerkrankungen, Trübungen des Bewusstseins und der Einwirkung von psychotropen Substanzen auf den Patienten diagnostiziert werden.

Eine Schizophrenie verläuft vielfach in sporadisch aufflackernden psychotischen Episoden. Heilt sie nicht nach der ersten Episode aus, so bleiben oft chronische Veränderungen von Antrieb, Initiative, Erlebnisfähigkeit und kognitiven Funktionen zurück.

In den heutigen Klassifikationssystemen ICD-10 (WHO, 1991) und DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) wird die Schizophrenie nicht mehr als Krankheit, sondern als Störungsmuster verstanden. Eine vergleichende Gegenüberstellung beider Klassifikationssysteme ist in der Tabelle 2 (siehe Seite 25) vorgenommen. Im deutschen Sprachraum ist die Verwendung der ICD-10 gebräuchlicher. Hier wird der Schwerpunkt auf die positive Symptomatik gelegt, speziell auf die Erstrangsymptome Kurt Schneiders. Dieses System richtet sich ausschließlich nach mitteilbaren und beobachtbaren Symptomen.

Nachfolgend werden die Kriterien für die Diagnose Schizophrenie (F20) gemäß ICD-10 in gekürzter Form vorgestellt.

A. Charakteristische Symptome:

1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, -entzug, -ausbreitung
2. Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen
4. Anhaltender unrealistischer Wahn
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesqualität
6. Gedankenabreißen, Zerfahrenheit, Danebenreden
7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien, Mutismus, Stupor
8. Negative Symptome wie auffällige Apathie oder inadäquate Affekte, wenn diese nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht werden

B. Notwendig für die Diagnose Schizophrenie ist mindestens ein eindeutiges Symptom (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) der obengenannten Gruppen 1-4 oder zumindest zwei Symptome der Gruppen 5-8. Diese Symptome müssen fast ständig während eines Monats oder länger klar vorhanden gewesen sein.

C. Schizophrenie soll nicht diagnostiziert werden bei ausgeprägten depressiven oder manischen Symptomen. Es sei denn, die schizophrene Symptomatik wäre der affektiven vorausgegangen.

D. Gehirnerkrankungen, Intoxikationen, Drogeneinfluss, Entzugssyndrome sind auszuschließen.

Das Verlaufsbild kann mit Hilfe der fünften Stelle klassifiziert werden. Ein Beispiel: F20.x2 steht für einen episodischen Verlauf mit stabilen Residuum.

Ein Teil der heute gebräuchlichen Umschreibungen der Untergruppen der Schizophrenie (F20) lehnt sich an die traditionelle Kraepelinsche Einteilung an. Sie enthält auch die „Dementia simplex“, eine Unterform, die im klinischen Alltag kaum diagnostiziert wird. Mit 60-80 % wird die paranoide Unterform gegenwärtig am häufigsten diagnostiziert.

Gliederung der Schizophrenie nach ICD-10:

F20 Schizophrenie

Subtypen nach Unterformen

F20.0 Paranoide Schizophrenie

F20.1 Hebephrene Schizophrenie

F20.2 Katatone Schizophrenie

F20.3 Undifferenzierte Schizophrenie

F20.4 Postschizophrene Depression

F20.5 Schizophrenes Residuum

F20.6 Schizophrenia simplex

F20.7 Sonstige Schizophrenie

F20.9 Nicht näher bezeichnete Schizophrenie

F21 Schizotype Störung

F22 Anhaltende wahnhafte Störungen

Eine Konstruktion von Unterformen erscheint nur sinnvoll, wenn die Zuteilung eines Patienten zu einer bestimmten Unterform im Querschnitt und auch im Verlauf der Erkrankung bestehen bleiben kann. Gehen die Unterformen im Verlauf mehrfach ineinander über, so hat man es nicht mit echten Unterformen zu tun, vielmehr liegen in diesem Fall variable Symptommuster vor.

Für die ICD-10 ist ein multiaxiales Dokumentationssystem entwickelt worden, um die ambulante Diagnose und Dokumentation zu vereinfachen.

Das multiaxiale Dokumentationssystem der ICD-10

Achse I Psychische Störungen und körperliche Erkrankungen

- Ia psychische Störungen
- Ib Persönlichkeitsstörungen
- Ic Störungen durch psychotrope Substanzen
- Id körperliche Störungen

Achse II Beurteilung der sozialen Funktionseinschränkung (WHO Disablement Scale)

- IIa Selbstfürsorge (Körperhygiene, Kleidung, Ernährung usw.)
- IIb Beruf (bezahlte Arbeit, Studium, Hausarbeit usw.)
- IIc Familie und Haushalt (Interaktion mit dem (Ehe-)Partner, Eltern, Kindern und anderen Verwandten)
- IId Funktionsfähigkeit im weiteren sozialen Kontext (Beziehung zu Gemeindemitgliedern, Teilnahme an Freizeit- und sozialen Aktivitäten)
- IIE Globaleinschätzung (Gesamtbeeinträchtigung)

Achse III Psychosoziale Belastungsfaktoren

Ereignisse und Merkmale aus folgenden Bereichen:

1. Negative Erlebnisse in der Kindheit
2. Erziehung und Bildung
3. Primäre Bezugsgruppe einschließlich Familie
4. Soziale Umgebung
5. Wohnbedingungen und finanzielle Verhältnisse
6. Berufstätigkeit und Arbeitslosigkeit
7. Umweltbelastungen
8. Psychosoziale oder juristische Probleme
9. Krankheiten oder Behinderungen in der Familie
10. Lebensführung/ Lebensbewältigung

(siehe Siebel et al. 1997)

Mit ihrer multiaxialen Konzeption nähern sich die ICD-10 und das DSM-IV einem biopsychosozialen Modell an, das ein vielschichtiges, auch in einem sozialen Kontext stehendes Geschehen postuliert. Die Achse I folgt Kraepelins Vorstellungen, der davon ausgeht, dass sich Krankheiten qualitativ unterscheiden und durch spezifische Ätiologien, Symptomatiken und Verläufe auszeichnen. Die anderen Achsen zeigen sich davon unabhängig und beurteilen psychosoziale Sachverhalte. Durch diese Unabhängigkeit wird deutlich gemacht, dass sich Störungen auf verschiedenen Ebenen gleichzeitig vollziehen können.

1996 brachte die American Psychiatric Association die 4. Auflage ihres Klassifikationssystems DSM heraus.

Kriterienkatalog DSM-IV für die Diagnose Schizophrenie

A. Charakteristische Symptome:

1. Wahn
2. Halluzination
3. Desorganisierte Sprechweise
4. Grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten
5. Negative Symptome wie Affektverflachung, Alogie oder Abulie

B. Diese Symptome sind mit deutlicher sozialer und beruflicher Dysfunktion verbunden.

C. Mindestens zwei von fünf charakteristischen Symptomen müssen während eines Monats (nur im Fall einer erfolgreichen Behandlung für kürzere Zeit) bestehen. Wenn Wahnphänomene bizarr sind oder Halluzinationen kommentierende oder dialogisierende Stimmen einschließen, reicht ein Symptombereich aus. Einige Störungen (z.B. Prodromalsymptome oder absonderliche Überzeugungen) müssen mindestens 6 Monate vorhanden sein.

D. Die Störung ist nicht suffizienter zu erklären durch eine schizoaffektive Störung oder affektive Störung mit psychotischen Merkmalen.

E. Die Symptomatik geht nicht auf direkte körperliche Wirkungen einer Substanz oder einer medizinischen Krankheit zurück.

Ebenso wie in der ICD-10 gibt es auch eine DSM-Klassifikation der schizophrenen Subtypen. Diese weicht in einigen Teilen von dem WHO-System ab.

4. DSM-IV

295.1 Desorganisierter Typ entspricht dem hebephrenen Typ der ICD-10

295.2 Katatoner Typ

295.3 Paranoider Typ

295.4 Schizophrenieforme Störung

295.5 Latente Schizophrenie

295.6 Residualer Typ

295.7 Schizoaffektive Störung

295.8 Kurze psychotische Störung

295.9 Undifferenzierter Typ

Das DSM ist multiaxial angelegt worden, um die Patienten auf mehreren von einander unabhängigen Achsen und Dimensionen beurteilen zu können.

Achse 1: Klinische Störungen, andere klinische relevante Probleme

Achse 2: Persönlichkeitsstörungen, geistige Behinderung

Achse 3: Medizinische Krankheitsfaktoren

Achse 4: Psychosoziale oder umgebungsbedingte Probleme

Achse 5: Globale Beurteilung des Funktionsniveaus

Die Diagnose Schizophrenie in der DSM-IV fordert eine mindestens sechs Monate bestehende Symptomatik. Das Verlaufskriterium eines chronischen Beginns mit frühem Einsetzen von Behinderung reduziert die als schizophren diagnostizierte Patientengruppe auf Kranke mit einer ungünstigen Verlaufsprognose. Bei bestehender Symptomatik von weniger als sechs Monaten sind die Alternativdiagnosen z.B. schizoforme Psychose oder Schizotypie, angebracht. Die Gewichtung dieses Systems liegt bei der funktionellen Beeinträchtigung und Behinderung.

Tabelle 2: Die Gliederung der Schizophrenie und verwandter Störungsmuster in den internationalen Klassifikationssystemen, Häfner, 2000; siehe: Watzel & Cohen 1998

ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation) mit ICD-9-CM-Code; WHO 1993	DSM-IV (American Psychiatric Association – APA 1994)
F 20 Schizophrenie	295 Schizophrenie
<i>Subtypen nach Unterformen:</i>	<i>Unterformen:</i>
F 20.0 Paranoide Schizophrenie	295.30 Paranoider Typus
F 20.1 Hebephrene Schizophrenie	295.10 Desorganisierter Typus
F 20.2 Katatone Schizophrenie	295.22 Katatoner Typus
F 20.3 Undifferenzierte Schizophrenie	295.90 Undifferenzierter Typus
F 20.5 Schizophrenes Residuum	295.60 Residualtypus
F 21 Schizotype Störung	
F 22 Anhaltende wahnhafte Störung	301.22 Schizotype Persönlichkeitsstörung
F 23 Vorübergehende akute psychotische Störung	291.1 Wahnhafte Störung
<i>Subtypen nach Unterformen:</i>	
F 23.0 Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	
F 23.1 Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	
F 23.2 Akute schizophreniforme psychotische Störung	295.40 Schizophreniforme Störung
	295.8 Kurze psychotische Störung
F 25 Schizoaffective Störungen	295.70 Schizoaffective Störung
<i>Unterformen:</i>	
F 25.0 Schizoaffective Störung gegenwärtig manisch	
F 25.1 Schizoaffective Störung gegenwärtig depressiv	
F 25.2 Gemischte schizoaffective Störung	

2.3 Häufigkeit und Erkrankungsalter

Im Laufe ihres Lebens erkrankt etwa 1% der Weltbevölkerung an einer schizophrenen Psychose (*Life-Time-Risk*). Folgt man der Mehrzahl der Studien unterscheiden sich die Inzidenz (liegt jährlich bei 0,05%) und die Prävalenz dieser Erkrankung bei beiden Geschlechtern *nicht*. Die Prävalenzzahlen in den verschiedenen kulturellen Regionen dieser Erde sind ungefähr gleich (Jablensky et al., 1988), dabei ist die Symptomatik, von den soziokulturellen Faktoren geprägt, unterschiedlich. In der Literatur wird von einem Verlaufsunterschied zwischen Entwicklungsländern und den entwickelten Ländern berichtet. Jablensky et al. (1988) beschrieb drei WHO Studien, die demonstrierten, dass der Verlauf und die Prognose einer Schizophrenie extrem variabel sein kann, während das *outcome* der Patienten in den Entwicklungsländern signifikant besser ist als das *outcome* der schizophrenen Patienten in den Industrienationen. Dieser Trend konnte in neueren Studien jedoch nicht mehr so eindeutig nachgewiesen werden. Es empfiehlt sich daher, die Aussage nicht uneingeschränkt aufrecht zu halten. Ein Erklärungsversuch zielt auf eventuell unaufgedeckte Unterschiede in dem Aufbau der Stichprobengruppen, bei dem unter Umständen in den Entwicklungsländern Psychosen mit einbezogen wurden, die ihre Ursache in körperlichen Erkrankungen mit Hirnbeteiligung haben (Häfner, 2000). Diese interessante Abweichung im Krankheitsverlauf ist zurzeit Ansatzpunkt einer internationalen Forschungsgruppe um Norman Sartorius.

Ferner scheint sich das Erkrankungsrisiko für schizophrene Psychosen in den letzten Jahrzehnten nicht verändert zu haben. Die Erstaufnahmerate hat sich weltweit in den letzten 100 Jahren zwar etwa verdoppelt. Berücksichtigt man jedoch die Veränderungen in der Bevölkerungsstruktur, so kann man keinen Anstieg des Erkrankungsrisikos nachweisen.

In früheren Arbeiten ging man davon aus, dass die Schizophrenie in niedrigeren sozialen Schichten überproportional häufig vertreten sei. Heute erklärt man diesen Befund mit dem sozialen Abstieg, den viele Erkrankte im Laufe ihres Lebens erfahren. Ein weiterer Faktor, der eine Häufung von schizophrenen Personen in niedrigeren sozialen Schichten mitverursacht, ist

die Tatsache, dass das Hauptrisikoaalter für Schizophrenie in jenen Lebensabschnitt fällt, in dem normalerweise die Grundsteine für einen sozialen Aufstieg -wie z.B. eine fundierte Ausbildung in Form einer Lehre oder eines Studiums- gelegt werden. Die jungen Patienten können häufig die sozialen Kriterien wie abgeschlossene Schul- und Berufsausbildung, Berufstätigkeit, eigenes Einkommen, Partnerschaft und selbstständiges Wohnen nicht erfüllen (Häfner et al., 1991).

Eine Schizophrenie kann sich nichtsdestoweniger in jedem Lebensalter manifestieren. Die Bandbreite erstreckt sich von dem 2. (in wenigen Fällen auch schon im 1.) bis zum 7. Lebensjahrzehnt. 80% der Betroffenen erkranken jedoch noch vor dem 40. Lebensjahr; dabei ist jedoch zu beachten, dass Frauen signifikant später als Männer erkranken. Das Ergebnis einer Studie von Häfner et al. (1991) „... ist eine nach Geschlechtern unterschiedliche Altersverteilung des Auftretens der ersten Krankheitszeichen, wobei 61,1% der Männer und 47,4% der Frauen bereits vor Erreichen des 25. Lebensjahrs erkranken.“ So ist leicht zu verstehen, dass männliche Patienten seltener die oben beschriebenen sozialen Kriterien erfüllen können, da ihr Aufstieg früher behindert wird. Mittels dieser Theorie könnte auch erklärt werden, dass männliche Schizophrenie seltener verheiratet sind als ihre weiblichen Leidensgenossinnen und häufiger kinderlos bleiben.

Geht man der Frage nach, wie dieser bezeichnende Geschlechterunterschied im Ersterkrankungsalter (siehe Abbildung 1) zu erklären ist und warum in der Symptomatik, dem Frühverlauf und dem *Life-Time-Risk* kein Unterschied zwischen Männer und Frauen nachweisbar ist, so liegt es nahe, den Einfluss von Östrogen auf das Ersterkrankungsalter zu untersuchen. In den 80er Jahren haben amerikanische Forscher (Lewine 1980, Seeman 1982, Loranger 1984) die Vermutung geäußert, dass Östrogen den Krankheitsausbruch bei Frauen verzögere. Sie waren damals jedoch nicht in der Lage diese Theorie experimentell und klinisch zu beweisen.

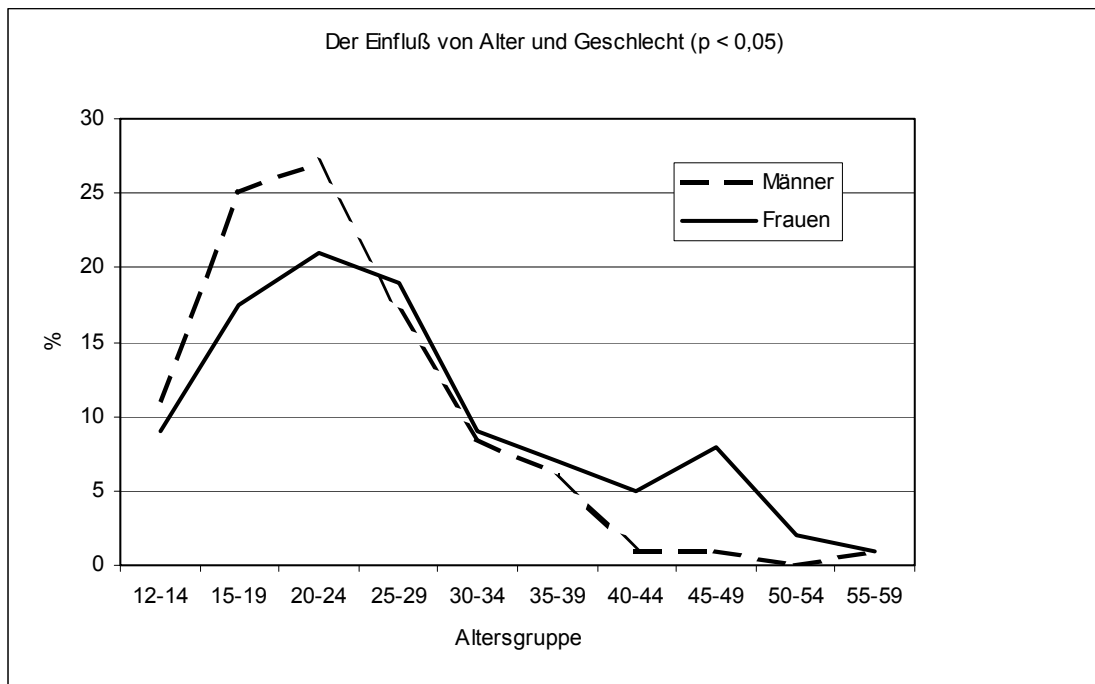


Abbildung 1: Verteilung des Krankheitsausbruchs (definiert als erstes Zeichen) über den Lebenszyklus der Geschlechter je Altersgruppe (geglättete Kurven; in Prozenten der Gesamtheit). Untersucht wurden im Rahmen der ABC-Schizophreniestudie 117 Männer und 131 Frauen, Häfner 2000

Eine kontrollierte klinische Studie von Riecher-Rössler et al. (1994) zeigte, „dass die positive Symptomatik in akuten psychotischen Episoden mit dem Anstieg der Östrogensekretion im normalen menstruellen Zyklus postmenstruell leicht ab- und mit dem Absinken der Östrogenkonzentration im Blutplasma prämenstruell leicht zunimmt... . Mittlerweile ist die Östrogenwirkung auch in ersten Doppelblindstudien mit zwei verschiedenen Dosierungen auf ihre therapeutische Wirksamkeit hin geprüft worden. Die Ergebnisse belegen eine signifikante Verminderung der psychotischen Symptomatik, die bei höherer Dosierung entsprechend stärker ausfällt.“ (Häfner, 2000, Seite 125f.). Frauen profitieren folglich von diesem, durch Östrogen verursachten, sensitivitätsmindernden Effekt auf die D₂-Rezeptoren und haben auf diese Weise einen relativen Schutz in Form einer höheren Vulnerabilitätsschwelle für das Risiko des Auftretens

einer Schizophrenie und einen abschwächenden Effekt auf die Stärke der psychotischen Symptome. Männer müssen ohne diesen natürlichen Schutzmechanismus auskommen. Dieser biologische Unterschied sollte sich in Form eines Geschlechterunterschieds der Krankheitsschwere bei frühausbrechender Schizophrenie und bei der Spätschizophrenie zeigen. Man erwartet bei Männern einen frühzeitigen Krankheitsbeginn mit ausgeprägten Symptomen. Im höheren Lebensalter vermutet man hingegen ein selteneres Auftreten der Krankheit, die in diesem Lebensabschnitt in milderer Form verläuft. Im Gegensatz dazu sollte bei Frauen die frühauftretende Schizophrenie durch das Östrogen abgemildert verlaufen, während nach dem Absinken des Hormonspiegels in der Menopause keine Milderung der Symptome mehr zu erwarten wäre. In dieser Lebensperiode sollten Frauen ein höheres Erkrankungsrisiko aufweisen als Männer.

Diese theoretischen Überlegungen sind mit klinischen Erfahrungen zur Deckung zu bringen und sprechen so für den protektiven Effekt des Östrogens.

Für die einzelnen Subtypen zeigen sich unterschiedliche Erstmanifestationsalter. Der hebephrene Subtyp hat seinen Häufigkeitsgipfel in der Jugend, während die meisten Patienten mit der paranoid-halluzinatorischen Form im dritten Lebensjahrzehnt erkranken. Jenseits des 40. Lebensjahres beginnende Erkrankungen bezeichnet man als Spätschizophrenien (Häfner et al., 1991). Davon abzugrenzen sind Schizophrenien, die nach dem 60. Lebensjahr auftreten. Diesen Subtyp bezeichnet man als Altersschizophrenie. „Die Wahnsymptomatik ist im frühen Lebensalter wahrscheinlich als Ausdruck geringerer Persönlichkeitsreife weniger stabil und systematisch, während der ausgebaute Verfolgungswahn mit zunehmendem Alter häufiger wird.“ (Häfner et al., 1991).

Leider scheinen schizophrene Erkrankungen, die in sehr frühen Lebensjahren auftreten, einen ungünstigeren Verlauf zu nehmen. Bei der Spätschizophrenie hingegen stellen sich viele differentialdiagnostische Schwierigkeiten.

2.4 Verlauf und Prognose

Dem Höhepunkt der ersten psychotischen Episode geht in der Mehrzahl der Fälle eine mehr als ein Jahr dauernde Krankheitsentwicklung voraus. Häfner et al. befragten 1991 Patienten rückblickend nach ihren ersten spezifischen Symptomen und fanden ein Verteilungsmuster, welches „... gegenüber jenem der Erstaufnahme eine deutliche Verschiebung zum jüngeren Lebensalter bei beiden Geschlechtern. (Häfner et al., 1991)“ zeigte. Diese Prodromalphase hat vielfältige Gesichter. Im Zentrum stehen jedoch zunehmende Leistungsmängel im schulischen und beruflichen Leben, die Eigeninitiative geht zurück, die Kreativität lässt nach, und es besteht zunehmend weniger Interesse an zwischenmenschlichen Kontakten. Auffällige Begleitphänomene sind Ängste, hohe Empfindsamkeit und zunehmende Anpassungsschwierigkeiten (Häfner et al., 1991). In den allermeisten Fällen wird die Schizophrenie von dem Kranken selbst und seinem Umfeld erst erkannt, wenn die Psychose bereits ausgebrochen ist. „Ein langer unbehandelter Verlauf der Krankheit hat Folgen. Es hat sich z.B. gezeigt, daß die Dauer der unbehandelten Psychose, teilweise auch die Dauer der unbehandelten Krankheit unter Einfluß der Prodromalphase, den weiteren Verlauf der Krankheit ungünstig beeinflusst.“ (Häfner, 2000).

Eine schizophrene Psychose kann überdies plötzlich und hoch akut auftreten, diese besondere Verlaufsform tritt in westlichen Ländern eher selten auf. Verstärkt trifft man diese Form jedoch in Entwicklungsländern an, sie ist hier durch den Trend zu kürzeren, blanden Verläufen zu charakterisieren.

Beobachtet man die Krankheitsentwicklung über mehrere Jahre, so zeichnet sich die Schizophrenie durch das unregelmäßige Auftreten von psychotischen Episoden aus. Dazwischen liegen mehr oder weniger lange Intervalle, in denen die Patienten zum Teil symptomfrei sind oder an einem unterschiedlich ausgeprägten Krankheitsresiduum leiden. Nur bei rund 20% der Patienten heilt die erste psychotische Episode folgenlos ab, ohne ein erneutes Aufflammen der Krankheit.

Es existieren unterschiedliche schematische Darstellungen der einzelnen Verlaufstypen, zum Teil werden bis zu acht und mehr Typen unterschieden. Häfner befürwortet eine „einfache

Typisierung auf der Grundlage einer methodisch möglichst solide angelegten Studie. Das bedeutet vor allem Beginn und prospektive Untersuchung einer repräsentativen Stichprobe von Ersterkrankungen oder Erstaufnahmen. Diese Voraussetzungen hat eine englische Studie, die den Verlauf von 121 nach ICD-8:295 diagnostizierten Schizophrenen nach fünf Jahren – 40% nach Erstaufnahme – untersucht, weitgehend erfüllt, weshalb sich ihre Ergebnisse auch in der Praxis bewährt haben.“ (Häfner, 2000, siehe Shepherd et al. 1989).

Eine psychotische Episode kennzeichnet sich nicht nur durch das Auftreten der positiven Symptome, parallel vermehrt sich die negative und unspezifische Symptomatik. Diese erfährt nach dem Rückgang der akuten Psychose einen langsameren Rückgang als die positiven Symptome. Zum Teil bleiben sie auch als Krankheitsresiduum im Intervall bestehen. Verstärkt wird diese Entwicklung ferner durch die Wirkung der Neuroleptika. Die klassischen Antipsychotika bekämpfen vor allem die Positivsymptomatik, und so treten die negativen Symptome noch deutlicher in den Vordergrund.

Häfner zeigt eindrücklich inwieweit an Schizophrenie erkrankte Personen gegenüber altersgleichen Gesunden sozial benachteiligt sind (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Der Langzeitverlauf der Schizophrenie (Häfner, 2000)

Vergleich der Lebenssituation von 48 (30 Männer, 18 Frauen) schizophrenen Erkrankten (PSE-CATEGO 295) und nach Alter und Geschlecht angeglichenen Kontrollpersonen aus derselben Herkunftsbevölkerung.

Lebensbereich	Schizophrene %		Kontrollpersonen %
Ehe / Partnerschaft	52,1	Nie verheiratet	14,6
	29,2	Verheiratet	66,7
	35,4	Lebt mit (Ehe-) Partner	81,3
	20,8	Lebt im Heim	-
Berufstätigkeit / finanzielle Unabhängigkeit	29,2	Ohne Berufsausbildung	10,4
	23,1	Berufstätig	83,5
	62,5	Arbeitslos	8,4
	73,0	Unfähig, eigenen Lebensunterhalt zu verdienen.	10,5

Für die höhere Mortalitätsrate der Schizophrenen gegenüber der Durchschnittsbevölkerung sind vor allem Suizide verantwortlich. Die Suizidrate ist mit ca. 5 % - 15% sehr hoch. Suizidale Handlungen werden meist nicht durch die Krankheit Schizophrenie selbst ausgelöst, sondern durch deren Folgen und durch die begleitende Depression (Bilanzsuizid). Mitunter kommt es aber auch aus dem krankhaften Erleben heraus zu Selbstmordhandlungen. Der Selbstmord kann eine Flucht vor den Bedrohungen der Wahnvorstellungen sein oder durch befehlende Stimmen ausgelöst werden. Des Weiteren laufen Schizophrene verstärkt Gefahr, in ihrem Leben eine Suchterkrankung zu entwickeln.

2.5 Ätiologie

Unbestreitbar sind die vererbten Gene einer der ursächlichen Faktoren für die Entstehung der Schizophrenie. Dabei ist stets zu beachten, dass eine erhöhte Disposition und nicht die Krankheit selbst vererbt wird. Die Wahrscheinlichkeit für einen Verwandten einer an Schizophrenie erkrankten Person ebenfalls zu erkranken, stellt sich nach Hinterhuber wie folgt dar (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Verwandten Schizophrener, siehe Hinterhuber H. et al., 1998

<i>Verwandtschaftsgrad der Verwandten Schizophrener</i>	<i>Erkrankungswahrscheinlichkeit in Prozent (*)</i>
Eltern eines Schizophrenen	4-5
Kinder, bei denen ein Elternteil schizophren ist	12-14
Kinder, bei denen beide Eltern schizophren sind	36-46
Geschwister eines Schizophrenen, bei denen die Eltern beide nicht erkrankt sind	8-10
Geschwister eines Schizophrenen, bei denen ein Elternteil ebenfalls erkrankt ist	12-17
Geschwister eines Schizophrenen, bei denen beide Eltern erkrankt sind	35-45
Halbgeschwister eines Schizophrenen, bei denen die Eltern nicht erkrankt sind	3,5
Großeltern eines Schizophrenen	1,6
Enkel eines Schizophrenen	3,5

(*) D.h., die Eltern eines an Schizophrenie Erkrankten sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 4-5 % selbst schizophren bzw. können noch an Schizophrenie erkranken

Dabei zeigen frühbeginnende Schizophrenien ein geringfügig höheres Maß an Familiarität als die spätbeginnende Form. Ein höheres Maß an Erbllichkeit weisen in der ersten Krankheits-episode nur die beiden Symptomdimensionen Negativsymptomatik und Desorganisation auf. Die Dimension der Negativsymptomatik tritt zusätzlich gehäuft bei Patienten auf, die prä- und perinatale Komplikationen in ihrer Entwicklungsgeschichte aufweisen. Dies stützt die Vermutung, dass Negativsymptome im Zusammenhang mit leichten Hirnentwicklungsstörungen stehen. Im Gegensatz dazu zeigt die Positivsymptomatik, wie etwa Wahn und Halluzinationen, keine sichere Erbllichkeit. Sie tritt jedoch desto häufiger auf, je älter der Patient zum Zeitpunkt der ersten Krankheitsepisode ist.

Zurzeit liegen keine spezifischen Informationen über die Anzahl und Art der betroffenen Gene, dem Vererbungsmodus und in welchem Ausmaß die Entwicklung einer schizophrenen Psychose bereits zum Zeitpunkt der Empfängnis festgelegt ist, vor. Selbst durch nicht erkrankte Verwandte von Schizophrenen wird die erhöhte Disposition weitergegeben. Dies geht aus dem erhöhten Krankheitsrisiko (17 %) der Kinder gesunder eineiiger Zwillinge hervor, deren Geschwister von dieser Krankheit betroffen sind.

Die Konkordanzrate von ca. 40 % bei eineiigen Zwillingen spricht jedoch für den Einfluss weiterer Faktoren auf die Krankheitsentwicklung. Gleichzeitig kann man jedoch nicht davon ausgehen, dass die scheinbar nicht betroffenen Zwillinge völlig gesund sind. Einige Studien gehen davon aus, dass lediglich 30 % der Zwillinge als klinisch normal gelten können.

Der Erklärungswert der Genetik ist im Einzelfall zugleich dadurch begrenzt, dass 80 % der Schizophrenien sporadisch auftreten, das heißt ohne einen bekannten Krankheitsfall in der Familie.

Weitere Erklärungsversuche führen in Richtung organisch-strukturelle Hirnveränderungen. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen Schizophrene ein etwas gehäuftes Auftreten von Erweiterungen in den Hirnventrikeln, wie auch Störungen in der Hirndurchblutung und der Glukoseverwertung. Am häufigsten findet man eine sogenannte „Hypofrontalität“, einer Abnahme der Aktivität im Frontalhirnbereich.

Fortschreitende Veränderungen des Hirnvolumens und der klinische Verlauf bei schizophrenen Männern waren das Thema einer Studie, die Mathalon et al. (2001) veröffentlichten. Die Patienten wurden mittels eines Magnet-Resonanz-Tomographen untersucht; zwischen der ersten und zweiten Untersuchung lagen in der Regel vier Jahre. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer chronischen Form der Schizophrenie eine beschleunigte Abnahme der frontotemporal gelegenen grauen Hirnsubstanz aufwiesen. Zudem offenbarten sich in dieser Gruppe auch eine Zunahme der kortikalen Sulci und ein Größengewinn der Seitenventrikel. Weiterhin war ein schwerwiegender Krankheitsverlauf mit einer höheren Rate an frontotemporal gelegenen Veränderungen des Hirnvolumens assoziiert.

Owega et al. untersuchten 1998 die Hirndurchblutung bei akut an Schizophrenie erkrankten Patienten mittels transcranieller Dopplersonographie. „Schizophrene, die an ihrer ersten psychotischen Phase erkrankt waren, zeigten eine signifikant erhöhte bilaterale, cerebrale Durchblutungsgeschwindigkeit. Diese gesteigerte Durchblutung normalisierte sich mit der Besserung der Psychopathologie. Aufgezeigt wurden signifikante Korrelationen zwischen der cerebralen Durchblutungsgeschwindigkeit und der Psychopathologie“ (Owega et al., 1998).

In einer PET - Studie über die Pathophysiologie von negativen Symptomen bei Schizophrenie fanden Potkin et al. 2002 heraus, dass Schizophrene mit überwiegend negativen Symptomen mehr metabolische Abnormalitäten aufwiesen, als Patienten mit vorherrschender Positiv-Symptomatik. Dies wurde besonders deutlich in den frontalen, temporalen und cerebellären Hirnbezirken.

Volz et al. (1997) untersuchten die häufig beschriebene Hypofrontalität Schizophrener in einer funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie-Studie. Ermittelt wurde die Gehirnaktivität während einer kognitiven Stimulation durch den *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*. Die gesunden Testteilnehmer zeigten während der Stimulation durch den WCST eine rechts lateralisierte Aktivität des Frontalhirns. Bei 13 chronisch Schizophrenen, die sich unter einer stabilen neuroleptischen Medikation befanden, fand sich ein Mangel an Aktivität in dem rechten präfrontalen Kortex. Gleichwohl sind die oben beschriebenen hirnorganischen Veränderungen im

Allgemeinen nicht selten und somit unspezifisch und scheinen weitere psychiatrische Störungen zu begünstigen.

Bei Schizophrenen gibt es Anhaltspunkte dafür, dass es bei ihnen häufiger Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen gegeben hat als in den Kontrollgruppen. Aus diesen Komplikationen könnte man eine mangelhafte Sauerstoffversorgung der sich entwickelnden Hirnregionen ableiten. Diese Annahme wird durch die Tatsache gestützt, dass sich bei Schizophrenen wiederholt strukturelle Besonderheiten im Gebiet des Hippocampus und des Parahippocampus zeigen. Diese Hirnregionen zeichnen sich verstärkt durch Hypoxie-Empfindlichkeit aus.

Personen, die im Laufe ihres Lebens an einer Schizophrenie erkranken, sind häufig im Winter und Frühjahr geboren worden. Diese jahreszeitliche Häufigkeitsverteilung der Geburten zeigt sich besonders in den Monaten Januar bis April, die Geburtenrate der Schizophrenen liegt hier ca. 10% über jener der allgemeinen Bevölkerung. Als Krankheitsursache diskutiert man virale Infekte Schwangerschaft. Häfner (1995) diskutiert hingegen ein in den Sommermonaten freizügigeres Kontakt- und Sexualverhalten bei den –vielleicht gehemmten, schizoiden - Eltern der späteren Patienten.

Es sind weitere Risikofaktoren bekannt, die dazu beitragen, dass die Schizophrenie im Laufe des Lebens auftritt, das Ersterkrankungsalter mitbestimmen und einen Einfluss auf den Verlauf und den Ausgang der Krankheit haben. Beispiele hierfür sind unter anderem Erkrankungen des Gehirns, die mit teilweise erheblichen Dysfunktionen desselben einhergehen, wie die Multiple Sklerose, Morbus Huntington und Morbus Wilson.

Unter symptomatischen oder sekundären Schizophrenien versteht man schizophrene Symptome, die als Folge einer Grundkrankheit oder einer Vergiftung auftreten. Amphetamine und einige seiner Derivate, sowie PCP („*angel dust*“), Ketamin und Psilocybin sind Beispiele für Gifte, die diese Art von Schizophrenie simulieren können.

Eine abwertend kritische und feindselige Atmosphäre in der Familie konnte bis jetzt nur als ein Auslöser für psychotische Rückfälle (Bentsen et al., 1998) belegt werden. Ein Beitrag zum Erkrankungsrisiko konnte derzeit noch nicht gefunden werden.

Zubin und Spring (1977) und Libermann, der 1986 eine Weiterentwicklung unternahm, postulierten das Vulnerabilitäts-Streß-Coping-Modell (VSC). Nach diesem Modell entsteht eine schizophrene Psychose dadurch, dass betroffene Personen eine reduzierte kognitive, emotionale und autonom biologische-psychische Verarbeitungskapazität besitzen und so für die Krankheit anfällig sind.

2.6 Biochemische Faktoren

Angesichts der Vielfalt der psychopathologischen Symptome, die unter dem Begriff Schizophrenie zusammengefasst werden, sollte man kein einheitliches Muster an neurochemischen Störungen erwarten. Die am häufigsten diskutierten Vorstellungen gehen jedoch zurzeit noch von einer einheitlichen Störung aus.

Bereits zu Beginn der 70er Jahre wurde die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie aufgestellt und ist auch heute noch nach etlichen Umformulierungen und Einbezug anderer Transmittersysteme der am häufigsten erwähnte Erklärungsansatz. Diese Theorie basiert auf dem Wissen über die Wirkungsweise der klassischen Neuroleptika, mit denen man bei der Behandlung der Schizophrenie gewisse Erfolge erzielt. Die neuroleptischen Medikamente besetzen die Dopamin-Rezeptoren und blockieren sie so für das freie, körpereigene Dopamin. Man geht davon aus, dass die schizophrenen Symptome durch das relative Überwiegen der dopaminergen Synapsenaktivität, die entweder durch eine vermehrte Dopamin-Ausschüttung oder durch eine erhöhte Empfindlichkeit der postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren ausgelöst werden, zustande kommen.

Die Dopamin-Hypothese wird zusätzlich durch die Beobachtung gestützt, dass Dopamin-Agonisten (z.B. Amphetamine) bei gesunden Personen eine Schizophrenie simulieren können und eine bestehende Schizophrenie verschlimmern.

Unter anderem wurde später ein Modell vorgestellt, bei dem positive und negative Symptome parallel bei einem Patienten bestehen können (siehe Abb. 3).

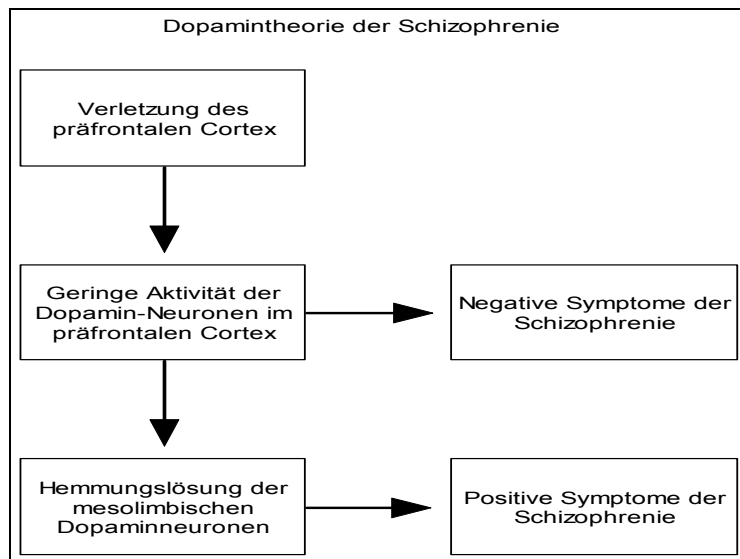


Abb. 3: Dopamin-Theorie der Schizophrenie (Davison & Neale, 1996)

Besonders in den präfrontalen Hirnregionen und im mesocorticalen System liegt eine Unterfunktion vor und erklärt so speziell die negativen Schizophrenie-Symptome. Aufgrund der nun verminderten Hemmwirkung kommt es in den tieferen Hirnregionen des mesolimbischen Systems zur dopaminergen Überaktivität, woraus die positiven Symptome resultieren.

Die Theorie lässt viele Fragen offen. Wie erklärt sich die Wirklatenz der Neuroleptika, und warum kommt es zu keiner Toleranzentwicklung? Spiegel (1995) stellte weitere empirische Befunde zusammen, die sich ebenfalls nicht widerspruchsfrei in die Dopamin-Hypothese einordnen lassen. „Dopaminerge Agonisten wie Bromocriptin und Apomorphin, die auf postsynaptische Rezeptoren wirken, erzeugen keine psychotischen Zustände bei gesunden Probanden.“ (Spiegel, 1995). Spiegel beschrieb des Weiteren die Studien von Angrist et al. (1982) und van Kammen et al. (1982), die besagen, dass es bei einigen Schizophrenen zu einer paradoxen Verbesserung ihrer Krankheitssymptome nach Amphetamingabe kommt. Gegen die Dopamin-Hypothese spricht auch der noch fehlende überzeugende Nachweis eines erhöhten Dopamin-Gehalts oder der Überempfindlichkeit der Dopamin-Rezeptoren im Gehirn Schizophrener, so Spiegel. „Abbauprodukte des Dopamins und des Noradrenalins sind weder im Urin noch im Blut oder Liquor schizophrener Patienten erhöht.“ (Spiegel, 1995).

Seit Beginn der 80er Jahre wird parallel eine Glutamat-Hypothese der Schizophrenie diskutiert. Hierfür sprechen pharmakologische Tests mit Phencyclidin (PCP), einem dissoziativen Anästhetikum. Die unter PCP zu beobachtenden psychomimetischen Wirkungen lassen an eine (Mit-)Beteiligung des glutaminergen Systems im Sinne einer Überaktivität denken.

Im Rahmen neuerer Überlegungen spielt Serotonin eine größere Rolle bei der Faktorensuche. Atypische Neuroleptika wie Clozapin und Risperidon blockieren nicht nur dopaminerge sondern auch serotonerge Rezeptoren und reduzieren so die negativen Symptome. Außerdem wurden postmortal Veränderungen an den 5-HT₂-Rezeptoren gefunden.

Wie schon oben erwähnt, ist ein monomechanischer Erklärungsansatz zu grob und vereinfacht die Neurochemie zu stark. Wahrscheinlich sind die Dysbalancen multipler Transmittersysteme entscheidend für diese Krankheit.

2.7 Volkswirtschaftliche Kosten

Unter der Krankheit Schizophrenie leiden nicht nur die betroffenen Patienten und ihre Angehörigen, sondern sie stellt auch eine erhebliche finanzielle Belastung für die Gesellschaft dar. Mit ihren direkten und indirekten Kosten ist sie mit denen somatischer Volkskrankheiten (z.B. Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit) vergleichbar oder liegt zum Teil noch darüber (Wasylenki, 1994; von Ferber, 1997). Wasylenki (1994) beschrieb unter anderem die Studie von Andrews et al. (1985), welche die totalen Kosten pro schizophrenen Patienten mit 131.333 US-Dollar (Kurs von 1975) angab. Im Vergleich, ein Myokardinfarkt trifft zwölf Mal mehr Menschen, die Kosten für die Behandlung eines schizophrenen Patienten hingegen sind sechsfach höher. Andreasen beschrieb 1991 die Schizophrenie, als die „teuerste“ psychiatrische Krankheit, während Salize et al., im Jahre 1996 errechneten, dass die Ausgaben für die Schizophrenie in den meisten Ländern bereits die Hälfte aller psychiatrischen Versorgungsleistungen verbraucht.

Zu diesen enormen Kosten kommt es unter anderem durch das frühe Erkrankungsalter und den häufig chronisch-rezidivierenden Verlauf mit einem hohen Anteil verbleibender psychischer Behinderung, der zu einer langen Arbeitsunfähigkeit und aufwendigen Rehabilitationsleistungen führen kann und somit zu den indirekten Kosten für die Gesellschaft beiträgt. Direkte Kosten entstehen durch die hohe Rate an Rezidiven und die langen stationären Behandlungszeiten, die weit über denen von Patienten mit somatischen Erkrankungen liegen.

Entgegen dieser großen volkswirtschaftlichen Bedeutung wurden in Deutschland die Kosten, die durch die Schizophrenie entstehen, noch nicht umfassend untersucht. Ebenso liegen aus anderen Ländern wenige Ergebnisse zu den Kosten dieser Krankheit vor. Zudem sind diese Erkenntnisse nur eingeschränkt auf deutsche Verhältnisse übertragbar, da die Rechtsgrundlagen und die Finanzierungsmodelle der einzelnen Länder zu unterschiedlich sind.

Der Münchener Psychiater W. Kissling unternahm mit seinen Mitarbeitern (Kissling et al., 1999) den Versuch, die Kosten der Schizophrenie in Deutschland prävalenzanalytisch nach der „*bottom up*“-Methode zu schätzen. Die Patienten wurden aus den wichtigsten Versorgungsformen (psychiatrische Fachkrankenhäuser, n = 36; niedergelassene Nervenärzte in Niedersachsen u. Bayern, n = 2x36; Institutsambulanzen einer psychiatrischen Universitätsklinik, n = 36; einer Einrichtung des betreuten Wohnens, n = 12; Einrichtung zur beruflichen Rehabilitation, n = 12 und aus einem Langzeitpflegeheim, n = 12) rekrutiert. Durch Zufallsstichproben wurden 180 schizophrene Patienten retrospektiv für einen Zeitraum von 12 Monaten erfasst und die direkten und indirekten Kosten für deren Krankheitsbehandlung errechnet.

Abhängig von dem jeweiligen Behandlungsort ergaben sich Jahresgesamtkosten von ca. 33.000 DM bei ambulant behandelten Patienten, ca. 126.000 DM bei stationär betreuten Patienten und ca. 135.000 DM bei Patienten, die sich in der beruflichen Rehabilitation befanden. Häfner und Mitarbeiter ermittelten hingegen in einer Studie für die Jahre 1979/80 durchschnittliche Versorgungskosten eines gemeindepsychiatrisch betreuten Patienten von durchschnittlich 15.574 DM. Diese Kosten stiegen in den Jahren 1994/95 auf durchschnittlich 27.566 DM pro Patient (Salize et al. 1996). Als jährliche Durchschnittskosten der Dauerunterbringung in psychiatrischen Krankenhäusern wurden 1979/80 von Häfner et al. 36.497 DM ermittelt.

Die Differenzierung zwischen direkten und indirekten Jahreskosten pro Patient (Kissling et al., 1999) sind Abbildung 2 zu entnehmen.

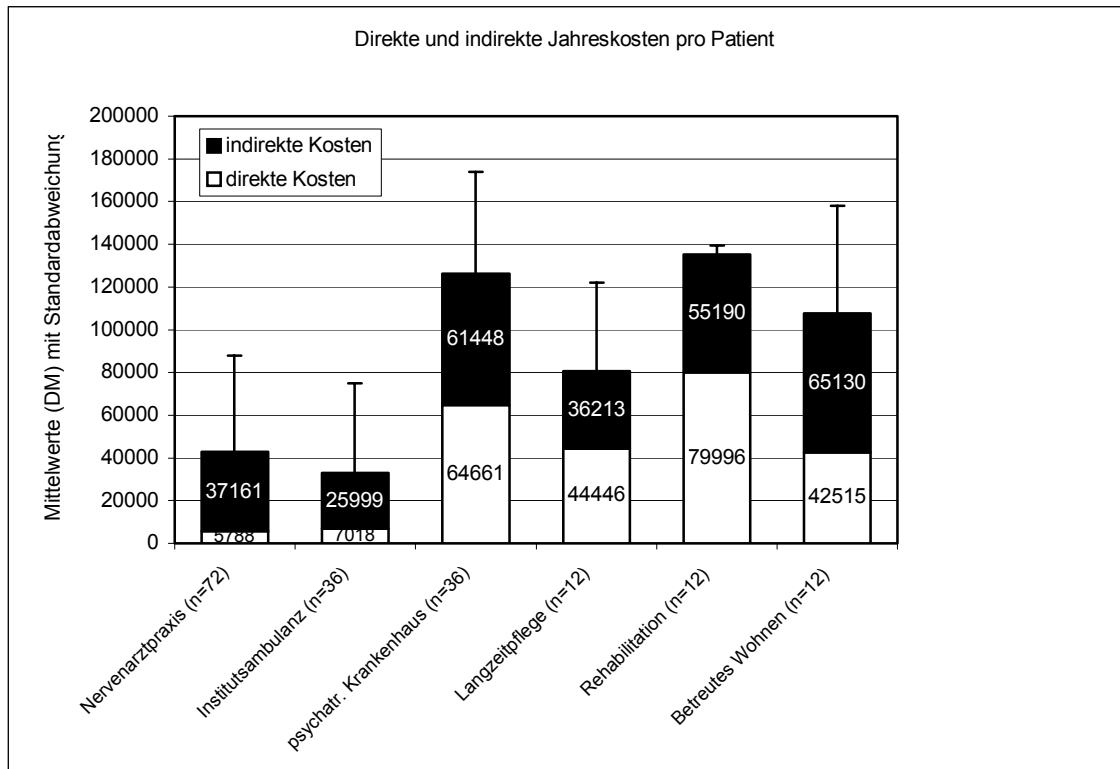


Abbildung 2: Direkte und indirekte Jahreskosten pro Patient (Kissling, 1999)

Die indirekten Kosten sind bei Einrichtungen, die einen starken Anteil an nicht berufstätigen Patienten behandeln, besonders hoch. Patienten, die von einem niedergelassenen Psychiater oder einer Institutsambulanz betreut wurden, standen noch zu 30 % im Arbeitsleben. Aus diesem Grund fallen in diesen beiden Gruppen die indirekten Kosten verständlicherweise niedriger aus.

Um die jährlichen Gesamtkosten der Schizophrenie in Deutschland hochrechnen zu können, benötigt man verlässliche Zahlen zur Jahresprävalenz der Schizophrenie und zur Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Versorgungseinrichtungen. Diese Daten sind aus datenschutzrechtlichen und administrativen Gründen nicht verfügbar. Demzufolge konnten Kissling et al. (1999) nur konservative Schätzungen unternehmen. Sie multiplizierten die nied-

rigsten Jahreskosten pro Patient, die in ihrer Studie ermittelt wurden, mit der geschätzten Zahl schizophrener Patienten in Deutschland. Ausgangspunkt waren Jahresprävalenzen zwischen 0,25 % und 0,53%. Dieses ergibt eine Zahl von 200.000 bis 424.000 schizophrener Patienten jährlich in Deutschland.

Multipliziert man diese Anzahl mit den durchschnittlichen Jahreskosten eines beim niedergelassenen Psychiater behandelten Patienten, so ergeben sich folgende Kosten: direkte Kosten zwischen 1,1 und 2,4 Milliarden DM und indirekte Kosten zwischen 7,4 und 15,7 Milliarden DM. Die ermittelten Gesamtkosten (direkte + indirekte Kosten) betragen nach dieser konservativen (Mindestkosten) Schätzung zwischen ca. 8,5 und 18 Milliarden DM.

Die auf diese Weise ermittelten Mindestkosten sind zwar theoretisch ermittelt, jedoch durchaus plausibel, wenn man sie mit den Jahresgesamtkosten der Schizophrenie in anderen Ländern vergleicht. Kissling et al. (1999) stellten in einer Übersichtsarbeit Jahresgesamtkosten aus verschiedenen Ländern zusammen. Rice und Miller ermittelten für die USA (1990) Jahresgesamtkosten von ca. 59 Milliarden DM und direkte Kosten von ca. 29 Milliarden DM (Norquist et al., 1996). Davies und Drummond (1994) kommen für Großbritannien (1990) auf Jahresgesamtkosten von ca. 5,5 Milliarden DM.

In einer Studie verglichen Salize und Rössler (1999) zwei Studien (Häfner et al. 1986 und Salize et al. 1996), die sich unter anderem mit der Kostenentwicklung in der Therapie von schizophrenen Patienten beschäftigten. In einem Versorgungsgebiet in Mannheim wurde im Abstand von 15 Jahren die Entwicklung des Langzeitverlaufs der Versorgungskosten von schizophrenen Patienten beobachtet. Die gemeindepsychiatrischen Versorgungskosten sind in diesem Zeitraum um 77% gestiegen, während sich die Dauerunterbringungskosten im psychiatrischen Krankenhaus um 78,5% des Ausgangswertes erhöht haben. Die absoluten Zahlen sind oben im Text aufgeführt. Dieser Kostenanstieg liegt dadurch um 27 beziehungsweise 28,5 Prozentpunkte über der allgemeinen deutschen Preissteigerungsrate in diesem fünfzehnjährigen Zeitraum. Die gestiegenen Kosten dürfen jedoch nicht als Entwicklungsrückschritt oder – stillstand angesehen werden, da zusammen mit den Kosten die Versorgungsqualität überproportional gestiegen ist. Es besteht der Trend, dass sich der Versorgungsschwerpunkt der schi-

zophrenen Patienten von den Krankenhäusern in den außerstationären Sektor verschiebt. Damit einhergehend kommt es zu einer stärkeren sozialen Integration der Patienten.

In der bereits erwähnten Mannheimer Studie von Salize und Rössler (1996) zeigte sich bei dem Kostenvergleich unterschiedlicher Versorgungsinstitutionen, dass die direkten gemeindepsychiatrischen Versorgungskosten Schizophrener in einem gut ausgebauten gemeindepsychiatrischen Netz nur 43% der Kosten einer ganzjährigen Betreuung und Behandlung im Langzeitbereich eines psychiatrischen Krankenhauses ausmachten.

So ist es als positiv zu werten, dass Salize et al. (1996) in der von ihnen untersuchten Mannheimer Population in der gemeindepsychiatrischen Betreuung eine weitgehende Bedarfsdeckung feststellen konnten.

Konzentriert man sich auf den alleinigen Anteil der Medikamente an den Gesamtkosten, so ermittelten Rössler et al. (1998) lediglich einen Prozentsatz von 5,8% der Gesamtkosten, der bei bedarfsgerechter Versorgung in Deutschland für die außerstationäre neuroleptische Therapie schizophrener Personen aufgewendet wird. Es besteht jedoch ein weiterer Anteil von versteckten Medikamentenkosten in den Krankenhauskosten, da die Pflegesätze im Krankenhaus die Kosten für die stationäre Medikation mitenthalten. Vergleichbare Prozentsätze geben auch Frankreich (5,6%) und Großbritannien (4%) an, die Niederlande liegen mit ihrem ermittelten Wert (1,1%) deutlich darunter. Bei diesem Vergleich bleiben die unterschiedlichen Gesundheitswesen allerdings unbeachtet.

Die oben aufgeführten Daten sprechen dafür, dass in die Erforschung, die Behandlung und die Prophylaxe der Schizophrenie ausreichend finanzielle Mittel investiert werden müssen. Im Vergleich zur Forschungsarbeit von ähnlich teuren somatischen Erkrankungen fließt zurzeit nur ein Bruchteil der Finanzmittel in die Schizophrenieforschung. Bei der Zuweisung von finanziellen Mitteln spielen bedauerlicherweise auch heute noch Faktoren wie das „Image“ einer Erkrankung und deren „Lobby“ eine große Rolle.

Darüber hinaus sind an der Betreuung und Finanzierung der Behandlungs- und Folgekosten verschiedene Institutionen beteiligt. Die Einsparung der Kosten wird nicht im Ganzen betrachtet, sondern nur individuell von jeder Institution, welche die positiven Veränderungen auf

sich selbst bezieht. Als Beispiel lassen sich die Kosten der Neuroleptika anführen. Die klassischen Antipsychotika der ersten Generation, die häufiger zu extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen führen, sind erheblich preiswerter als die neueren atypischen Neuroleptika, welche diese unerwünschte Nebenwirkung nicht besitzen. Es kommt hinzu, dass die neueren Medikamente positive Auswirkungen auf die Negativsymptomatik und verschiedene kognitive Funktionen haben. „ Mit Kosten-Nutzen-Analysen konnte demonstriert werden, dass der einfache Kostenvorteil der Neuroleptika der ersten Generation bei Berücksichtigung von Nebenwirkung, Lebensqualität und besserer Compliance zum klaren Nachteil wird. Das praktische Problem besteht jedoch darin, dass der gesetzlichen Krankenversicherung die durch teurere, aber bessere Medikamente erzielten Ersparnisse, weniger Arbeitsausfälle, verringerte Berentung, höhere Lebensqualität, nicht zugute kommen. Den monetären Nutzen haben andere, etwa die Arbeitslosen- und die Rentenversicherung“ (Häfner, Seite 224, 2000). Ein weiteres Beispiel: Kissling und Mitarbeiter zeigten bereits 1995, dass es sich lohnt, Maßnahmen zur Rezidivprophylaxe schizophrener Psychosen zu ergreifen, indem man die Compliance verbessert und so die Wiederaufnahmerate in den Krankenhäusern deutlich senken kann. Die daraus resultierenden Einsparungen im stationären Bereich sind siebenmal höher als die Kosten für die compliance-verbessernden Maßnahmen.

3 Medikamente

3.1 Wirkungsweise typischer Neuroleptika

Nach dem zweiten Weltkrieg forschte man über Antihistaminika und entdeckte im Rahmen dieser Untersuchung das Phenothiazinderivat Promethazin und später das Chlorpromazin. Chlorpromazin fand 1951 durch den Chirurgen Laboret Verwendung in der Narkosetechnik. Dieses Medikament verfügte über eine nur schwache Antihistaminwirkung, jedoch überzeugte es damals durch seine deutlich sedierende Wirkung. Ein Jahr später erprobten die französischen Psychiater Delay und Deniker Chlorpromazin bei der Behandlung von schizophrenen und manischen Psychosen und konnten von einer guten sedierenden und antipsychotischen

Wirkung bei diesen Erkrankungsbildern berichten. Der Begriff Neuroleptika wurde von Delay im Jahre 1955 eingeführt. Er galt für Chlorpromazin und ähnlich wirkende Medikamente.

Intensive Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet führten zu der Entwicklung zahlreicher Neuroleptika.

Die Neuroleptika lassen sich heute unterteilen in

- Phenothiazine, Leitsubstanz Chlorpromazin
- Butyrophenone, Leitsubstanz Haloperidol und
- Dibenzazepine, Leitsubstanz Clozapin

und andere atypisch gebaute Wirkstoffe.

Alle Neuroleptika haben Bindungsaffinitäten zu den Rezeptoren für Dopamin, 5-Hydroxytryptamin und in unterschiedlichem Ausmaß für Acetylcholin, Nordadrenalin und Histamin, um die wichtigsten Typen zu nennen. Auf welche Weise der antipsychotische Effekt im Detail zustande kommt, und warum er erst nach einer langen Latenzzeit auftritt, ist derzeit noch nicht genau geklärt.

Die klinische Wirkung der Neuroleptika zeigt sich besonders im psychischen und extrapyramidal-motorischen Bereich. Die Hauptwirkungen sind Besserung der schizophrenen Denkstörungen, Sedierung, Anxiolyse, Senkung von Erregung und affektiver Spannung sowie Distanzierung von Wahn und Sinnestäuschungen. Die klassischen Neuroleptika unterscheiden sich in Bezug auf ihre Pharmakodynamik. Man unterscheidet grob zwischen stark dämpfenden, zu Beginn schlafanstoßenden Neuroleptika und jenen Präparaten, deren anfängliche sedierende Wirkung schwächer ist (Spiegel, 1995). Klassische Neuroleptika mit einer stark dämpfenden Komponente werden bei Zuständen heftiger innerer und äußerer Erregung, die häufig kombiniert mit gestörtem Schlafverhalten auftritt, angewendet. Bei Patienten, die unter Wahn und Halluzinationen leiden und bei denen keine starke Sedierung im Alltag gewünscht ist, werden jene Neuroleptika bevorzugt verabreicht, die initial weniger dämpfend und u.a. antipsychotisch wirken.

Die teilweise Blockade der genannten Rezeptor-Typen bei therapeutischer Dosierung kann zu vielfältigen unerwünschten Nebenwirkungen führen. Von besonderer Bedeutung ist in die-

sem Zusammenhang die Belegung der Dopamin-D₂-Rezeptoren durch klassische Neuroleptika und das Auftreten von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen. Die Beeinträchtigung des extrapyramidal-motorischen Systems kann sich in unterschiedlichen Syndromen äußern. Zu nennen sind hier die Frühdyskinesien, das paroxysmale hyperkinetisch-dystone Syndrom und das Parkinson-Syndrom, welches sich mit den Symptomen der Hypo- oder Akinese, Hypo- oder Amimie, kurzschrittigem Gang, Rigor, Tremor, Salbengesicht und der Hypersalivation zeigen kann. Des Weiteren kann es zur Akathisie oder zu Spätdyskinesien in Form von hyperkinetischen Dauersymptomen, wie z.B. choreatischen Bewegungen der Mund- und Gesichtsmuskulatur oder der distalen Muskelgruppen der Extremitäten, kommen.

Im Zentrum dieser Arbeit stehen drei neuere atypische Neuroleptika, die nachfolgend ausführlicher beschrieben werden. Ihre Wirkungsweise und die Vorteile gegenüber klassischen Neuroleptika sind von essentieller Bedeutung für das Verständnis meiner Forschungsergebnisse. Clozapin, Risperidon und Olanzapin sind jedoch mitnichten die einzigen Vertreter dieser Gruppe. Erwähnung in meiner Arbeit findet ferner Zotepin.

3.2 Atypische Neuroleptika

Für den Begriff der „atypischen Neuroleptika“ gibt es bis heute keine allgemein anerkannte Definition. Bevorzugt werden unter dem Begriff Atypika jene Medikamente zusammengefasst, die eine analoge antipsychotische Wirkung aufweisen wie die klassischen Neuroleptika; gleichwohl, einen therapeutischen Dosisbereich vorausgesetzt, deutlich seltener zu unerwünschten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen führen. Nachteilig wirkt sich jedoch bei einigen Präparaten die Appetitsteigerung und Gewichtszunahme aus; die medikamentöse Non-Compliance der Patienten steigt, und es entstehen zusätzliche gesundheitliche Risiken. Als weitere Unterscheidungskriterien zu den klassischen Neuroleptika werden eine potentere Wirksamkeit auf die schizophrene Negativsymptomatik, eine verbesserte Wirksamkeit bei Therapie-

resistenz unter klassischen Antipsychotika, geringere Auswirkungen auf den Prolaktinspiegel und positive Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit (Kinon et al., 1996) angeführt. Einige Autoren (Möller, 1997) erwähnen das Rezeptorbindungsverhalten als zusätzliches Definitionskriterium.

3.2.1 Clozapin (Leponex®)

Das atypische Antipsychotikum Clozapin wurde 1958 synthetisch hergestellt. Die offizielle Einführung dieses Medikaments in Deutschland fand jedoch erst im Jahre 1972 statt.

Clozapin ist ein Dibenzodiazepin und zeichnet sich durch seine hohe Affinität zu D₄-, 5-HT_{1C}-, 5-HT_{2A}-, α 1-adrenergen-H₁ und mACh (M₁ und M₄) - Rezeptoren aus (siehe Van Tol et al., 1991). Im Gegensatz dazu zeigt Clozapin eine verhältnismäßig geringe Aktivität an Dopamin-D₁-, D₂-, D₃- und D₅-Rezeptoren ebenso wie an 5-HT_{1A}-, 5-HT₃-, α 2- und mACh-(M₂)-Rezeptoren (siehe Sokoloff et al., 1990; Sunahara et al., 1993). Die Affinität des Clozapins ist zum D₁-Rezeptor stärker ausgeprägt als zum D₂-Rezeptor. Demzufolge ergibt sich ein hoher D₁/D₂-Quotient (siehe Meltzer et al., 1989). Desgleichen weist Clozapin einen niedrigen 5-HT_{2A}/D₂-Quotienten auf und bindet selektiv an mesolimbische Dopamin-Rezeptoren.

Die rasche und endgültige Etablierung wurde 1974 durch die dramatischen Nebenwirkungen verhindert. Sechzehn Patienten entwickelten unter einer Clozapin-Therapie eine Agranulozytose, an deren Komplikationen acht der betroffenen Patienten verstarben.

Als Folge wurde dieses Medikament in vielen Ländern aus dem Handel genommen. In Deutschland unterliegt Clozapin seit diesem Zeitpunkt der „kontrollierten Anwendung“. Dieses bedeutet, dass eine Therapie mit Clozapin nur unter bestimmten Bedingungen durchgeführt werden darf. Das ehemals breitere Indikationsfeld, welches akute und chronische Formen schizophrener Psychosen, manischer Psychosen, schweren psychomotorischen Erregungszuständen und Aggressivität bei Psychosen beinhaltete, wurde im Zuge einer internationalen Verein-

heitlichung (1992) auf die Behandlung von akuten und chronischen Formen schizophrener Psychosen reduziert.

Um die Entwicklung einer Agranulozytose rechtzeitig erkennen zu können, sind in den ersten 18 Therapiewochen wöchentliche Blutbildkontrollen vorgeschrieben, die später auf monatliche Kontrollabstände reduziert werden. Dabei wurden die europäischen Erfahrungen berücksichtigt. Diese zeigen, dass in den ersten 18 Behandlungswochen 85% aller Agranulozytosen auftreten.

Des Weiteren hat eine eingehende Patientenschulung zu erfolgen, um die behandelten Personen mit den Frühsymptomen eines Leukozytenabfalls vertraut zu machen. Bei auftretenden grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Entzündungen der Mundschleimhaut hat ein sofortiger Arztbesuch zu erfolgen, um ein Differentialblutbild zu erstellen. Ist es schon zu Veränderungen im hämatopoetischen System gekommen, so normalisiert sich das Blutbild in der Regel zwei bis vier Wochen nach Absetzen des Medikamentes. Eine Agranulozytose hat heute, wenn sie rechtzeitig mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren behandelt wird, eine günstige Prognose. Durch diese neuen Therapieformen ist die Letalität von Patienten mit einer Agranulozytose in den letzten Jahren drastisch zurückgegangen.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass Agranulozytosen auch unter der Therapie mit anderen trizyklischen Antipsychotika und Antidepressiva auftreten können.

Wird Clozapin gut vertragen, eignet sich dieses Schema zur schrittweise durchgeführten Dosissteigerung:

1. Tag: 12,5 mg
- 2.-4. Tag: 25-50 mg
- 5.-7. Tag: 50-100 mg
- 8.-14. Tag: 100-200 mg
- 15.-21. Tag: 200-400 mg
- 22.-28. Tag: 400-800 mg

Im deutschen Klinikalltag wird im Durchschnitt nur eine tägliche Dosis von 200 - 250 mg verabreicht (siehe Klimke und Klieser, 1995; Naber et al., 1992). In den USA beträgt die Tagesdosis zwischen 400 – 800 mg.

Im ambulanten Bereich sollte nach einer erfolgreichen Rehabilitation eine möglichst niedrige Dosierung gewählt werden. Hier bietet sich eine Größenordnung von 100 - 200 mg pro Tag an. Die Einnahme von Clozapin sollte möglichst zur Nacht erfolgen, um die eventuell unerwünschte Sedierung zu „verschlafen“.

Die Hersteller geben bei einer Überdosis mit 2000 mg Clozapin eine Letalität von 12 % an. Jedoch sind auch komplikationslos überlebte Intoxikationen von 10000 mg bekannt (siehe Broich et al., 1998). Personen, die noch nie mit Clozapin behandelt wurden, erleiden allerdings zum Teil schon bei einer Dosis von 400 mg lebensgefährliche komatöse Zustände und können dadurch zu Tode kommen. Zur Therapie dieser Vergiftung steht leider kein spezifisches Antidot zur Verfügung.

Bei schizophrenen Patienten besteht ein 20-fach erhöhtes Risiko einen Suizidversuch zu unternehmen; 9 – 13 % der Patienten sterben durch einen Suizid. Meltzer und Okayli (1995) wiesen nach, dass bei dem von ihnen untersuchtem Patientenkollektiv die Anzahl der Suizidversuche unter Clozapin um 85 % reduziert wurde.

Die häufigsten unter Clozapin auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen sind EEG-Veränderungen, Müdigkeit, Anstieg der Leberenzyme, orthostatische Hypotension und eine zum Teil sehr ausgeprägte Hypersalivation. Eine klare Abhängigkeit von der Clozapin-Dosis wurde bei den EEG-Veränderungen, Krampfanfällen, Tachykardie, Müdigkeit und der Hypersalivation beobachtet. Es treten lediglich in 6-9 % der Fälle so schwere unerwünschte Nebenwirkungen auf, dass die Einnahme dieses Medikamentes abgebrochen werden muss, gemäß einer zusammenfassenden Darstellung bei Naber et al. (1992).

Während der ambulanten Therapie sind die Gewichtszunahme und die Sedierung die häufigsten Gründe für das Absetzen des Medikaments (siehe Leadbetter et al., 1992).

Positiv zu bewerten ist, dass bei Clozapin die unerwünschten motorischen Nebenwirkungen weitgehend fehlen. Es ist jedoch zu befürchten, dass es auch unter einer Clozapin-Therapie zu einem malignen neuroleptischen Syndrom kommen kann.

Zusammenfassend kann man allerdings feststellen, dass die Compliance bei einer Langzeittherapie mit Clozapin relativ hoch ist. Bei klassischen Neuroleptika liegt die Compliance nur bei 20-50 % (Naber, 2000). Bei den atypischen Neuroleptika liegt diese, mittelt man die Forschungsergebnisse von unterschiedlichen Arbeiten, bei 78 %. Die gestiegene Compliance ist unter anderem als Ausdruck für die subjektive Zufriedenheit mit dem Medikament zu bewerten.

3.2.2 Risperidon (Risperdal®)

In Deutschland wurde Risperidon 1994 als erster Vertreter der Benzisoxazole mit potenter antiserotonerger Aktivität zugelassen. Zu diesem Zeitpunkt bestand der Indikationsbereich lediglich in der Behandlung chronischer schizophrener Psychosen und deren Exazerbationen. 1999 beschloss man weiteren Indikationen zuzustimmen und seither wird Risperidon ebenfalls zur Therapie der Erstmanifestation einer Schizophrenie, bei schizoaffectiven Psychosen, chronischer Aggressivität und bei psychotischer Aktivität und Verhaltensauffälligkeiten im Rahmen einer Demenz eingesetzt.

Risperidon zeichnet sich nach Naber et al. (2000) durch seine antagonistische Wirkung an den 5-HT_{2A}-, 5-HT₇- und D₂-Rezeptoren aus, wobei zum 5-HT_{2A}-Rezeptor eine höhere Affinität besteht. Gleichzeitig besteht ein starkes Bindungsverhalten mit den antiadrenergen (α_1 - und α_2 -) Rezeptoren. Geringe Aktivität besteht gegenüber den Histamin-H₁-Rezeptoren, und keinerlei Affinität existiert zu den muskarinischen Rezeptoren. Ähnlich wie Clozapin hat auch Risperidon einen niedrigen 5-HT_{2A}/D₂-Quotienten. Dennoch zeigt sich bei diesem Medikament keine ausgeprägte mesolimbische Aktivität.

Eine Vielzahl von Studien und die klinischen Erfahrungen haben gezeigt, dass Risperidon in einem Dosisbereich von 2-6 mg/d gut verträglich ist und die Krankheits-symptome wirksam

reduziert. Es lässt sich in der Akut- und der Langzeitbehandlung einsetzen und ist außerdem wirksam bei zuvor therapieresistenten Patienten. Gibt man Risperidon über einen längeren Zeitraum, so dient es der Rezidivprophylaxe und bewirkt eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte.

Obgleich Risperidon gegenüber Haloperidol einen signifikanten Vorteil bei der Behandlung von Negativsymptomen bietet, liegen zu dem jetzigen Zeitpunkt keine Studien vor, welche die beiden Neuroleptika bei Patienten einsetzen, bei denen die negativen Symptome eindeutig im Vordergrund des Krankheitsgeschehen stehen.

In einer größeren Anzahl von Studien konnte ein positiver Effekt auf eine Vielzahl von kognitiven Funktionen gefunden werden. Beispiele hierfür sind dem 4. Kapitel zu entnehmen.

Gemäß verschiedener Untersuchungen eignet sich Risperidon dazu, die Lebensqualität von betroffenen Patienten nachhaltig zu steigern (siehe Ayuso-Gutiérrez et al., 1996; Bobes et al., 1998). Dies zeigt sich unter anderem in der verbesserten emotionalen Befindlichkeit und dem gesteigerten sozialen Funktionsniveau.

Bei der Beurteilung der Verträglichkeit des Risperidons sollte erwähnt werden, dass diesem atypischen Neuroleptikum die sedierende Komponente fehlt, dementsprechend wird bei unruhigen und erregten Patienten unter Umständen eine dämpfende Begleitmedikation (Benzodiazepinen) nötig. Im Allgemeinen ist Risperidon gut verträglich, dies lässt sich anschaulich an den relativ niedrigen Abbruchraten erkennen. Die Abbruchrate, im Dosisbereich von 4-8 mg/d, schwankt zwischen 8% (siehe Emsley et al., 2000) und 24% (siehe Peuskens et al., 1999). Als Vergleichswert bietet sich die Abbruchrate einer Haloperidol-Therapie an. Diese liegt zwischen 25% (siehe Emsley et al., 2000) und 62% (siehe Chouinard et al., 1993). Einen deutlichen Vorteil des Risperidons gegenüber dem Haloperidol besteht in der geringeren Häufigkeit von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen (siehe Peuskens et al., 1995). Betrachtet man den Dosisbereich 4-6 mg/d Risperidon, so geht man davon aus, dass Störungen dieser Art nicht viel häufiger auftreten als unter Placebo (6 % zu 5,6 %) (siehe Amery et al., 1997). Bei einer höheren Dosierung (8 mg und höher) zeigt sich jedoch zum Teil das Nebenwirkungsprofil der klassi-

schen Neuroleptika. Auch tardive Dyskinesien treten unter Risperidon seltener auf als unter klassischen Neuroleptika.

Es empfiehlt sich die Dosierung dem individuellen Symptomenkomplex des Patienten anzupassen. Bei produktiven Symptomen sollte die Dosis im oberen Dosisbereich liegen, während eine primär dominante Negativsymptomatik eine niedrige Dosis erfordert.

Eine unerwünschte Nebenwirkung, die von dem Patienten persönlich leicht wahrzunehmen ist, ist die Gewichtszunahme. Sie beträgt nach einem einjährigen Einnahmeintervall im Durchschnitt zwischen 1,8 und 3,3 kg (siehe Brecher et al., 1996).

Im Gegensatz zu einer Therapie mit Clozapin wurden bei einer Risperidon-Behandlung noch keine lebensbedrohlichen Blutbildveränderungen oder andere Laborveränderungen bekannt. Dies gilt sowohl für die Akut- als auch für die Langzeittherapie. In Einzelfällen wurde von einer Hepatitis (siehe Fuller et al., 1996) und einem vorübergehenden Leberenzymanstieg (siehe Whitworth et al., 1999) berichtet.

Die wesentlichste Störung des hormonellen Gleichgewichts unter Risperidon stellt der Anstieg des Prolaktinspiegels dar, doch in den meisten Fällen wird diese Veränderung nicht klinisch relevant.

Krampfanfälle treten unter Risperidon nicht gehäuft auf; im EEG kommt es lediglich zu geringen Allgemeinveränderungen.

Auch unter der Risperidon-Therapie muss an das maligne neuroleptische Syndrom gedacht werden, obwohl es hier seltener auftritt als unter der Behandlung mit anderen Neuroleptika (siehe Amery et al., 1997). Von geringer klinischer Bedeutung ist die Hypotension, die durch die α -blockierende Wirkung des Risperidons ausgelöst wird.

3.2.3 Olanzapin (Zyprexa®)

Das Olanzapin gehört in die Klasse der Thienobenzodiazepine und wird seit 1996 in Deutschland als atypisches Neuroleptikum vertrieben. Olanzapin zeigt eine ausgeprägte Affinität zu verschiedenen Dopaminrezeptoren, wobei die D₂/D₁-Ratio 3:1 beträgt. Des Weiteren rea-

giert Olanzapin stark mit den Serotonin-5HT_{2A}-, 5-HT_{2B}-, 5-HT_{2C}- und 5-HT₆-Rezeptoren, zusätzlich besteht eine mittlere Affinität zu 5-HT₃- und 5-HT₇-Rezeptoren. Ähnlich wie Clozapin besitzt Olanzapin eine bedeutende Affinität zu allen fünf muskarinischen Rezeptoren, hauptsächlich jedoch zu den M₄-Rezeptoren (siehe Moore et al., 1993). Eine weitere ausgeprägte Affinität besteht auch zu histaminischen H₁-Rezeptoren.

Olanzapin erhielt die Zulassung für die Therapie von schizophrenen Psychosen und schizoaffectiven Störungen. Als weitere Behandlungsfelder haben sich manische Episoden im Rahmen von bipolaren affektiven Störungen, Depressionen mit psychotischen Begleitsymptomen und Borderline-Störungen erwiesen. In der Regel wird Olanzapin in einer Tagesdosis von 10-15 mg verabreicht. In diesem Bereich entfaltet das Medikament die größte therapeutische Wirksamkeit bei der Behandlung der Positivsymptomatik und der Therapie von negativen und depressiven Symptomen.

Olanzapin eignet sich sowohl für eine Akuttherapie wie auch für die Langzeitbehandlung. Bei ersterkrankten schizophrenen Patienten bewirkt Olanzapin eine höhere Ansprechrate als Haloperidol (siehe Tollefson et al., 1997) und zeigt eine stärkere Wirksamkeit auf die schizophrene Positiv- und Negativsymptomatik. Ein weiterer Vorteil des Olanzapins gegenüber dem Haloperidol findet sich in der niedrigeren Rate von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen. Hierbei gilt es jedoch eine Unterscheidung zwischen „*first-episode*“-Patienten und mehrfach erkrankten Schizophrenen zu treffen. Die erstmals erkrankten Patienten haben eine höhere Ansprechrate auf Olanzapin, allerdings leiden sie auch unter einer erhöhten Sensibilität gegenüber EPS (siehe Sanger et al., 1999).

Das Atypikum Olanzapin stellt eine Behandlungsalternative für chronische oder therapieresistente Patienten dar und kann bei der Behandlung von negativen und depressiven Symptomen eingesetzt werden.

In der Langzeittherapie konnte Olanzapin seine Überlegenheit gegenüber Haloperidol und in einem mittelfristigen Therapiezeitraum zum Teil auch gegenüber Risperidon beweisen. In der mit Olanzapin behandelten Therapiegruppe gab es einen signifikant höheren Anteil von Patienten mit einer anhaltenden Remission (siehe Beasley et al., 1997).

Bei den mit Olanzapin behandelten Patienten steigt die Lebensqualität (siehe Hamilton et al., 1998). Verbesserungen zeigen sich besonders an der sozialen Aktivität und bei der Ausführung sozialer Rollen. Überdies steigert die Einnahme von Olanzapin das subjektive Wohlbefinden.

Als Gründe für einen Therapieabbruch werden häufig Somnolenz, Schwindel, Verstopfungen und Pharyngitis sowie Mundtrockenheit, Appetit- und Gewichtszunahme angeführt. Betrachtet man den Zeitraum eines Therapiejahres, so haben die meisten Patienten in diesen 12 Monaten 6 -7 kg zugenommen (siehe Kinon et al., 2000). Entscheidend ist dabei ferner der Body-Mass-Index zum Behandlungsbeginn. Ehemals untergewichtige Personen neigen eher zu einer gesteigerten Gewichtszunahme. Allerdings ist auch der gegenteilige Effekt zu beobachten. Bei einem kleinen Teil der Patienten kommt es während der Tabletteneinnahme zu einer Gewichtsreduktion von 8 kg (Kinon et al., 2000).

Als Verträglichkeitsvorteil ist die niedrige Inzidenz von extrapyramidal-motorischen Störungen zu sehen. Unter einer Olanzapin-Therapie entwickeln sich seltener Spätdyskinesien als unter Haloperidol (siehe Beasley et al., 1999).

Weitere vegetative Nebenwirkungen, über die vielfach geklagt werden, sind Kopfschmerzen und Hypersalivation (siehe Czekalla et al., 1999). Diese Begleiterscheinungen der Therapie treten meist nur in den ersten Behandlungswochen auf. Die häufig bei Neuroleptikaeinnahme beobachtete Hypotension tritt unter Olanzapin nicht auf (siehe Beasley, 1997).

Zu Behandlungsbeginn kommt es bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten zu einem dosisabhängigen Anstieg der Leberenzyme (siehe Beasley, 1997). Andere Veränderungen der Laborwerte, besonders des Blutbildes verlaufen undramatisch.

Besonderes Augenmerk muss jedoch auf den Glucosestoffwechsel gerichtet werden. Unstimmigkeiten in diesem Teil des menschlichen Stoffwechsels können zu einer Glucoseverwertungsstörung mit einer daraus resultierenden Hyperglykämie und der Gefahr einer ketoazidotischen Krise bis hin zu einer pharmakogen induzierten Manifestation eines Diabetes mellitus führen.

Viele Neuroleptika erhöhen den Prolaktinplasmaspiegel. Olanzapin verfügt in diesem Zusammenhang über ein eher unterdurchschnittliches Potential (siehe Davids et al., 1998).

4 Objektive neuropsychologische Funktionen unter Atypika

4.1 Clozapin

Hoff und ihre Mitarbeiter (Hoff et al., 1996) verglichen in ihrer *open-label* Studie die Wirksamkeit von Clozapin und konventionellen Neuroleptika in Bezug auf die Neurokognition von Patienten mit therapierefraktärer Schizophrenie. Die Forschungsgruppe untersuchte 30 Patienten, die zunächst mit konventionellen Neuroleptika eingestellt waren. Die zweite Untersuchung folgte nach einer zwölfwöchigen Clozapin-Therapie. Zwanzig von diesen Patienten nahmen sowohl an der *baseline*-Testreihe, als auch an der Untersuchung nach der Clozapin-Behandlung teil. Die übrigen zehn Patienten konnten nicht getestet werden, weil sie über eine mangelnde Kooperationsfähigkeit verfügten oder weil es Verständigungsschwierigkeiten gab. Alle teilnehmenden Patienten waren männlich.

Die allgemeine intellektuelle Funktionsfähigkeit wurde mit Hilfe des „*Pro-rated Verbal IQ*“ aus dem „Wechsler Intelligenztest für Erwachsene – revidiert (WAIS)“ (adaptiert von Satz und Mogel 1962) und dem „Lese-Untertest“ des „*Wide Achievement Test (WRAT)*“ eingeschätzt.

Messungen des verbalen Kurzzeitgedächtnisses enthielten die Unterteste „Logisches Gedächtnis“ und „Assoziationslernen“ (Wortpaare) aus der „*Wechsler Memory Scale*“ und den „*California Verbal Learning Test*“. Das visuelle Kurzzeitgedächtnis wurde mittels „visuellem Reproduktionstest“ der „*Wechsler Memory Scale*“ und der Zahl der Fehler in dem „*Benton Test*“ bestimmt. Der *WCST* wurde verwendet, um die Funktionsfähigkeit des Frontalhirns einzuschätzen. Die Messungen der Ausdrucksfähigkeit wurden mit dem „*Boston Naming Test*“ und dem „*Controlled Oral Word Association Test*“ durchgeführt. Des Weiteren wurden Messungen zur verbalen Flüssigkeit und dem *confrontation naming* erstellt.

Der „Zahlen-Symbol-Test“ und „*Trail-Making B*“ wurden durchgeführt, um die mentale Verarbeitungsgeschwindigkeit, Konzentration und die graphomotorische Geschwindigkeit einschätzen zu können. Die reine motorische Geschwindigkeit wurde mit dem „*Finger Tapping Test*“ gemessen.

Die Symptome der Patienten wurden zu beiden Zeitpunkten mit Hilfe der BPRS (18 Items) beurteilt. Der absolute BPRS-Wert reduzierte sich signifikant, ebenso wie das Feindseligkeits-Misstrauens-Maß. Die Patienten unter Clozapin hatten signifikant weniger Phasen, in denen sie sich zurückgezogen haben. Zudem benötigten sie signifikant weniger Begleitmedikamente.

Die Leistungen in dem „*Controlled Oral Word Association Test*“ verbesserten sich signifikant im Verlauf. Weitere signifikante Verbesserungen zeigten sich bei dem „Zahlen-Symbol-Test“ und dem „*Finger Tapping Test*“.

Hingegen begingen die Patienten, in der Zeit als sie unter dem Einfluss von Clozapin standen, mehr Fehler in dem „*Benton Test*“. Weitere signifikante Verschlechterungen der Leistungen traten bei der Anzahl der korrekten Kategorien des WCST auf.

Die höchste Effektgröße in Richtung Verbesserung wurde bei dem „*California Verbal Learning Test*“ beobachtet.

Die Reduktion der totalen BPRS Symptome war assoziiert mit einer Verbesserung in dem Test „*Controlled Oral Word Association Test*“, dem „Zahlen-Symbol-Test“ und dem „*Finger Tapping Test*“. Alle anderen Korrelationen waren nicht signifikant. In dieser Studie zeigte sich eine 14%ige Ansprechrate der refraktären Schizophrenie-Symptome der Patienten.

Von Goldberg et al. (1993) wurden Einschätzungen der neuropsychologischen Funktionen und dem Symptomstatus schizophrener Patienten durchgeführt, während diese mit typischen Neuroleptika und Clozapin im Verlauf behandelt wurden. An dieser Studie nahmen 15 an Schizophrenie erkrankte Personen teil; die Geschlechterverteilung lag bei 10:5 zugunsten der Männer. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie neuropsychologisch beurteilt. Zu diesem Zeitpunkt erhielten sie konventionelle Neuroleptika und Begleitmedikamente. Diese Kombination konnte bei diesen Patienten keine Symptomreduktion bewirken. Innerhalb von vier Wochen nach der Erstuntersuchung erhielten die Teilnehmer Clozapin. Im Durchschnitt wurden die Patienten

nach weiteren 15 Monaten erneut getestet. Als Zusatz zum Clozapin erhielten elf von fünfzehn Patienten eine Begleitmedikation, in den meisten Fällen Lithium.

Die Studienteilnehmer mussten die folgenden neuropsychologischen Tests durchführen: (1) WAIS, (2) „Wechsler Memory Scale Form II“, (3) „Zahlen-Symbol-Test“, (4) „Trail-Making B“, (5) „Category Test“ (Kurzform), (6) „WCST (64-item form)“, (7) „Facial Recognition“, (8) „Line Orientation“ und (9) „WRAT“.

Zu beachten ist, dass nicht alle Patienten zu beiden Zeitpunkten die Tests vollständig durchführen konnten. Weder die Patienten, noch die Untersucher waren blind in Bezug auf die Medikamentenzuteilung.

Die psychiatrischen Symptome wurden mit der *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS, Overall und Gorham, 1961) eingeschätzt. Der BPRS-Wert verbesserte sich deutlich unter der Therapie mit Clozapin. Der CGI Score zeigte ebenso signifikante Verbesserungen.

Während der Behandlung mit Clozapin konnte sich keine der gemessenen kognitiven Leistungen signifikant verbessern. Eine Messung verschlechterte sich hingegen signifikant: die visuelle Reproduktion. Weder die Dosierung von Clozapin noch die Behandlungsdauer waren signifikant korreliert mit den Veränderungen in kognitiven Leistungen.

Bei einem Patienten konnte unter der Clozapin-Therapie eine Verbesserung der Wohnverhältnisse erreicht werden, gleichzeitig kam es bei einem anderen Teilnehmer zu einer Verschlechterung dieser Lebensumstände. In der Clozapin-Phase konnten drei Patienten ihre Arbeitssituation verbessern, während sich die von drei anderen Personen verschlechterte.

Die Arbeitsgruppe fand also eine Verbesserung des Symptomstatus unter Clozapin, jedoch keine Veränderungen in den kognitiven Funktionen.

In einer Studie über die Effekte des Clozapins, auf die kognitiven Funktionen bei Schizophrenie, untersuchte Lee zusammen mit seinen Kollegen (Lee et al., 1994) 36 Patienten, die an einer therapierefraktären Schizophrenie litten. Alle Patienten erhielten eine Clozapin-Monotherapie. Noch vor der ersten Einnahme des Clozapins wurden die Psychopathologie und die neuropsychologischen Funktionen erhoben. Diese Untersuchungen wurden nach sechs Wochen und sechs Monaten Therapie wiederholt.

Die neuropsychologischen Tests enthielten unter anderem Messungen der Aufmerksamkeit („Zahlen-Symbol-Test“, „*Consonant Trigram*“), der verbalen Flüssigkeit („*Category Instance Generation*“, „*Controlled Oral Word Association Test*“), der Lern- und Gedächtnisfähigkeit („*Verbal List Learning*“) und der exekutiven Funktionen „WCST“, „Wechsler Intelligenztest für Kinder – revidiertes Labyrinth“).

Sechs Wochen sowie sechs Monate nach der Clozapin-Behandlung zeigte sich, dass die Werte des „*Controlled Oral Word Association Tests*“ signifikant besser wurden. Nach sechs Monaten zeigte sich außerdem eine signifikante Verbesserung im „Zahlen-Symbol-Test“, „*Category Instance Generation*“, „*Verbal List Learning* – unmittelbarer Abruf“ und den „Wechsler Intelligenztest für Kinder – revidiert (Labyrinth)“ Resultaten.

Die Verbesserung in den Tests: „Wechsler Intelligenztest für Kinder – revidiert (Labyrinth)“, „*Controlled Oral Word Association Test*“, „Zahlen-Symbol-Test“ und „*Category Instance Generation*“ konnte nach zwölf Monaten erneut nachgewiesen werden.

In einer weiteren Studie der gleichen Forschungsgruppe (Lee, Jayathilake und Meltzer, 1999) wurde der Effekt von Clozapin und konventionellen Neuroleptika auf die Neurokognition nicht therapieresistenter schizophrener Patienten untersucht.

An dieser Studie nahmen 64 Patienten teil, die an den Zeitpunkten: (1) baseline, (2) sechste Woche, (3) sechster Monat und (4) zwölfter Monat der Medikamenteneinnahme, auf ihre Psychopathologie und neuropsychologische Funktion hin untersucht wurden. Die Untersucher interviewten die Patienten mittels der „*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Lifetime and Change*“, und der „BPRS“. Zusätzlich kamen noch die „*Simpson-Angus Scale* (SAS, Simpson & Angus, 1970)“ und die „*Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS)“ zum Einsatz - zur Messung von extrapyramidalen Symptomen.

Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit einem der Medikamente aus den verschiedenen Klassen der konventionellen Neuroleptika oder dem Clozapin zugeführt.

Fünfunddreißig Patienten erhielten Clozapin und die übrigen 29 klassische Neuroleptika [Haloperidol (n=12), Perphenazin (n=7), Fluphenazin (n=3), Loxapin (n=3), Thioridazin (n=3) und Molindon (n=1)]. Die Medikamentenzuordnung erfolgte nicht blind.

Fünfzehn Patienten aus der konventionellen Therapiegruppe erhielten aufgrund von EPM Störungen zusätzlich Benztropin (1-4 mg/d). Die verwendeten neuropsychologischen Tests waren identisch mit denen aus der zuvor beschriebenen Studie (Lee et al., *Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia*).

In der Clozapin-Gruppe kam es schon nach sechs Wochen zu Verbesserungen der Testleistungen der psychomotorischen Geschwindigkeit, der Aufmerksamkeit und der verbalen Flüssigkeit. Das Maximum wurde nach sechs Monaten erreicht und persistierte zum 12-Monats-Zeitpunkt.

Die Behandlung mit typischen Neuroleptika erbrachte keine anhaltende Verbesserung in der Neurokognition der Patienten. Eine Ausnahme sollte jedoch erwähnt werden: es zeigte sich die Tendenz zur Verbesserung der Testleistungen im „*Verbal List Learning Test*“ (misst das Langzeitgedächtnis).

Die Verbesserungen in der Kognition waren statistisch nicht in Verbindung zu bringen mit den Verbesserungen in der Psychopathologie. Diese Daten legen nahe, dass die Behandlung mit Clozapin der Therapie mit konventionellen Neuroleptika überlegen ist, wenn es um die Verbesserung der kognitiven Funktionen schizophrener Patienten geht. Die Autoren diskutieren, ob dieser Umstand vielleicht durch eine Normalisierung der dopaminergen Funktionen, die vom Clozapin hervorgerufen werden könnte, mitbestimmt wird.

Bédard et al. (1996) beleuchteten in ihrer Studie den unterschiedlichen Effekt von D₂- und D₄-blockierenden Neuroleptika auf das prozedurale Gedächtnis von Patienten mit Schizophrenie. Zu diesem Zweck teilten sie 29 Patienten in drei unterschiedliche Gruppen ein: (1) Patienten ohne Neuroleptika, n = 11; (2) mit Haloperidol behandelte Patienten, n = 12, mittlere Dosis 11,2 mg und (3) mit Clozapin behandelte Patienten, n = 6, mittlere Dosis 216,6 mg.

Alle Teilnehmer waren zuvor mindestens drei Monate mit ihrem damals verschriebenen Neuroleptikum behandelt worden. Die PANSS und die „*Extrapyramidal Symptoms Rating Scale* (ESRS)“ wurden bei allen Patienten erhoben.

Das prozedurale Gedächtnis untersuchten die Forscher mit Hilfe eines Spiegel-Zeichungs-Tests, bei dem der Proband die Aufgabe hatte, die äußeren Umrisse eines Bildes (Stern) auf ein Stück Papier zu zeichnen und dabei nur in die Reflexion des Spiegels zu blicken.

Die Aufgabe enthielt eine Baseline-Messung, zehn weitere Versuche und einen Abschluss-test. Es gab zwei dreißigminütige Pausen.

Bei jedem Versuch wurde die Zeit gemessen, die ein Patient benötigte, um einen Stern zu vervollständigen. Zusätzlich zählte man die Fehler, die entstanden, wenn ein Proband ein vorgegebenes Feld auf dem Testbogen überzeichnete.

Die Studie zeigte, dass die Verrichtung und das Maß des Lernens sich durch Medikamente verändern kann. Versuchspersonen, die keine Medikamente eingenommen hatten, erbrachten bessere Leistungen und die Ergebnisse aus der ANCOVA legten offen, dass dies nicht durch einen Altersunterschied oder die Dauer der Erkrankung bedingt waren.

Die mit Clozapin behandelten Patienten zeigten einen progressiven Lerneffekt über die Dauer des Experiments. Diejenigen Teilnehmer, die mit Haloperidol behandelt wurden, zeigten starke Fluktuationen in ihren Leistungen. So kam es neben Verbesserungen auch zu Verschlechterungen der vorangegangenen Ergebnisse.

Gegen Ende des Versuches schienen alle Patienten ihre Vorgehensweise automatisiert zu haben, wobei die mit Haloperidol behandelten Personen größere Schwierigkeiten aufwiesen. Daraus könnte man schließen, dass diese Gruppe ein funktionelles Defizit im Striatum aufweist. Ein solches Defizit ließe sich durch eine starke Blockierung der striatalen D₂-Rezeptoren durch Haloperidol erklären. Im Gegensatz dazu hat Clozapin unter anderem eine hohe Affinität zu den D₄-Rezeptoren und weniger zu den D₂-Rezeptoren.

Eine Alternative dazu stellt die Überlegung dar, dass Clozapin eine potente antagonistische Aktivität am M₁-cholinergen Rezeptor besitzt und so die Inhibition des nigrostriatalen Zellfeuers verhindert, die bei der Therapie mit Haloperidol gesehen wird.

Grace und seine Mitarbeiter erforschen in einer Studie (1996 a) den kombinierten Effekt von einer Clozapin-Therapie und einem aktiven Rehabilitationsprogramm auf die psychiatrischen Befunde und die Neurokognition therapierefraktärer Schizophrenie-Patienten.

An dieser Studie nahmen 31 Patienten teil; sie wurden an vier Zeitpunkten auf ihre psychiatrischen Symptome, ihre kognitive Funktion und dyskinetischen Bewegungen hin untersucht. Zusätzlich wurden die Entlassungsraten aus der Klinik bestimmt.

Alle Werte sind an der Baseline und nach einem, zwei und drei Jahren bestimmt worden.

Die Schwere der psychiatrischen Symptome wurde mittels BPRS und der „*Clinical Global Impressions Scale*“ (CGI) beurteilt. Mit der AIMS ermittelte man das Ausmaß der dyskinetischen Bewegungen.

Die kognitiven Leistungen wurden mit einer umfangreichen Testbatterie untersucht. Die Batterie enthielt Tests zur Orientierung und dem Verständnis, sowie der Ausführung von einfachen Befehlen, wie z.B. „die 5 Worte Liste“. Weiterhin enthalten waren der „*Trail-Making Test*“ ein Test zur Wortflüssigkeit und ein visueller Gedächtnistest. Die Patienten sollten zusätzlich die Untertests des WAIS, sowie den Test „Zahlennachsprechen“, den „Mosaiktest“, den Test „Gemeinsamkeiten finden“ und den „Zahlen-Symbol-Test“ durchführen.

Nach einer *washout* Phase erhielten die Patienten Clozapin in einer stetig steigenden Tagesdosis. Die zu erreichende Maximaldosis lag bei 600 mg/d. Nachdem die Teilnehmer die Maximaldosis einen Monat lang erhalten hatten, konnten die Therapeuten die Dosis dem klinischen Erscheinungsbild anpassen. Die mittleren Dosen lagen in den folgenden drei Jahren bei 740 (nach sechs Monaten), 765, 799 und 719 mg/d.

Leider konnten lediglich 22 Patienten die vollständigen drei Jahre in der Studie gehalten werden. Die BPRS-Punktzahl verbesserte sich im Mittel von 55,52 zum Zeitpunkt *baseline* auf 36,87 im ersten Behandlungsjahr und blieb auch die weiteren zwei Jahre stabil. Die Resultate des CGI enthüllten ein ähnliches Muster.

Im ersten Jahr zeigten die Patienten eine signifikante Reduktion der positiven Symptome, die auch die nächsten zwei Jahre anhielt. Die negativen Symptome vollzogen eine ähnliche Entwicklung. Diese war zwar schwächer ausgeprägt und setzte später ein, war aber immer noch signifikant.

Diese Studie zeigte, dass die Patienten in der Lage waren, klarer zu denken. Interessanterweise korrelierte der BPRS-Wert kaum mit den Messungen der kognitiven Fähigkeiten.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist zu bedenken, dass die Studie keine Werte einer Kontrollgruppe berücksichtigt, ferner wurde die Testung nicht blind durchgeführt.

In einer früheren Studie berichten Classen und Laux (1988) von den verschiedenen Effekten der Neuroleptika Haloperidol, Flupenthixol und Clozapin auf die motorischen, sensomotorischen und kognitiven Fähigkeiten schizophrener Patienten.

Sie nahmen insgesamt 50 verschiedene Patienten in ihre Studie auf, davon erhielten 25 Haloperidol (10-30 mg/d), weitere 15 Patienten nahmen Flupenthixol (5-20 mg/d) ein, die übrigen Probanden wurden mit Clozapin (150-500 mg/d) behandelt.

Nachdem die Teilnehmer ihre Medikamente mindestens sieben Tage eingenommen hatten, mussten sie sich mehreren kognitiven und sensomotorischen Tests unterziehen.

Die Testbatterie enthielt folgende Aufgaben: die „Motorische Leistungsserie (MLS)“, einfache akustische und visuelle Reaktionsaufgaben, den „Farbe-Wort-Interferenztest“ (Stroop-Test) und die Untertests 1, 2 und 8 aus dem „Leistungs-Prüf-System (LPS)“.

Die Mehrzahl der untersuchten Parameter der einzelnen Therapiegruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Patienten, die mit Clozapin therapiert wurden, zeigten bessere Leistungen im Stroop-Test, als Personen, die mit anderen Medikamenten behandelt wurden.

In dieser Studie untersuchte man die Frage, ob schizophrene Patienten gefahrbergende Maschinen bedienen dürfen und Autofahren können, wenn sie Neuroleptika erhalten, die kaum extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen verursachen.

Bei den mit Clozapin behandelten Patienten zeigten sich diese unerwünschten Nebenwirkungen nicht. Es hat sich in dieser Studie dargestellt, dass die Bedienung von komplizierten Maschinen eher durch die mangelhafte Aufmerksamkeit, als durch die motorischen Dysfunktionen eingeschränkt ist.

In ihrer Studie über die Effekte von Clozapin auf nicht therapieresistente Patienten mit Schizophrenie untersuchten Galletly et al. (1999) neunzehn Personen, die mit Clozapine, über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen, therapiert wurden. Ihr Ziel war es, die Auswirkungen des Clozapins auf die psychiatrischen Symptome, die kognitiven Funktionen und die Lebensqualität zu erforschen.

Sie wählten das Design einer *open-label* Studie, ohne Kontrollgruppe. Die klinischen Untersuchungen und die neuropsychologischen Tests wurden zu je zwei Zeitpunkten durchgeführt. Der erste Durchgang fand unmittelbar vor der ersten Einnahme des Clozapins statt, der zweite während dieser Behandlung.

Bei der ersten Einschätzung nahmen vier Patienten Risperidon (6-8 mg/d), während alle übrigen Teilnehmer mit typischen Neuroleptika (760 +/- 708,8 mg/d CPÄ) behandelt wurden. Neun Patienten nahmen zusätzlich anticholinerge Medikamente, weitere sieben bekamen unterschiedliche Antidepressiva und vier Patienten erhielten zusätzlich Clonazepam.

Bevor mit der Clozapin-Therapie begonnen wurde, setzte man die anderen Neuroleptika ab. Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung betrug die mittlere Therapiedauer 6,5 +/- 2 Monate, mit einer mittleren Tagesdosis von 393,4 +/- 181,6 mg Clozapin.

Zu diesem Termin nahmen drei Patienten anticholinerge Begleitmedikamente, sieben erhielten SSRI und ein Studienteilnehmer musste zusätzlich mit Sodium Valproat behandelt werden.

Klinische Bewertungen nahm man mit Hilfe der PANSS und der „Lebensqualitäts-Skala“ vor. Kognitive Funktionen untersuchte die Gruppe mittels der „WAIS (Mosaiktest, Zahlen-Symbol-Test, Gemeinsamkeiten finden)“, „*Controlled Oral Word Association Test*“ und „*Category Instance Generation*“ sowie dem „*Selected Reminding Test*“ und dem „*Consonant Trigram*“. Zusätzlich wurde der „Wechsler Intelligenztest für Kinder –revidiert (Labyrinth)“ durchgeführt.

Während der Therapie mit Clozapin kam es zu einer Reduktion der positiven und negativen Symptome und zu einer Verbesserung der Lebensqualität.

Eine Verbesserung der kognitiven Funktionen wurde besonders bei den Tests offensichtlich, bei denen motorische Geschwindigkeit benötigt wurde, wie z.B. folgenden Tests: „Zahlen-Symbol-Test“, „*Controlled Oral Word Association Test*“ und „*Category Instance Generation*“. Auch im Mosaiktest zeigten die Probanden nach der Clozapin-Therapie verbesserte Leistungen. Schwierig sind die Verbesserungen bei jenen Tests zu beurteilen, die das Kurzzeitgedächtnis und das Langzeitgedächtnis betreffen, da bei dem oben skizzierten Versuchsaufbau viele anticholinerge Medikamente verwendet wurden. Primär muss in diesem Kontext das Clozapin ge-

nannt werden, welches dosisabhängig zu einer Einschränkung der Vigilanz und des Gedächtnisses führt (Adler et al., 2002).

In seinem Artikel über die Dimensionen des *outcome* unter Clozapin beschreibt Meltzer (1992) unter anderem Ergebnisse, die an 25 therapieresistenten schizophrenen Patienten, die vier verschiedenen Arten von neuropsychologischen Untersuchungen unterzogen wurden, gewonnen wurden.

Die vier Messungen enthielten Aufgaben zu: (a) Aufmerksamkeit und Kurzzeitgedächtnis („Zahlen-Symbol-Test“ und „*Consonat Trigram Test*“), (b) exekutiven Funktionen (WCST), (c) semantischen Gedächtnistest („*Controlled Oral Word Association Test*“ und „*Category Instance Generation Test*“) sowie (d) zu dem sekundären frühen Gedächtnisabruf (Tests des unmittelbaren und verzögertem Abrufs).

Eine signifikante Verbesserung zeigte sich beim „*Controlled Oral Word Association Test*“ nach sechs Wochen und sechs Monaten sowie bei den Tests des unmittelbaren und verzögerten Abrufs und dem „*Category Instance Generation Test*“ nach sechs Monaten.

Es gab jedoch bei jedem Test Patienten, die keine Leistungsveränderungen zeigten oder sich sogar verschlechterten, während die übrigen Teilnehmer in diesem Test deutliche Leistungsverbesserungen erbringen konnten. Die Veränderungen in den kognitiven Funktionen waren unabhängig von den Veränderungen in der Psychopathologie.

Im Jahre 1993 publizierten Hagger und ihre Mitarbeiter eine Studie über den Effekt von Clozapine auf die kognitiven Funktionen während einer sechsmonatigen Behandlungsdauer mit diesem Medikament. Untersucht wurden 36 Patienten mit einer therapierefraktären Schizophrenie. Zu Beginn der Studie wurden bei diesen Personen die kognitiven Funktionen und die Psychopathologie erfasst; weitere Untersuchungen folgten nach einer sechswöchigen bzw. sechsmonatigen Behandlung mit Clozapin.

Ferner analysierte die Arbeitsgruppe, ob es eine Verbindung zwischen den Verbesserungen in der Psychopathologie und den Verbesserungen in den neuropsychologischen Funktionen gab.

Siebenundzwanzig Patienten waren frei von Medikamenten, als die Erhebung der *baseline* durchgeführt wurde.

Am ersten Tag der Behandlung erhielten die Patienten eine Initialdosis von 25 mg Clozapin oral. Langsam wurde die Dosis pro Tag um 25-50 mg bis zu einem Maximum von 900 mg/d Clozapin erhöht. Die mittlere Dosis betrug nach dem sechswöchigen Behandlungsintervall 363 mg/d (+/- 211 mg/d) und nach sechs Monaten 403 mg/d (+/- 208 mg/d).

Zu Beginn der Studie wurden bei allen Teilnehmern die Werte aus dem „WAIS“ erhoben.

Die kognitiven Tests enthielten Messungen der exekutiven Funktionen („WCST“; „Wechsler Intelligenztest für Kinder – revidiert (Labyrinth)“), der Lern- und Gedächtnisfähigkeit („*Verbal List Learning Test*“; „*Consonant Trigram Test*“), der Wiedergewinnung der Wortflüssigkeit („*Controlled Oral Word Association Test*“; „*Category Instance Generation Test*“) und der Aufmerksamkeit („Zahlen-Symbol-Test“).

Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung in dem „*Controlled Oral Word Association Test*“. Diese Verbesserung konnte sowohl nach sechs Wochen, als auch nach sechs Monaten Behandlungsdauer gemessen werden. Die Verbesserungen waren bedeutend genug, um der Bonferroni Korrektur standhalten zu können. Ergänzend zeigten sich Fortschritte in dem „*Category Instance Generation Test*“ nach einer Therapiedauer von sechs Monaten. Die beiden soeben genannten Tests messen die Wortflüssigkeit.

Die Behandlung mit Clozapin über sechs Monate führte zu einer Leistungssteigerung im Zahlen-Symbol-Test, die ebenfalls der Bonferroni Korrektur standhielten. In einigen weiteren Tests, die andere kognitive Funktionen gemessen haben, konnten Verbesserungen beobachtet werden.

Die verbesserte Psychopathologie zeigte sich an der signifikanten Symptomabnahme, gemessen mit der BPRS. Diese Veränderungen waren bei den Patienten, die Clozapin eingenommen hatten, nach sechs Wochen und nach sechs Monaten zu beobachten. Es konnten zusätzlich mögliche Beweise für den Zusammenhang zwischen den Verbesserungen in der Psychopathologie und der kognitiven Funktionen gefunden werden.

Meyer-Lindenberg et al. (1997) veröffentlichten eine Studie, in der die Wirkungen von Clozapin und Zotepin auf die kognitiven Funktionen von schizophrenen Patienten untersucht wurden. In einem Doppel-Blind-Versuch wurden die Auswirkungen von Clozapin und Zotepin verglichen. Die Leistungsprofile der Patienten wurden über sechs Wochen verfolgt.

An der Studie nahmen 50 Patienten teil, am Ende der Untersuchung betrug die Ausfallrate jedoch 34% (17 Patienten). Vergleichsdaten wurden mit Hilfe einer gesunden Kontrollgruppe erhoben, die demselben Testprotokoll folgte.

Zu Beginn musste sich ein Teil der Patienten einer *washout* Phase unterziehen.

Die Patienten wurden zufällig in die beiden Behandlungsgruppen eingeteilt. Die Teilnehmer erhielten zu Beginn eine Tagesdosis von 150 mg des jeweiligen Neuroleptikums. Die Dosis konnte später bis zu einem Tagesmaximum von 450 mg/d angehoben werden. Eine Begleitmedikation mit Oxazepam war erlaubt.

Die Patienten wurden an den Tagen 0, 2, 7, 14, 21, 28, 35 und 42 eingeschätzt. An jedem Messzeitpunkt wurde eine neurologische und psychiatrische Untersuchung durchgeführt. Die Psychopathologie und den allgemeinen Krankheitsstand beurteilte man mit Hilfe der BPRS, der SANS, der *“Nurses’ Observation Scale for Inpatient Evaluation“* ((NOSIE), CIPS, 1986) und der CGI.

Labyrinthaufgaben dienten in dieser Studie als Globalmaß der kognitiven Funktionen. Die Labyrinth wurden in vier verschiedenen Schwierigkeitsstufen präsentiert, mit den zwei einfachen Labyrinth wurde vorrangig die visuo-motorische Integration gemessen. Zur Lösung der komplizierteren Labyrinth benötigte man zusätzlich die Fähigkeit des vorausschauenden Planens. Gemessen wurden bei jedem Durchgang die Passagegeschwindigkeit, die gewählte Route und die motorischen Fehler.

Die Schwere der Symptome nahm ab, sowohl bei den mit Clozapin behandelten Patienten als auch bei den mit Zotepin therapierten Patienten. Dies konnte mit der BPRS gemessen werden. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu der hochsignifikanten Verbesserung der SANS-Werte.

Generell führten alle Patienten die gestellten Aufgaben signifikant schlechter durch als die Probanden der gesunden Kontrollgruppe. In den komplizierten Labyrinthen zeigte sich eine signifikante Verbesserung aller Parameter in allen Gruppen, zugleich wurde bei diesen Aufgaben mehr Fehler gemacht. In den einfacheren Labyrinthen blieb die Zahl der motorischen Fehler über die Zeit konstant.

Zum Ende der Studie glichen sich die Passagezeiten der Zotepin-Gruppe und der gesunden Kontrollgruppe an, während die mit Clozapin behandelten Patienten durchgängig schlechter abschnitten als die gesunden Kontroll-Patienten.

Diese Studie zeigte, dass beide untersuchte Substanzen einen positiven Effekt auf die kognitiven Funktionen hatten, die bei den Labyrinthaufgaben benötigt werden wie z.B. visuo-motorische Integration oder Planung. Eine Behandlung mit Zotepin führte jedoch zu stärkeren Verbesserungen der Leistung in dieser kognitiven Domäne.

Buchanan et al. (1994) untersuchten den Langzeiteffekt von Clozapin auf neuropsychologische Testergebnisse. In einer zehnwöchigen Doppel-Blind-Studie wurde die Wirksamkeit von Clozapin gegenüber Haloperidol geprüft.

Clozapin und Haloperidol wurden langsam in den ersten vier Wochen, bis zu einer Dosis von 400 mg Clozapin und 20 mg Haloperidol pro Tag, aufdosiert. In den verbleibenden Wochen war eine Dosisanpassung im Rahmen 200-600 mg/d Clozapin und 10-30 mg/d Haloperidol möglich, die dann bis zum Ende der Studie beibehalten wurde.

Zusätzlich lief eine Rahmenuntersuchung in Form einer einjährigen beschreibenden Studie über den Langzeiteffekt einer Clozapin-Behandlung auf neuropsychologische Testergebnisse.

Um die positiven Schizophrenie-Symptome der Patienten einschätzen zu können, verwendete man die BPRS. Die negativen Symptome bewertete man mit Hilfe der SANS. Die ESRS wurde verwendet, um das Ausmaß extrapyramidalen Symptome zu ermitteln. Buchanan und sein Team beurteilten zusätzlich die Lebensqualität der einzelnen Patienten.

Die Neuropsychologie untersuchte man in dieser Studie mit Hilfe einer umfassenden Testbatterie. Besonderes Augenmerk legte man dabei auf (1) die Aufmerksamkeit/ Exekutivfunktio-

onen und die mentale Flexibilität (2) visuell-räumliche Fähigkeiten und (3) die Gedächtnisfunktionen.

Zur Domäne (1) der Testbatterie gehörten: 1. „WCST“, 2. „Controlled Oral Word Association Test“, 3. „Farbe-Wort-Interferenztest“, 4. „Trail-Making B“ und 5. „kategoriale Flüssigkeit“. Unter der Domäne (2) verwendete man: 1. „Mooney Faces Closure“, 2. „Benton Judgement of Lines“ und 3. „Mosaik-Test“.

Bei der Domäne (3) sollten die Patienten die „Wechsler Memory Scale-Revised“ absolvieren.

In der zehnwöchigen Studie konnten keine Verbesserungen in den neuropsychologischen Testergebnissen objektiviert werden, und so ist es wahrscheinlich, dass eine *kurzzeitige* Clozapin-Gabe keinen signifikanten Effekt auf die Leistungen in neuropsychologischen Parametern ausübt.

In der einjährigen beschreibenden Studie konnten signifikante Verbesserungen in den Tests „Verbale Flüssigkeit“, „Mooney Faces Closure“ und „Mosaik-Test“ registriert werden.

Die einjährige Studie ergab, dass weder Steigerungen noch Verschlechterungen in neuropsychologischen Testleistungen mit Veränderungen in den positiven, negativen oder extrapyramidal-motorischen Symptomen einhergehen. Neuropsychologische Testleistungen, besonders in den Gedächtnistests, waren indessen signifikant mit der Lebensqualität korreliert.

Man fand einen verwendbaren Effekt bei Messungen, die sich auf die Einleitung und die Erzeugung von Verhalten beziehen. Im Gegensatz dazu hat Clozapin nur eine begrenzte positive Wirkung auf Gedächtnisfunktionen; dieser eingeschränkte Effekt könnte durch die starken anticholinergen Eigenschaften des Clozapins verursacht sein. Messungen ergaben, dass Clozapin minimale Auswirkung auf die mentale Flexibilität hat.

4.2 Risperidon

Kern und seine Mitarbeiter (1998) führten eine Studie durch, um den Einfluss von Risperidon und Haloperidol auf die Reaktionszeit, die manuelle Fertigkeiten und das motorische

Lernen von Patienten, die an einer therapieresistenten Schizophrenie litten, beurteilen zu können. Sie wählten einen randomisierten und doppelt-blinden Studienaufbau, in dem drei verschiedene Versuche durchgeführt wurden. Im Test „Serielle Reaktionszeit“ (SRT) wird die Fähigkeit eines Menschen eingeschätzt, in welchem Ausmaß dieser die Abfolge von wiederholt angebotenen visuellen Stimuli lernen kann. Diese Studie verwendete nur zwei abhängige Maße des Tests SRT: den Reaktionszeit-Wert und den Wert des motorischen Sequenz-Lernens. Zusätzlich wurde der „Pin-Test“ verwendet, welcher die motorische Gewandtheit einschätzt sowie der „*Pursuit Rotor*“ für die Beurteilung des grob-motorischen Lernens.

Die Studie begann mit einer kurzen Placebo-Phase, der zwei doppel-blinde Phasen folgten. Während der *baseline*-Phase (3 Wochen) erhielten die Patienten 15-30 mg/d Haloperidol, darauf folgte die Placebo-Phase, die 3-7 Tage anhielt.

Die erste doppel-blind Phase, in der die Dosierung auf 6 mg/d Risperidon oder 15 mg/d Haloperidol festgelegt war, dauerte 4 Wochen. In der anschließenden Phase konnte die Dosierung in jede Richtung angepasst werden, um eine optimale Symptomreduktion und ein Minimum an unerwünschten Nebenwirkungen zu erreichen.

Die Patienten, die Risperidon erhalten hatten, zeigten mehr Verbesserungen hinsichtlich Reaktionszeit und motorischer Gewandtheit, als die mit Haloperidol behandelten Patienten. Dieser Leistungsunterschied zeigt sich in beiden Dosierungsphasen (fest und flexibel). Dieses Ergebnis blieb auch dann noch signifikant, nachdem man die mögliche Beeinflussung durch Symptomveränderungen und motorischen Beeinträchtigungen herausgerechnet hatte.

Bei den Messungen des motorischen Sequenz-Lernens und des grobmotorischen Lernens konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Effekten der zwei verschiedenen Medikamente Risperidon und Haloperidol gefunden werden.

In der Studie, die von Rossi und Kollegen (1997) durchgeführt wurde, evaluierte die Arbeitsgruppe die symptomatische Wirksamkeit von Risperidon bei Patienten mit überwiegend negativer Symptomatik. Zusätzlich wurde der Effekt von Risperidon auf kognitive Defizite untersucht.

An dieser offenen Studie nahmen 30 körperlich gesunde Männer und Frauen teil, die zum Teil stationär in einem Krankenhaus untergebracht waren oder ambulant in der Klinik behandelt wurden.

In der ersten Woche wurde allen Patienten ein Placebo verabreicht, in den nächsten vier Wochen erhielten alle Studienteilnehmer Risperidon. Die Anfangsdosis betrug 2 mg/d, welche langsam zu einer Maximaldosis von 6 mg/d gesteigert werden konnte. Die mittlere Dosis in diesem Zeitraum betrug 4,6 mg/d. Die Applikation oraler Benzodiazepine war zulässig.

Drei Patienten benötigten in der vierwöchigen Behandlungsperiode Medikamente wegen extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen, außerdem erhielten 16 Teilnehmer orale Beruhigungsmittel. Die Patienten wurden über einen sechsmonatigen Zeitraum nachfolgend beobachtet.

Die PANSS, der WCST und zwei WAIS-R-Untertests (Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts) wurden als Outcome-Parameter vergeben.

Durch die PANSS konnte ermittelt werden, dass es nach einer vierwöchigen Behandlungsperiode mit Risperidon zu signifikanten Verbesserungen der positiven und negativen Symptome gekommen war. Diese Verbesserung konnte man auch für den CGI-Wert beobachten.

Die WCST-Resultate (*number of categories achieved* und *unique responses*) korrelierten mit den negativen Symptomen und dies sowohl vor als auch nach der Behandlung. Zu den positiven Symptomen konnte keine Korrelation entdeckt werden.

In dieser Studie zeigten sich während der Behandlung mit Risperidon Verbesserungen in beiden „Arbeitsgedächtnis-Aufgaben“ (WCST und WAIS-R Zahlennachsprechen rückwärts).

Es konnte ermittelt werden, dass Risperidon angewendet werden kann, um negative Symptome einer Schizophrenie zu reduzieren. Diese Eigenschaft zeigt sich auch schon nach einer Kurzzeitbehandlung. Aus diesen Ergebnissen ist weiterhin zu folgern, dass die negativen und kognitiven Defizite ein gemeinsames Substrat zugrunde liegen haben, welches ein Angriffspunkt der Risperidon-Behandlung ist. Als Schwachpunkt dieser Studie ist die Tatsache zu bewerten, dass keine vergleichende Untersuchung mit einer gesunden Kontrollgruppe erfolgte.

Stip und Lussier (1996) entwarfen eine Studie, in welcher der Effekt von Risperidon auf die kognitiven Funktionen von Patienten mit Schizophrenie untersucht wurde. Zusätzlich interessierte sie die Frage, inwieweit eine Verbesserung der neuropsychologischen Funktionen mit einer Reduktion in der Psychopathologie einhergeht.

Die psychiatrischen Symptome wurden mit Hilfe der BPRS, sowie der PANSS und der „*Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CSS)*“ eingeschätzt. Die extrapyramidalmotorischen Symptome bewertete man mit der EPRS.

In dieser Studie wurden das Gedächtnis und die Aufmerksamkeit von 13 Patienten untersucht. Dieses geschah nach sechs Wochen sowie nach sechs Monaten Behandlungsdauer mit Risperidon. Zur Beurteilung des Gedächtnisses benutzte man zwei verschiedene Tests. Das Kurzzeitgedächtnis wurde mit Wort- und Ziffer-Spannen gemessen. Außerdem ermittelte man die explizite und implizite Wiedergabe des Langzeitgedächtnisses. Durch die Aufmerksamkeits-tests analysierten Stip und Lussier die Wachsamkeit, die Daueraufmerksamkeit und die geteilte Aufmerksamkeit.

Bei den BPRS- und PANSS-Werten ergaben sich während der Behandlung mit Risperidon Besserungen. Besonders signifikante Verbesserungen zeigten sich bei den Werten aus der Negativ-Skala der PANSS.

Während der Behandlungszeit konnten die Patienten in den Tests, welche die Wachsamkeit und die selektive Aufmerksamkeit betrafen, ihre Leistungen signifikant verbessern. Den Forschern gelang es weiterhin, eine positive Korrelation zwischen den klinischen Verbesserungen und den Veränderungen in den neurokognitiven Tests aufzudecken.

Kritisch anzumerken ist, dass die Fallzahl in dieser Studie relativ klein war. Demzufolge werden weitere Studien benötigt, um den positiven Effekt von Risperidon auf die Neurokognition zu bestätigen.

Dittert und Mitarbeiter (1999) verglichen in ihrer Studie den Effekt von Risperidon und Haloperidol auf die neuropsychische Leistungsfähigkeit. Im Vordergrund stand hierbei die Fahrtüchtigkeit.

In der Studie wurden die Daten von 8 Patienten, die mit Risperidon behandelt wurden, sowie die Werte von 9 Patienten, die Haloperidol eingenommen hatten, ausgewertet. In die Studie aufgenommen wurden jene an Schizophrenie erkrankten Personen, die mit einer stabilen Tagesdosis eingestellt waren. Die durchschnittliche Tagesdosis von Risperidon betrug 3,9 (2-6) mg, die des Haloperidol lag bei 10 (5-30) mg/d.

Eine Begleitmedikation mit Biperiden war bei extrapyramidalen Symptomen erlaubt. Dies war bei zwei Patienten aus der Risperidon-Gruppe der Fall. Bei den mit Haloperidol behandelten Patienten benötigten sechs Personen diese Begleitmedikation. Die behandelten Personen wurden zu einem Zeitpunkt untersucht, an dem die Entlassung aus der Klinik unmittelbar bevorstand.

In dieser Studie wurde der computergesteuerte Testplatz ART-90 (Act- and React-Testsystem) eingesetzt, um die psychophysische Leistungsfähigkeit zu messen. Mit Hilfe dieses Versuchsaufbaus wurden die einzelnen Tests automatisch instruiert, vorgegeben und ausgewertet. Untersucht wurden im Einzelnen folgende Fahrverhalten-relevante Merkmalsbereiche: visuelle Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Reaktionsverhalten.

Die Probanden mussten sechs verschiedene Tests bearbeiten: (1) Peripherer Wahrnehmungstest bei gleichzeitiger Trackingaufgabe PVT, (2) Verkehrsspezifischer Tachistoskoptest TT15, (3) Aufmerksamkeit unter Monotonie Q1, (4) Reaktiver Dauerbelastungstest RST3, (5) Komplexer Mehrfachreiz-Mehrfachreaktionsversuch (D-Gerät Aachener Form) und den (6) Critical Flicker Fusion Threshold (CFF) (wird nicht am ART-90 vorgegeben).

Es konnten zum Teil deutliche Unterschiede in der Leistungsfähigkeit der beiden Gruppen untereinander aufgedeckt werden. Das auffallendste Ergebnis zeigte sich im Dauerbelastungstest RST3. Hier schnitten die Patienten, die mit Haloperidol therapiert wurden, signifikant schlechter ab. Ein weiteres signifikantes Ergebnis ergab sich bei dem Wahrnehmungstest mit gleichzeitiger Trackingaufgabe. Hier traten bei der Haloperidol-Gruppe bei einigen Items signifikant verlängerte Reaktionszeiten auf. Hierzu passend war die Reaktionszeit der mit Risperidon behandelten Patienten am D-Gerät signifikant besser.

Insgesamt lassen sich die Ergebnisse zu der Feststellung zusammenfassen, dass sich eine Risperidon-Medikation auf die psychophysische Leistungsfähigkeit günstiger auswirkt als die Behandlung mit Haloperidol. Die Patienten, die mit Haloperidol therapiert wurden, zeigten eine deutliche Abnahme der Belastbarkeit in Stresssituationen und hatten eine verlangsamte Reaktionsgeschwindigkeit. Es werden weitere Studien benötigt, um diese Ergebnisse zu bestätigen, da der in dieser Studie beschriebene Datensatz sehr klein war.

Gallhofer et al. (1996) wählten im Rahmen ihrer Studie einen quasi-experimentellen Aufbau (siehe Cook and Campell, 1979). Sie untersuchten, inwieweit der Effekt von verschiedenen Medikamenten sich auf die komplexen funktionellen Interaktionen zwischen den einzelnen Hirnregionen auswirkt. Diese Effekte erforschten sie mit Hilfe von Labyrinthaufgaben. Es wurden die Leistungen von Patienten, die mit konventionellen Neuroleptika (Haloperidol und Fluphenazin) behandelt wurden, mit denen von Patienten, die unter Einfluss von Risperidon und Clozapin standen, verglichen.

In der Studie wurden vier verschiedene Labyrinth verwendet. Zwei Labyrinth maßen die visuo-motorische Koordination. Bei den zwei anderen wurden zusätzlich strategisches Planen und das Arbeitsgedächtnis angesprochen, um die gestellte Aufgabe lösen zu können. Bestimmt wurden die folgenden Parameter: Passagezeit, Länge der zurückgelegten Route, Anzahl der motorischen Fehler, Geschwindigkeit und die Anzahl der motorischen Fehler bezogen auf die Länge der Strecke. Die Labyrinth wurden in zwei Schwierigkeitsstufen angeboten. Für diese *steady-state* Untersuchung waren alle Patienten seit mindestens sieben Tagen auf ihre Medikamente eingestellt.

Patienten, die mit atypischen Neuroleptika (Risperidon oder Clozapin) mediziert waren, benötigten signifikant weniger Zeit, um die Aufgaben der zwei verschiedenen Schwierigkeitsstufen zu bewältigen.

Konventionell behandelte Patienten waren schlechter in der Lage, ihre motorische Koordination zu kontrollieren, während sie mit ihrer Aufgabe beschäftigt waren.

Dies könnte bedeuten, dass Atypika die Bewältigung von Aufgaben unterstützen, die eine Aktivität des Frontalhirns benötigen. In diesem Beispiel ist dies die „frontale“ und komplexe Labyrinthaufgabe, die eine Planung der Vorgehensweise verlangt.

In der Studie von Green et al. (1997) ging man der Frage nach, inwieweit Risperidon einen ausgewählten Aspekt der Neurokognition, das Kurzzeit-Wortgedächtnis, beeinflusst. In Form einer randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie wurde das Kurzzeit-Wortgedächtnis von 59 Patienten mit therapierefraktärer Schizophrenie, unter dem Einfluss von Risperidon und Haloperidol bewertet. Der erste Beobachtungszeitraum erstreckte sich über vier Wochen. Während dieses Abschnitts waren die Dosierungen festgelegt, die Patienten erhielten 6 mg/d Risperidon oder 15 mg/d Haloperidol. An diese Phase schloss sich ein Zeitraum an, in dem die Dosierung flexibel gehandhabt wurde.

Die Studie konzentrierte sich auf zwei Aspekte des verbalen Kurzzeitgedächtnisses, welche man mit einer abgewandelten Form des Zahlennachsprechen-Ablenkbarkeits-Tests gemessen hat.

Die zentrale Aussage dieser Studie ist folgende: Eine Behandlung mit Risperidon hat einen vorteilhafteren Effekt auf die Schlüsselkomponenten des verbalen Kurzzeitgedächtnisses (die phonologische Schleife) als eine Therapie mit Haloperidol. Jedoch blieben die Leistungen weiterhin hinter denen der gesunden Kontrollgruppe zurück. Haloperidol zeigte in beiden Phasen keine signifikanten Verbesserungen. Der positive Behandlungseffekt in der Risperidon-Gruppe blieb auch dann noch signifikant, als man die Einwirkung der Begleitbehandlung mit Benzotropin, die Verbesserung der psychotischen Symptome und die Verbesserung der Negativsymptomatik mit berücksichtigte.

Bilder et al. (2002) untersuchte in einer Doppelblind-Studie den Effekt von Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Haloperidol auf 16 verschiedene neurokognitive Tests. Diese waren auf die Messungen der allgemeinen Fähigkeiten, des Lernens und des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen und der motorischen Fertigkeiten fokussiert. Die Untersuchungen wurden zu Beginn der Studie, also vor der zufälligen Zuweisung zu den einzelnen Medikamenten, und dem Ende des vierzehnwöchigen Versuchs durchgeführt. An der vierzehnwöchigen Studie nahmen 101 Patienten teil. Bilder et al. erwarteten, dass die atypischen

Neuroleptika einen größeren kognitiven Vorteil für die Patienten liefern würden als Haloperidol. Ziel war es herauszufinden, ob es Unterschiede zwischen den einzelnen atypischen Neuroleptika in Bezug auf ihren Effekt auf neurokognitiven Funktionen gibt. Während einer baseline-Periode von ein bis zwei Wochen wurden die Patienten so eingestellt, dass die tägliche Medikamentendosis nicht über 750 mg CPÄ lag. Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren wurden langsam ausgeschlichen. Während der ersten acht Wochen der Studie wurden die Tagesdosen der Medikamente langsam erhöht, bis die mittlere Dosierung bei 452 mg/d Clozapin, 20,2 mg/d Olanzapin, 8,3 mg/d Risperidon und 19,6 mg/d Haloperidol lag. In den letzten sechs Wochen der Studie war es erlaubt, die Tagesdosis innerhalb eines gewissen Rahmens zu variieren: Clozapin 200-800 mg/d, Olanzapin 10-40 mg/d, Risperidon 4-16 mg/d und 10-30 mg/d Haloperidol.

Die globalen neurokognitiven Funktionen verbesserten sich unter der Olanzapin- und Risperidon-Gabe, diese Verbesserungen lagen über jenen die bei Haloperidol beobachtet wurden. Mit Risperidon behandelte Patienten zeigten Verbesserungen im Bereich des Gedächtnisses und diese waren ausgeprägter, als jene die sich unter der Therapie mit Clozapin und Haloperidol zeigten. Lediglich Clozapin hatte einen signifikanten positiven Effekt auf die motorischen Fähigkeiten. Mehr als die Hälfte der Patienten, die mit Olanzapin und Risperidon behandelt wurden, erfuhren klinisch signifikante Verbesserungen.

4.3 Olanzapin

Purdon et al. (2000) führten eine multizentrische Doppel-Blind-Studie durch, um die differentielle Wirksamkeit von Olanzapin, Risperidon und Haloperidol hinsichtlich kognitiver Funktionen zu untersuchen. Die einzelnen Medikamente wurden zufällig den verschiedenen Patienten zugeteilt. Die Dosierungen betrugen 5-20 mg/d Olanzapin, 4-10 mg/d Risperidon und 5-20 mg/d Haloperidol. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die drei Medikamente unterschiedliche Verbesserungen der kognitiven Funktionen bewirken würden. Dieses sollte mit einem allgemeinen Kognitions-Index gemessen werden. Dieser Index wurde von sechs verschiedenen Bereichen der kognitiven Funktion abgeleitet: (1) motorische Fähigkeiten, (2) Aufmerksamkeitsspanne, (3) verbale Flüssigkeit und Beurteilen, (4) nichtverbale Flüssigkeit,

(5) exekutive Fertigkeiten und der (6) unmittelbaren Wiedergabe. Die Testwerte wurden an der *baseline* und nach 6, 30 und 54 Wochen erhoben.

Olanzapin bewirkte eine wesentlich größere Steigerung der kognitiven Funktionen als Risperidon oder Haloperidol. Diese Verbesserung wurde augenscheinlich nach 6 Wochen und verfeinerte sich weiter nach 30 und 54 Wochen der Behandlung. Bei Patienten, die mit Haloperidol und Risperidon therapiert wurden, zeigten sich keine Veränderungen.

Der Versuch, die Verbesserungen unter Olanzapin in eine Beziehung zu den einzelnen Bereichen der kognitiven Fähigkeiten zu setzen, wurde durch die begrenzte statistische Aussagekraft nach einer konservativen Bonferroni-Korrektur eingeschränkt. Trotz allem konnte eine signifikante Verbesserung in dem Bereich der unmittelbaren Wiedergabe und des „*Hooper Visual Organization Test*“ registriert werden.

Bei der Behandlung mit Olanzapin zeigten sich seltener Parkinsonsymptome als bei der Therapie mit Haloperidol. Ein weiteres wichtiges Ergebnis war, dass dieser Vorteil des Olanzapins sich aber nicht bei anderen motorischen Nebenwirkungen zeigte.

In den Risperidon- und Haloperidol-Gruppen wurden mehr anticholinerge Medikamente eingesetzt.

Diese Studie konnte keine Beziehung zwischen Veränderungen in kognitiven und klinischen Syndrom-Skalen erkennen. Dieses liegt aber möglicherweise an der Fallzahl, die nicht ausreicht, um einen subtilen Beitrag von kognitiven Testergebnissen an einer klinischen Verbesserung zu erkennen.

4.4 Zotepin

Petit et al. (1996) verglichen die Wirksamkeit von Zotepin und Haloperidol bei akuter Schizophrenie. Dreizehn medizinische Zentren beteiligten sich an dieser Untersuchung und nahmen insgesamt 126 Patienten (Zotepin: n=63, Haloperidol: n=63) in die randomisierte und doppelt-blinde Studie auf. Es wurde eine ähnliche Anzahl von Männern und Frauen in die Zotepin-Gruppe eingeordnet, während in der Haloperidol-Gruppe mehr als zweimal so viele

Frauen (n=43) wie Männer (n=20) eingeschlossen waren. Untersuchungen zeigten jedoch, dass diese Kovariate keinen signifikanten Einfluss hatte.

Falls Patienten die normale Tagesdosis von 300 mg Zotepin oder 20 mg Haloperidol nicht vertrugen, konnte diese Dosis halbiert werden.

Von den 58 Patienten (Zotepin: n=26, Haloperidol: n=32) die zusätzlich eine Begleitmedikation einnahmen, erhielten 5 Zotepin-Patienten und 10 Haloperidol-Patienten Medikamente, um die EPMS zu reduzieren. Der Prozentsatz der Patienten, die zusätzlich Antiparkinsonmittel benötigten, betrug in der Haloperidol-Gruppe 49% und in der Zotepin-Gruppe 25%.

Nach acht Wochen Therapie verbesserte Zotepin die Werte in der BPRS signifikant mehr, als es die Behandlung mit Haloperidol vermochte.

Ebenso kam es zu einer stärkeren Verbesserung der Negativsymptomatik unter Zotepin als unter Haloperidol. Dies wurde an den Punktzahlen der SANS abgelesen.

Unerwünschte Nebenwirkungen wurden bei 71% der Zotepin-Patienten und bei 78 Prozent der Haloperidol Patienten beobachtet. Extrapyramidalmotorische Störungen nahmen unter der Therapie mit Zotepin ab, hingegen kam es bei der Behandlung mit Haloperidol zu einer Zunahme dieser Störungen. Des Weiteren berichteten sieben Patienten, die Haloperidol erhalten hatten, von Akathesien. Zotepin verursachte zum Teil eine zeitweilige Erhöhung der Leberenzyme und der Pulsfrequenz. Bei den behandelten Patienten kam es, bezogen auf das *baseline*-Gewicht, zu einer mittleren Gewichtszunahme von 2,32 kg.

5 Subjektive kognitive Befindlichkeit

Der Gewinn, der mit einer medikamentösen neuroleptischen Therapie in der Behandlung einer Schizophrenie erzielt werden kann, ist unumstritten. Dennoch nehmen lediglich 30-40 % der schizophrenen Patienten regelmäßig und zuverlässig ihre Neuroleptika ein. Als mögliche Ursachen sind ein Mangel an Krankheitseinsicht und der Notwendigkeit der Behandlung zu sehen. Des Weiteren spielen unerwünschte Nebenwirkungen eine große Rolle für das Absetzen der Medikamente (Hogen et al., 1983). Hierbei gilt es, nicht nur die „klassischen“ Nebenwir-

kungen wie motorische Störungen zu betrachten, sondern auch die Auswirkungen der Neuroleptika auf die Kognition und die Emotion zu berücksichtigen. Diese Beeinträchtigungen sind unter Umständen so subtil, dass sie mit objektiven Untersuchungsverfahren nicht zu erfassen sind. Dennoch sind diese von enormer Relevanz, da sich viele mit Neuroleptika behandelte Patienten über eine Reduktion ihrer Lebensqualität beklagen, die vor allem durch eine Restriktion der Emotionalität, des zielgerichteten Denkens und der Spontaneität bedingt ist.

Durch diese Forschungsergebnisse geleitet, entwickelte Naber 1995 einen Fragebogen („Subjektives Wohlbefinden unter Neuroleptika“; SWN), in dem die Patienten ihre subjektive Befindlichkeit unter der Behandlung mit Neuroleptika abgeben konnten. Die Items wurden auf einer sechsstufigen „Likert-Skala“ vorgegeben: *„I am full of energy and life“*, *„I feel very comfortable in my body“*, *„I feel powerless and exhausted“* and *„My thinking is difficult and slow“*. Diese Version ließ Naber von 64 Patienten ausfüllen. Es erfolgte die Reduktion der Anzahl der Statements auf die 38 Items (20 positive gepolte Items, 18 negative gepolte Items). Diese revidierte Version wurde nunmehr von 280 neu-rekrutierten schizophrenen Patienten ausgefüllt. Diese Patienten standen kurz vor ihrer Entlassung aus der Klinik oder waren bereits entlassen. Der Fragebogen baut sich aus fünf Subskalen auf (siehe Tabelle 5): Emotionale Regulation (8 Items), Selbstkontrolle (6 Items), Mentale Funktionen (8 Items), Soziale Integration (8 Items) und Physisches Wohlbefinden (7 Items).

Tabelle 5: Die fünf Subskalen der SWN (Naber, 1995)

Domäne	Beispielitem
Emotionale Regulation	„Ich bin reich an Empfindungen und Gefühlen.“ Polung der Antwort: + (Ja)
Selbstkontrolle	„Ich bin ohnmächtig und ohne Kontrolle über mich.“ Polung der Antwort: - (Nein)
Mentale Funktion	„Das Denken fällt mir leicht.“ Polung der Antwort: + (Ja)
Soziale Integration	„Ich fühle mich sicher und geborgen.“ Polung der Antwort: + (Ja)
Physisches Wohlbefinden	„Ich bin voller Energie und Leben.“ Polung der Antwort: + (Ja)

Erste Analysen zeigten eine gute Praktikabilität, Reliabilität, Validität und Sensitivität. Die SWN war signifikant korreliert mit der objektiven Psychopathologie (PANSS; $r = -0,35$), Lebensqualität ($r = 0,60$) und anderen selbstbewertenden Stimmungsskalen.

Nach drei Monaten wurde die SWN bei 53 Patienten zum zweiten Mal angewendet. Bei den Patienten, welche die unveränderte Medikation erhielten, zeigten sich keine Veränderungen bei den Bewertungen. Wurden die Dosis oder das Medikament in dieser Zeit gewechselt, so kam es auch in den SWN-Werten zu Schwankungen.

Patienten, die in der Vergangenheit eine Therapieresistenz gegenüber klassischen Neuroleptika gezeigt hatten oder diese Medikamente nicht vertrugen, wurden in der Studie mit Clozapin behandelt. Trotz der negativen Selektion waren die SWN-Scores (Gesamtwert und Subskalen) dieses Patientenkollektives signifikant ($p = 0,03$) besser, als die der mit klassischen Neuroleptika behandelten Patienten ($n = 38$).

Zum Zeitpunkt der Entlassung, bei dem es keine Unterschiede in der objektiven Psychopathologie (PANSS, BPRS) gab, ergaben sich bereits Unterschiede in der SWN; insbesondere in Bezug auf die Vorhersage der Compliance. Diejenigen Patienten, die nach 4-6 Monaten sich als non-compliant erwiesen, zeigten schon zu dem damaligem Zeitpunkt einen signifikant ($p = 0,02$) schlechteren SWN-Total-Score. Die Total-Scores bei allen Subskalen der SWN waren signifikant mit anderen Selbstbewertungs-Skalen korreliert.

Diese vorläufigen Daten zeigen, dass die meisten gebesserten oder subakuten schizophrenen Patienten in der Lage sind, ihr subjektives Wohlbefinden selbst zu bewerten. Dieser Fragebogen ist einfach gehalten und in der Regel in 5-15 Minuten zu beantworten. Ein weiterer Vorteil dieses Instrumentes gegenüber anderen Bögen liegt in der Tatsache, dass der Patient nicht zwischen medikamentös oder krankheitsbedingten Defiziten unterscheiden soll. Diese Unterscheidung ist auch häufig genug für den Experten unmöglich.

Durch diese Studie hat sich gezeigt, dass subjektive Effekte, die durch Neuroleptika ausgelöst werden, messbar sind und die Lebensqualität von Patienten beeinflussen. Empfehlenswert ist aus diesem Grund eine verstärkte Integration der subjektiven Eindrücke der Patienten in deren klinische Behandlung.

Krausz et al. (1999) untersuchten die Auswirkungen eines medikamentös induzierten Parkinson-Syndroms auf einem Selbstbeurteilungsfragebogen, welcher sich vorwiegend nach kognitiven Funktionen erkundigt. Verwendung fand hier der FBF (Süllwold, 1991). Die extrapyramidal-motorischen Symptome, ausgelöst durch eine neuroleptische Therapie, wurden mit der SAS beurteilt. 85 schizophrene Patienten wurden nach diesen Kriterien in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit wenigen und mit ausgeprägten extrapyramidal-motorischen Symptomen. Alle 85 Patienten (Männer: $n = 38$; Frauen: $n = 47$), die an der Studie teilnahmen, waren stationär untergebracht und wurden innerhalb der ersten zwei Wochen des Krankenhausaufenthalts untersucht. 75 dieser Patienten erhielten konventionelle Neuroleptika, weitere 9 Patienten standen unter einer Atypika-Monotherapie oder nahmen eine Kombination von einem konventionellen und einem atypischen Neuroleptikum ein. Ein Patient stand zum Testzeitpunkt nicht unter dem Einfluss eines Neuroleptikums.

Patienten mit ausgeprägten extrapyramidal-motorischen Symptomen zeigten, im Vergleich zur Gruppe mit einer geringen Anzahl von EPS, in sechs von zehn Kognitions- und Wahrnehmungssubskalen signifikant erhöhte Werte. Patienten mit einer hohen Anzahl von EPS klagten über eine Fülle von Problemen in den Bereichen der Kognition, der motorischen Funktion und der Wahrnehmung. Es wird geschlussfolgert, dass dieses Patientenkollektiv eine intensivere psychosoziale Behandlung benötigt, damit diese Patienten trotz eingeschränkter

Aufmerksamkeitsspanne und Vigilanz zu einer Krankheitseinsicht gelangen können und das Therapieschema memorieren können. Kognitive Probleme können andernfalls, wenn sie nicht adäquat behandelt werden, rasch zu einem Verlust der *compliance* führen.

Als besonderes Anliegen in seiner Untersuchung nennt Heim (1992) den Versuch, „über die Reduktion pharmakopsychiatrisch vordergründiger Einflüsse auf Basissyndrome (Rennert 1971, Kühne 1972, 1982), eine prägnante Handhabung der überprüften Neuroleptika zu erreichen und entsprechende Therapieempfehlungen zu geben. Zu untersuchen waren außerdem die Beeinflussungsmöglichkeiten schizophrener Basisstörungen und der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der substanzgebundenen extrapyramidalen Symptomatik und der aktuellen Befindlichkeit.“ (Heim, 1992).

In dieser Studie wurden vier Therapiegruppen mit schizophrenen Patienten gebildet. Die Gruppe a.) erhielt Clozapin (n = 35), b.) Haloperidol bis zur neuroleptischen Schwelle [Haase] (n = 35), c.) Haloperidol oberhalb der neuroleptischen Schwelle (n = 35) und die Gruppe d.) blieb medikamentenfrei (n = 30).

In dem Untersuchungsinventar war unter anderem der FBF enthalten. Der FBF enthält 98 Items („Ja“ - oder „Nein“ – Antworten), die eine weite Bandbreite der kognitiven und anderen psychologischen Problemen, die häufig bei einer Schizophrenie auftreten, abdecken. Im FBF wird unter anderem nach physischer und mentaler Erschöpfung, nach Schlafstörungen, Angst vor Veränderungen und nach Stimmungsschwankungen gefragt. Die Patienten bewerten eigenständig ihre subjektiven Symptome. Die subjektiven Beschwerden wurden in zehn Subskalen eingeteilt: 1.) Kontrollverlust, 2.) einfache Wahrnehmung, 3.) komplexe Wahrnehmung, 4.) Sprache, 5.) Gedanken, 6.) Gedächtnis, 7.) Mobilität, 8.) Verlust von Automatismen, 9.) Anhedonie/Angst und 10.) sensorische Überstimulation. Diese zehn Subskalen werden zu fünf Faktoren gruppiert: a.) zentrale kognitive Störungen, b.) Wahrnehmung und Mobilität, c.) Depressivität, d.) interne/externe Überstimulation, sowie e.) einen totalen Wert. Das Untersuchungsinventar beinhaltet des Weiteren die „Paranoid-Depressivitäts-Skala“ und die „Befindlichkeitsskalen“ (von Zerssen). Für sämtliche Daten wurden Summenscores berechnet, eine Mittelwertanalyse mit Standardabweichung durchgeführt und eine relative Häufigkeitsanalyse über

Syndromscores bestimmter Größenordnungen vorgenommen. Als qualitatives Maß der psychopathologischen Besserung zwischen Erstuntersuchung und Untersuchungsabschluss wurden Besserungsquotienten für die einzelnen Syndrome und Faktoren nach der von Zerssen veröffentlichten Formel berechnet.

Die Untersuchungswerte des FBF lagen in allen Therapiegruppen zu beiden Untersuchungszeitpunkten im pathologischen Bereich. Der stärkste Besserungsquotient zeigte sich mit 0,43 in der Clozapingruppe (maximale Besserung = 1), gefolgt von der bis zur neuroleptischen Schwelle medizierten Haloperidolgruppe (Quotient von 0,35). Auf der Faktorenebene liegen die Besserungsquotienten der Clozapingruppe (speziell bei den Faktoren: Verlust automatischer Fertigkeiten, Motorik, Wahnstimmung und durchgehende Unlust) deutlich höher als in den beiden Haloperidolgruppen.

In einem Teilaspekt der Faktorenebene zeigen die Ergebnisse mit den Summenscoreanalysen, dass die Denkstörungen in der Haloperidolgruppe noch günstiger als in der Clozapingruppe beeinflusst werden (Besserungsquotienten 0,52 gegenüber 0,50). Weitergehende statistische Untersuchungen lassen erkennen, dass die Clozapingruppe die beste Remission der Mittelwertsummenscores im Vergleich mit der medikamentenfreien Vergleichsgruppe zeigt.

Betrachtet man die Ergebnisse aus der „Paranoid-Depressivitäts-Skala“, so ergibt sich, dass die Mittelwerte für die Paranoidfaktoren (P) aller Therapiegruppen zu Beginn der Studie im pathologischen Bereich liegen. Am Ende der Studie gingen sie um die Hälfte zurück, sie haben aber nicht die Mittelwerte Gesunder erreicht. In der medikamentenfreien Gruppe zeigen sich praktisch keine Verbesserungen der Signifikanz-Werte. Die beste Remission zeigt die Gruppe, die mit Haloperidol oberhalb der neuroleptischen Schwelle behandelt wurde.

Die Mittelwerte für die Depressivitätsfaktoren (D) lagen zum Beginn der Untersuchung bei allen Gruppen im krankhaften Bereich. Bei Beendigung der Studie zeigte sich eine Rückbildung des Depressivitätsfaktors in allen Gruppen, die mit Neuroleptika therapiert wurden, genauso wie in der medikamentenfreien Vergleichsgruppe. Die Besserungsquotienten des D-Faktors liegen mit 0,34 in der Clozapingruppe relativ am günstigsten. Dieses Ergebnis spricht für die Annahme, dass das depressive Syndrom Schizophrener nicht allein durch Medikamente

ausgelöst wird. Depression als voll ausgebildetes Krankheitsbild ist im Beginn und auch im weiteren Krankheitsverlauf einer schizophrenen Erkrankung häufig. Die Depression kann zum einen als Reaktion auf die schweren seelischen Belastungen, die zum Beispiel durch die sozialen Einbußen entstehen, gewertet werden. Häfner (2000, Kap. 6) diskutiert ebenso diese Erklärungsansätze: „Die depressive Symptomatik kann direkte Folge des Krankheitsprozesses oder eines psychotischen Auslösemechanismus sein, der auch den schizophrenen Symptomen zugrunde liegt, aber als leichteres Störungsmuster dem Auftreten der Psychose vorausgeht.“ „Auf der genetischen Ebene ist mit der Möglichkeit einer Kombination der zur Schizophrenie disponierenden Gene mit solchen zu rechnen, die eine erhöhte Vulnerabilität für die Entwicklung unipolar depressiver Symptommuster übertragen.“

Alle Patienten zeigten zum Untersuchungsbeginn ein erheblich gestörtes Wohlbefinden in der „Befindlichkeitsskala“. Im Laufe der Studie besserten sich diese Werte in der Clozapin- und der Haloperidol (bis zur neuroleptischen Schwelle dosiert)- Gruppe gleichermaßen signifikant. Auch bei der medikamentenfreien Vergleichsgruppe zeigten sich Verbesserungen. Zu einer Verschlechterung der Befindlichkeit kam es in der Gruppe, die eine Haloperidoldosis oberhalb der neuroleptischen Schwelle erhielt. Diesen Sachverhalt deutet Heim (1992) als einen weiteren Hinweis für die sekundäre pharmakologische Rolle in der Befindlichkeitsbesserung Schizophrener während stationärer psychiatrischer Therapie.

Heim zeigte in seiner Untersuchung, dass Clozapin sowohl die uncharakteristischen schizophrenen Basisstörungen wie auch die Befindlichkeit, inklusive der Depressivität, schizophrener Personen anerkannt bessert.

In einer Untersuchung von Morgner (1992) wurde eine Gruppe von 35 schizophrenen Patienten mit Clozapin behandelt, während die Vergleichsgruppe aus 30 unbehandelten Schizophrenen bestand. Dieses Patientenkollektiv wurde zugleich von Heim (1992) unter anderen Gesichtspunkten beschrieben. Untersucht wurde die pharmakotherapeutische Beeinflussbarkeit der Ziel- und Basissyndrome einer Schizophrenie. Die Clozapindosierung lag nach klinischem Ermessen zwischen 25 und 700 mg täglich.

Des Weiteren wurden andere Patientenpopulationen in die Studie einbezogen, die verschiedene Haloperidoldosierungen erhielten.

Unter der Clozapintherapie kam es auf der Zielsyntheseebene zu abgestufter positiver Beeinflussung der Psychomotorik, des Körpergefühles, des Denkprozesses, der Affektivität und der gestörten Wahrnehmung. Deutlich zeigte sich eine uneinheitliche Symptombeeinflussung innerhalb der Syndrome. Auf der Basissyntheseebene wurden Hyposynthese zur Normalisierung gebracht.

Zu beobachten war daneben die deutliche Reduktion der subjektiven kognitiven Störungen unter Clozapin, welche die Verbesserungen der mit Haloperidol eingestellten Kontrollgruppe übertrafen.

Cuesta et al. (1996) gingen in ihrer Studie von der Hypothese aus, dass schizophrene abnorme subjektive Erlebnisse mit kognitiven Dysfunktionen assoziiert sind. Von 40 in die Studie eingeschlossenen schizophrenen Patienten beantworteten 32 den FBF. Zusätzlich unterzog man die Patienten verschiedenen neuropsychologischen Tests. Diese Testbatterie enthielt den „*Mini-Mental State*“, einige Untertests des HAWIE, den „Benders visuell-motorischer Test“, „Rey-Figur“ und den „*Trail-Making Test A und B*“. Zusätzlich wurden neurologische Frontalhirnzeichen erhoben.

Alle Patienten wurden mit Neuroleptika behandelt, die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 1189,82 +/- 716,6 (300-3275) CPÄ. Die Mehrheit der Patienten erhielt ferner Biperiden in einer durchschnittlichen Dosierung von 4,64 +/- 3,80 mg (0-15) pro Tag.

Bei der Auswertung fand man eine sehr signifikante Korrelation zwischen dem Gesamtwert des FBF und den Frontalhirn- und den neuropsychologischen Ergebnissen. Nach der Bonferroni Korrektur blieben die meisten Korrelationen signifikant. Bei allen Assoziationen zeigten sich starke subjektive Erlebnisse mit schlechter kognitiver und neurologischer Leistung.

Viele der signifikanten Beziehungen zwischen den subjektiven Erfahrungen und den kognitiven Störungen bestanden weiter, nachdem der Einfluss von Alter, Geschlecht, Bildung, Mangel an Krankheitseinsicht, Neuroleptikadosis und Biperidendosis berücksichtigt wurde.

Im Gesamtbild betrachtet, korreliert der Gesamtwert des FBF mit einer weiten Bandbreite objektiver Tests und kann als valide gelten, die kognitive Wirkung von Neuroleptika differenziert abzubilden.

6 Methodik

6.1 Stichprobe

Die hier beschriebene Studie fand mit der Zustimmung der zuständigen Ethikkommission und nach erfolgter Aufklärung und Einverständniserklärung der teilnehmenden Patienten statt.

Untersucht wurden im Rahmen dieser Studie eine typisch medizierte Kohorte ($n = 106$) von schizophrenen Patienten und eine gleichgroße Gruppe von Schizophrenen ($n = 106$), die monotherapeutisch mit Clozapin (Leponex®), Risperidon (Risperdal®) und Olanzapin (Zyprexa®) behandelt wurden. Weitere atypische Neuroleptikapräparate wie z.B. Zotepin wurden nicht berücksichtigt. Von diesen 212 Patienten waren 108 männlichen und 104 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter aller teilnehmenden Patienten betrug 36,56 Jahre.

Die Einschlusskriterien dieser Studie wurden sehr weit gefasst. Als zwingend wurde jedoch eine Diagnose aus dem F2- Bereich der ICD-10 (WHO) vorausgesetzt, die eine Behandlung mit Neuroleptika erforderlich machte.

Die Rekrutierung der Patienten lief vornehmlich über Station 2 (Schwerpunkt Psychosen/Schizophrenien) der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Nach einer entsprechend vorliegenden Einverständniserklärung erfolgte eine pseudorandomisierte Zuteilung der atypischen Neuroleptika. Für die Patienten war es jederzeit möglich, die Teilnahme an dieser Studie zu beenden. Die individuelle Dosierung wurde von den behandelnden Ärzten festgelegt. In der Clozapin-Gruppe befanden sich 38 Patienten, die eine Dosis im Bereich von 25-600 mg/d Clozapin erhielten. Weitere 36 Teilnehmer nahmen Olanzapin (5-20 mg/d) ein und 30 Patienten wurden mit Risperidon (1-8 mg/d) behandelt. Die 106 schizophrenen Patienten aus der typisch medizierten Vergleichskohorte, die

nicht im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf rekrutiert wurden, erhielten überwiegend Haloperidol, in einem Dosisbereich von 14-900 mg CPÄ.

Zum Zeitpunkt der Entlassung erhoben die behandelnden Stationsärzte die Psychopathologie mit Hilfe der PANSS und führten die Patienten in die Beantwortung des Fragebogens SWN (Naber, 1995) ein. Der SWN-Fragebogen wurde anschließend eigenständig von den Studienteilnehmern ausgefüllt.

Die wichtigsten soziodemographischen und klinischen Daten sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Soziodemographische Daten der teilnehmenden Patienten

	atypisch (n = 106)	typisch (n = 106)	t-Test/chi ²	Clozapin (n = 36)	Risperidon (n = 28)	Olanzapin (n = 36)	F-Test/chi ² (post-hocs)
Länge der Erkrankung in Jahren	6,75 (7,19)	9,35 (8,05)	t=2,46 $p \leq 0,05$	7,56 (6,46)	6,41 (7,73)	3,47 (2,89)	F(2,77)=2,62 $p \leq 0,1$ (n.s.)
Alter in Jahren	35,89 (12,74)	37,23 (12,03)	t=0,79 n.s.	35,98 (10,76)	38,19 (17,04)	29,24 (7,18)	F(2,97)=5,12 $p \leq 0,01$ (O<R)
Männlich/weiblich	53/53	55/61	Chi ² =0,17 n.s.	23/13	9/19	22/14	Chi ² =8,05 $p \leq 0,05$ (---)
Hospitalisierung in Tagen	45,31 (33,42)	57,4 (39,81)	t=2,40 $p \leq 0,05$	58,78 (38,96)	30,54 (20,87)	34,51 (15,83)	F(2,96)= 10,31; $p \leq 0,001$ (R/O<C)
typisch: CPZ in mg/ atypisch: mg	---*	234,80 (204,80)	---	193,44 (158,75)	3,55 (2,50)	12,92 (4,84)	---

Post-hoc Vergleiche wurden mittels der Newman-Keuls-Prozedur durchgeführt.

* : nicht appliziert

Durch fehlende Daten kam es zu einem nachträglichen Ausschluss von 2 Patienten aus der atypischen Kohorte.

Folgende Unterschiede fallen bei der Betrachtung und Varianzanalyse des soziodemographischen Hintergrundes der einzelnen Patientengruppen auf. Die Olanzapin-Patienten waren

signifikant jünger als die Patienten, die mit Risperidon behandelt wurden. Clozapin-Patienten benötigten eine signifikant längere Behandlungszeit als die Patienten aus der Risperidon- oder der Olanzapin-Gruppe. Lediglich in der Risperidon-Gruppe waren die weiblichen Studienteilnehmer den männlichen Patienten zahlenmäßig überlegen. Insgesamt gesehen erhielten mehr Frauen als Männer klassische Neuroleptika. Post-hoc Vergleiche zeigten, dass sich die Länge der Erkrankung zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied.

6.2 Psychopathologische Untersuchungsverfahren

6.2.1 Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS):

In dieser Studie wurde die PANSS verwendet, um die Psychopathologie der teilnehmenden Patienten zu untersuchen.

Der theoretische Rahmen für die Konstruktion der PANSS bildete die Annahme von Crow (1980) und Andreasen & Crow (1982), dass die Schizophrenie in zwei Subtypen zu gliedern sei. In den 90er Jahren erschien diese dichotome Einteilung den meisten Experten jedoch zu grob (Bilder et al. 1985, Liddle 1987, Andreasen et al 1995) (siehe auch Kapitel 2.1: Historischer Überblick).

Die PANSS wurde 1987 von Kay et al. entwickelt. Als Basis diente ursprünglich die aus 18 Items bestehende BPRS und die von Kay und Singh entwickelte „*Psychopathology Rating Scale*“ (12 Items). Die PANSS besteht aus insgesamt 30 Items, die nach einer 7-Punkte Skala bewertet werden. Eine Bewertung mit 1 bedeutet: bei diesem Patienten besteht keine Symptomausprägung. Ein Punktwert von 7 steht für die extrem schwere Ausprägung dieses Items. Die 30 Items der PANSS setzen sich aus 7 positiven Symptom-Items, 7 negativen Symptom-Items und 16 allgemeinen psychopathologischen Items zusammen (siehe

Tabelle 7).

Tabelle 7: Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1989)

Positivskala (P)	Negativskala (N)	Skala der Allgemeinpsycho- pathologie (G)
P1 Wahnideen	N1 Affektverflachung	G1 Sorge um Gesundheit
P2 Formale Denkstörungen	N2 Emotionaler Rückzug	G2 Angst
P3 Halluzinationen	N3 Mangelnder affektiver Rapport	G3 Schuldgefühle
P4 Erregung	N4 Soziale Passivität und Apathie	G4 Anspannung
P5 Größenideen	N5 Schwierigkeiten beim abstrakten Denken	G5 Manierismen und unnatürliche Körperhaltung
P6 Misstrauen	N6 Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache	G6 Depression
P7 Feindseligkeit	N7 Stereotype Gedanken	G7 Motorische Verlangsamung
		G8 Unkooperatives Verhalten
		G9 Ungewöhnliche Denkinhalte
		G10 Desorientiertheit
		G11 Mangelnde Aufmerksamkeit
		G12 Mangel an Urteilsfähigkeit
		G13 Willensschwäche
		G14 Mangelnde Impulskontrolle
		G15 Selbstbezogenheit
		G16 Aktives soziales Vermeidungsverhalten

Die PANSS bietet jeweils eine kurze Symptombeschreibung für jede Ausprägungsstufe an, um die Einschätzung über die Schwere des jeweiligen Symptoms zu erleichtern. Die Bewertung bezieht sich immer auf die gesamten Informationen der vorherigen Woche. Diese Informationen stammen vom betreuenden Pflegepersonal oder der Familie sowie aus einem strukturierten klinischen Interview zur PANSS. Dieses 30-40 minütige Interview erlaubt eine direkte Beurteilung der psychotischen, affektiven, motorischen, kognitiven, interaktiven, Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeits-Funktionen.

6.2.2 Subjektives Wohlbefinden unter Neuroleptika (SWN):

Eingesetzt wurde in dieser Studie die SWN (Naber, 1995), um das subjektive Wohlbefinden der Patienten zu ermitteln. Die Patienten erhielten die Aufgabe, diesen Fragebogen zügig zu beantworten und Items nicht mit anderen Personen zu diskutieren. Auf diese Weise sollte eine externe Manipulation der Testergebnisse verhindert werden. Die SWN besteht insgesamt aus fünf Subskalen, wie bereits in Kapitel 5 beschrieben. Die Items aus den einzelnen Subskalen werden in einer durchmischten Reihenfolge dargeboten. Ein vollständiges Exemplar der SWN befindet sich zur Ansicht im Anhang.

Die Items sind klar und einfach formuliert, so dass die Mehrzahl der kognitiv gestörten Patienten in der Lage ist, diesen Fragebogen zu beantworten.

Es ist mit einem Zeitaufwand für die Bearbeitung der gesamten SWN von etwa 5-15 Minuten zu rechnen. Weitere Informationen über die Entwicklung der SWN und zusätzliche Forschungsdaten sind dem Kapitel 5 „Subjektive kognitive Befindlichkeit“ zu entnehmen.

7 Ergebnisse

Untersucht wurde in der vorliegenden Studie der Einfluss der Dosis atypischer und konventioneller Neuroleptika auf das subjektive Denkvermögen. Erwartet wurde die ungleiche Ausbildung von Defiziten der subjektiven Denkfähigkeit. Während höhere konventionelle neuroleptische Dosen zu verstärkten kognitiven Störungen und einem neuroleptisch induzierten Parkinsonoid führen sollten, hofften wir bei der Gabe einer höheren Atypikagabe auf eine uneingeschränkte subjektive kognitive Leistungsfähigkeit. Alle Berechnungen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 6.1.1 für Macintosh ausgeführt. Wir berechneten die Korrelation zwischen dem subjektiven kognitiven Leistungsvermögen, gemessen mit der Subskala der SWN „Mentale Funktionen“ (8 Items: „Das Denken fällt mir leicht.“, „Ich kann meine Einfälle und Ideen gut verwirklichen.“, „Ich bin einfallsreich und voller Phantasie.“, „Ich kann meine Gedanken und Einfälle leicht ordnen und zielgerichtet denken.“, „Ich bin ideenarm und phantasie-

los.“, „Meine Gedanken sind sprunghaft und ungerichtet, ein geordnetes Denken fällt mir schwer.“, „Meine Ideen und Einfälle bleiben unverwirklicht. Ich kann sie nicht ausleben.“) und der jeweiligen neuroleptischen Dosishöhe in mg (Clozapin, Risperidon, Olanzapin). Bei den konventionellen Neuroleptika (meist Haloperidol) nahmen wir vorab eine Umrechnung in CPÄ vor.

Als signifikant erwies sich diese Korrelation bei dem Risperidon ($r = 0,36$; $p = 0,05$), eine positive Korrelation zeigte sich ebenfalls unter dem Clozapin ($r = 0,09$; n.s.). Eine nicht signifikante negative Korrelation konnte für das Olanzapin ($r = 0,08$; n.s.) errechnet werden. Signifikant war hingegen die negative Korrelation ($r = -0,26$; $p = 0,008$) in der Gruppe der konventionellen Neuroleptika (siehe Tabelle 8).

Eine negative Korrelation bedeutet in diesem Zusammenhang, dass eine höhere Neuroleptikadosis zu einer Einschränkung der subjektiven Kognition führt.

Tabelle 8: Korrelation zwischen neuroleptischer Dosishöhe

<i>Medikament</i>	<i>Korrelation</i>	<i>Signifikanz</i>
Clozapin	$r = 0,09$	n.s.
Risperidon	$r = 0,36$	$p = 0,05$
Olanzapin	$r = -0,08$	n.s.
Typ. Neuroleptika	$r = -0,26$	$p = 0,008$

Unter Umständen beeinflusst die Psychopathologie der Patienten die soeben beschriebenen Korrelationen. Patienten mit stärkeren Krankheitssymptomen, demzufolge einem höheren Wert in der PANSS, sind häufiger durch die Krankheitserscheinungen an sich in ihren kognitiven Urteilsvermögen eingeschränkt. Sie sind aus diesem Grund möglicherweise eher mit ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit unzufrieden. Dieses Patientenkollektiv wird häufiger mit höheren Neuroleptikadosen behandelt als Patienten, die leichter erkrankt sind. Bei dieser Konstellation ist nicht zu beurteilen, ob die Einschränkungen im SWN krankheitsbedingt sind oder auf die Wirkung der Medikamente zurückzuführen ist. Aus diesem Grund ermittelten wir ebenfalls

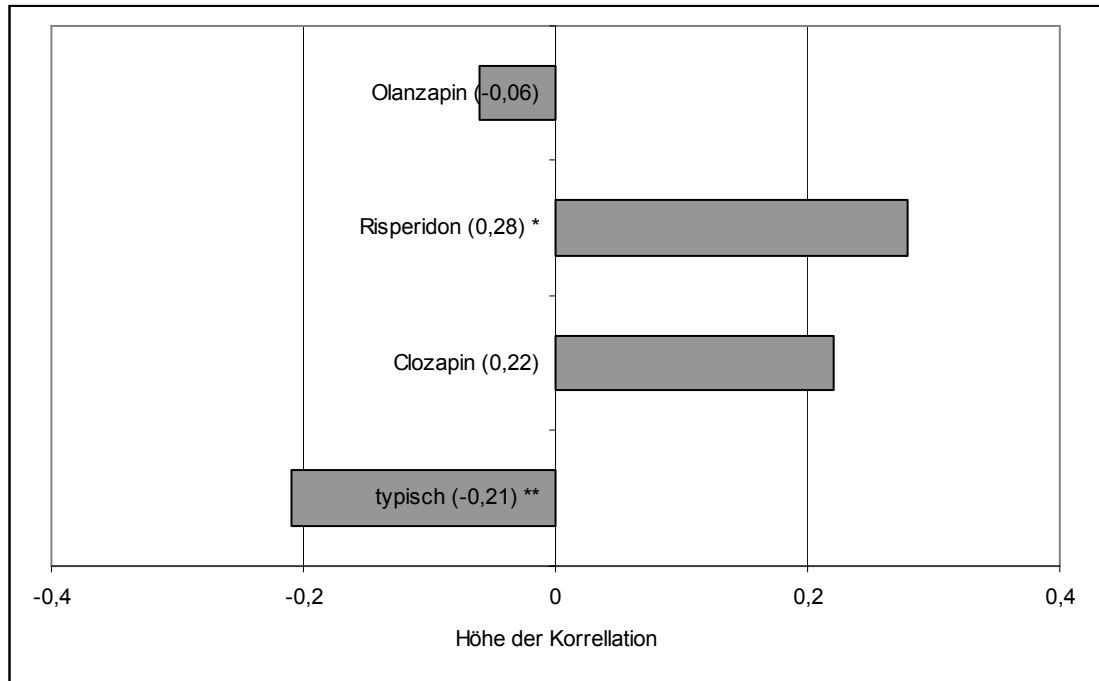
Partialkorrelationen. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen der neuroleptischen Dosishöhe und dem subjektivem Denkvermögen unter Ausschluss des Einflusses der Psychopathologie (PANSS–Gesamtwerte).

Positive Partialkorrelationen ergaben sich für das Clozapin ($r = 0,22$; n.s.) und das Risperidon ($r = 0,28$; n.s.). Des Weiteren zeigte sich eine nicht signifikante negative Partialkorrelation bei dem Olanzapin ($r = -0,06$; n.s.). Als weiterhin signifikant erwies sich die negative Partialkorrelation der typischen Neuroleptika ($r = -0,21$; $p = 0,04$) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Partialkorrelationen (Bereinigung der PANSS –Werte)

<i>Medikamente</i>	<i>Partialkorrelation</i>	<i>Signifikanz</i>
Clozapin	$r = 0,22$	n.s.
Risperidon	$r = 0,28$	n.s.
Olanzapin	$r = -0,06$	n.s.
Typ. Neuroleptika	$r = -0,21$	$p = 0,04$

Einen graphischen Überblick über die Korrelationen und die Partialkorrelationen erlaubt Abbildung 3.



* = $p < 0,05$

** = $p < 0,01$

Abbildung 3: Korrelationen zwischen neuroleptischer Dosishöhe mit subjektivem Denkvermögen, in Klammern sind die Partialkorrelationen (Bereinigung der PANSS -Werte) abgebildet

Die Tabelle 10 zeigt die psychopathologischen Werte der vier Therapiegruppen bei der Entlassung aus der stationären Krankenhausversorgung. Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigen sich keine Gruppenunterschiede bezüglich der SWN-Subskalen und der PANSS-Subskalenwerte. Angesichts der teilweise unterschiedlichen Behandlungssettings und nicht randomisierter Zuweisung der Medikamente, ist dieses Ergebnis nicht als ebenbürtige Evidenz der Medikamente zu bezeichnen.

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der PANSS /SWN-Werte bei Entlassung

	Clozapin	Risperidon	Olanzapin	Typische Neuroleptika	Statistik
PANSS positiv	14,64 (5,91)	15,25 (5,80)	14,37 (3,63)	13,62 (5,83)	$F = 0,81$ $p > 0,4$
PANSS negativ	19,78 (8,17)	20,86 (7,88)	17,28 (4,44)	20,46 (8,86)	$F = 1,59$ $p > 0,1$
PANSS global	36,19 (13,60)	39,18 (11,23)	36,22 (11,08)	33,23 (10,48)	$F = 2,40$ $p > 0,05$
PANSS gesamt	70,61 (24,85)	75,29 (22,72)	67,86 (16,59)	67,31 (21,27)	$F = 1,12$ $p > 0,3$
SWN-K Mentale Funktionen	15,47 (4,08)	15,70 (4,20)	17,83 (2,88)	16,19 (4,70)	$F = 2,25$ $p > 0,05$
SWN-K Physi- sches Wohlbe- finden	16,18 (4,34)	16,83 (3,57)	17,75 (2,93)	17,05 (4,73)	$F = 0,86$ $p > 0,4$
SWN-K Selbst- kontrolle	16,61 (3,81)	16,30 (3,58)	17,33 (3,17)	17,88 (3,20)	$F = 2,45$ $p > 0,05$
SWN-K Soziale Integration	15,61 (3,82)	15,97 (3,95)	16,28 (2,93)	16,75 (4,43)	$F = 0,86$ $p > 0,4$
SWN-K Emotio- nale Regulation	17,45 (4,35)	18,13 (3,30)	17,92 (2,55)	18,31 (4,06)	$F = 0,51$ $p > 0,6$
SWN-K Ge- samtwert	81,32 (16,03)	82,93 (14,68)	87,11 (11,20)	86,17 (18,42)	$F = 1,17$ $p > 0,3$

Bei der Berechnung der Korrelationen aus den erhobenen Daten dieser Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und den Werten der PANSS bzw. der SWN ($p > 0,1$).

Bei Männern überwog gegenüber Frauen das Vorhandensein negativer Symptome ($p = 0,004$).

In der Gruppe der weiblichen Patienten kam es im Vergleich zu den Männern zu einer größeren Anzahl an stationären Krankenhausaufnahmen ($p = 0,03$).

In der vorliegenden Arbeit konnte außerdem kein linearer Zusammenhang zwischen den PANSS-Werten und der Dosis der Neuroleptika ermittelt werden ($p > 0,1$). Weiterhin bestand kein Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer oder der Zahl der stationären Krankenhausaufnahmen mit den ermittelten Werten aus der PANSS oder SWN ($p > 0,1$).

8 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, zu eruieren, inwieweit es zu einer dosisabhängigen Beeinträchtigung des subjektiven kognitiven Leistungsvermögens schizophrener Patienten unter einer klassischen oder atypischen Neuroleptikatherapie kommt.

Verwendung fand die PANSS zur Bewertung der Psychopathologie und der Fragebogen SWN. Ausgehend von der Studie von Naber (1995) wird der SWN als Selbstauskunftsfragebogen in der Schizophrenieforschung eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass Schizophrene über eine ausreichend valide Introspektionsfähigkeit verfügen. Karow et al. (2002) stellten eine Vielzahl von Studien zusammen, die einheitlich zeigten, dass 63-95 % der klinisch stabilen Patienten in der Lage sind ihr Wohlbefinden und effektiven Status an Lebensqualität zuverlässig und reproduzierbar einzuschätzen (Voruganti et al. 1998, Revicki et al. 1999, Tunis et al. 1999).

Wie wichtig die Selbsteinschätzung durch die Patienten in eigener Person ist, wurde bereits in einigen Studien nachgewiesen (Fitzgerald et al. 2001, Norman et al. 2000, Bandelow et al. 1990, Hogan et al. 1983, Maurer und Dittrich 1979, Brown et al 1979, Craig und van Natta 1976). „Häufig zeigte sich auch, dass subjektives Wohlbefinden durch Fremdbeurteilung kaum

bzw. nur eingeschränkt zu messen ist. Daher hat es sich bewährt, die Lebensqualität getrennt von der psychopathologischen Symptomatik zu erfassen.“ (Lambert et al., 1999).

Die von uns durchgeführte Studie unterstreicht die Wichtigkeit der subjektiven Einschätzung für die Behandlung schizophrener Menschen. Es konnte gezeigt werden, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv höhere Dosen atypischer Neuroleptika (38 Clozapin [25-600 mg], 30 Risperidon [1-8 mg] und 36 Olanzapin [5-20 mg]) mit keiner Einschränkung der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen. Unter der Therapie mit Clozapin und Risperidon kam es sogar zu positiven Korrelationen. Bei höherer Dosierung dieser beiden Medikamente verbesserte sich die subjektive kognitive Leistungsfähigkeit moderat. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei der Kontrollkohorte (106 typisch medizierte Patienten) unter steigender Dosierung zunehmende kognitive und perzeptuelle Störungen. Bei höheren Dosen der typischen Neuroleptika trat zudem das neuroleptisch induzierte Parkinsonoid verstärkt auf. Diese Ergebnisse sind nicht moderiert durch weitere psychopathologische und soziodemographische Hintergrundvariablen wie Zahl der Aufnahmen im Krankenhaus, Gesamt-PANSS-Wert und Krankheitsdauer.

Naber (1995) verglich schizophrene Patienten unter Clozapin mit Patienten, die mit Haloperidol oder Flupenthixol therapiert wurden. Die Patienten, die mit Clozapin behandelten wurden, bewerteten ihr subjektives Wohlbefinden unter der Therapie signifikant besser als die Patienten aus der Gruppe mit den klassischen Neuroleptika. Dieses Ergebnis unterstützt die Aussage der vorliegenden Arbeit bezüglich des positiven Einflusses des Clozapins auf das subjektive Wohlbefinden bei Schizophrenie. Dieser signifikante Unterschied ließ sich sowohl aus dem Gesamt-Score der SWN, als auch aus den Ergebnissen der fünf verschiedenen Subskalen ableiten.

Im folgendem sind weitere Studien zusammengetragen, welche ebenfalls einen positiven Effekt der Atypika Clozapin, Risperidon und Olanzapin auf das subjektive Wohlbefinden ermitteln konnten. In einer Pilotstudie untersuchten Tuynman-Qua und Kollegen (1999) die subjektive Befindlichkeit von Patienten unter einer 14 wöchigen Olanzapintherapie. In die Studie wurden Personen aufgenommen, die zuvor mit klassischen Neuroleptika oder mit anderen

atypischen Neuroleptika behandelt worden waren. Im Studienverlauf fand eine Umstellung auf Olanzapin statt. Festzustellen war eine signifikante Verbesserung der subjektiven Befindlichkeit und eine hochsignifikante Verbesserung des globalen Funktionsniveaus.

Im Jahre 2003 veröffentlichten Hertling et al. eine Studie mit Flupenthixol und Risperidon. Untersucht wurde die subjektive Lebensqualität als ein wichtiger Faktor für die Compliance bei chronisch schizophrenen Patienten. In beiden Therapiegruppen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der subjektiven Lebensqualität und der positiven Einstellung gegenüber der Medikation. Besonders in den Kategorien „*control of their thoughts*“, „*concentration*“ und „*feeling better in general*“ verbesserten sich beide Gruppen. In der Flupenthixol-Gruppe steigerten sich zusätzlich signifikant die Ergebnisse in folgenden drei Kategorien: „*ability to cope with stress*“, „*feel more relaxed*“ und „*ability to achieve something*“. Erwähnenswert jedoch die Tatsache, dass in der Flupenthixol-Gruppe mehr Antiparkinsonmittel verordnet werden mussten, als in der Risperidon-Gruppe (Flupenthixol 51% versus Risperidon 30%).

Daniel und seine Mitarbeiter (1996) untersuchten ambulante, schizophrene Patienten in Hinblick auf die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile von Clozapin und Risperidon. Während der stabilen Dosierungsperiode von sechs Wochen erhielten die Patienten im Mittel 6,1 mg/d Risperidon oder 375 mg/d Clozapin. Die Studienteilnehmer füllten unter anderem einen schriftlichen *multiple-choice* Fragebogen aus, in dem sie die Schwere der Nebenwirkungen des jeweiligen Medikaments bewerteten. Sowohl in der Clozapin-Gruppe als auch in der Risperidongruppe wurden die Nebenwirkungen „*Memory problems*“, „*Inability to think clearly*“ und „*Inability to concentrate*“ von den Patienten so bewertet, dass die Ausprägung dieser Nebenwirkungen als nicht signifikant zu bezeichnen ist.

Mit Risperidon, Olanzapin oder Clozapin behandelte Patienten wurden in Hinblick auf die objektive Psychopathologie und das subjektive Wohlbefinden miteinander verglichen (Naber, 2001). Man vermutete eine Verbesserung der positiven und negativen Symptome in der akuten Krankheitsphase. Überdies wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich die verschiedenen atypischen Antipsychotika in ihrer Wirkung auf das subjektive Wohlbefinden der Patienten unterscheiden würden. Bezüglich der objektiven Psychopathologie bewirkten Clozapin und Olanza-

pin kongruente Verbesserungen bei den behandelten Patienten. Die Verbesserungen im subjektiven Wohlbefinden waren in der mit Olanzapin behandelten Gruppe signifikant größer als die aus der Clozapin-Gruppe. Dieses Ergebnis zeigte sich bei drei der fünf Subskalen und in dem SWN-Gesamtwert. Ebenso erlangte die Risperidon-Gruppe nicht die eindrucksvollen Werte aus der Olanzapin-Gruppe. Andererseits gelang es Clozapin die globalen psychiatrischen Symptome signifikant besser zu reduzieren, als es Risperidon vermochte.

Von Interesse ist nicht nur die in der vorliegenden Arbeit demonstrierte differentielle Überlegenheit der Atypika gegenüber den klassischen Neuroleptika bezüglich des Auftretens subjektiver kognitiver Dysfunktionen in der Schizophrenietherapie. Vielmehr ergab sich, wie bereits erwähnt, eine positive Korrelation zwischen der steigenden Dosis von Clozapin sowie Risperidon und der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit. Ein gegenläufiger Zusammenhang zeigt sich bei der Hochdosistherapie unter konventionellen Neuroleptika. In einigen wenigen Studien wurde bereits der Aspekt der Dosisabhängigkeit in Hinblick auf diesen Themenkreis beleuchtet. Sweeney et al. (1991) zeigten, dass die Dosis konventioneller Neuroleptika signifikant mit diversen Aspekten objektiver neurokognitiver Funktionen korrelierte.

Spohn et al. (1985) berichtete über mehrere Studien, die in vereinzelt Untersuchungen mit Hilfe objektiver Tests zeigen konnten, dass es unter erhöhten Dosen von klassischen Neuroleptika zu signifikanten kognitiven Verschlechterungen gekommen war.

Subjektive Kognitions- und Wahrnehmungsstörungen, die mit Hilfe des FBF eingeschätzt wurden, korrelierten mit der Dosis konventioneller Neuroleptika (Krausz et al., 2000). Eine hohe typische Neuroleptikadosis verschlechterte signifikant eine Reihe von Kognitions- und Wahrnehmungsbereichen. Als relativ dosisunabhängig zeigten sich lediglich die Gedächtnisstörungen, obgleich sich auch hier eine Tendenz zeigte, bei der höheren Dosierungen eine Verschlechterung bewirken.

Heim (1992) stellte eine Verschlechterung des Wohlbefindens, gemessen mit der „Befindlichkeits-Skala“ (von Zerssen), in einer mit Haloperidol (oberhalb der neuroleptischen Schwelle) behandelten Gruppe von schizophrenen Patienten fest. In derselben Studie besserte sich die

Befindlichkeit von Patienten signifikant, die mit Haloperidol bis zur neuroleptischen Schwelle therapiert wurden.

Morgner (1992) griff auf die gleiche Patientenpopulation wie Heim (1992) zurück und betrachtete sie unter einem anderen Blickwinkel. Die Clozapindosierungen lagen zwischen 25 und 700 mg/d und führten zu einer deutlichen Reduktion subjektiver kognitiver Störungen, welche die Verbesserungen einer mit Haloperidol eingestellten Vergleichsgruppe übertrafen.

In der 1996 erschienenen Studie von Cuesta et al. korrelierten die Gesamtwerte des FBF signifikant mit einer Vielzahl von objektiven Tests. Die untersuchten schizophrenen Patienten erhielten alle Neuroleptika. Die Mehrheit der Patienten erhielt zusätzlich Biperiden. Die durchschnittliche Dosis von Neuroleptika und die durchschnittliche Dosis von Biperiden korrelierte invers mit dem Gesamtwert aus dem FBF. Es lagen keine Angaben vor, welche Neuroleptika in dieser Studie eingesetzt wurden.

Moritz et al. (2000 a) zeigten den Zuwachs von kognitiven und perzeptuellen Störungen bei steigender konventioneller neuroleptischer Dosis und neuroleptisch-induziertem Parkinsonoid.

Neurokognitive Defizite wie Störungen im Bereich der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses gehören zu den auffälligsten Begleiterscheinungen des Krankheitsbildes der Schizophrenie. Die Ursache dieser Defizite, gemessen mit objektiven und subjektiven Messmethoden, ist zum einen in den unerwünschten Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie mit konventionellen Neuroleptika zu suchen (Dittert, 1999; Krausz, 2000), zum anderen sind es primäre Krankheitssymptome, die der Psychose oft lange vorausgehen (Häfner, 2000,). Zahlreiche Patienten und andere Versuchspersonen klagten unter klassischen Neuroleptika nicht nur über die bekannten motorischen Nebenwirkungen, sondern schildern Einschränkungen in den Bereichen des Denkens, der inneren Ruhe, des Antriebs und der psychischen Energie (Awad, 1993).

Eine Studie (Spohn et al., 1985) zeigte auf der Grundlage von objektiven Tests, dass eine Hochdosistherapie mit einem Anstieg der Reaktionszeit und einer reduzierten Spanne der kognitiven Auffassung assoziiert ist. Klinische Relevanz erlangt meiner Meinung nach diese Feststellung unter anderem, wenn eine Hochdosistherapie mit klassischen Neuroleptika nicht zu

vermeiden ist. In diesen Fällen sollte stets berücksichtigt werden, dass durch die möglichen medikamentös-induzierten kognitiven Defizite, die therapeutischen Anordnungen und Informationen eventuell nicht ausreichend verstanden und erinnert werden können.

Im Einklang mit diesen und anderen Studien steht somit die Konklusion dieser Arbeit, dass erhöhte typische Neuroleptikadosen (Haloperidol) zu einer signifikanten Verschlechterung der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit führen.

Die Frage nach einer Dosisabhängigkeit wurde für atypische Neuroleptika auch in Hinblick auf andere Wirkungsebenen untersucht. „Eine deutliche Abhängigkeit von der Clozapin-Dosis ist insbesondere bei den folgenden Nebenwirkungen beobachtet worden: EEG-Veränderungen bzw. Krampfanfälle, Müdigkeit, Tachykardie und Hypersalivation.“ (Naber & Lambert, 2000, Seite 279). Bei den Zulassungsstudien für Olanzapin zeigte sich ein dosisabhängiger Anstieg extrapyramidalen Symptome, besonders in Bezug auf das neuroleptische Parkinsonoid und die Akathisie. „Zu Beginn der Behandlung mit Olanzapin kommt es bei etwa 10% der Patienten zu einer dosisabhängigen transienten Lebertransaminasen-Erhöhung, insbesondere der ALT/SGPT.“ (siehe Naber & Lambert, 2000, Seite 320).

Stetig vollzieht sich ein Wandel in Bezug auf die Zielkriterien der neuroleptischen Therapie. Es geht nicht mehr nur die Behandlung der akuten Positivsymptomatik im Vordergrund, sondern es wird verstärkt auf Therapieziele wie subjektives Wohlbefinden, Lebensqualität (Awad, 1995) und Compliance eingegangen. In diesem Kontext gewinnen die Ergebnisse dieser Dissertationsstudie weitere klinische Relevanz.

Erleben Patienten die Einnahme von Neuroleptika subjektiv als eine Ursache für die Verbesserung ihres kognitiven Funktionsniveaus, so könnte sich dieser Umstand als ein negativer Verstärker im verhaltenstherapeutischen Sinn auswirken. Eine selbsterlebte Besserung des kognitiven Zustandes würde demgemäß einen weiteren Anreiz für eine regelmäßige Medikamenteneinnahme (höhere Compliance) bilden. Dementsprechend erwiesen sich Ergebnisse aus drei der fünf Subskalen des Fragebogens SWN (Naber, 1995) und der totale SWN-Wert als signifikante Prädiktoren für die Medikamentencompliance. Compliance-verstärkend wirkt sich auch

das Fehlen von unerwünschten extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen bei der Einnahme von atypischen Neuroleptika aus.

Eine Studie von Moritz et al. (2000 b) konnte zeigen, dass als subjektiv verbessert erlebte kognitive Dysfunktionen von Belang sind bei der Voraussage des symptomatischen Behandlungserfolges (*outcome*) bei ersthospitalisierten schizophrenen Patienten. Die Psychopathologie hingegen ist nicht in der Lage, zwischen zukünftigem Response und Non-Response zu unterscheiden.

Andere Studien wiesen darauf hin, dass das subjektive mangelhafte Ansprechen auf Neuroleptika verbunden ist mit Non-Compliance und schlechterem funktionellem *outcome* (Van Putten & May 1978; Van Putten et al. 1981) und erhöhtem Risiko für eine Re-Hospitalisierung.

In einer Übersichtsarbeit stellte Green (1996) die neurokognitiven Leistungen als einen wichtigen Prädiktor für das funktionelle *outcome*, die soziale Integration und die Lebensqualität vor. In den meisten Studien war das verbale Kurzzeitgedächtnis mit allen Facetten des funktionellen *outcome* assoziiert. Die Vigilanz stand in Beziehung mit dem sozialen Problemlösungsverhalten und der Akquisition von Fertigkeiten.

Es hat sich gezeigt, dass neurokognitive Defizite in einer Vielzahl von alltäglichen Bereichen wie dem Autofahren (Dittert, 1999), der Arbeitsfähigkeit und dem globalen Funktionsniveau zu Einschränkungen führen. Folglich spielen die Verbesserungen kognitiver Funktionen für die Wiedereingliederung in das berufliche und soziale Umfeld eine entscheidende Rolle. Wird diesen Umständen Rechnung getragen, erlangt der Patient ein höheres Maß an Lebensqualität und -freude.

Die Therapie mit Neuroleptika hat in den letzten 50 Jahren viel bewirkt. Umso erstaunlicher ist es, dass den subjektiven Auswirkungen einer Langzeittherapie bislang so wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

Lediglich in einigen Studien wurde die klinische Relevanz der subjektiven Effekte der Neuroleptika zum Thema gemacht (u.a. Hertling et al., 2003; Liddle and Barnes, 1988; Jaeger et al., 1990; Selten et al., 1993; van Putten et al., 1981). Diese Forschergruppen entwickelten jedoch keine reinen Selbstauskunftsbögen wie die SWN von Naber (1995). Selbstauskunftsfrage-

bögen haben einen entscheidenden Vorteil gegenüber einer Fremdeinschätzung. Ein Rosenthal-Effekt (Versuchsleitereffekt-verfälschte Ergebnisdeutungen im Sinne der Primärhypothese) kann in der Regel ausgeschlossen werden. Es ist psychopharmakologisch unter anderem zu bedenken, dass erfahrene Ärzte oder Therapeuten in der Lage sind, doppelblind verabreichte Studienmedikamente anhand der auftretenden Nebenwirkungen zu demaskieren.

Die bestehende Non-Compliance bei der Behandlung stellt ein schwerwiegendes Problem dar und ist durch viele Faktoren bedingt. Lambert et al. (1999) stellten empirische Determinanten der Non-Compliance schizophrener Patienten (modifiziert nach Fenton et al., 1997) auf.

Patienten- und krankheitsbezogene Variablen:

- Schwere der schizophrenen Symptomatik (v.a. Größenwahn)
- Mangelnde Krankheitseinsicht
- Komorbidität in Form von Alkohol- oder Drogenmissbrauch

Medikamentenbezogene Variablen:

- Subjektive Nebenwirkungen (Erleben der Medikation)
- Komplexität des Medikamentenregimes
- Subtherapeutische oder exzessiv hohe Dosierungen

Beziehungs- und Unterstützungsvariablen:

- Mangelnde therapeutische Unterstützung
 - Inadäquate v.a. familiäre Unterstützung
 - Praktische Hindernisse wie fehlende Finanzen und Transportmittel
- (Lambert et al., 1999)

Durch eine konsequente Medikamenteneinnahme können zum einen akute Krankheitsbilder adäquat behandelt und so verkürzt werden, aber auch weitere psychotische Rezidive verhindert werden. Gelingt es, die Compliance des Patienten zu erhöhen, kann die Behandlungsdauer verkürzt und die Rehospitalisierungsrate durch Krankheitsrezidive gesenkt werden. „*On the basis of seven international studies, Fenton et al. (1998) concluded that non-compliant patients have a 3,7 greater risk of relapse than compliers (within six to 24 months)*” (Naber, 2001). Die zwei wichtigsten Gründe für medikamentöse Non-Compliance, so van Putten et al. (1981),

Awad (1993) und Naber (1995) seien die Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung und der Einfluss der antipsychotischen Medikamente auf das subjektive Wohlbefinden.

Eine Investition in Form einer Rezidivprophylaxe lohne sich, so Kissling 1995 in einem Artikel. Die Einsparungen im stationären Bereich sind siebenmal höher als die neu entstehenden Kosten für die complianceverbessernden Maßnahmen z. B. durch die Gabe von atypischen Neuroleptika.

In Anbetracht der Tatsache, dass die Schizophrenie eine erhebliche finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft darstellt, Andreasen (1991) bezeichnete sie sogar als die teuerste psychiatrische Krankheit, ist es von essentieller Bedeutung, die Patienten optimal zu versorgen. Es gilt die bestmögliche Therapieform zu wählen und gleichzeitig, bedingt durch die schrumpfenden finanziellen Ressourcen im Gesundheitssystem, die kostengünstigste Variante zu eruieren. Kissling et al. (1999) stellten eine konservative Mindestkostenschätzung, also die ambulante Betreuung eines schizophrenen Patienten durch einen Psychiater, auf. Sie kamen auf jährliche Mindestkosten für die Behandlung der Schizophrenie von 8,5 bis 18 Milliarden DM.

Zu wünschen ist eine zuverlässige Untersuchungsmethode, die es erlaubt, den weiteren Krankheitsverlauf vorauszusagen. Von größter Wichtigkeit ist das Erfassen der blanden Krankheitsverläufe und die Identifikation von stark gefährdeten Patienten mit einer schlechten Prognose. Zurzeit zieht man unter anderem zusätzlich Daten über den Krankheitsbeginn, das Geschlecht und die genetische Belastung zur Vorhersage des *outcome* der Patienten heran. Gelänge es in der Zukunft, stark gefährdete Patienten frühzeitig zu erkennen, könnte man bereits während der Erstaufnahme gezielte Therapie- und Rehabilitationsmaßnahmen ergreifen.

An diesem Punkt erwiesen sich atypische Neuroleptika als vorteilhaft, da sie einen positiven Effekt auf kognitive Defizite (Moritz, 1999; Lambert et al., 1999) haben und den Patienten eine effektivere Teilnahme an psychosozialen und rehabilitativen Therapien ermöglichen.

Kritisch ist zu bemerken, dass der vorliegenden Dissertationsstudie der doppelblind randomisierte Versuchsaufbau fehlt. Zudem ist die Fallzahl bei der atypischen Stichprobe gering, sodass die vorliegenden Ergebnisse als vorläufig betrachtet werden sollten. Schließlich ist kri-

tisch zu würdigen, dass die Patienten teilweise unterschiedlichen Behandlungssettings entstammen (ambulant, stationär), so dass die unmittelbare Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen erschwert ist.

Für die Zukunft sind zusätzliche Skalen von großem Interesse, welche die Veränderung in der Neurokognition unter einer medikamentösen Neuroleptikatherapie erfassen. Als wünschenswert erachte ich eine umfassendere Auffächerung der zu messenden kognitiven Domänen. Die SWN von Naber (1995) setzte ihren Schwerpunkt auf die Ermittlung des subjektiv erlebten Verlustes an Lebensqualität durch eine Einschränkung im Bereich der Emotionen, des gezielten Denkens und der Spontaneität.

Zu den subjektiven kognitiven Veränderungen, die sich unter der Therapie mit Clozapin und anderen atypischen Neuroleptika ergeben, liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht genügend psychometrisch befriedigende Studien vor. Aus diesem Grund sind weitere Forschungsanstrengungen zu diesem Thema erforderlich. Berücksichtigt man die Ergebnisse aus dieser Arbeit und die Resultate aus den Studien von Heim (1992), Morgner (1992) und Naber (1994, 1995), so kann man die vorsichtige Vermutung äußern, dass Clozapin und Risperidon sowie Olanzapin den konventionellen Neuroleptika in Hinblick auf den Schutz und die Rückgewinnung subjektiver kognitiver Funktionen überlegen sind.

Das Ziel einer erfolgreichen Therapie sollte sich nicht nur auf die Reduktion der psychotischen Symptome begrenzen, sondern den Patienten ein Leben ermöglichen, dass sie bestehen und genießen können.

Zusammenfassung

In der derzeitigen Forschungsliteratur zur Schizophrenie überwiegen objektive Testverfahren zur Ermittlung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit der schizophrenen Patienten unter einer neuroleptischen Therapie. Dabei können subjektive Störungen so spezifisch sein, dass sie mittels etablierter neurokognitiver Tests nicht erfasst werden können. Ebenso zeigte sich in früheren Studien, dass objektive Störungen mit subjektiven Dysfunktionen nur mäßig korrelieren.

Die von mir vorgestellte Studie untersuchte eine mit typischen Neuroleptika medizierte schizophrene Kohorte sowie Patienten, die monotherapeutisch mit Clozapin, Olanzapin und Risperidon behandelt wurden. Es sollte ermittelt werden, inwieweit Dosiserhöhungen von konventionellen und atypischen Neuroleptika zu gleichförmigen Ausfällen in der subjektiven Denkfähigkeit schizophrener Patienten führt. Die Stichprobe setzte sich aus 106 konventionell medizierten schizophrenen Patienten (14-900 mg CPÄ) und 104 atypisch medizierten Patienten (Clozapin, n = 38, 25-600 mg; Olanzapin, n = 36, 5-20 mg; Risperidon, n = 30, 1-8 mg) zusammen. Zum Zeitpunkt der Entlassung wurde die Psychopathologie mit Hilfe der PANSS (Kay et al., 1989) und die subjektiven kognitiven Störungen mittels SWN (Naber, 1995) erhoben.

Erhöhte konventionelle Neuroleptikadosen führten zu einer signifikanten Verschlechterung der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit. Demgegenüber gingen höhere Atypikadosen mit keiner Einschränkung der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit einher. Es zeigten sich sogar positive Korrelationen für Clozapin und Risperidon. Angesichts der geringen Fallzahlen empfiehlt es sich, die Ergebnisse als vorläufig zu betrachten.

Es zeichnet sich ab, dass atypische Neuroleptika konventionellen Antipsychotika in Hinblick auf die Minderung und Verhinderung von subjektiven kognitiven Dysfunktionen überlegen sind.

Von großer Wichtigkeit sind in der Zukunft breit angelegte Versuche, welche die subjektive neurokognitive Leistungsfähigkeit psychometrisch korrekt beschreiben, denn die subjektiven Störungen erlangen Relevanz u.a. bei der Vorhersage des *outcome* und der Compliance der schizophrenen Patienten.

9 Bibliographie

- Adler G., Grieshaber S., Faude V., Thebaldi B., Dressing H., 2002: Clozapine in patients with chronic schizophrenia: serum level, EEG and memory performance. *Pharmacopsychiatry*. 2002 Sep; 35(5): 190-4
- American Psychiatric Association (1996) DSM IV (dt. Ausgabe) Göttingen: Hogrefe
- Amery W., Zuiderwijk P., Lemmens P., Van Baelen B., 1997: Safety profile of risperidone. 10th European College of Neuropsychopharmacology Congress Vienna
- Andreasen N.C., 1991: Assessment issues and the cost of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 17 (1991) 475-481
- Andreasen N.C., Olsen S., 1982: Negative v positive schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* , 39, 789-794
- Andreasen N.C., Arndt S., Allinger R., Miller D., Flaum M., 1995: Symptoms of schizophrenia. Methodes, meanings, and mechanisms. *Archives of General Psychiatry*, 52: 341-51, 1995
- Andreasen N.C., Flaum M., Swazye V.W., Tyrrell G., Arndt S., 1990: Positive and negative symptoms in Schizophrenia – A critical reappraisal. *Arch Gen Psychiatry* – Vol. 47, July 1990
- Andrews G., Hall W., Goldstein G., Lapsley H., Bartels R., Silove D., 1985: The economic costs of schizophrenia. Implications for public policy. *Arch-Gen-Psychiatry*. 1985 Jun; 42(6): 537-43
- Angrist B., Peselow E., Rubinstein M., Corwin J., Rotrosen J., 1982: Partial improvement in negative schizophrenic symptoms after amphetamine. *Psychopharmacology-(Berl)*. 1982; 78(2): 128-30
- Awad A.G., 1993: Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* Vol. 19, No. 3, 1993, 609-616

- Awad A.G., Voruganti L., Heslegrave R., 1995: The aims of antipsychotic medications. What are they and are they being achieved? *CNS Drugs* 4 (1995) 8-16
- Ayuso-Gutiérrez J., Barcia D., Herraiz M., Fernández A., 1996: Quality of life in schizophrenic patients treated with risperidone. Poster of the 149th Annual Meeting of APA, New York: NR 559
- Bandelow B., Muller P., Gaebel W., Kopcke W., Linden M., Muller-Spahn F., Pietzcker A., Reischies F.M., Tegeler J., 1990: Depressive syndromes in schizophrenic patients after discharge from hospital. ANI Study Group Berlin, Dusseldorf, Gottingen, Munich. *Eur-Arch-Psychiatry-Clin-Neurosci.* 1990; 240(2): 113-20
- Beasley C., 1997: Efficacy of Olanzapine: An Overview of Pivotal Clinical Trials. *J Clin Psychiatry Monograph* 15: 16-18.
- Beasley C.M.Jr., 1997: Safety of Olanzapine. *J Clin Psychiatr Monograph* 15 : 19-21
- Beasley C.M. Jr., Dellva M., Tamura R., Morgenstern H., Glazer W., Ferguson K., Tollefson G.D., 1999: Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during longterm treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 174: 23-30
- Bédard M.-A., Scherer H., Delorimier J., Stip E., Lalonde P., (1996): Differential effects of D₂- and D₄-Blocking neuroleptics on the procedural learning of schizophrenic patients. *Can J Psychiatry* 1996; 41(1 Suppl): 21S-24S
- Bentsen H., Notland T.H., Boye B., Munkvold O.G., Bjorge H., Lersbryggen A.B., Uren G., Oskarsson K.H., Berg-Larsen R., Lingjaerde O., Malt U.F., 1998: Criticism and hostility in relatives of patients with schizophrenia or related psychoses: demographic and clinical predictors. *Acta Psychiatr-Scand.* 1998 Jan ; 97(1) : 76-85
- Berger M., Stieglitz R.D., (1999): *Psychiatrie und Psychotherapie.* Urban und Schwarzenberg, 1999. ISBN 3-541-18131-1

-Bilder R.M., Goldman R.S., Volavka J., Czobor P., Hoptman M., Sheitman B., Lindenmayer J.-P., Citrome L., McEvoy J., Kunz M., Chakos M., Cooper T.B., Horowitz T.L., Lieberman J.A., 2002: Neurocognitive effects of Clozapine, Olanzapine, Risperidone, and Haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159: 1018-1028, June 2002

-Bilder R.M., Mukherjee S., Rieder R.O., Pandurangi A.K., 1985: Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophrenia Bulletin*, 11: 409-19, 1985

-Bleuler E., 1908: Die Prognose der Dementia praecox (Schizophreniegruppe). *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin* 65. 1908, gefunden in: *Beiträge zur Schizophrenielehre der Zürcher Psychiatrischen Universitätsklinik Burghölzli (1902-1971)*, Herausgeber: Manfred Bleuler, 1979, Wissenschaftliche Buchgesellschaft Darmstadt.

-Bleuler E., 1911: *Handbuch der Psychiatrie - Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig und Wien, Franz Deuticke, 1911

-Bleuler E., 1912: Das Autistische Denken. *Jahrbuch für psychoanalytische und psychopathologische Forschung* 4., gefunden in: *Beiträge zur Schizophrenielehre der Zürcher Psychiatrischen Universitätsklinik Burghölzli (1902-1971)*, Herausgeber: Manfred Bleuler, 1979, Wissenschaftliche Buchgesellschaft Darmstadt.

-Bleuler E., 1916: *Lehrbuch für Psychiatrie*. Springer 1916

-Bleuler E., überarbeitet von Bleuler M., (1983): *Lehrbuch der Psychiatrie*. 15. Auflage.

Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

-Bobes J., Gutiérrez M., Gibert J., González M.P., Herraiz L., Fernández A., 1998: Quality of life in schizophrenia: long-term follow-up in 362 chronic Spanish schizophrenic outpatients undergoing risperidone maintenance treatment. *Eur Psychiatry* 13: 158-163

- Böker W., Brenner H.D., 1997: Behandlung schizophrener Psychosen. Enke Verlag Stuttgart, 1997. ISBN 3 432 27731 8
- Brecher M., Burks E., 1996: Long-term safety of risperidone: results of seven 1-year trials. Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacy, Nashville
- Broich K., Heinrich S., Marneros A., 1998: Acute clozapine overdose: Plasma concentration and outcome. *Pharmacopsychiat* 31: 149-151
- Brown S.L., Sweeney D.R., Schwartz G.E., 1979: Differences between self-reported and observed pleasure in depression and schizophrenia. *Journal of nervous and mental disease-The*, 1979 Jul; 167(7): 410-5
- Buchanan R.W., Holstein C., Breier A., (1994): The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Society of Biological Psychiatry* 36:717-725
- Carpenter W.T., Strauss J.S., Muleh S., (1973): Are there pathognomonic symptoms in schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry/ Vol 28*, June 1973
- Chouinard G., Jones B., Remington G., 1993: A Canadian multicenter placebo controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 13: 25-40
- Classen W., Laux G., (1988): Sensorimotor and cognitive performance of schizophrenic inpatients treated with haloperidol, flupenthixol, or Clozapine. *Pharmacopsychiat*. 21 (1988) 295-297
- Cook T.D., Campbell D.T., 1979: Quasi-experimental design and analysis issues for field settings. Rand McNally, Chicago, IL
- Craig T.J., van Natta P.A., 1976: Recognition of depressed affect in hospitalized psychiatric patients: staff and patient perceptions. *Diseases of the nervous system* 1976 Oct; 37(10): 561-6

- Crow T.J., 1980: Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process?. British Medical Journal 1980, 280 (6207), 66-8
- Crow T.J., 1985: The two-syndrome concept: origins and current status. Schizophrenia Bulletin, Vol.11, No.3, 1985, 471-486
- Cuesta M.J., Peralta V., Juan J.A., 1996: Abnormal subjective experiences in schizophrenia: its relationships with neuropsychological disturbances and frontal signs.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (1996) 246:101-105
- Czekalla J., Dellva M.A., Berg P.H., Grundy S.L., Beasley C.M.Jr., 2000: Cardiac safety of olanzapine based on preclinical and clinical ECG data. Schizophr Res 41: B 53
- Daniel D.G., Goldberg T.E., Weinberger D.R., Kleinman J.E., Pickar D., Lubick L.J., Williams T.S., 1996: Different side effect profiles of Risperidone and Clozapine in 20 outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a pilot study. Am J Psychiatry 153:3, March 1996
- Davids E., Gründer G., Wetzler H., Benkert O., 1998: Psychopharmakologie in der Schwangerschaft und Stillzeit. Fortschr Neurol Psychiat 66: 207-224
- Davies L.M., Drummond M.F., 1994: Economics and Schizophrenia. Brit-J-Psychiatry. 1994; 165(25): 18-21
- Davison G.C., Neale J.M., 1996: Klinische Psychologie. 4. Auflage. Weinheim: Beltz, Psychologie Verlag Union 1996
- Dittert S., Soyka M., Winter C., Möller H.-J., (1999): Kognition und Fahrtauglichkeit bei schizophrenen Patienten unter Risperidon vs. Haloperidol. Fortschritt Neurologie Psychiatrie 67 Sonderheft 2 (1999) S70-S73
- Emsley R.A., Raniwalla J., Jones A.M., PRIZE study group, 2000: A comparison of the effect of quetiapine "Seroquel" and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. Int Clin Psychopharmacol 15: 121-131

- Fenton W.S., Blyler C.R., Heinssen R.K., 1997: Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull* 23: 637-651
- Ferber von L., Köster I., Hauner H., 1997: Eine Krankheitsstudie zum Diabetes mellitus. *Gesundheitswesen* 59 (1997) 17-22
- Fitzgerald P.B., Williams C.L., Corteling N., Filia S.L., Brewer K., Adams A., de Castella R.A., Rolfe T., Davey P., Kulkarni J., 2001: Subject and observer-rated quality of life in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2001: 103: 387-392
- Fuller M.A., Simon M.R., Freedmann L., 1996: Risperidone-associated hepatotoxicity. *J Clin Psychopharmacol* 16; 84-85
- Galletly C.A., Clark C.R., McFarlane A.C., Weber D.L.: Effects of clozapine for non-treatment-resistant patients with schizophrenia. *Psychiatry Serv.*, Jan. 1999, 50(1):101-3
- Gallhofer B., Bauer U., Lis S., Krieger S., Gruppe H., (1996): Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *European Neuropsychopharmacology* 6 (1996); S2-13-S2-20
- Goldberg T. E., Greenberg R. D., Griffin S. J., Gold J.M., Kleinman J.E., Pickar D., Schulz C., Weinberger D.R., (1993): The effect of clozapine and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 162: 43-48
- Grace J., Bellus S.B., Raulin M.L., Herz M.I., Priest B.L., Brenner V., Donnelly K., Smith P., Gunn S., (1996): Long-term impact of clozapine and psychosocial treatment on psychiatric symptoms and cognitive functioning. *Psychiatric Services* 47: 41-45, 1996
- Green M.F., 1996: What are the functional consequences or neurocognitive deficits in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:3, March 1996, 321-330

- Green M.F., Marshall B.D., Wirshing W.C., Ames D., Marder S.R., McGurk S., Kern R.S., Mintz J., (1997): Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154: 799-804
- Häfner H., 1979: Die Geschichte der Sozialpsychiatrie in Heidelberg. In: Janzarik W. (Hrsg) *Klinische Psychologie und Psychopathologie*, Bd 8. Psychopathologie als Grundlagenwissenschaft. Enke, Stuttgart, S. 145-160
- Häfner H., 2000: *Das Rätsel Schizophrenie – Eine Krankheit wird entschlüsselt*. München: Beck, 2000. ISBN 3 406 46122 0
- Häfner H., an der Heiden W., Buchholz W., 1986: Organisation, Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit komplementärer Versorgung Schizophrener. *Nervenarzt* (1986) 57: 314-226
- Häfner H., Maurer K., Löffler W., Riecher-Rössler A., 1991: Schizophrenie und Lebensalter. *Nervenarzt* (1991) 62: 536-548
- Häfner H., Maurer K., Löffler W., Bustamante S., an der Heide W., Riecher-Rössler A., Nowotney B., 1995: Onset and early course of schizophrenia. In: Häfner H., Gattaz W.F. (eds.). *Search for the causes of schizophrenia*, vol. III. Springer, Berlin/ Heidelberg
- Hagger C., Buckley P., Kenny J.T., Friedman L., Ubogy D., Meltzer H.Y., (1993): Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol. Psychiatry* 1993; 34: 702-712
- Hamilton S., Revicki D., Genduso L., Beasley C., 1998: Olanzapine versus placebo and haloperidol : quality of life and efficacy results of the North American double blind trial. *Neuropsychopharmacology* 18: 41-49
- Heim M., 1992: Uncharakteristische Basisstörungen und die Befindlichkeit schizophrener Erkrankter in der Langzeitbehandlung mit Clozapin (Leponex®). In D. Naber & F. Müller-Spahn (Eds.), *Clozapin. Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums: Eine kritische Bestandsaufnahme* (pp.43-50). Stuttgart: Schattauer.

- Hertling I., Philipp M., Dvorak A., Glaser T., Mast O., Beneke M., Ramskogler K., Saletu-Zyhlarz G., Walter H., Lesch O.M., 2003: Flupenthixol versus Risperidone: Subjective Quality of Life as an Important Factor for Compliance in Chronic Schizophrenic Patients. *Neuropsychobiology* 2003; 47: 37-46
- Hinterhuber H., Fleischhacker W.W., (1997): *Lehrbuch der Psychiatrie – Kap. 5: Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen.* Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1997; ISBN 3-13-103151-4
- Hinterhuber H., Liensberger D., 1998: Epidemiologie schizophrener Störungen. *Wien-Med-Wochenschrift* 1998; 148 (11-12): 253-8
- Hoff A., Faustman W. O., Wieneke M., Espinoza S., Costa M., Wolkowitz O., Csernansky J.G., (1996): The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function, and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic inpatients. *Neuropsychopharmacology* 1996, 15: 361-369
- Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood R., 1983: A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychological-Medicine* 1983 Feb; 13(1): 177-83
- Jablensky A., Sartorius N., 1988: Is schizophrenia universal? *Acta Psychiatr. Scan Suppl.* 1988, 344: 65-70
- Jaeger J., Bitter I., Czoher P., Volavka J., (1990): The measurement of subjective experience in schizophrenia: the subjective deficit scale. *Comparative Psychiatry* 31, 216-226
- Jahn T., Mussgay L., 1989: Die statistische Kontrolle möglicher Medikamenteneinflüsse in experimentalpsychologischen Schizophreniestudien: Ein Vorschlag zur Berechnung von Chlorpromazinäquivalenten. *Zeitschrift für Klinische Psychologie* 1989, 18/3, 257-267
- Jaspers K., 1913: *Allgemeine Psychopathologie*

- Karow A., Naber D., 2002: Subjective well-being and quality of life under atypical antipsychotic treatment. *Psychopharmacology* (2002) 162: 3-10
- Kay S.R., Opler L.A., Lindenmayer J.-P., 1989: The Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS): Rationale and Standardisation. *British Journal of Psychiatry* (1989), 155 (suppl. 7), 59-65
- Kern R.S., Green M.F., Marshall B.D., Wirshing W.C., Wirshing D., McGurk S., Marder S.R., Mintz J., (1998): Risperidon vs. Haloperidol on reaction time, manual dexterity, and motor learning in treatment-resistant schizophrenia patients. *Biological Psychiatry* 1998, 44: 726-732
- Kinon B.J., Lieberman J., 1996: Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacol*, 1224, 2-34
- Kinon B.J., Basson B.R., Gilmore J.A., Tollefson G.D., 2000: Effect of longterm olanzapine treatment on weight change in schizophrenia. Poster presented at the Tenth Biennial Winter Workshop on schizophrenia, Davos Switzerland
- Kissling W., Bäuml J., Pitschel-Walz G., 1995: Psychoreduktion und Compliance bei der Schizophreniebehandlung. *Münch. Med. Wschr.* 1995; 49 (137): 801-05
- Kissling W., Höffler J., Seeman U., Müller P., Rütger E., Trenckmann U., Uber A., Graf v.d. Schulenburg J.-M., Glaser P., Glaser Th., Mast O., Schmidt D., 1999: Die direkten und indirekten Kosten der Schizophrenie. *Fortschr Neurol. Psychiatr.* 67 (1999) 29-36, Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York
- Klimke A., Klierer E., 1995: The atypical neuroleptic clozapine (Leponex) – current knowledge and recent clinical aspects. *Fortschr Neurol Psychiatr* 63: 173-193
- Klosterkötter J., 1988: Basissymptome und Endphänomene der Schizophrenie. Berlin: Springer
- Klosterkötter J., 1998: Zur definitorischen Neufassung der schizophrenen Störung in ICD-10 und DSM-IV. *Fortschritte in der Neurologie und Psychiatrie*, 66, Seite 133-143

- Kraepelin E., (1893): Psychiatrie – Ein kurzes Lehrbuch. Vierte Auflage. Verlag von Ambr. Abel (Arthur Meiner) 1893.
- Krausz M., Moritz S., Naber D., Lambert M., Andresen B., 1999: Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms are accompanied by cognitive dysfunction in schizophrenia. *European Psychiatry* 14, 84-88
- Krausz M., Moritz S., Lambert M., Naber D., 2000: Dosage of conventional neuroleptic medication and subjective cognitive functioning in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, Vol. 15, 2000, 77-81
- Kühne G.E., 1972: Ein Versuch zur statistischen Untersuchung der multifaktoriellen Genese endogener Psychosen. *Nosologie der Psychosen*. Leipzig: Hirzel, 1972
- Lambert M., Naber D., Perro C., Moritz S., Krausz M., 1999: Chancen neuer Therapien schizophrener Patienten am Beispiel moderner Antipsychotika. *Psychiatrische Praxis* 26 (1999), Sonderheft 1, Seiten 30-35
- Leadbetter R., Shutty M., Pavalonis D., Vieweg V., Higgins P., Downs M., 1992: Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance. *Am J Psychiatry* 149: 68-72
- Lee M.A., Jayathilake K., Meltzer H.Y., (1998): A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. *Schizophrenia Research* 37 (1999) 1-11
- Lee M.A., Thompson P.A., Meltzer H.Y., (1994): Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55/9, suppl BJ: 82-87
- Lewine R.R., 1980: Sex differences in age of symptom onset and first hospitalisation in schizophrenia. *Am-J-Orthopsychiatry*. 1980 Apr; 50(2): 316-22
- Liddle P.F., 1987: The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the Positive-Negative-Dichotomy. *British Journal of Psychiatry* (1987), 151, 145-151

- Liddle P.F., 1995: Inner connections within domain of dementia praecox: role of supervisory mental processes in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1995, 245: 210-15
- Liddle P.F., Barnes T.R.E., (1988): The subjective experience of deficits in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry* Vol. 29, No. 2, 157-164
- Loranger A.W., 1984: Sex difference in age at onset of schizophrenia. *Arch-Gen-Psychiatry*. 1984 Feb; 41(2): 157-61
- Mass R., Schoemig T., Hitschfeld K., Wall E., Haasen C., 2000: Psychopathological Syndroms of Schizophrenia: Evaluation of the Dimensional Structure of the Positive and Negative Syndrom Scale. *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 26, No.1, 2000
- Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim K.O., Pfefferbaum A., 2001: Progressiv brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch-Gen-Psychiatry* 2001 Feb; 58(2), 148-57
- Maurer Y., Dittrich A., 1979 : Vergleich von Selbst- und Fremdbeurteilung bei schizophrenen Patienten. *Pharmakopsychiatrie,- Neuro-psychopharmakologie*. 1979 Sep ; 12(5) : 375-82
- Meltzer H. Y., (1992): Dimensions of outcome with clozapine. *British Journal of Psychiatry* (1992), 160 (suppl. 17), 46-53
- Meltzer H.Y., Matsubaru S., Lee J.C., (1989): Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamin D1, D2, and serotonin pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 251: 238-246
- Meltzer H.Y., Okayli G., 1995: Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic –resistant schizophrenia: Impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 152: 183-190

-Meyer-Lindenberg A., Gruppe H., Bauer U., Krieger S., Gallhofer B., (1997): Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: results from a double-blind study. *Pharmacopsychiat.* 30 (1997) 35-42

-Möller H.-J., 1997: Atypische Neuroleptika: Ist der Begriff gerechtfertigt? *Psychopharmkothe-
rapie*, 4, 130-132

-Möller H.J., Laux G., Deister A., (1996): *Psychiatrie*. Hippokrates Verlag Stuttgart.

ISBN 3-7773-1166-9

-Moore N., Calligaro D., Wong D., Bymaster F., Tye N., 1993: The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents. *Curr Opin Invest Drugs* 2, 281-293

-Morgner J., 1992 : Die Therapie schizophrener Ziel- und Basissyndrome mit Clozapin (Lepo-
nex®). In D. Naber & F. Müller-Spahn (Eds.), *Clozapin. Pharmakologie und Klinik eines atypi-
schen Neuroleptikums: Eine kritische Bestandsaufnahme* (pp. 51-56). Stuttgart: Schattauer.

-Moritz S., Naber D., Krausz M., Lambert M., Andresen B., 1999: Neurokognitive Veränderun-
gen in der Behandlung schizophrener Patienten mit Clozapin. In „Clozapin. Pharmakologie und
Klinik eines atypischen Neuroleptikums.“ Seite 90-108, Springer 1999

-Moritz S., Krausz M., Gottwalz E., Andresen B., 2000a: The Impact of Neuroleptic Dosage and
Extrapyramidal Side Effects on Schizophrenic Basic Symptoms. *Comprehensive Psychiatry*, Vol.
41, No. 4 (July/ August), 2000: 284-288

-Moritz S., Krausz M., Gottwalz E., Lambert M., Perro C., Ganzer S., Naber D., 2000b:

Cognitive dysfunction at baseline predicts symptomatic one-year outcome in first-episode
schizophrenics. *Psychopathology* 33, 2000: 45-51

- Moritz S., Naber D., Lausen A., Küppers D., Lambert M., Karow A., Krausz M., 2000c: Primäre und sekundäre Konsequenzen typischer und atypischer Neuroleptika auf das subjektive kognitive Leistungsvermögen. Leronex – Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums. Aspekte der Lebensqualität in der Schizophrenietherapie. Naber D., Müller-Spahn (Hrsg.) Springer
- Moritz S., Andresen B., Perro C., PERSIST Study Group, Schickel M., Krausz M., Naber D., 2002a: Neurocognitive performance in first-episode and chronic schizophrenic patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2002) 252: 33-37
- Müller P., (1999): Therapie der Schizophrenie – Integrative Behandlung in Klinik, Praxis und Rehabilitation. Georg Thieme Verlag 1999. ISBN 3-13-115961-8
- Naber D., Walther A., Kircher T., Hayek D., Holzbach R., 1994: Subjective effects of neuroleptics predict compliance. In Gaebel W., Awad R., (Eds.), Prediction of neuroleptic treatment outcome in schizophrenia. Concepts and methods. Springer, Heidelberg, pp. 85-98
- Naber D., 1995: A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. International Clinical psychopharmacology (1995), Vol.10, Suppl. 3, 133-138
- Naber D., Holzbach R., Perro C., Hippus H., 1992: Clinical Management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects. Br J Psychiatry 160 (Suppl. 17): 54-59.
- Naber D., Lambert M., Krausz M., Haasen C., 2000: Atypische Neuroleptika in der Behandlung schizophrener Patienten, 2. erweiterte Auflage. Uni-Med Verlag AG. ISBN 3-89599-504-5
- Naber D., Moritz S., Lambert M., Pajonk F., Holzbach R., Mass R., Andresen B., 2001: Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. Schizophrenia Research 2001 May 30; 50 (1-2): 79-88

- Norman R.M.G., Malla A.K., McLean T., Voruganti L.P.N., Cortese L., McIntosh E., Cheng S., Rickwood A., 2000: The relationship of symptoms and level of functioning in schizophrenia to general wellbeing and the Quality of Life Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 303-309
- Norquist G.S., Regier D.A., Rupp A., 1996: Estimates of the costs of treating people with schizophrenia: Contributions of data from epidemiologic surveys. In: Moscarelli M. et al. (Hrsg): *Handbook of Mental Health Economics and Health Policy*, Volume I, Schizophrenia. John Wiley and Sons (1996) 95-101
- Olbrich H.M., Fritze J., Lanczik M.H., Vauth R., 1999: Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In: Berger M.: *Psychiatrie und Psychotherapie*. München: Urban & Schwarzenberg
- Owega A., Klingelhofer J., Sabri O., Kunert H.J., Albers m., Sass H., 1998: cerebral blood flow velocity in acute schizophrenic patients. A transcranial Doppler ultrasonography study. *Stroke*, 1998 Jun-, 29(6): 1149-54
- Petit M., Raniwalla J., Tweed J., Leutenegger E., Dollfus S., Kelly F., (1996): A comparison of atypical and typical antipsychotic, zotepine versus haloperidol in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a parallel-group double-blind trial. *Psychopharmacology Bulletin* 1996, 32(1): 81-87
- Peuskens J., Bech P., Möller H.J., Bale R., Fleurot O., Rein W., 1999: Amisulpride versus risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Psych Research* 88: 107-117
- Peuskens J., the Risperidone Study Group (1995): Risperidone in the Treatment of patients with chronic schizophrenia: A multi-national, multicentre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br-J- Psychiatry* 1995; 166: 712-26
- Potkin S.G., Alva G., Fleming K., Anand R., Keator D., Carreon D., Doo M., Jin Y., Wu J.C., Fallon J.H., 2002: A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. Positron emission tomography. *Am-J-Psychiatry*, 2002 Feb; 159(2): 227-337

- Purdon S., Jones B., Stip E., Labelle a., Addington D., David S.R., Breier A., Tollefson G.D., (2000): Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. Arch Gen Psychiatry. 2000; 57: 249-258
- Rennert H., 1972: Psychopharmakotherapie unter dem Aspekt einer Universalgenese der Psychosen.. Zschr ärztl Fortb 1972; 65: 408-11
- Revicki D.A., Genduso L.A., Hamilton S.H., Ganoczy D., Beasley C.M.J., 1999: Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. Quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial. Qual Life Res 8: 417-426
- Rice D.P., Kelman S., Miller L.S., Dunmeyer S., 1990: The economic costs of alcohol and drug abuse and mental illness: 1985. Report submitted to the Office of Financing and Coverage Policy of the Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, Us Department of Health and Human Services. Institute for Health and Aging, University of California. San Francisco, California
- Riecher-Rössler A., Häfner H., Stumbaum M., Schmidt R., 1994: Wirken Östrogene antipsychotisch? Fortschr-Neurol-Psychiatr. 1994 Jan; 62(1): 22-8
- Rossi A., Mancini F., Stratta P., Mattei P., Gismondi R., Casacchia M., (1997): Risperidon, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. Acta Psychiatr scand 1997; 95: 40-43
- Rössler W., Salize J., Knapp M., 1998: Die Kosten der Schizophrenie. Fortschr. Neurol. Psychiatr. 66 (1998) 496-504. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
- Rund B.R., (1998): a review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. Schizophrenia Bulletin 1998, 24(3): 425-435
- Salize H.J., Rössler W., 1996: Kostenermittlung in einem fragmentierten psychiatrischen Versorgungssystem. Gesundheitswesen 58 (1996) Sonderheft 1 (10-17), Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York

- Salize H.J., Rössler W., 1999: Steigen die Versorgungskosten von Patienten mit Schizophrenie überproportional? *Nervenarzt* 9-1999. 70:817-877 Springer-Verlag 1999
- Sanger T.M., Lieberman J.A., Tohen M., Grundy S., Beasley C. Jr., Tollefson G.D., 1999: Olanzapine versus Haloperidol Treatment in First-Episode Psychosis. *Am J Psychiatry* 156: 79-87
- Schneider K., 1959: *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Thieme Verlag
- Schott H., (1993): *Die Chronik der Medizin*. Chronik Verlag in der Harenberg Kommunikation Verlags- und Mediengesellschaften mbH & Co. KG Dortmund 1993. ISBN 3-611-00273-9
- Schreber D.P., 1903: *Denkwürdigkeiten eines Nervenkranken*
- Seeman M.V., 1982: Gender differences in schizophrenia. *Can-J-Psychiatry*. 1982 Mar; 27(2): 107-12
- Selden J.P., Sijben N.E.S., van den Bosch R.J., Omluo-Visser J., Warmerdam H., (1993): The subjective experience of negative symptoms: a self-rating scale. *Comparative Psychiatry* 34, 192-197
- Shepherd M., Watt D., Falloon I., Smeeton N., 1989: The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol-Med-Monogr. Suppl.* 1989; 15: 1-46
- Siebel U., Michels R., Hoff P., Schaub R.T., Droste R., Freyberger H.J., Dilling H., 1997: Multiaxiales System des Kapitels V (F) der ICD-10. Erste Ergebnisse der multizentrischen Praktikabilitäts- und Reliabilitätsstudie. *Der Nervenarzt* 1997 Mar; 68 (3): 231-8
- Sokoloff P., Giros B., Martes M.P., et al., 1990 : Molecular cloning and characterization of a novel dopamin receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 347: 146-151
- Spiegel R., 1995: *Einführung in die Psychopharmakologie*. 2.Auflage. Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle

- Spohn H.E., Lolafaye C., Lacoursiere R., Mazur D., Hayes K., 1985: Relation of neuroleptic dose and tardive dyskinesia to attention, information-processing, and psychophysiology in medicated schizophrenics. Arch Gen Psychiatry – Vol. 42, Sept. 1985
- Stip E., Lussier I., (1996): The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. Can J Psychiatry 1996; 41(2 Suppl): 35S-40S
- Süllwold L., 1991: Manual zum Frankfurter Beschwerde-Fragebogen (FBF). Berlin: Springer, 1991
- Sunahara R.K., Seeman P., Tol H.H.M., van Niznik H.B., 1993: Dopamine receptors and antipsychotic drug response. Br J Psychiatry 163 (Suppl. 22): 31-38
- Sweeney J.A., Keilp J.G., Haas G.L., Hill J., Weiden P.J., (1991): Relationships between medication treatments and neuropsychological test performance in schizophrenia. Psychiatry Res 37: 297-308
- Tölle R., (1996): Psychiatrie – einschließlich Psychotherapie. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York. 12. Auflage. ISBN 3-540-65791-6
- Tollefson G.D., Tran P.V., Beasley C.M. et al., 1997: Olanzapine versus Haloperidol in the treatment of schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaboration study. Am J Psychiatry 154: 457-463
- Tunis S.L., Croghan T.W., Heilman D.K., Johnstone B.M., Obenchain R-L., 1999: Reliability, validity, and application of the medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36) in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. Med Care 37: 678-691
- Tuynman-Qua H., de Roos V., Duivenvoorden H., van Meer R., 1998 : Subjective experience of patients on Olanzapine in comparison to other antipsychotics. Abstr Wed- P76, 9th Congress of Association of European Psychiatrists (1998) Copenhagen, Denmark.

- Van Kammen D.P., Docherty J.P., Marder S.R., Schulz S.C., Dalton L., Bunney W.E. Jr., 1982: Antipsychotic effects of pimozide in schizophrenia. Treatment response prediction with acute dextroamphetamine response. *Arch-gen-Psychiatry*. 1982 Mar; 39 (3): 261-6.
- Van Putten T., May P.R., 1978: Subjective response as a predictor of outcome in psychopharmacotherapy: the consumer has a point. *Arch Gen Psychiatry* 35: 477-480
- Van Putten T., May P.R., Marder S.R., Wittman L.A., 1981: Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch-Gen-Psychiatry*. 1981 Feb; 38(2): 187-90
- Van Tol H., Bunzow J., Guan H., (1991): Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 350: 610-614
- Volz H.P., Gaser c., Hager F., Rzanny R., Mentzel H.J., Kreitschmann-Andermahr I., Kaiser W.A., Sauer H., 1997: Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test – functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatry Research* 1997 Oct 31; 75(3): 145-57
- Von Ferber L., Koster I., Hauner H., 1997: Eine Krankheitskostenstudie zum Diabetes mellitus. *Gesundheitswesen* 1997 Jan; 59(1): 17-22
- Voruganti L., Heslegrave R., Awad A.G., Seeman M.V., 1998: Quality of life measurement in schizophrenia: reconciling the quest for subjectivity with the question of reliability. *Psychol Med* 28: 165-172
- Wasylenki D.A., 1994: The cost of schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*, Vol. 39, November 1994, Suppl. 2
- Watzel H., Cohen R., 1998: Schizophrene Störungen In: Perrez M., Baumann U., 1998: *Klinische Psychologie*. Bern: Huber
- Whitworth A.B., Liensberger D., Fleischacker W.W., 1999: Transient increase of liver enzymes induced by risperidone: two case reports. *J Clin Psychopharmacol* 19; 475-476

-World Health Organization (1991) Internationale Klassifikation psychischer Störungen– 10. Revision (ICD 10) (deutsche Bearbeitung) Bern: Huber

-Zubin J., Spring B., 1977: Vulnerabilität – a new view of schizophrenia. Journal of abnormal psychology 1977 Apr; 86(2): 103-26

Danksagung

Die vorliegende Arbeit beruht auf Daten, die im klinischen Alltag erhoben wurden. Durch die tatkräftige Unterstützung vieler Menschen bei der Untersuchung der Patienten, der Auswertung und Eingabe der Daten war es mir möglich, auf Ergebnisse zurückzugreifen, die es mir gestatteten, die Erstellung meiner Dissertation innerhalb eines überschaubaren Zeitraumes durchzuführen. An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Beteiligten für ihre aktive Hilfe bedanken.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. Michael Krausz, Leitender Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg – Eppendorf, der mich bei der Durchführung der Doktorarbeit motivierend unterstützte.

Besonderer Dank gebührt Dr. Steffen Moritz, der mit seinen umfassenden Kenntnissen und außerordentlichen Überblick über die heutige Forschungsliteratur zu diesem Themengebiet eine große Stütze für mich war. Durch seinen persönlichen Einsatz konnte meine Arbeit rasch fortschreiten. Der beständige Austausch über die Inhalte und sein dauerhaftes Interesse verhinderte Schreibblockaden und Sinnkrisen.

Zu Dank verpflichtet bin ich den zahlreichen Studienteilnehmern, die sich trotz ihrer Erkrankung bereit erklärt haben, an den neuropsychologischen Untersuchungen teilzunehmen. Die Datenerhebung der PANSS-Werte wurde tatkräftig von den behandelnden Stationsärzten durchgeführt.

Danken möchte ich des Weiteren meinen Verwandten und Freunden, die mir bei der Durchführung zusätzlicher Forschungsprojekte als Kontrollgruppe klaglos und zuverlässig zur Verfügung gestanden haben.

Meinem Freund Christian Schmidt gebührt mein Dank, dass er diese zusätzliche Belastung, neben dem ohnehin schon zeitraubenden Studium, geduldig ertragen hat. Für seine zahlreichen technischen Anregungen und Hilfen möchte ich Dank bekunden.

Meinen Eltern, Peter und Renate Lausen, danke ich für ihre Unterstützung bei Korrektur des Manuskripts und für ihr Vertrauen, das sie mir entgegen gebracht haben und mich auf diese Weise darin bestärkt haben, meinen eigenen Weg zu finden und zu gehen.

Alexandra M. Lausen

Rehblöcken 15

22359 Hamburg

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die anliegende Arbeit mit dem Titel:

**Dosisabhängigkeit subjektiver kognitiver Dysfunktionen unter atypischen
versus konventionellen Neuroleptika**

selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere ausser die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutztn Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an einen Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Alexandra M. Lausen

Hamburg, den

Lebenslauf Alexandra Michaela Lausen

Geb.-Datum	6. Januar 1976
Geb.-Ort	Hamburg
Eltern	Peter Lausen Kaufmann Renate Lausen Chemisch-technische Assistentin
Anschrift	Rehblöcken 15 22359 Hamburg a.lausen@uke.uni-hamburg.de
Schule	1982-1986 Grundschule Ahrensburger Weg in Hamburg-Volksdorf 1986-1995 Walddörfer Gymnasium in Hamburg-Volksdorf
Studium	ab 1995 WS Universität Hamburg Fachbereich Medizin 9/1997 Physikum bestanden 8/1998 1. Staatsexamen bestanden 9/2000 2. Staatsexamen bestanden 5/2002 3. Staatsexamen bestanden
Famulaturen	1998 Innere Medizin im Allgemeinen Krankenhaus Barmbek, Hamburg 1998 Internistische Praxis, Hamburg 1999 Psychiatrie im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf 1999 Gynäkologie im KK Women`s & Children`s Hospital, Singapur 1999 Radiologie im Ev. Amalie Sieveking-Krankenhaus, Hamburg 1999 Psychiatrie im Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
PJ	1.Tertial: Chirurgie Allgemeines Krankenhaus Eilbek 2.Tertial: Innere Medizin im Israelitisches Krankenhaus, Hamburg 3.Tertial: Hals- Nasen- Ohrenheilkunde im Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
ÄIP	7/2002 – 12/2003 Klinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde im Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
wiss. Ass.	ab 1/2004 Klinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde im Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
Promotion	1998 Beginn der Promotion bei Prof. Dr. med. M. Krausz, Leitender Oberarzt in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, UKE

Artikel in Fachzeitschriften

Moritz S., Woodward T.S., Küppers D., **Lausen A.**, Schickel M., 2003: Increased automatic spreading of activation in thought-disordered schizophrenic patients. *Schizophr-Res* 2003 Feb 1; 59 (2-3): 181-6

Buchbeiträge

Moritz S., Naber D., **Lausen A.**, Küppers D., Lambert M., Karow A., Krausz M. (2001): Primäre und sekundäre Konsequenzen typischer und atypischer Neuroleptika auf das subjektive kognitive Leistungsvermögen. In D. Naber und F. Müller-Spahn (Hrsg.), *Leponex. Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums* (S. 91-96). Berlin: Springer

Vorträge/Poster

Lausen A., Bartels T., Kutta H., Grundmann T., 2003: Die operative Augmentation der instabilen Nasenflanke mit Koncha und septalen Split-Knorpel-Transplantaten. Erste Ergebnisse einer pro-/ retrospektiven Studie. Vortrag auf der 74. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, 28. Mai – 01. Juni 2003, Dresden

Kurzform der SWN (SWN-K)

Bitte beachten: Alle Aussagen beziehen sich auf die vergangen sieben Tage, bitte kreuzen Sie die entsprechende Beurteilung an.

Schlüssel: 0	=	überhaupt nicht
1	=	sehr wenig
2	=	wenig
3	=	deutlich
4	=	stark
5	=	sehr stark

- | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| 1. Ich bin ohnmächtig und ohne Kontrolle über mich. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Ich fühle mich in meinem Körper sehr wohl. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Das Denken fällt mir leicht. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Ich habe keine Hoffnung,
ich sehe meine Zukunft schwarz. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Ich empfinde meinen Körper als
mir zugehörig und vertraut. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Ich habe große Hemmungen, Menschen
anzusprechen und Kontakt mit ihnen aufzunehmen. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Ich bin einfallsreich und voller Phantasie. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Ich empfinde meine Umwelt als vertraut und
freundlich. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Ich fühle mich kraftlos und erschöpft. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Meine Gefühle sind flach, alles ist mir gleichgültig. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. Mein Denken ist mühsam und zäh. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

- | | |
|---|-------------|
| 12. Mein Gefühl und Verhalten ist den Anlässen nicht.
angemessen. Über Kleinigkeiten rege ich mich auf;
wichtige Ereignisse berühren mich kaum. | 0 1 2 3 4 5 |
| 13. Der Kontakt zu Menschen in meiner Umgebung
fällt mir leicht. | 0 1 2 3 4 5 |
| 14. Ich empfinde meine Umwelt als verändert,
fremd und bedrohlich. | 0 1 2 3 4 5 |
| 15. Ich kann mich gut abgegrenzt gegenüber anderen
Menschen. | 0 1 2 3 4 5 |
| 16. Meinen Körper empfinde ich als Last. | 0 1 2 3 4 5 |
| 17. Meine Gedanken sind sprunghaft und ungerichtet,
ein geordnetes Denken fällt mir schwer. | 0 1 2 3 4 5 |
| 18. Was um mich herum geschieht interessiert mich
und ist mir wichtig. | 0 1 2 3 4 5 |
| 19. Mein Gefühl und Verhalten ist den Anlässen
angemessen. | 0 1 2 3 4 5 |
| 20. Ich habe große Zuversicht, alles wird gut. | 0 1 2 3 4 5 |