

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychotherapie und Psychosomatik
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Andreas Marneros)

Neuropsychologische Differenzierbarkeit bipolar schizoaffektiver und schizophrener Erkrankungen: Exekutive Kontrollfunktionen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor rerum medicarum (Dr. rer. medic.) für das Fachgebiet

Medizinische Psychologie

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dörthe Röttig (geb. Strube)
geboren am 11. August 1977 in Halle

Gutachter:

- 1 Prof. Dr. med. Dr. h. c. Andreas Marneros
- 2 Prof. Dr. phil. Bernd Lепlow
- 3 Prof. Dr. med. Bernd Gallhofer

Verteidigt am 24.04.2007

urn:nbn:de:gbv:3-000011738

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000011738>]

Kurzreferat

Neuropsychologische Differenzierbarkeit bipolar schizoaffektiver und schizophrener Erkrankungen: Exekutive Kontrollfunktionen

Fragestellung: In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob sich mit Hilfe neuropsychologischer Tests der exekutiven Funktionen bipolar schizoaffektive und schizophrene Patienten differenzieren und sich Hinweise auf die nosologische Stellung der bipolar schizoaffektiven Psychose ableiten lassen. Darüber hinaus wird geprüft, ob die kognitiven Parameter in beiden Patientengruppen durch unterschiedliche krankheitsbezogene Variablen prädiziert werden.

Methode: Es wurden die exekutiven Leistungen von jeweils 25 stationär behandelten bipolar schizoaffektiven und schizophrenen Patienten sowie 25 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Die Testverfahren exekutiver Funktionen wurden theoriegeleitet sechs Komponenten zugeordnet. Weiterhin wurden klinisch relevante Parameter des Krankheitsverlaufes sowie die Ausprägung der aktuellen Symptomatik erhoben.

Befunde: Der Parameter *Aufmerksamkeit und Hemmung* differenzierte zwischen beiden Patientengruppen signifikant. Schizophrene Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe Defizite in fünf der sechs, bipolar schizoaffektive Patienten nur in zwei exekutiven Komponenten. Die kognitive Leistung konnte in beiden Patientengruppen durch unterschiedliche klinische Variablen prädiziert werden.

Schlussfolgerung: Bei beiden Patientengruppen liegen Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen vor, bei schizophrenen Probanden allerdings in deutlich ausgeprägterer Form als bei bipolar schizoaffektiven Patienten. Schizophrene zeigen eine signifikant schlechtere Reaktionshemmung als bipolar schizoaffektive Patienten. Die klinischen Gruppen lassen sich anhand der neuropsychologischen Leistungen teilweise differenzieren. Die Befunde sprechen eher gegen die Annahme, dass die bipolar schizoaffektive Störung eine Variante der Schizophrenie sei.

Röttig, Dörthe: Neuropsychologische Differenzierbarkeit bipolar schizoaffektiver und schizophrener Erkrankungen: Exekutive Kontrollfunktionen. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2006

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Die bipolar schizoaffektive Störung: Wenn affektives und schizophre- nes Syndrom zusammenkommen	2
1.1.1	Das Konzept der schizoaffektiven Störung	2
1.1.2	Die nosologische Stellung der schizoaffektiven Störung	3
1.1.3	Diagnostische Kriterien	4
1.2	Die Neuropsychologie und ihre Rolle in der Psychiatrie	8
1.2.1	Exekutive Kontrollfunktionen	9
1.3	Neuropsychologische Befunde bei bipolar affektiven, schizophre- nen und bipolar schizoaffektiven Patienten	13
1.3.1	Neuropsychologische Befunde bei Patienten mit bipolar affektiver Störung	13
1.3.2	Neuropsychologische Befunde bei Patienten mit Schizophrenie	15
1.3.3	Vergleichende neuropsychologische Befunde bei bipolar affektiven und schizophre- nen Patienten	16
1.3.4	Neuropsychologie im „Übergangsbereich“: bipolar schizoaffektive Störung	17
1.3.5	Einfluss klinischer Parameter auf exekutive Kontrollfunktionen	20
2	ZUSAMMENFASSUNG UND ABLEITUNG DER FRAGESTELLUNG	25
2.1	Hypothesen	26
3	MATERIAL UND METHODIK	27
3.1	Einschlusskriterien	27
3.2	Untersuchungsablauf	27
3.3	Darstellung und Durchführung der Testverfahren	28
3.3.1	Verfahren zur Intelligenzmessung	28
3.3.2	Neuropsychologische Verfahren	28
3.3.3	Klinische Beurteilungsverfahren	32

3.4	Untersuchungsdesign	33
3.5	Statistische Auswertungsverfahren	33
4	ERGEBNISDARSTELLUNG	34
4.1	Stichprobenbeschreibung	34
4.2	Ergebnisse der neuropsychologischen Verfahren	37
4.2.1	Aufmerksamkeit und Hemmung	37
4.2.2	Aufgabenmanagement	38
4.2.3	Planen	39
4.2.4	Überwachen	39
4.2.5	Arbeitsgedächtnis	40
4.2.6	Kognitive Flexibilität	41
4.2.7	Übersicht der Ergebnisse der Gruppenvergleiche	42
4.3	Klinische Beurteilungsverfahren und krankheitsrelevante Variablen	43
4.3.1	Parameter der bipolar schizoaffektiven Patientengruppe	43
4.3.2	Parameter beider Patientengruppen	44
4.3.3	Einfluss der klinischen Variablen auf neuropsychologische Domänen	45
5	DISKUSSION	49
5.1	Befundlage zu den Hypothesen I - VI	49
5.2	Praktische Implikationen	53
5.3	Ableitung nachfolgender Fragestellungen	54
5.4	Klinische Variablen und exekutive Kontrollfunktionen	55
5.5	Stärken und Limitationen der Untersuchung	58
6	ZUSAMMENFASSUNG	62
7	LITERATURVERZEICHNIS	64

Tabellarischer Lebenslauf

Selbständigkeitserklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Publikationshinweis

Danksagung

Abkürzungen

Es werden nachstehende Abkürzungen verwendet:

*	: $p < 0.05$
**	: $p < 0.01$
χ^2	: Prüfgröße H- und Chi-Quadrat-Test
ACC	: anteriorer cingulärer Cortex
B	: Regressionskoeffizient (unstandardisiert)
BA	: Brodmann-Areal
BADS	: Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome
BPSAP	: bipolar schizoaffektive Patienten
d	: Maß der Effektstärke
DSM	: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
Exp (B)	: Effektkoeffizient der logistischen Regression
F	: Prüfgröße Varianzanalyse
HAMD	: Hamilton Depressionsskala
ICD	: Internationale Klassifikation psychischer Störungen
KG	: gesunde Kontrollpersonen
M	: Mittelwert
Md	: Median
Min	: Minimum
Max	: Maximum
MWT-B	: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Version B
n	: Stichprobengröße
N	: gesamte Stichprobengröße
N. R^2	: Nagelkerkes R^2
p	: Signifikanzniveau
PANSS	: Positive And Negative Syndrome Scale
PFC	: präfrontaler Cortex
r	: Korrelationskoeffizient
R^2	: Varianzaufklärung
RDC	: Research Diagnostic Criteria
RWT	: Regensburger Wortflüssigkeitstest
S	: schizophrene Patienten

SAP : schizoaffective Psychose
SAS : Schizo-Affektivitäts-Score
SD : Standardabweichung
SKID : Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
YMRS : Young Mania Rating Scale

Nächtlich

Wilder Himmelsmohn
Verneigt aufgehende Blüte,
wächst aus sich heraus.

Ranken ergeben sich
Sprudelndem Seelicht,
übermütiges Fallen.

Nachttier wittert Gespenster
Wurzelschlagender Geäste,
unverrückbar haltend.

Zwielichtverhangene Mondsonaten
Schaudern Nebelfäden,
ersehtes Morgen.

Raunende Blätter
Geben ungezähmte Laute,
tagschläfriger Hauch.

Annegret Winkel

1 Einleitung

Wegen ihrer klinisch praktischen Bedeutung, aber gerade auch bezüglich nosologischer Überlegungen stellen schizoaffektive Störungen eine besondere Herausforderung an die psychiatrische Wissenschaft dar (Marneros & Tsuang 1986, Marneros & Tsuang 1990). Eine Vielzahl von Befunden aus dem soziodemographischen, klinischen und prognostischen (Benabarre et al. 2001, Marneros et al. 1995, Marneros et al. 1991), biologisch psychiatrischen (Meltzer 1986), aber auch genetischen Bereich (Bramon & Sham 2001, Cardno et al. 2002) lässt eine nosologische Position *zwischen* schizophrenen und affektiven Störungen vermuten. In diesem Sinne können schizoaffektive Störungen als ein das klassische, die Psychiatrie bis in die Gegenwart prägende, Kraepelinische Dichotomieprinzip herausfordernde Paradigma aufgefasst werden. Sie stellen insofern ein entscheidendes Konstrukt bei der Validierung konkurrierender Konzeptionen - etwa der eines psychotischen Kontinuums (siehe u. a. Angst 2002) - dar. Vor diesem Hintergrund ist die Bedeutung einer Überprüfung der nosologischen Position schizoaffektiver Störungen auf der Basis von neuropsychologischen Parametern einzuordnen.

Neuropsychologische Untersuchungen erweitern in zunehmender Weise unseren Blickwinkel auf ätiologische und nosologische Zusammenhänge psychiatrischer Störungen und können darüber hinaus auch hinsichtlich Prognose, Rehabilitationspotential und alltäglicher Funktionstüchtigkeit wichtige Beiträge zur komplexen Betrachtung sowohl einzelner Individuen als auch definierter Patientenpopulationen liefern (Keefe 1995, Martinez-Aran et al. 2004). Insbesondere Störungen der exekutiven Kontrollfunktionen wirken sich in ungeschützter Selbständigkeit von Alltag und Beruf gravierend aus (Goldenberg 2002), führen zu Einschränkungen des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus (Dickerson et al. 2001) und sind bedeutsam für die mit Planungs- und Problemlösekompetenzen verbundene Compliance psychiatrischer Patienten. Aufgrund dieser praktischen Bedeutsamkeit stehen sie im Fokus der vorliegenden Arbeit.

Zunächst wird im theoretischen Teil dieser Arbeit auf das Krankheitsbild der bipolar schizoaffektiven Störung und dessen diagnostische Einordnung eingegangen. Es schließt sich die Definition der Exekutivfunktionen und die Beschreibung relevanter Hirnareale an, bevor neuropsychologische Befunde sowie eine Diskussion der Bedeutung klinischer Variablen und der Medikation dargestellt werden.

1.1 Die bipolar schizoaffektive Störung: Wenn affektives und schizophreses Syndrom zusammenkommen

1.1.1 Das Konzept der schizoaffektiven Störung

Das Konzept der schizoaffektiven Psychose ist das am kontroversesten diskutierte der zeitgemäßen Psychiatrie (Maj 1984). Schon Kraepelin kannte Fälle *zwischen* den beiden durch ihn postulierten Entitäten Schizophrenie („Dementia precox“) und affektive Störungen („manisch-depressives Irresein“). Diese beiden Störungen repräsentieren Kraepelin (1899) folgend unterschiedliche Krankheitsentitäten, unterscheidbar durch den sich chronisch verschlechternden Verlauf der Schizophrenie im Kontrast zum episodenhaften und fluktuierenden Krankheitsverlauf bei der affektiven Störung. Die manisch-depressive Erkrankung ist in dieser traditionellen Sichtweise mit einer vollen Remission zwischen den Episoden verbunden, die bei der Schizophrenie fehlt. Die „Zwischen-Fälle“ - wie sie Kurt Schneider (1959) bezeichnet - stellten allerdings insofern ein Problem dar, da sie nach Kraepelins Dichotomieprinzip nicht einzuordnen waren. Er schrieb: *„Kein Erfahrener wird leugnen, dass die Fälle unerfreulich häufig sind, in denen es trotz sorgfältigster Beobachtung unmöglich erscheint, hier zu einem sicheren Urteil zu gelangen.“* (Kraepelin 1920, S. 26) und führte weiter an: *„Wir werden uns somit an den Gedanken gewöhnen müssen, dass die von uns bisher verwerteten Krankheitszeichen nicht ausreichen, um uns die zuverlässige Abgrenzung des manisch-depressiven Irreseins von der Schizophrenie unter allen Umständen zu ermöglichen, dass vielmehr auf diesem Gebiet Überschneidungen vorkommen, die auf dem Ursprung der Krankheitserscheinungen aus gegebenen Vorbedingungen beruhen.“* (Kraepelin 1920, S. 28).

Der Ausdruck „schizoaffektiv“ geht auf John Kasanin (1933) zurück, der neun Fälle junger Patienten in guter Verfassung und mit guter sozialer Anpassung beschrieb, die plötzlich eine dramatische Psychose entwickelten und sowohl schizophrene als auch affektive Symptome zeigten. Die Dauer dieser Episode war nicht sehr lang, die Prognose günstig. Diese Störungen nannte Kasanin „schizoaffektiv“. Aus heutiger Sicht haben die von Kasanin berichteten Fälle mehr Ähnlichkeiten mit dem „Bouffée délirante“ der französischen Psychiatrie oder auch den Akuten Vorübergehenden Psychosen - nur die Bezeichnung „schizoaffektiv“ ist von Kasanins Konzeption geblieben. Die ursprüngliche Konzeption einer Erkrankung, die den schizoaffektiven Psychosen entspricht, geht jedoch auf Karl Kahlbaum (1863) zurück, der als erster Psychiater der modernen Zeit die „Vesania typica circularis“ definierte und manische bzw. melancholische Episoden beschrieb, die auch eine schizophrene Symptomatik (nach heutiger Nomenklatur) aufwiesen.

Schizoaffective Störungen (SAP) können in den unipolaren und bipolaren Typ unterteilt werden. Bipolar schizoaffective Patienten zeigen sehr ähnliche prämorbid und soziodemographische Charakteristika wie die rein affektiv bipolaren Patienten. Sie unterscheiden sich jedoch vom unipolar schizoaffectiven Typ in ähnlicher Weise, wie sich auch die bipolar affektiven von unipolar affektiven Patienten unterscheiden (Marneros 2003). Während bei der unipolaren Form mehr Frauen betroffen sind, ist das Geschlechterverhältnis bei der bipolaren Unterform nahezu ausgeglichen. Patienten, die an der bipolaren Form leiden, haben mehr Episoden und kürzere krankheitsfreie Intervalle als die unipolar erkrankten (Marneros 2001).

Die Mehrheit der bipolar schizoaffectiven Patienten weist einen polyphasischen Krankheitsverlauf mit mehr als drei Episoden auf (Marneros 2001). Hinsichtlich des Langzeitverlaufes zeigt ein Teil der bipolar schizoaffectiven Patienten ausschließlich schizoaffective Episoden (konkurrenter schizoaffectiver Verlauf), der andere Teil eine Mischung aus schizophrenen und affektiven und/oder schizoaffectiven Episoden (sequentieller schizoaffectiver Verlauf, Marneros et al. 1991). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit sequentiell und konkurrentem Krankheitsverlauf der SAP in Bezug auf verschiedenste Variablen wie familiärer Hintergrund, prämorbid Persönlichkeit, prämorbid soziale Anpassung, Verlaufsmuster, Häufigkeit sowie Art persistierender Alterationen und Ansprechen auf eine prophylaktische Medikation nicht unterscheidbar waren (Marneros et al. 1991) - und somit in einer Gruppe der bipolar schizoaffectiven Patienten zusammengefasst werden können.

1.1.2 Die nosologische Stellung der schizoaffectiven Störung

Bis heute konnte hinsichtlich der nosologischen Stellung der SAP keine Übereinstimmung erzielt werden und es existieren hierzu mehrere Hypothesen (Marneros 2004):

- (1) die SAP ist eine Variante der Schizophrenie
- (2) die SAP ist eine Variante der affektiven Störung
- (3) die SAP stellt eine dritte, unabhängige Psychoseform dar
- (4) die SAP befindet sich im Übergangsbereich zwischen Schizophrenie und affektiver Störung (Kontinuum)
- (5) die SAP ist eine Kombination aus Schizophrenie und affektiver Störung (Komorbidität)
- (6) die SAP ist ein heterogenes Syndrom.

Im klinischen Bereich liegen verschiedene Studien vor, die für und wider einzelne Hypothesen sprechen. So sehen Evans et al. (1999) und Welner et al. (1977) die SAP eher als *Variante der Schi-*

schizophrenie an, da es Gemeinsamkeiten in neurobiologischen und krankheitsrelevanten Parametern gebe. Andere Autoren sehen die SAP eher als Teil *der affektiven Erkrankung* an und belegen dies mit Untersuchungsergebnissen hinsichtlich der Familienanamnese, des Langzeitverlaufs, des Ansprechens auf die Behandlung und biologischer Variablen (Clayton et al. 1968, Fowler et al. 1972, Pope et al. 1980, Rosenthal et al. 1980).

Speziell zur Prognose liegen Befunde vor, die eine *Zwischenstellung* der SAP zwischen Schizophrenie und affektiver Störung zeigen (Benabarre et al. 2001, Marneros et al. 1991). So ist eine volle Remission nach einer Krankheitsepisode bei der SAP signifikant häufiger (50 % der Fälle) als bei an Schizophrenie Erkrankten (ca. 10 %). Das schizophrene Residuum stellt bei der SAP eher eine Ausnahme dar, ist bei der Schizophrenie aber häufig zu beobachten (Marneros et al. 1989). Behinderung, psychologische Beeinträchtigungen und Störungen des Funktionsniveaus als Folge der psychiatrischen Erkrankung sind nicht nur signifikant seltener bei der SAP als bei der Schizophrenie, sondern auch weniger stark ausgeprägt (Marneros et al. 1989).

Gershon et al. (1982) postulieren ein *Kontinuum* der affektiven Störung, welches von der schizoaffectiven bis zur bipolaren und unipolaren affektiven Störung reicht. Nach Marneros (2001) ist jedoch ein differentes Spektrum für unipolare und bipolare Erkrankungen wahrscheinlicher. Das dimensionale Modell sieht die diagnostischen Kategorien Schizophrenie und affektive Störung jeweils an einem Ende des psychotischen Kontinuums (Crow 1986). Die Mehrheit aller Patienten befindet sich an einem Punkt auf diesem Kontinuum zwischen beiden Polen, sie zeigen variierende Anteile beider Störungsbilder.

1.1.3 Diagnostische Kriterien

Die bipolar schizoaffective Störung trägt symptomatisch sowohl die Merkmale der schizophrenen („*schizo-*“) als auch der affektiven („*-affektiv*“) Erkrankung.

Kriterien des DSM-IV

Zunächst verlangt die Diagnose der *bipolar schizoaffectiven* Störung nach DSM-IV-Kriterien (APA 1994) das Vorliegen mindestens einer Episode mit manischer (Tabelle 1, nächste Seite) oder gemischter affektiver Symptomatik im Krankheitsverlauf, wobei auch affektive Episoden vom Typ Major Depression (Tabelle 2, nächste Seite) auftreten können. Für das Vorliegen einer gemischten Episode müssen sowohl die Kriterien für eine manische als auch für eine Episode einer Major Depression, mit Ausnahme des Zwei-Wochen-Kriteriums, erfüllt sein.

Tabelle 1: DSM-IV-Kriterien: manische Episode

A	Eine mindestens einwöchige (bei Hospitalisierungen auch kürzere), abgegrenzte Periode mit abnorm und anhaltend gehobener, expansiver und reizbarer Stimmung.
B	Während der Periode der Stimmungsveränderung bestehen mindestens drei (bei reizbarer Stimmung vier) der folgenden Symptome in einem deutlichen Ausmaß: <ol style="list-style-type: none"> (1) übersteigertes Selbstwertgefühl oder Größenideen (2) vermindertes Schlafbedürfnis (3) vermehrte Gesprächigkeit oder Rededrang (4) Ideenflucht oder subjektives Gefühl des Gedankenrasens (5) erhöhte Ablenkbarkeit (6) gesteigerte Betriebsamkeit (7) übermäßige Beschäftigung mit angenehmen Aktivitäten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit unangenehme Konsequenzen nach sich ziehen
C	Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer gemischten Episode.
D	Die affektive Störung ist schwer genug, um eine deutliche Beeinträchtigung der beruflichen Leistungsfähigkeit oder der üblichen sozialen Aktivitäten oder Beziehungen zu verursachen oder eine Hospitalisierung zur Abwendung von Selbst- oder Fremdgefährdung erforderlich zu machen, oder es sind psychotische Symptome vorhanden.
E	Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.

Tabelle 2: DSM-IV-Kriterien: Episode einer Major Depression

A	Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen während derselben Zwei-Wochen-Periode und stellen eine Änderung gegenüber der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit dar; mindestens eines der Symptome ist entweder <ol style="list-style-type: none"> (1) depressive Verstimmung oder (2) Verlust des Interesses und der Freude (3) depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages, vom Betroffenen selbst berichtet oder von anderen beobachtet (4) deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten, an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages (5) deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme (mehr als 5 % des Körpergewichts in einem Monat) oder verminderter oder gesteigerter Appetit an fast allen Tagen (6) Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen (7) psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen (8) Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen (9) Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle an fast allen Tagen (10) verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen (11) wiederkehrende Gedanken an den Tod, wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids
B, D	Entsprechen jeweils Kriterium C und E der manischen Episode.
C	Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
E	Die Symptome können nicht besser durch einfache Trauer erklärt werden.

Die Kriterien für den „schizophrenen Anteil“ der Erkrankung entsprechen dem Kriterium A für die Diagnose einer Schizophrenie. Dies beinhaltet, dass mindestens zwei der charakteristischen Symptome (Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, desorganisiertes oder katatonisches Verhalten, negative Symptome) für einen erheblichen Teil einer Zeitspanne von mindestens ei-

nem Monat (oder weniger, falls erfolgreich behandelt) bestehen. Nur ein Symptom ist erforderlich, wenn der Wahn bizarr ist oder die Halluzinationen aus einer Stimme bestehen, die einen fortlaufenden Kommentar über das Verhalten oder die Gedanken des Betroffenen abgibt oder wenn zwei oder mehrere Stimmen sich miteinander unterhalten (APA 1994).

Die schizoaffektive Störung wird in der aktuellen Version des DSM (APA 1994) in die Kategorie „Schizophrenie und andere psychotische Störungen“ eingeordnet und die Kriterien sind wie folgt ausformuliert (Tabelle 3):

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien der SAP nach DSM-IV

A	Ununterbrochene Krankheitsepisode, während derer zu irgendeinem Zeitpunkt entweder eine Episode einer Major Depression, eine manische Episode oder eine gemischte Episode gleichzeitig mit Symptomen besteht, die das Kriterium A für Schizophrenie erfüllen.
B	Während derselben Krankheitsepisode haben Wahnphänomene oder Halluzinationen für mindestens zwei Wochen bei gleichzeitiger Abwesenheit ausgeprägter affektiver Symptome vorgelegen.
C	Symptome, die die Kriterien einer affektiven Störung erfüllen, bestehen während eines erheblichen Anteils an der gesamten Dauer der floriden und residualen Perioden der Krankheit.
D	Das Störungsbild geht nicht zurück auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z. B. Drogen, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors.

Kriterien der ICD-10

In der ICD-10 (WHO 1993) wird die SAP in die Gruppe „Schizophrenie, schizotype und andere wahnhaftige Störungen“ eingeordnet. Die diagnostischen Kriterien sind in Tabelle 4 dargestellt. Es wird eine Unterscheidung der Krankheitsepisode in „gegenwärtig depressiv“, „gegenwärtig manisch“, „gegenwärtig gemischt“ ermöglicht.

Tabelle 4: ICD-10 Kriterien der SAP

G1	Die Störung erfüllt die Kriterien für eine affektive Störung (F30, F31, F32) vom Schweregrad mittelgradig oder schwer, wie für jede Subgruppe beschrieben.
G2	Aus mindestens einer der unten aufgeführten Symptomgruppen müssen Symptome während des größten Teils einer Zeitspanne von mindestens zwei Wochen vorhanden sein: <ol style="list-style-type: none"> (1) Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankeneingebung (2) Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen (3) kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten sprechen, oder andere Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen (4) anhaltender, kulturell unangemessener und bizarrer Wahn (5) Danebenreden oder deutlich zerfahrene Sprache, oder häufiger Gebrauch von Neologismen (6) intermittierendes, aber häufiges Auftreten einiger katatoner Symptome
G3	Die Kriterien G1 und G2 müssen während derselben Störungsepisode und wenigstens für einige Zeit gleichzeitig erfüllt sein. Das klinische Bild muss durch Symptome beider Kriterien, G1 und G2, geprägt sein.
G4	Die Störung ist nicht durch eine organische Krankheit des Gehirns im Sinne von F0 oder durch psychotrope Substanzen bedingt.

Die Research Diagnostic Criteria

Nach den Research Diagnostic Criteria (RDC, Spitzer et al. 1978) liegt die schizoaffektive Störung bei Vorhandensein mindestens eines schizophrenen Symptoms im Rahmen eines vollen affektiven Syndroms vor. Die SAP kann entweder als hauptsächlich affektiv bzw. schizophren oder als vom manischen bzw. depressiven Subtyp eingeteilt werden.

Kritik an den dargestellten Diagnosesystemen

Zunächst bestehen zwischen den wichtigsten Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV erhebliche Unterschiede. Während das DSM-IV zwei Verlaufstypen der schizoaffektiven Störung (unipolar und bipolar) anhand des longitudinalen Verlaufs unterscheidet, sind in der ICD-10 drei Spezifizierungen möglich (manisch, depressiv, gemischt), die jedoch nur die letzte Episode berücksichtigen. In der ICD-10 wird gegenüber dem DSM-IV auf die zeitliche Einschätzung (Kriterien B und C des DSM-IV) verzichtet.

Die Abgrenzung der bipolar schizoaffektiven Störung von der bipolar affektiven - in deren Rahmen auch durchaus psychotische Symptome vorkommen können - ist im DSM-IV nicht eindeutig. Im DSM-II galt noch das Vorliegen ausschließlich *stimmungskongruenter* psychotischer Merkmale im Rahmen der affektiven Symptomatik als mit der Diagnose der bipolar affektiven Störung vereinbar; beim Auftreten schizophrenie-ähnlicher Symptome (z. B. Fremdbeeinflussungserleben oder akustische Halluzinationen in Form dialogisierender Stimmen) wurde die Schizophrenie diagnostiziert. Im DSM-III wurde eine Kategorie geschaffen, die die bipolare Störung mit *stimmungsinkongruenten* psychotischen Symptomen definiert. Das DSM-IV (APA 1994) beschreibt, dass wenn die Störung sowohl die charakteristischen Symptome einer floriden Phase der Schizophrenie als auch auffallende Merkmale einer affektiven Verstimmung beinhaltet, die Differentialdiagnose vom zeitlichen Zusammenhang zwischen den Merkmalen der affektiven Verstimmung und psychotischen Symptomen abhängt. Bei der Schizophrenie dauert die affektive Auffälligkeit insgesamt im Vergleich zur Gesamtdauer der Störung „relativ kurze Zeit“. Bei affektiven Störungen treten niemals mindestens zwei Wochen lang Wahn oder Halluzinationen ohne auffällige affektive Symptome auf. Das Kriterium C für die schizoaffektive Störung (Tabelle 3, Seite 6) erfordert also, dass der Untersucher den Anteil an der Dauer der gesamten Episode bestimmt, in dem die bedeutsame affektive Symptomatik die psychotische begleitet. Der „erhebliche“ Anteil benötigt eine klinische Beurteilung, deren genaue Operationalisierung unklar bleibt (Marneros 2001). Darüber hinaus ist der Beginn einer psychotischen Episode häufig nicht exakt zu definieren, das Kriterium C meist nicht zuverlässig einzuschätzen. Laut Kriterium B müssen die schizo-

phrenen Symptome mindestens zwei Wochen bei *Abwesenheit* prominenter affektiver Symptome vorhanden sein, offenbar als Versuch, die im Klassifikationssystem definierten psychotisch affektiven Störungen abzugrenzen (das DSM-IV akzeptiert, wie oben beschrieben, als affektive Störung auch eine solche mit stimmungsinkongruenten psychotischen Symptomen, wie z. B. Symptome ersten Ranges nach Schneider). Dieses Zwei-Wochen-Kriterium ist häufig weder für die letzte, noch für im Krankheitsverlauf aufgetretene frühere Episoden zuverlässig beurteilbar. Dies führt dazu, dass viele Patienten als „manisch“ oder „depressiv“ diagnostiziert werden, jedoch unter einer schizoaffectiven Störung leiden (siehe auch Kapitel 4.1).

Darüber hinaus ist die Definition der schizoaffectiven Störung (SAP) in allen genannten Systemen problematisch und unzureichend, da die Klassifikationssysteme den longitudinalen Aspekt der Störung nicht suffizient berücksichtigen (Marneros 2004, Marneros & Goodwin 2005). Wie in einer Langzeituntersuchung deutlich wurde, gibt es kein Argument für die chronologische Unterscheidung bezüglich der Koexistenz schizophrener und affektiver Symptomatik - es liegen keine Unterschiede zwischen der sequentiellen und der konkurrenten Form der SAP auf verschiedensten Ebenen vor (Marneros et al. 1991). Unklar ist weiterhin, welche Diagnose ein Patient nach ICD-10 oder DSM-IV erhalten soll, der sowohl schizophrene und schizoaffectiv als auch rein affektive Episoden im Krankheitsverlauf durchlebte. Essentiell ist daher, für die Definition der SAP sowohl die Querschnitts- als auch die Längsschnittskomponente einzubeziehen (Marneros & Goodwin 2005). Im Querschnitt wird die aktuelle Episode erfasst und mit Hilfe der Längsschnittbetrachtung die Störung oder Erkrankung definiert. Unter Fokussierung des Langzeitverlaufs der Störung sind daher alle Patienten als bipolar schizoaffectiv zu bezeichnen, die im Krankheitsverlauf mindestens eine manische oder gemischte Episode *und* schizophrene Symptome (schizoaffectiv oder schizophrene Episoden) zeigen.

1.2 Die Neuropsychologie und ihre Rolle in der Psychiatrie

Mittels neuropsychologischer Untersuchungen kann die Assoziation zwischen Gehirnfunktion und Verhalten untersucht werden. Sie dient der Dokumentation von Beeinträchtigungen, dem Verständnis kognitiver Ressourcen, ermöglicht die Charakterisierung eines kognitiven Profils bei psychiatrischen Störungen und erlaubt Rückschlüsse auf neuronale Mechanismen. Manche Autoren bezeichnen die Neuropsychologie als „Assistentin“ bei der Differentialdiagnostik neuropsychiatrischer Störungen und der Identifikation komorbider Prozesse (Osugi & Cullum 2005). Ein Vorteil der neuropsychologischen Untersuchung besteht in der noninvasiven und schnellen Erfassung kognitiver Leistungsmuster durch standardisierte und objektive Testverfahren.

Die Neuropsychologie dient auch der prognostischen Einschätzung und Planung der weiteren Betreuung von Patienten (Silverstein et al. 1994, 1997). Neuropsychologische Defizite sind assoziiert mit bedeutsamer psychosozialer Funktionsbeeinträchtigung psychiatrischer Patienten (Atre-Vaidya et al. 1998, Green 1996, Kuperberg & Heckers 2000, Laes & Sponheim 2006, Martinez-Aran et al. 2002, Osuji & Cullum 2005, Zubieta et al. 2001) und bedingen auch Einschränkungen der beruflichen Funktionsfähigkeit (Jaeger et al. 2006, Martinez-Aran et al. 2004).

1.2.1 Exekutive Kontrollfunktionen

Das Konzept der exekutiven Funktionen entwickelte sich im Zuge der Arbeit von Norman & Shallice (1980) an Patienten mit Läsionen des Frontalhirns. Bei diesen Patienten war die Fähigkeit, vertraute Informationen abzurufen und in bekannter Weise anzuwenden, gut erhalten. Waren jedoch die Informationen oder die auf sie angewandten Operationen neu, waren die Patienten deutlich beeinträchtigt. Die Autoren postulierten daraufhin ein hierarchisch übergeordnetes Kontroll- und Planungsprogramm, das „supervisory attentional system“, welches als aufmerksamkeitsgesteuertes System flexibel, aber eher langsam arbeitet. Kompetenzen in exekutiven Kontrollfunktionen sind gerade in neuen und unvorhergesehenen Situationen wichtig (Kaiser et al. 2005) und darüber hinaus auch essentiell für komplexe oder konfliktreiche Aufgaben im Alltag (Godefroy 2003, Grigsby et al. 1998). Exekutive Funktionen kommen auch immer dann ins Spiel, wenn Handlungen geplant oder Absichten bzw. Ziele über mehrere Handlungsschritte und Hindernisse hinweg verfolgt werden müssen. Störungen der exekutiven Kontrollfunktionen können sich in einer Einschränkung der Fähigkeit zur Bewältigung alltäglicher Aktivitäten wie z. B. der Planung und Durchführung eines Einkaufs oder der Zubereitung von Mahlzeiten äußern. Auch die Minderung der Compliance psychiatrischer Patienten ist nicht generell auf motivationale Defizite attribuierbar und häufig in der Störung exekutiver Funktionen verwurzelt. Eine eingeschränkte Krankheitseinsicht („insight“) ist eng mit exekutiven Defiziten verknüpft (Lysaker et al. 1998).

Der Begriff der exekutiven Funktionen wird für eine Vielzahl zum Teil sehr unterschiedlicher Aufgaben verwendet (Brand & Markowitsch 2004). Er steht für kognitive Prozesse wie Reaktions- und Antworthemmung, Arbeitsgedächtnis, Problemlösen und Planen (Frangou et al. 2006) sowie Aufgabenmanagement, Überwachen, zeitliche Organisation, Handlungskontrolle, Ablenkbarkeit, Interferenzanfälligkeit und kognitive Flexibilität. Diese kognitiven Prozesse haben gemeinsam, dass sie eher „höhere“ mentale Leistungen betreffen und eine Voraussetzung für eigenständiges, zielgerichtetes Verhalten darstellen. Bis heute stellen die exekutiven Kontrollfunktio-

nen ein multidimensionales, nicht einheitlich definiertes Konstrukt dar. Es liegt bislang kein Instrument als „Goldstandard“ zur Erfassung exekutiver Funktionen vor. Zunächst unterscheidet man *einfachere* Prozesse exekutiver Funktionen, wie z. B. die Denkfähigkeit oder Wortflüssigkeit, und *komplexe* exekutive Funktionen, z. B. die Planungsfähigkeit (Beblo & Lautenbacher 2006). Smith und Jonides (1999) definieren die exekutiven Kontrollfunktionen als Metaprozesse, die den Ablauf kognitiver Prozesse steuern und optimieren. Sie schlagen eine Unterteilung der *komplexen* Funktionen in fünf Komponenten der Exekutivfunktionen vor (Tabelle 5).

Tabelle 5: Fünf Komponenten der Exekutivfunktionen nach Smith und Jonides (1999)

exekutive Komponente	Aufgabe
Aufmerksamkeit & Hemmung (attention & inhibition)	Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf relevante Informationen und Prozesse bei gleichzeitiger Hemmung irrelevanter Anteile
Aufgabenmanagement (task management)	Erstellung eines Ablaufschemas für eine Handlung, besonders wenn diese rasche Wechsel zwischen den beteiligten Komponenten erfordert
Planen (planning)	Sequenzierung von Handlungsschritten zur Zielerreichung
Überwachen (monitoring)	Handlungsbegleitende Prüfung und Überwachung der Durchführung
Arbeitsgedächtnis (coding)	Protokollierung der internen und externen Prozesse

Zwar existieren noch weitere Taxonomien der exekutiven Funktionen (z. B. Lezak 1982, Stuss et al. 1995), jedoch bietet das dargestellte Modell den Vorzug, dass es verschiedene Funktionen definiert, die relativ klar beschrieben und somit durch die Zuordnung entsprechender Testverfahren messbar werden. Deshalb wurde es als Grundlage der Testzuordnung ausgewählt (siehe Kapitel 2.1 und 3.3.2).

Im Folgenden werden die für exekutive Kontrollfunktionen bedeutsamen Hirnstrukturen beschrieben. In Abbildung 1 (nächste Seite) ist die Aufteilung des menschlichen Cortex in Brodmann-Areale (BA, Brodmann 1914) dargestellt, auf die im Text auch immer wieder Bezug genommen wird. Das *Frontalhirn* ist der größte Lappen des Großhirns (Prosiegel 2002) und besteht aus funktionell getrennten Regionen (Kolb & Wishaw 1996). Patienten mit Läsionen im frontalen Cortex zeigen exekutive Funktionsstörungen (Kolb & Wishaw 1996). Jedoch scheint nicht der gesamte frontale Cortex mit diesen Funktionsbeeinträchtigungen verbunden zu sein, statt dessen besteht weitgehende Übereinstimmung, dass eines seiner Teilgebiete, der *präfrontale Cortex* (PFC, BA 8-12, 44-47), bei fast allen kognitiven Prozessen „höherer Ordnung“ involviert ist (Cabeza &

Nyberg 2000, Karnath & Sturm 1997). Der PFC befindet sich rostral (Begrenzung durch BA 6 und 44) der prämotorischen Rinde (Trepel 1999) und gilt als Sitz höherer psychischer und geistiger Leistungen wie Überwachen, Organisation, Planen und Arbeitsgedächtnis. Er hat zahlreiche - überwiegend bidirektionale - Faserverbindungen zu fast allen anderen Hirnabschnitten, unter anderem zu limbischen Hirnarealen, dopaminergen Hirnstammzentren, der Formatio reticularis und zum Nucleus dorsomedialis des Thalamus. Der PFC selbst wird wiederum in einen medialen, einen dorsolateralen und einen orbitofrontalen Anteil gegliedert. Die Anteile scheinen zu drei anatomisch getrennten kortiko-subkortikalen Schleifensystemen zu gehören, wobei sich Störungen exekutiver Funktionen vornehmlich nach Schädigung der zur dorsolateralen präfrontalen Schleife gehörenden Strukturen finden. Hierzu gehören neben dem dorsolateralen präfrontalen Cortex Anteile des Nucleus caudatus, des Globus pallidus, der Substantia nigra sowie des Thalamus (Karnath & Sturm 1997).

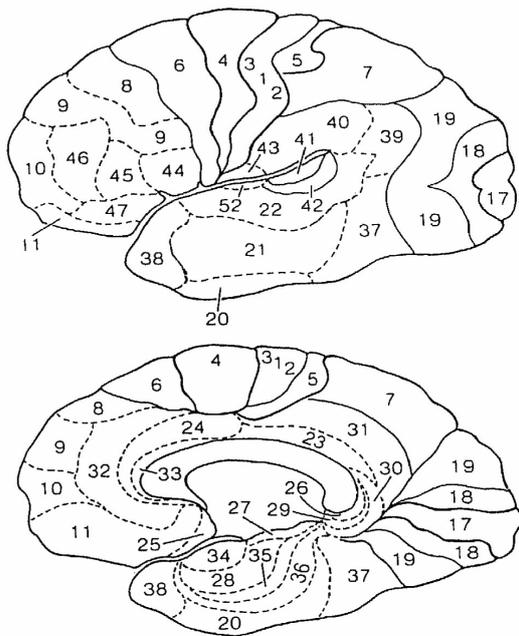


Abbildung 1: Brodmann-Areale (aus Cabeza & Nyberg 2000)

Problemlöse-, Planungs- und Überwachungsaufgaben führen zur Aktivierung in der middorsalen (BA 9, 46) sowie frontopolaren (BA 10) Region (Cabeza & Nyberg 2000), welche nach Prosiegel (2002) auch beim Aufgabenmanagement aktiv ist. Das Arbeitsgedächtnis gilt als favorisiertes Paradigma für funktionelle bildgebende Studien. Diese zeigten, dass bei der Durchführung entsprechender Aufgaben der dorsolaterale präfrontale Cortex und angrenzende Areale (BA 6, 44, 9 und 46) involviert sind (Jansma et al. 2004, Kim et al. 2004, Petrides et al. 1993). Dabei ist die Aktivierung der BA 9 und 46 speziell mit Aufgaben assoziiert, die die Manipulierung der Arbeitsge-

dächtnisinhalte erfordern und damit die zentrale Exekutive messen (z. B. n-zurück-Aufgaben, Cabeza & Nyberg 2000, siehe auch Kapitel 3.3.2).

An der Innenseite der Hemisphären grenzen prämotorische und präfrontale Rinde an den *Gyrus cinguli*. Er bildet gemeinsam mit dem Gyrus parahippocampalis und dem Hippocampus einen Ring der inneren Grenze der Hemisphären (Goldenberg 2002). Ausgedehnte Verbindungen bestehen u. a. mit der Amygdala und weiteren limbischen Strukturen, den Basalganglien, dem Nucleus ruber und dem Motocortex, autonomen Kerngebieten im Hypothalamus und Hirnstamm sowie mit dem PFC (Prosiegel 2002). Der cinguläre Cortex kann in eine anteriore (BA 32, 24), zentrale (BA 23, 31) und eine posteriore (BA 31) Region aufgeteilt werden. Entsprechend den genannten Projektionen wird dem anterioren cingulären Cortex (ACC) eine zentrale Schnittstelle zwischen den Bereichen Affekt, Motorik und Kognition (Prosiegel 2002) sowie Antrieb (Heckers et al. 2004) zugeschrieben. Der ACC ist darüber hinaus wichtig für die Verhaltenskontrolle und Fehlerkorrektur sowie Aufmerksamkeitssteuerung (Kaiser et al. 2005). Er hat eine Überwachungsfunktion, z. B. für die Lösung von Konflikten zwischen konkurrierenden Antworttendenzen, inne. Eine weitere Funktion des ACC wird v. a. in der Initiierung und Hemmung von Verhaltensweisen gesehen. Der ACC ist an der Unterdrückung ungeeigneter bzw. unpassender Reaktionen beteiligt. Hiermit übereinstimmend findet sich konsistent eine anteriore Aktivierung des cingulären Cortex, v. a. im BA 32, bei der Ausführung des Stroop-Tests (Cabeza & Nyberg 2000, Markela-Lerenc et al. 2004, Pardo et al. 1990, siehe auch Kapitel 3.3.2).

Weiterhin wurden auch erhöhte Aktivierungen im *parietalen Cortex* während Arbeitsgedächtnis- (BA 7, 40), Problemlöseaufgaben (BA 7, 40, 39) und dem Stroop-Test (BA 40) dokumentiert. Die Areale 18 und 19 des *okzipitalen Cortex* sind ebenfalls bei Problemlöse- und Arbeitsgedächtnisaktivitäten involviert (Cabeza & Nyberg 2000). Als subkortikale Struktur erhöhen beide Aufgabenarten die Aktivierung im *Cerebellum*.

Aus diesen Befunden kann geschlussfolgert werden, dass frontodorsale Läsionen (besonders BA 9 und 46) überwiegend zu Störungen exekutiver Funktionen führen (Prosiegel 2002). Jedoch ist stets daran zu denken, dass zahlreiche subkortikale Kerngebiete mit dem präfrontalen Cortex über Fasersysteme verbunden sind. Daher finden sich „präfrontale Syndrome“ auch z. B. bei bilateralen Läsionen bestimmter Thalamuskern bzw. bei bilateralen Läsionen des Nucleus caudatus (Prosiegel 2002). So postulieren beispielsweise Alexander und Mitarbeiter (1986) mehrere parallele Netzwerke, die in Verbindungen vom PFC zu den Basalganglien über den Thalamus

zurück zum Frontalcortex bestehen. Studien an Primaten haben gezeigt, dass Effekte von „Frontalhirnläsionen“ durch Läsionen an allen Punkten dieses Netzwerkes hervorgerufen werden können.

1.3 Neuropsychologische Befunde bei bipolar affektiven, schizophrenen und bipolar schizoaffektiven Patienten

Zum einen wurde die intensive Betrachtung der exekutiven Kontrollfunktionen aufgrund ihrer Bedeutung für die Funktionsfähigkeit der Patienten im Alltag ausgewählt. Ein weiterer Grund ist in der neuropsychologischen Abgrenzbarkeit der beiden hypothetischen Pole „Bipolar affektive Störung“ und „Schizophrenie“ zu sehen. Dies wird in den folgenden Ausführungen zu neuropsychologischen Studien deutlich.

Im Kapitel 1.1 wurde bereits gezeigt, dass die bipolar schizoaffektive Störung aus klinischer und diagnostischer Sicht sowohl Merkmale der bipolar affektiven als auch der schizophrenen Erkrankung trägt. Ihre nosologische Position könnte also zwischen den beiden klassischen Polen endogen psychotischer Erkrankungen liegen. Um den neuropsychologischen Standpunkt klar herausarbeiten zu können, sollen folgend zunächst neuropsychologische Befunde bei Patienten mit bipolar affektiven und schizophrenen Störungen dargestellt werden. Hiernach wird die Ergebnislage zum „Übergangsbereich“ erläutert, in den die bipolar schizoaffektive Erkrankung möglicherweise fällt.

1.3.1 Neuropsychologische Befunde bei Patienten mit bipolar affektiver Störung

Es sind weitaus weniger neuropsychologische Untersuchungen der bipolar affektiven Patientengruppe vorhanden, als man annehmen könnte. Häufig wurden unipolar und bipolar affektive Patienten gemeinsam in einer Gruppe - d. h. ohne differenzierte Betrachtung - untersucht (Martinez-Aran et al. 2000). Mittlerweile mehren sich jedoch neuropsychologische Befunde, dass bei uni- und bipolaren Probanden unterschiedliche Beeinträchtigungen vorliegen (z. B. Borkowska & Rybakowski 2001). Nach Zusammenschau verschiedener, deutlich heterogener Befunde lässt sich dennoch nachfolgendes Profil der exekutiven Funktionen bei bipolar affektiven Patienten ableiten.

Bipolare Patienten scheinen im Vergleich zu Gesunden in Bezug auf die *Wortflüssigkeitsleistung* bzw. *kognitive Flexibilität* beeinträchtigt zu sein (Gauggel & Rathgeber 2002), sowohl im mani-

schen (Clark et al. 2001, Martinez-Aran et al. 2004), depressiven (Martinez-Aran et al. 2004) als auch euthymen Zustand (Ferrier et al. 1999, Hawkins et al. 1997, Martinez-Aran et al. 2004, Thompson et al. 2005). Allerdings sind, besonders für euthyme Patientengruppen, auch Studien zu finden, die eine vergleichbare Wortflüssigkeitsleistung bei Bipolaren und Gesunden zeigten (Calev et al. 1989, Krabbendam et al. 2000, Martinez-Aran et al. 2004, Olley et al. 2005, van Gorp et al. 1998, Zubieta et al. 2001). Auch in Aufgaben wie *Entscheidungsfindung*, *Planen*, *Problemlösen*, *Konzeptgenerierung* und *Aufmerksamkeitssteuerung* sind Beeinträchtigungen Bipolarer im sowohl manischen (Clark et al. 2001, Martinez-Aran et al. 2004, Murphy et al. 1999), depressiven (Martinez-Aran et al. 2004, Rubinsztein et al. 2006, Savard et al. 1980) als auch euthymen Zustand (Martinez-Aran et al. 2004) belegt worden. Eine erhöhte *Interferenzanfälligkeit* bipolarer Patienten im Vergleich zu Gesunden ist ebenso im manischen (Blumberg et al. 2003, Clark et al. 2001, Dixon et al. 2004, Kerr et al. 2005, Martinez-Aran et al. 2004, Murphy et al. 1999), depressiven (Blumberg et al. 2003, Dixon et al. 2004, Kerr et al. 2005, Martinez-Aran et al. 2004) und auch subakuten (McGrath et al. 1997) bzw. stabil euthymen Zustand (Blumberg et al. 2003, Dixon et al. 2004, Kerr et al. 2005, Martinez-Aran et al. 2004, Zalla et al. 2004) nachgewiesen worden. Dixon et al. (2004) schlussfolgerten, dass Defizite im strategischen Denken, in der Reaktionshemmung und Antwortgenerierung unabhängig vom Symptomstatus als „trait-marker“ existieren. Hinsichtlich der erhöhten Interferenzanfälligkeit in der euthymen Phase besteht allerdings keine Konsistenz. Es findet sich eine Reihe von Studien, die in dieser Phase keine Defizite zeigen konnten (Krabbendam et al. 2000, Kronhaus et al. 2006, Martinez-Aran et al. 2000, Martinez-Aran et al. 2004, Olley et al. 2005). Auch die *Arbeitsgedächtnisleistung* scheint gegenüber gesunden Kontrollen bei manischen (Clark et al. 2001, Martinez-Aran et al. 2004) oder depressiven Patienten (Martinez-Aran et al. 2004) vermindert. Die selektive Übersicht von Beblo (2004), die allerdings nicht zwischen unipolar und bipolar depressiven Patienten trennt, bestätigt diese Schlussfolgerung. Erneut ist die Studienlage bei euthymen Patienten weniger konsistent, einige Arbeiten weisen auf ein Arbeitsgedächtnisdefizit hin (Ferrier et al. 1999, Martinez-Aran et al. 2004, Thompson et al. 2005), während andere mit Gesunden vergleichbare Leistungen fanden (Adler et al. 2004, Gooding & Tallent 2001).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Mehrheit der Untersuchungen auf eine Störung exekutiver Funktionen (Wortflüssigkeit, Arbeitsgedächtnis, Konzeptgenerierung, Planen, Interferenzanfälligkeit und Handlungskontrolle) bei bipolar affektiven Patienten hinweist. Nach Rathgeber & Gauggel (2006) scheint es eine Art neuropsychologischer Basisstörung bei der bipolaren Störung zu geben, die unabhängig von der Polarität der aktuellen oder letzten Episode be-

steht. Diese betreffe v. a. auch die Exekutivfunktionen und sei vermutlich durch neurophysiologische Störungen im Bereich des Frontalhirns bedingt (Rathgeber & Gauggel 2006).

1.3.2 Neuropsychologische Befunde bei Patienten mit Schizophrenie

Exekutive Funktionen sind bei schizophrenen Patienten deutlich umfassender untersucht worden. Die Prävalenz von Störungen der Exekutivfunktionen gilt in dieser Patientenpopulation mit ca. 90 % als besonders ausgeprägt (Velligan & Bow-Thomas 1999). Die Defizite sind offenbar schon bei Erstmanifestation vorhanden (Addington et al. 2003) und sollen im Verlauf relativ stabil bleiben (Gooding & Tallent 2001). Ergebnisse in Tests der Exekutivfunktionen konnten schon mehrfach erfolgreich zur Prognose der sozialen und beruflichen Funktionsfähigkeit und der Möglichkeit zu unabhängiger Lebensführung bei schizophrenen Patienten genutzt werden (Lautenbacher & Möser 2004), erlaubten in einer Untersuchung sogar die Vorhersage von Rückfällen (Chen et al. 2005).

Beeinträchtigungen im Bereich *Konzeptgenerierung*, *Regelfindung* und *Planen* wurden bei der Schizophrenie am häufigsten beschrieben (Kaiser et al. 2005). In einem Review von Heinrichs & Zakzanis (1998) zählt auch eine eingeschränkte *Wortflüssigkeit* zu den deutlichen Defiziten. Bei schizophrenen Patienten haben mehrere Arbeiten eine erhöhte *Interferenzanfälligkeit* oder verminderte Reaktionshemmung nachgewiesen (z. B. Everett et al. 1989, Hepp et al. 1996, McGrath et al. 1997). In der Arbeit von Yücel et al. (2002) wurde eine Hypoperfusion im anterioren Cingulum während des Stroop-Tests gezeigt, Heckers et al. (2004) wiesen bei 19 chronisch Schizophrenen gegenüber Gesunden die verminderte Aktivierung im anterioren Gyrus cinguli nach. Auch in *Arbeitsgedächtnisaufgaben* sind Leistungseinbußen der zentralen Exekutive dokumentiert worden (Boeker et al. 2006, Docherty et al. 1996, Gooding & Tallent 2004, Joyce et al. 2005, Kim et al. 2004, Leiderman & Strejilevich 2004, Manoach et al. 2000, Mathes et al. 2005, McGrath et al. 2001). Barch et al. (2003) fanden mit Hilfe von bildgebenden Verfahren deutliche Hinweise darauf, dass eine fehlende rechtshemisphärische Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Cortex während der Durchführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben besteht. Kim et al. (2004) bezeichnen die beeinträchtigte Arbeitsgedächtnisleistung gar als kardinales Merkmal kognitiver Defizite der Schizophrenie, Silver et al. (2003) benennen sie in ähnlicher Weise als „core neuropsychological dysfunction“.

Aufgrund der weitgehenden Übereinstimmung in den vorliegenden Untersuchungen kann geschlussfolgert werden, dass schizophrene Patienten letztlich in allen Formen der Exekutivfunktio-

onen Defizite aufweisen. Als neuronales Korrelat exekutiver Defizite von schizophrenen Patienten werden sowohl strukturelle als auch funktionelle Auffälligkeiten des dorsolateralen präfrontalen Cortex sowie funktionelle Änderungen des anterioren Gyrus cinguli angenommen (Heckers et al. 2004, Weinberger & McClure 2002).

1.3.3 Vergleichende neuropsychologische Befunde bei bipolar affektiven und schizophrenen Patienten

Nach den Ergebnissen von Goldberg et al. (1993) und Albus et al. (1996) zeigen schizophrene Patienten konsistent schlechtere Leistungen als Patienten mit affektiven Störungen (unipolare und auch bipolare) und sind neuropsychologisch - auch in ihrer exekutiven Leistung - klar voneinander abgrenzbar.

Tam und Liu (2004) konnten mit Hilfe exekutiver Funktionen unmedizierte bipolare und schizophrene Patienten differenzieren. Mehrere Untersuchungen (Frangou et al. 2006, Gard et al. 1999, Goldberg et al. 1993, Gruzelier et al. 1988, Hawkins et al. 1997, Hobart et al. 1999, Krabbendam et al. 2000, McIntosh et al. 2005, Metz et al. 1994, Mojtabai et al. 2000, Pirkola et al. 2005, Souza et al. 1995, Zalla et al. 2004, Zihl et al. 1998) zeigten eine Unterlegenheit Schizophrener in exekutiven Funktionen wie Planen, Konzeptgenerierung, Arbeitsgedächtnis, Wortflüssigkeit, Interferenzanfälligkeit - unabhängig vom klinischen Zustand der bipolaren Patientengruppe (manisch, depressiv oder euthym). Die Studienlage ist jedoch sehr heterogen, zu allen genannten Befunden lassen sich auch widersprüchliche Ergebnisse finden (Altshuler et al. 2004, Badcock et al. 2005, Balanza-Martinez et al. 2005, Frangou et al. 2006, Hoff et al. 1990, Martinez-Aran et al. 2002, McGrath et al. 2001, McGrath et al. 1997, Morice 1990, Rossi et al. 2000, Verdoux & Liraud 2000, Zalla et al. 2004).

Nach Kravariti et al. (2005) zeigen manische bzw. depressive bipolare und schizophrene Patienten teilweise überlappende kognitive Defizite, die jedoch bei der Schizophrenie signifikant stärker ausgeprägt sind. Krabbendam et al. (2005) erstellten eine Metaanalyse der Studien, die neuropsychologische Funktionen bei schizophrenen und bipolaren Patienten verglichen. Die Analyse schließt allerdings auch Studien ein, in denen bipolare Patienten mit psychotischen Symptomen untersucht wurden. Insgesamt wiesen alle eingeschlossenen Studien in die gleiche Richtung. Die Effektstärken in 11 Domänen ließen auf schlechtere Leistungen der schizophrenen Patienten schließen. Der beste Diskriminator zwischen beiden Gruppen mit einem moderaten Effekt (Cohen 1988) war die Wortflüssigkeitsleistung ($d = 0.63$). In folgenden Domänen konnten eben-

falls mittlere Effekte aufgezeigt werden: verbales Arbeitsgedächtnis ($d = 0.60$), exekutive Funktionen ($d = 0.55$), Verarbeitungsgeschwindigkeit ($d = 0.50$), direkter Abruf aus dem verbalen Gedächtnis ($d = 0.43$) und visuelles Gedächtnis (0.51). Kleine Effektstärken fanden die Autoren in den Bereichen „verzögerter Abruf aus dem verbalen Gedächtnis“ und „Konzeptgenerierung“ (je $d = 0.34$).

Zusammenfassend scheinen bipolare Patienten - trotz neuropsychologischer Defizite gegenüber gesunden Vergleichsprobanden - besonders in frontal-exekutiven Funktionen signifikant weniger stark beeinträchtigt zu sein als schizophrene Patienten. Allerdings imponiert aufgrund von Stichprobenzusammensetzungen und unterschiedlichen kognitiven Testverfahren eine große Variabilität der Ergebnisse. Goldberg (1999, Seite 130) resümiert: „*In toto, the results provide support for the view that patients with bipolar disorder suffer less severe cognitive impairments than do patients with schizophrenia*“. Beide Pole des hypothetischen psychotischen Kontinuums lassen sich also anhand der exekutiven Leistungen differenzieren.

1.3.4 Neuropsychologie im „Übergangsbereich“: bipolar schizoaffektive Störung

Neuropsychologische Befunde explizit und eigenständig zur bipolar schizoaffektiven Patientengruppe fehlen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass schizoaffektive Patienten häufig zusammen mit Schizophrenen in einer Gruppe untersucht wurden (z. B. Addington & Addington 2000, Barch & Carter 1998) oder keine Differenzierung zwischen unipolar und bipolar schizoaffektiver Störung erfolgte (z. B. Beatty et al. 1993, Brenner et al. 2002, Kopelowicz et al. 2005, Moses 1984, Stip et al. 2005).

Untersuchungen, in denen keine Differenzierung des Subtyps der schizoaffektiven Störung erfolgte, weisen auf eine äquivalente Beeinträchtigung schizophrener und schizoaffektiver Patienten in Domänen wie kognitive Flexibilität und Konzeptgenerierung hin (Beatty et al. 1993, Brenner et al. 2002, Kopelowicz et al. 2005). Eine Studie fand eine unbeeinträchtigte Arbeitsgedächtnisleistung schizoaffektiver Patienten (Beatty et al. 1993), während zwei Untersuchungen ein Defizit nachwiesen, welches mit dem schizophrener Probanden vergleichbar sei (Brenner et al. 2002, Kopelowicz et al. 2005).

Aufgrund der meist unklaren Stichprobenzusammensetzungen werden im Folgenden nur die wenigen Arbeiten dargestellt, aus denen explizit hervorgeht, dass *bipolar* schizoaffektive Patienten in der schizoaffektiven Stichprobe und exekutive Funktionen untersucht wurden.

Evans et al. (1999) diagnostizierten ambulant behandelte Patienten anhand der DSM-III-R-Kriterien und schlossen 29 schizoaffektive, 154 schizophrene und 27 affektive Probanden (davon 12 bipolar) in ihre Untersuchung ein. Von den 29 schizoaffektiven Patienten wurden 13 als bipolar und acht als unipolar klassifiziert, während der Subtyp von den verbleibenden acht Patienten nicht festgelegt werden konnte. Die bestehende Symptomatik wurde dokumentiert. Die neuropsychologische Testleistung konnte jedoch nicht bei allen Patienten erhoben werden ($n = 26$ schizoaffektive, $n = 128$ schizophrene, $n = 25$ affektive Probanden). Die Autoren wendeten eine Vielzahl an kognitiven Testverfahren zu verschiedenen Funktionen an. Exekutive Funktionen wurden durch den Booklet Category Test, den Trail Making Test (Version B) und den Wisconsin Card Sorting Test geprüft und in einem Domänenwert zusammengefasst. Die Analysen ergaben, dass die schizoaffektiven Patienten signifikant schlechtere Leistungen als die rein affektiv erkrankten zeigten. Im Vergleich der schizoaffektiven und der schizophrenen Gruppe konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, wobei der Mittelwert der schizoaffektiven deskriptiv zwischen dem der affektiven und der schizophrenen Patienten lag. Laut den Autoren bestätigen diese Ergebnisse, dass die schizoaffektive Störung eine Variante der Schizophrenie darstellt. Sie regten aufgrund der fehlenden Unterschiede an, schizoaffektive und schizophrene Patienten in einer Gruppe zusammenzufassen, wenn kognitive Leistungen untersucht werden sollen. Die Leistungen der einzelnen Gruppen wurden nicht an der einer geeigneten Kontrollgruppe relativiert.

Fleck et al. (2004) untersuchten 12 schizoaffektive Patienten, davon 9 vom bipolaren Subtyp (nach DSM-IV). Sie verglichen die Leistungen im Stroop-Test mit der von 12 gesunden Kontrollpersonen und 12 bipolar affektiven Patienten, die auch psychotische Symptome aufwiesen. Nur die schizoaffektiven Probanden zeigten eine erhöhte Interferenzanfälligkeit und konnten signifikant von den Gesunden und psychotisch Bipolaren differenziert werden.

Gooding und Talent (2002) untersuchten 23 schizoaffektive, 34 schizophrene Patienten (RDC-Kriterien) und 30 gesunde Kontrollpersonen. Die Patienten waren nicht in stationär psychiatrischer Behandlung. Von den schizoaffektiven Patienten wurde die Mehrzahl als „manic subtype“ ($n = 19$) diagnostiziert. Zwar wurde die zum Testzeitpunkt bestehende Symptomatik dokumentiert, aber im Ergebnis- und Diskussionsteil der Arbeit nicht berichtet. Es kamen Arbeitsgedächtnisaufgaben und der Wisconsin Card Sorting Test zur Anwendung. Beide Patientengruppen zeigten jeweils schlechtere Leistungen als die gesunde Kontrollgruppe, waren jedoch voneinander

statistisch nicht zu differenzieren. Die Autoren schlussfolgerten, dass schizophrene und schizoaffektive Patienten ähnliche kognitive Beeinträchtigungen aufweisen.

Gooding und Talent (2004) testeten die Arbeitsgedächtnisleistung bei 12 RDC-diagnostizierten schizoaffektiven (n = 8 vom manischen Subtyp), 24 schizophrenen und 29 gesunden Probanden. Die klinische Symptomatik wurde erfasst und deren Assoziation mit neuropsychologischen Variablen geprüft. Beide Patientengruppen konnten anhand ihrer neuropsychologischen Leistung nicht differenziert werden. Daraufhin wurden diese beiden Patientenpopulationen subsumiert - für die Vergleiche mit der Kontrollgruppe wurde auf eine Differenzierung der Patientengruppen verzichtet.

Miller et al. (1996) nutzten die gleiche Testbatterie in ihrer Untersuchung an 26 schizoaffektiven und 26 schizophrenen Patienten, die sich alle in stationärer Behandlung befanden und mittels RDC diagnostiziert wurden. Von den schizoaffektiven Probanden wurden neun dem „manischen Subtyp“ zugeordnet. Die Autoren fanden keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und schlussfolgerten, dass eine Subsumierung beider Störungsbilder durchaus gerechtfertigt sei. In dieser Studie waren keine Angaben zum Symptomstatus und dessen potentiellen Einfluss zu finden, es wurde keine Kontrollgruppe untersucht.

Silverstein et al. (1988) untersuchten 26 schizoaffektive, 36 unipolar depressive und 44 schizophrene Patienten. Die Diagnosen wurden nach RDC gestellt. Die Autoren gaben an, dass 21 der schizoaffektiven Patienten aktuell depressiv und fünf manisch, zehn hauptsächlich als affektiv und 16 hauptsächlich als schizophren zu klassifizieren waren. Dabei bleibt unklar, wie viele der Probanden im Krankheitsverlauf mindestens eine manische oder gemischte Episode aufwiesen - und als bipolar gelten müssten. Die neuropsychologische Testung umfasste die Luria-Nebraska Testbatterie, die auch exekutive Funktionen messen soll. Die Mehrheit der Maße zeigte keine diagnostisch spezifische Unterscheidbarkeit zwischen den Gruppen. Die schizoaffektive und die schizophrene Gruppe waren in den meisten Skalen vergleichbar. Auch unipolare Patienten und Patienten mit Schizophrenie ließen sich nicht anhand der Testleistungen differenzieren. In der Untersuchung fehlen Angaben zur Schwere der psychiatrischen Symptomatik zum Testzeitpunkt und deren Einfluss auf die neuropsychologische Testleistung. Des Weiteren fehlt die Betrachtung einer geeigneten Kontrollgruppe.

Die Aussagekraft der vorliegenden sechs Studien ist deutlich eingeschränkt. In keiner einzigen der Arbeiten wurden ausschließlich bipolar schizoaffektive Patienten untersucht, teilweise fehlen Angaben zur Symptomatik oder der Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Stets handelt es sich bei der schizoaffektiven Gruppe um eine Mischung aus unipolar und bipolar Erkrankten, wobei häufig auch gar keine genauere Differenzierung der Gruppe vorliegt und der Subtyp unbekannt bleibt. Aus klinischen Studien ließen sich jedoch Unterschiede zwischen unipolar und bipolar Erkrankten und ähnliche Differenzen zwischen uni- und bipolar schizoaffektiven Störungen ableiten, so dass eine Zusammenfassung der beiden Gruppen nicht zulässig ist. Die schizoaffektiven Patientengruppen sind teilweise sehr klein ($n = 12$), der Anteil bipolarer Patienten gering. Manche Studien prüften vorab lediglich die statistische Unterscheidung zwischen Testleistungen schizophrener und schizoaffektiver Patienten, um hiernach beide Gruppen zusammenzufassen (z. B. Brenner et al. 2002, Kopelowicz et al. 2005). Es erfolgte dann keine differenzierte Untersuchung der Stellung zu den jeweils anderen eingeschlossenen Gruppen. Die diagnostischen Kriterien (RDC oder DSM) unterscheiden sich deutlich untereinander, die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien ist dadurch nicht gegeben.

Letztendlich ist auf Basis der vorliegenden Literatur zu exekutiven Funktionen bei bipolar schizoaffektiven Patienten keine gültige Aussage zur Differenzierbarkeit von anderen Störungsbildern möglich.

1.3.5 Einfluss klinischer Parameter auf exekutive Kontrollfunktionen

In diesem Kapitel soll auf die Bedeutung der Erfassung krankheitsassoziierter Variablen wie Ersterkrankungsalter, Krankheitsdauer, Anzahl der Episoden, Schwere und Art der aktuellen Symptomatik in neuropsychologischen Studien eingegangen werden. Auch potentielle Einflüsse der medikamentösen Behandlung dürfen nicht unbeachtet bleiben, wie nachfolgende Ausführungen zeigen.

Einfluss klinischer Variablen

Tabelle 6 (nächste Seite) enthält beispielhaft eine Aufstellung verschiedener Assoziationen zwischen krankheitsbezogenen Parametern und exekutiven Funktionen bei bipolaren oder schizophrenen Patienten. Die meisten Arbeiten, die korrelativ oder regressionsanalytisch Zusammenhänge zwischen Parametern des Krankheitsverlaufs (*Ersterkrankungsalter, Krankheitsdauer, Gesamtzahl der Episoden und Hospitalisierungen*) und exekutiver Leistung prüften, fanden keine bedeutsamen Assoziationen. Patienten mit einer höheren *Anzahl an sowohl manischen als auch depressiven Episoden*

im Krankheitsverlauf scheinen in einigen Studien eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit aufzuweisen, obwohl eine Arbeit (Thompson et al. 2005) auch entgegen den Erwartungen eine positive Assoziation zwischen der Anzahl manischer Episoden und der Arbeitsgedächtnisleistung fand. Häufig repliziert ist der Einfluss der schizophrenen *Negativsymptomatik* zum Testzeitpunkt (besonders auf Arbeitsgedächtnisleistungen), während für die *Positivsymptomatik* keine relevanten Zusammenhänge dokumentiert wurden.

Tabelle 6: Assoziationen zwischen Exekutivfunktionen und klinischen Variablen

Klinische Variable	Exekutivfunktionen		
	Negative Assoziation	Positive Assoziation	Keine Assoziation
↑Ersterkrankungsalter	Hepp et al. (1996)	Bellino et al. (2004) Martinez-Aran et al. (2004)	Altshuler et al. (2004) El-Badri et al. (2001) Zubieta et al. (2001)
↑Krankheitsdauer	Martinez-Aran et al. (2004)		Altshuler et al. (2004) Atre-Vaidya et al. (1998) Barnett et al. (2005) Clark et al. (2001) Frangou et al. (2005) Goldberg et al. (1993) Kieseppa et al. (2005) Verdoux & Liraud (2000)
↑Anzahl Episoden/ Hospitalisierungen	El-Badri et al. (2001) Thompson et al. (2005)		Altshuler et al. (2004) Clark et al. (2001) Kieseppa et al. (2005) Krabbendam et al. (2000)
↑Anzahl manischer Episoden	Van Gorp et al. (1998) Zubieta et al. (2001)	Thompson et al. (2005)	
↑Anzahl depressiver Episoden	Clark et al. (2002) Thompson et al. (2005) Zubieta et al. (2001)		
↑aktuelle manische/ depressive Symptomatik	Frangou et al. (2005)		Glahn et al. (2006)
↑schizophrene Negativsymptomatik	Basso et al. (1998) Cuesta et al. (1995) Gooding & Talent (2004) Heydebrand et al. (2004) Maron et al. (2004) McGrath et al. (2001)		
↑schizophrene Positivsymptomatik			Basso et al. (1998) Glahn et al. (2006) Heydebrand et al. (2004)

↑: höhere Ausprägung

Zusammenfassend ist die Bedeutung der Negativsymptomatik konsistent belegt worden, während sich die Ergebnislage für andere Variablen wie Ersterkrankungsalter, Anzahl der Episoden oder Ausmaß der aktuellen affektiven Symptomatik deutlich heterogener darstellt. Ein Grund für die Inkonsistenzen könnte in der allgemeinen Problematik neuropsychologischer Studien - den kleinen und inhomogenen Stichproben - liegen. Des Weiteren unterscheiden sich die Studien bei bipolaren Patienten dahingehend, in welchem klinischen Zustand (manisch, euthym, depressiv, gemischte Gruppen) die Patientenpopulation untersucht wurde. Trotz fehlender Konsistenz wird deutlich, dass diese Parameter exekutive Leistungen beeinflussen können und damit nicht unberücksichtigt bleiben dürfen.

Einfluss der Medikation

1. Benzodiazepine

Hier ist relativ unbestritten, dass negative Effekte auf Aufmerksamkeits-, Gedächtnisleistungen oder psychomotorische Schnelligkeit vorliegen (z. B. Coull et al. 1995, King 1994, Martinez-Aran et al. 2000).

2. Lithium

Die Rolle des Lithiums wurde vermehrt im Bezug auf Aufmerksamkeitsmaße untersucht, der direkte Einfluss auf exekutive Funktionen ist unklar. MacQueen und Young (2003) geben in ihrer Literaturübersicht an, dass Lithium zwar einen neuroprotektiven Effekt haben soll, aber hierzu eher sehr unterschiedliche Ergebnisse vorliegen (z. B. keine Veränderung kognitiver Funktionen oder die Verlangsamung der Reaktionszeiten unter Lithium). In einer Arbeit hatte die Behandlung mit Lithium speziell auf die Arbeitsgedächtnisleistung bipolarer Patienten keinen Einfluss (Silverstone et al. 2005).

3. Antiepileptika

In der Literaturübersicht von Brunbech und Sabers (2002) scheinen Medikamente wie Carbamazepin, Lamotrigin oder Gabapentin keine oder nur minimale Effekte auf kognitive Funktionen bei Epilepsiepatienten zu haben, wohingegen in der Studie von Brodie et al. (1987) antiepileptisch (Carbamazepin, Valproat, Phenytoin) behandelte Patienten defizitäre kognitive Leistungen gegenüber unmedizierten Epilepsiepatienten zeigten. Valproat gilt - als sedierend wirkendes Medikament (Ketter et al. 1999) - als Antikonvulsivum mit weniger negativem Einfluss auf kognitive Funktionen als andere Antikonvulsiva (Gillham et al. 1990, Hirsch et al. 2003), insgesamt seien nur leichte Einschränkungen durch Valproat in Form einer verlangsamten Verarbeitungsge-

schwindigkeit zu erwarten (Gallassi et al. 1990, Trimble 1987). In einer Arbeit von Trimble und Thompson (1984) führte hingegen das Absetzen des Valproats zu einer deutlichen Verbesserung der kognitiven Funktionen. Gillham et al. (1990) meinen, dass erst die Kombinationstherapie aus Valproat und einem weiteren Antikonvulsivum zur signifikanten Minderleistung in psychomotorischen und aufmerksamkeitsbezogenen Tests führt. Für die Behandlung mit Carbamazepin liegen Befunde vor, die sowohl auf eine kognitive Beeinträchtigung (Akaho 1996) als auch eine Verbesserung der Kognition (Thompson & Trimble 1982) hinweisen. Lamotrigin scheint nicht mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert zu sein (Cohen et al. 1985, Martin et al. 1999).

4. Antidepressiva

Die antidepressive Medikation soll insgesamt nur einen geringen Einfluss auf die Kognition haben. Dennoch wird auf Einschränkungen kognitiver Funktionen durch die sedierende Wirkung von Amitriptylin, Imipramin, Mianserin, Doxepin, Trazodon sowie weiterer Tetra- und Trizyklika hingewiesen (Amado-Boccaro et al. 1995). Darüber hinaus scheint die anticholinerge Wirkkomponente trizyklischer Antidepressiva mit kognitiver Leistungsfähigkeit negativ assoziiert zu sein (Ancelin et al. 2006, Krieger et al. 2004, MacQueen & Young 2003). Die Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, wie z. B. Paroxetin und Sertralin, soll hingegen zu einer Verbesserung kognitiver Funktionen führen (Amado-Boccaro et al. 1995), wobei unklar ist, ob dies einen tatsächlichen Medikation-Kognition-Effekt abbildet oder eher durch eine Besserung der Depression vermittelt wird.

5. Neuroleptika

Auch die Rolle der Neuroleptika ist noch nicht hinreichend untersucht (Amado-Boccaro et al. 1995). Die Ergebnisse weisen zusammenfassend nicht auf einen negativen Einfluss typischer Neuroleptika auf exekutive Funktionen hin (Barrett et al. 2004, Kaiser et al. 2005). Nach einer Meta-Analyse ist die Medikation mit konventionellen Antipsychotika allenfalls mit einer leichten Verbesserung exekutiver Funktionen verbunden (Mishara & Goldberg 2004). Atypische Neuroleptika sollen exekutive Funktionen sogar verbessern können (siehe auch Keefe et al. 1999, Reinares et al. 2000). Allerdings wird auch in diesem Zusammenhang auf den negativen Effekt der anticholinergen Wirkung verschiedener Neuroleptika hingewiesen (Ancelin et al. 2006, MacQueen & Young 2003).

Martinez-Aran et al. (2000) schlussfolgern in ihrer Literaturübersicht über kognitive Funktionen bei bipolaren Patienten, dass Neuroleptika und Antidepressiva zwar einen Einfluss haben, dieser

jedoch nicht groß genug sei, um Unterschiede zwischen den Patientengruppen erklären zu können. Die Besonderheit bei Patienten mit affektiver *und* schizophrener Symptomatik besteht in der häufigen Kombination verschiedener Medikamentenklassen.

Resümierend dürfen in neuropsychologischen Studien potentielle Einflüsse klinischer Variablen des Krankheitsverlaufes, der aktuellen Symptomatik und der Medikation nicht unberücksichtigt bleiben. Bei schizophrenen Patienten scheint besonders die Negativsymptomatik die Kognition zu beeinflussen, wobei weder in dieser Gruppe, noch bei der bipolaren Patientenklientel der genaue Zusammenhang geklärt ist. Eine Untersuchung bei speziell bipolar schizoaffektiven Patienten hierzu existiert nicht. Es ist keine Studie bekannt, die prüft, ob ähnliche oder differente Einflüsse dieser Variablen bei bipolar schizoaffektiven und schizophrenen Patienten vorliegen.

2 Zusammenfassung und Ableitung der Fragestellung

Die Neuropsychologie findet zunehmend Beachtung in der Psychiatrie, und gerade die exekutiven Funktionen sind für das Funktionsniveau im Alltag psychiatrischer Patienten bedeutend. Das neuropsychologische Profil sowohl bipolarer als auch schizophrener Patienten lässt auf eine exekutive Dysfunktion schließen. Der Vergleich beider Patientengruppen zeigt - trotz der insgesamt inkonsistenten Datenlage - eine signifikant betontere Beeinträchtigung auf Seiten der Schizophrenie, insbesondere in den Domänen Wortflüssigkeit, Arbeitsgedächtnis und anderen Tests exekutiver Funktionen. Beide Störungsbilder als entgegengesetzte Pole eines hypothetischen Kontinuums lassen sich folglich anhand ihrer Leistung in exekutiven Kontrollfunktionen voneinander abgrenzen.

Es wurde festgestellt, dass eine große Anzahl der Patienten mit psychotischen Erkrankungen im Hinblick auf die Symptomatik, den Verlauf und die Prognose eine Position auf dem Kontinuum zwischen den beiden Polen (bipolar affektiv und schizophren) einnimmt. Dieser Hintergrund lässt auch in Bezug auf das Niveau der neuropsychologischen Beeinträchtigung eine Zwischenposition vermuten. Auf Basis der bisherigen Befunde zur bipolar schizoaffectiven Störung ist hierzu jedoch noch keine Aussage möglich, denn es liegt keine einzige Studie vor, die Exekutivfunktionen exklusiv bei dieser Patientengruppe untersucht und mit anderen psychiatrischen Krankheitsbildern vergleicht.

Die im empirischen Teil der vorliegenden Arbeit dargestellte Untersuchung fokussiert daher die *neuropsychologische Untersuchung bipolar schizoaffectiver Patienten*. Darüber hinaus soll die *Abgrenzbarkeit von rein schizophrenen Patienten* untersucht werden. Als Vergleichs- und Normpopulation wird eine gesunde Kontrollgruppe untersucht. Die exekutiven Kontrollfunktionen werden aufgrund ihrer praktischen Relevanz und des Potentials zur Abgrenzung ausgewählt. Die im Kapitel 1.3.5 dargestellten möglichen *Einflussfaktoren* - deren Bedeutung bei bipolar schizoaffectiven Patienten noch nicht untersucht wurde - werden ebenfalls berücksichtigt.

Lassen sich bei beiden klinischen Gruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gleiche Leistungsmuster aufzeigen, spräche dies für eine Zugehörigkeit der bipolar schizoaffectiven Störung zur Schizophrenie. Sind die Leistungen der bipolar schizoaffectiven signifikant von denen der schizophrenen Patienten zu unterscheiden, könnten sich Rückschlüsse auf eine eventuell zugrunde liegende nosologische Eigenständigkeit anschließen. Anhand der Theorie des psychoti-

schen Kontinuums könnten die exekutiven Leistungsmuster auch dem Kontinuum zwischen affektiver und schizophrener Störung folgen (Martinez-Aran et al. 2002).

2.1 Hypothesen

Folgende Alternativhypothesen sollen überprüft werden:

Zwischen bipolar schizoaffektiven, schizophrenen Patienten sowie gesunden Kontrollpersonen bestehen Unterschiede hinsichtlich der Leistungen

- I in der exekutiven Komponente *Aufmerksamkeit und Hemmung*
- II in der exekutiven Komponente *Aufgabenmanagement*
- III in der exekutiven Komponente *Planen*
- IV in der exekutiven Komponente *Überwachen*
- V in der exekutiven Komponente *Arbeitsgedächtnis*
- VI der *kognitiven Flexibilität*.

- VII Verschiedene *Variablen des Krankheitsverlaufes* beeinflussen die kognitiven Leistungen in den beiden Patientengruppen.

3 Material und Methodik

Die Untersuchung wurde in der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Andreas Marneros, durchgeführt und ist Teil einer großen neuro- und emotionspsychologischen Studie, in deren Rahmen über 150 Probanden getestet wurden.

3.1 Einschlusskriterien

Die entsprechenden Kriterien sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Einschlusskriterien

	Einschlusskriterien
bipolar schizoaffektive und schizophrene Patienten	<ol style="list-style-type: none">(1) Vorliegen einer bipolar schizoaffektiven bzw. schizophrenen Erkrankung.(2) Die Patienten befinden sich nach akuter Krankheitsepisode in stationär psychiatrischer Behandlung.(3) Die Patienten haben keine komorbide Diagnose wie alkohol- oder substanzbezogene Störungen nach DSM-IV, es besteht keine klinische Diagnose einer Intelligenzminderung (ICD-10).
gesunde Kontrollgruppe	<ol style="list-style-type: none">(1) Es bestehen keine psychiatrischen Störungen (DSM-IV) - weder aktuell noch anamnestisch.(2) Es liegt in der Anamnese keine psychotherapeutische oder psychiatrische Behandlung vor.(3) In der Anamnese finden sich keine Erkrankungen oder Verletzungen des Zentralnervensystems.(4) Bei Verwandten ersten und zweiten Grades ist keine psychotische oder affektive Störung bekannt.
alle Probanden	<ol style="list-style-type: none">(1) Alle Probanden sind zwischen 18 und 65 Jahre alt.(2) Es besteht zum Testzeitpunkt keine Medikation mit einem Benzodiazepin.(3) Deutsch ist die Muttersprache.

3.2 Untersuchungsablauf

Alle Patienten und Kontrollpersonen wurden in den Räumen des Neuropsychologischen und Emotionslabors der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg untersucht. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom 25.11.2003 bis zum 12.06.2006. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch die Verfasserin dieser Arbeit oder den Prüfverantwortlichen des Gesamtprojektes, Dr. Johannes Pohl. Es wurden ausschließlich Probanden untersucht, die ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten. Alle Testpersonen bekamen eine ausführliche Rückmeldung bezüglich ihrer Testergebnisse. Die hier berichtete Studie ist Teil einer größeren Untersuchung, die an dieser Stelle nicht im Einzelnen dargelegt werden

kann. Im Folgenden werden nur die für diese Arbeit relevanten Angaben aufgeführt. Alle Patienten wurden an drei Terminen, möglichst an drei aufeinander folgenden Tagen untersucht. Bei gesunden Kontrollpersonen fand die Untersuchung innerhalb zweier Termine statt. Die Testungen dauerten insgesamt ca. zwei bis zweieinhalb Stunden. Bei jedem Probanden wurden die Verfahren in der gleichen Reihenfolge durchgeführt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Untersuchungsablauf

<u>1. Testsitzung</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Einführungsgespräch (Vorstellung der eigenen Person und der Untersuchung, Einholen der Einverständniserklärung des Patienten zur Teilnahme an der Studie) • Erfassung der Sozialdaten • Erfassung der Anamnese, krankheitsspezifische Vorgeschichte (SKID-Interview)
<u>2. Testsitzung</u> - „Paper-Pencil“-Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) • Regensburger Wortflüssigkeitstest - alternierende Bedingung (RWT) • Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) • Zahlenspanne rückwärts der Wechsler Memory Scale • Blockspanne rückwärts der Wechsler Memory Scale
<u>3. Testsitzung</u> - PC-gestützte Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> • Stroop Color-Word Interferenz Test - Interferenzbedingung • 1-zurück-Aufgabe • 2-zurück-Aufgabe • 3-zurück-Aufgabe

3.3 Darstellung und Durchführung der Testverfahren

3.3.1 Verfahren zur Intelligenzmessung

Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) von Lehrl (1995) soll die kristalline Intelligenz im Sinne Cattels messen. Die Testwerte werden als altersstabil angenommen und werden auch durch aktuelle geistige Leistungsminderungen aufgrund hirnanorganisch bedingter Krankheitsverläufe nicht beeinflusst. Diese Eigenschaften machen den MWT-B zu einem Indikator der prämorbid Intelligenz. Der Test besteht aus 37 Zeilen, in denen je fünf Worte enthalten sind (ein tatsächlich existierendes Wort und vier ähnliche Neologismen). Die Versuchsperson sollte das tatsächlich existierende Wort jeweils herausfinden und markieren. Gewertet wird die Anzahl richtig markierter Worte (maximal 37). Der Rohwert kann nach der MWT-B Normentabelle in den IQ-Wert transformiert werden.

3.3.2 Neuropsychologische Verfahren

Es werden Testverfahren angewendet, die exekutive Kontrollfunktionen erfassen sollen. Einige Maße sind nur sensitiv für ein Subset exekutiver Funktionen. Deshalb werden mehrere komplexe

Funktionen mittels verschiedener Aufgaben nach dem Modell von Smith & Jonides (1999) betrachtet. Zusätzlich soll auch ein Indikator der *kognitiven Flexibilität*, die Wortflüssigkeit, erhoben werden, da diese als einfache und grundlegende, aber nicht minder wichtige Funktion bei bipolaren und schizophrenen Patienten sehr häufig untersucht wurde und als potentiell differenzierend anzusehen ist.

Stroop Color-Word Interferenztest (Bäumler 1985)

Ursprünglich entwickelte John Ridley Stroop diesen Test zur Quantifizierung der Hemmungsprozesse menschlicher Kognition. In der Interferenzbedingung des Tests werden 30 Farbwörter (gelb, blau, rot, grün) nacheinander präsentiert, die wiederum farblich geschrieben sind. Dabei stimmen Farbe und Farbwort nicht überein. Die Aufgabe besteht in der möglichst schnellen Nennung der Farbe des Wortes. Nach dem „horse race“-Modell brauchen wir länger, ein Item zu benennen, als ein Wort zu lesen (Hepp et al. 1996). Der so genannte „Stroop-Effekt“ ist in dem schnellen, automatisierten Prozess des Lesens begründet, der mit dem langsamen intentionalen Prozess der Farbbenennung interferiert. Die erfolgreiche Leistung im Stroop-Test erfordert verschiedene aufmerksamkeitsbezogene und kognitive Prozesse, einschließlich der richtigen Erkennung des Konfliktes zwischen Wort und Wortfarbe sowie der Hemmung automatischer Prozesse wie der Tendenz, das Wort zu lesen, statt die Farbe zu nennen (Blumberg et al. 2003). Der Interferenztest gilt als Maß für *Aufmerksamkeit und Hemmung*, wie im Modell von Smith & Jonides (1999) definiert und aktiviert bei gesunden Probanden den Bereich des ACC (Cabeza & Nyberg 2000, Markela-Lerenc et al. 2004, Pardo et al. 1990). Der Test wird am PC durchgeführt, dokumentiert wurden jeweils die Antwort der Versuchsperson und die Reaktionszeit. Nach der Testung wurden die Antworten vom Versuchsleiter als richtig oder falsch klassifiziert. Gerade Fehler im Stroop-Paradigma sind Zeichen für eine Verminderung der Reaktionshemmung und sind nach Stuss et al. (2001) sensitiv für pathologische Veränderungen. In die nachfolgende Analyse geht daher die relative Häufigkeit der richtigen Antworten in der Interferenzbedingung ein.

Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS, Wilson et al. 1996)

Diese Testbatterie ermöglicht eine verhaltensorientierte Erfassung exekutiver Defizite. Sie eignet sich insbesondere zur Vorhersage von eventuellen Alltagsschwierigkeiten, da sie verschiedene Alltagsanforderungen simuliert. Die Testbatterie besteht aus sechs Untertests, wobei die Leistung der Testperson nach Testmanual in jedem Untertest mit Punkten zwischen 0 und 4 bewertet wird und in die Analyse eingeht (siehe Tabelle 10, Seite 31). Die Untertests sind in Tabelle 9 (nächste Seite) beschrieben.

Tabelle 9: BADS Untertests

BADS Untertest	Beschreibung
Instruktionswechsel BADS 1	Prüft die Fähigkeit, nach einer bestimmten, vorgegebenen Regel richtig zu antworten bzw. von einer Instruktion zur nächsten flexibel zu wechseln.
Handlungsaufgabe BADS 2	Prüft die Entwicklung eines Handlungsplanes. Die Aufgabe besteht darin, einen kleinen Korken mittels verschiedener Hilfsmittel aus einem schmalen Röhrchen zu holen und erfordert fünf einzelne Schritte, welche jeweils leicht ausführbare motorische Fertigkeiten darstellen. Zunächst muss man jedoch erarbeiten, wie am besten vorzugehen ist.
Schlüsselsuche BADS 3	Die Suche verlorener Gegenstände entspricht den Kriterien einer alltagsrelevanten Aktivität. Prüft die Fähigkeit, eine Handlung gezielt und einfach zu planen.
Zeitschätzungen BADS 4	Es werden vier Fragen zur Dauer von allgemein bekannten Ereignissen gestellt. Die korrekten Zeitangaben umfassen Zeiträume von der Dauer von Sekunden bis hin zu mehreren Jahren. Gefragt ist eine Schätzung der Dauer durch die Versuchsperson.
Zoobesuch BADS 5	Hier wird die Versuchsperson gebeten, sich vorzustellen, einen Zoobesuch zu machen. Sie erhält zunächst einen Lageplan dieses Zoos und soll den Weg durch den Zoo anhand verschiedener Vorgaben planen. Der Test stellt hohe Anforderungen an die Planungsfähigkeit.
Modifizierter Sechs- Elemente-Test BADS 6	Bei diesem Untertest sind insgesamt sechs Teilaufgaben zu bewältigen, wobei nach bestimmten Regeln stets zwischen den Aufgabengruppen gewechselt werden muss. Der Test stellt nach Testmanual Anforderungen an das Organisieren von Verhaltensweisen, an Planüberwachung und Aufgabeneinteilung.

Zahlen- und Blockspanne rückwärts

Es werden zwei Untertests der Wechsler Memory Scale (Härting et al. 2000) angewendet, die die Arbeitsgedächtnisleistung messen: Zahlenspanne rückwärts und Blockspanne rückwärts. Bei der Zahlenspanne gibt man der Versuchsperson zunächst eine Zahlenreihe vor, bestehend aus zwei Zahlen, die diese rückwärts wiederholen soll. Bei erfolgreicher Bewältigung steigert sich die Anzahl der Zahlen in einer solchen Reihe, bis die korrekte Reproduktion nicht mehr gelingt. Analog hierzu werden bei der Blockspanne Blöcke auf einem Holzbrett in vorher festgelegter Reihenfolge durch die Versuchsleiterin angetippt, wonach die Testperson die gleichen Blöcke in umgekehrter Reihenfolge berühren soll. Wie auch bei der Zahlenspanne steigert sich die Anzahl der Blöcke in einem Durchgang, bis keine korrekte Lösung der Aufgabe mehr erfolgt. Gewertet wird jeweils die erreichte Punktzahl (Minimum 0, Maximum 12 Punkte). Die Rohwerte wurden einer z-Transformation unterzogen.

n-zurück-Aufgaben

Die n-zurück-Aufgaben umfassen drei verschiedene Bedingungen (mit jeweils 12 Zielreizen). Bei der 1-zurück-Bedingung werden dem Probanden nacheinander insgesamt 32 Buchstaben gezeigt (Präsentation jeweils 500 ms). In dieser Bedingung soll so schnell wie möglich eine Taste gedrückt werden, wenn ein Buchstabe der gleiche ist wie der jeweils vorangegangene. In der 2-

zurück-Bedingung werden ebenfalls insgesamt 32 Buchstaben nacheinander präsentiert, eine Reaktion ist erforderlich, wenn ein Buchstabe und der übernächste gleich sind, z. B. F - X - F - X - X. Bei den im Beispiel unterstrichenen Buchstaben müsste so schnell wie möglich gedrückt werden. Analog dazu wird die Versuchsperson in der 3-zurück-Bedingung gebeten, die Taste zu drücken, wenn ein Buchstabe und der drittnächste gleich sind. Für die nachfolgende Auswertung wurde die relative Häufigkeit der korrekten Reaktionen auf Zielreize (Minimum 0, Maximum 1) in jedem Durchgang addiert und durch drei geteilt. Die Werte wurden in z-Werte transformiert und mit den beiden Untertests der Wechsler Memory Scale in der Domäne *Arbeitsgedächtnis* zusammengefasst (alle drei Werte addiert und gemittelt).

Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT, Aschenbrenner et al. 2000)

Wortflüssigkeitstests haben sich als robuster Index für frontale, insbesondere links-frontale Schädigungen erwiesen, gelten als Marker für die *kognitive Flexibilität* und stellen laut Spreen und Strauss (1998) Ansprüche an die exekutiven Funktionen. Es wurde die alternierende Bedingung des Regensburger Wortflüssigkeitstests durchgeführt. Die Testperson hatte die Aufgabe, abwechselnd so viele Worte wie möglich mit den Anfangsbuchstaben H und T in zwei Minuten zu nennen. Die genannten Antworten der Versuchsperson wurden vom Versuchsleiter dokumentiert. Gewertet wurde die Anzahl der richtigen Alternierungen ohne Doppelt- oder Mehrfachnennungen. Die Testwerte wurden nicht transformiert.

Die einzelnen Testverfahren und Untertests wurden dem im Theorieteil (1.2.1) dargestellten Modell von Smith und Jonides (1999) zugeordnet (Tabelle 10). In der vorliegenden Arbeit wurde die Wortflüssigkeit als einfaches und grundlegendes Maß verstanden und von den komplexen Funktionen getrennt als Indikator der *kognitiven Flexibilität* untersucht.

Tabelle 10: Exekutive Komponenten und die sie jeweils erfassenden Tests

Funktion	Test
Aufmerksamkeit und Hemmung	Stroop-Test, Interferenzbedingung
Aufgabenmanagement	BADS 1. und 4. (Mittelwert der Untertests)
Planen	BADS 2., 3. und 5. (Mittelwert der Untertests)
Überwachen	BADS 6.
Arbeitsgedächtnis	1- , 2- ,3-zurück (z-transformiert) Zahlenspanne rückwärts (z-transformiert) Blockspanne rückwärts (z-transformiert)
Kognitive Flexibilität	RWT

3.3.3 Klinische Beurteilungsverfahren

Das *Strukturierte Klinische Interview* (SKID-I, Wittchen et al. 1997) dient der Erfassung und Diagnostik ausgewählter psychischer Syndrome und Störungen, wie sie im DSM-IV auf Achse I definiert werden. Alle Diagnosen werden im Längs- und Querschnitt sowie mit Zusatzinformationen über Beginn und Verlauf erhoben. Das Interview wurde mit jedem Probanden hinsichtlich der aktuellen und vergangenen Symptomatik durchgeführt. Ergaben sich bei gesunden Kontrollpersonen Hinweise für eine psychische Störung nach DSM-IV bzw. eine Komorbidität (Störung durch Substanzkonsum) bei Patienten, wurden diese Personen von der Testung ausgeschlossen. Nach dem jeweiligen SKID-Interview zur Erfassung des Krankheitsverlaufes wurden alle *stattgehabten* Krankheitsphasen unter Zuhilfenahme der Akten und Epikrisen entsprechender stationärer Behandlungen nach DSM-IV (APA 1994) und auch ICD-10-Kriterien (WHO 1993) klassifiziert. Es werden jedoch nur Episoden angegeben, die zur stationären Behandlung führten. Die diagnostische Zuordnung der Patienten folgt Marneros et al. (1992) und berücksichtigt den longitudinalen Krankheitsverlauf. Bipolar schizoaffektiv sind alle Patienten, die im Krankheitsverlauf mindestens eine manische oder gemischte Episode *und* schizophrene Symptome zeigen (konkurrierender *oder* sequentieller Verlauf, siehe Kapitel 1.1.1).

Der Zeitpunkt der Erstbehandlung gilt als bester Schätzer für die *Ersterkrankung*. Die *Krankheitsdauer* bezeichnet den Zeitraum zwischen Erstbehandlung (auch ambulant) und der neuropsychologischen Testung. Die *jährliche Hospitalisierungsfrequenz* ist der Quotient aus der Anzahl der Hospitalisierungen und der Krankheitsdauer in Jahren. Anhand der Klassifizierung der einzelnen Krankheitsphasen (nach ICD-10) wurde der *Schizo-Affektivitäts-Score* (SAS, für Berechnung und Formel siehe Marneros et al. 1991) berechnet, der die Stellung des Verlaufes innerhalb eines hypothetischen Kontinuums zwischen rein schizophrenen und rein affektiven Psychosen ausdrückt. Der SAS kann Werte zwischen 0 und 2 einnehmen. Je näher er an dem Wert 1 ist, desto stärker ist der Verlauf schizoaffektiv, je näher der 0, desto stärker schizophren, je näher dem Wert 2, desto stärker ist er rein affektiv geprägt.

Die zum Testzeitpunkt bestehende *Symptomatik* wurde durch folgende Fremdbeurteilungsinstrumente gemessen:

- *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS, Kay et al. 1987) - erfasst positive, negative und allgemeine Krankheitssymptome
- *Hamilton Depressions Skala* (HAMD, Hamilton 1960) - erfasst Depressivität
- *Young Mania Rating Scale* (YMRS, Young et al. 1978) - erfasst manische Symptomatik.

Die *Medikation* zum Testzeitpunkt wurde in Art und Dosis protokolliert, für die neuroleptische Pharmakotherapie wurden Chlorpromazinäquivalente berechnet (Alfredsson et al. 1985, Barrett et al. 2004, Jahn & Mussgay 1989, Rey et al. 1989, Woods 2003).

3.4 Untersuchungsdesign

In dieser Untersuchung sollen die neuropsychologischen Testleistungen dreier Stichproben verglichen werden. Eine Parallelisierung der Stichproben bezüglich der Variablen Alter, Geschlecht und allgemeines Intelligenzniveau wird angestrebt. Es handelt sich somit bei dem vorliegenden Versuchsplan um ein quasi-experimentelles Vorgehen, ein einfaktorielles Design mit unabhängigen Stichproben. Die unabhängige Variable ist die entsprechende Diagnosegruppe (bipolar schizoaffektive Patienten, schizophrene Patienten, gesunde Kontrollgruppe). Als abhängige Variablen gelten die Testergebnisse in den spezifischen Verfahren bzw. Domänen.

3.5 Statistische Auswertungsverfahren

Die Datenerfassung, -aufbereitung und -auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS für Windows© (Version 12). Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt. Die Verteilung der abhängigen Variablen wird mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Bei nichtsignifikantem Abweichen von der Normalverteilung und vorliegender Varianzhomogenität (geprüft durch Levene-Tests) werden die Gruppen jeweils durch die einfaktorielle Varianzanalyse verglichen. Sind die Voraussetzungen für ein parametrisches Verfahren nicht gegeben, erfolgt der Gruppenvergleich mit Hilfe von Kruskal-Wallis-H-Tests. Für die post-hoc Analysen kommen dann Mann-Whitney-U-Tests zur Anwendung. In diesen Fällen sollte das Alpha-Fehler-Niveau kumuliert werden und liegt nach Bonferroni-Korrektur bei 0.016 (Bortz 1999). Mittels des Chi-Quadrat-Tests wird die Unterschiedlichkeit der Geschlechtsverteilung in den drei Gruppen geprüft. Sollten hinsichtlich zentraler Stichprobenparameter wie Alter, Geschlecht und Intelligenzniveau signifikante Gruppenunterschiede resultieren, werden je nach Skalenniveau Korrelationen (nach Pearson bzw. Spearman) mit den neuropsychologischen Testwerten durchgeführt. Bei deren Signifikanz wird der jeweilige Stichprobenparameter entsprechend als Kovariate (Kovarianzanalyse) berücksichtigt. Die Einflüsse der verschiedenen krankheitsrelevanten Variablen auf die kognitive Leistungsfähigkeit werden - je nach Skalenniveau - mit Hilfe von linearer bzw. logistischer Regression geprüft. Für die logistische Regression wird das Kriterium entsprechend am Median dichotomisiert. Nur Prädiktoren, deren univariater Einfluss als signifikant gelten kann, werden hiernach im multivariaten Verfahren eingeschlossen.

4 Ergebnisdarstellung

4.1 Stichprobenbeschreibung

Es wurden 25 bipolar schizoaffektive Patienten, 25 schizophrene Patienten sowie 25 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Bei den bipolar schizoaffektiven Patienten wurde im strukturierten Interview (SKID-I) zum Krankheitsverlauf und zur Art der aufgetretenen Episoden schnell deutlich, dass sich gerade das DSM-IV-Kriterium B der schizoaffektiven Diagnose (siehe Kapitel 1.1.3) nicht zuverlässig beurteilen lässt. So konnte im Gespräch häufig nicht entschieden werden, ob die schizophrenen Symptome mindestens zwei Wochen bei Abwesenheit prominenter affektiver Symptome vorhanden waren. Die Unterschiede in den beiden diagnostischen Systemen ICD-10 und DSM-IV (ebenfalls siehe Kapitel 1.1.3) führen zur differentiellen diagnostischen Zuordnung der einzelnen Episoden (Tabelle 11). So weisen nach ICD-10-Kriterien 22 bipolare Patienten mindestens eine schizoaffektive Krankheitsphase auf, nach DSM-IV nur drei. Mindestens eine schizophrene Episode wurde bei 15 (60 %) Patienten dokumentiert. Die drei Patienten, die weder nach ICD-10 noch DSM-IV eine schizoaffektive Episode zeigten, wiesen mindestens eine schizophrene Krankheitsphase in Kombination mit affektiven Episoden auf (sequentieller Krankheitsverlauf, siehe Kapitel 1.1.1). Aufgrund fehlender Unterschiede zwischen Patienten mit sequentiell und konkurrentem Krankheitsverlauf in Bezug auf verschiedenste Variablen (Marneros et al. 1991) werden alle Patienten in der bipolar schizoaffektiven Gruppe zusammengefasst.

Tabelle 11: Episoden nach DSM-IV bzw. ICD-10 bei n = 25 bipolar schizoaffektiven Patienten

Auftreten von Episoden im Krankheitsverlauf	DSM-IV	ICD-10
mindestens eine rein affektive Episode ohne PS	20 (80 %)	20 (80 %)
mindestens eine schizoaffektive Episode	3 (12 %)	22 (88 %)
mindestens eine Episode mit stimmungsinkongruenten/parathymen PS	22 (88 %)	7 (28 %)
mindestens eine schizophrene Episode	15 (60 %)	15 (60 %)
mindestens eine gemischte Episode	9 (36 %)	9 (36 %)

Episode meint hier immer zur stationären Behandlung führende Symptomatik; PS = psychotische Symptome

Alle Probanden der bipolar schizoaffektiven Gruppe zeigten im Krankheitsverlauf mindestens eine schizophrene oder schizoaffektive Episode nach ICD-10 und werden nach longitudinaler Betrachtungsweise der Störung als *bipolar schizoaffektiv* diagnostiziert.

Tabelle 12 stellt die Art der aktuellen Episode (DSM-IV sowie ICD-10) dar, aufgrund derer die Versuchspersonen der bipolar schizoaffektiven Patientengruppe stationär aufgenommen und behandelt wurden.

Tabelle 12: letzte Episode nach DSM-IV und ICD-10 (n = 25 bipolar schizoaffektive Patienten)

Art der aktuell behandelten Episode	DSM-IV	ICD-10
depressiv, keine PS	9 (36 %)	9 (36 %)
depressiv mit stimmungskongruenten (synthymen) PS	3 (12 %)	3 (12 %)
manisch, keine PS	3 (12 %)	3 (12 %)
manisch mit stimmungsinkongruenten (parathymen) PS	6 (24 %)	1 (4 %)
schizoaffektiv, derzeit manisch	0	5 (20 %)
gemischt, keine PS	2 (8 %)	2 (8 %)
gemischt mit stimmungsinkongruenten (parathymen) PS	1 (4 %)	0
schizoaffektiv, derzeit gemischt	0	1 (4 %)
schizophren	1 (4 %)	1 (4 %)

PS = psychotische Symptome

Die Gruppe der bipolar schizoaffektiven Patienten ist hinsichtlich der aktuell behandelten Krankheitsepisode und des Krankheitsverlaufes nicht homogen. Deshalb wurde diesem Punkt zunächst mit Subgruppenvergleichen innerhalb dieser Patientenpopulation in Bezug auf die neuropsychologischen Zielvariablen entsprechend dem jeweiligen Skalenniveau Rechnung getragen. So wurden Patienten, die aufgrund einer aktuell depressiven Episode behandelt wurden (n = 12), den anderen bipolar schizoaffektiven Patienten (n = 13) gegenübergestellt. Es lagen keine signifikanten Unterschiede vor. Der zweite Subgruppenvergleich berücksichtigt den Vergleich der Leistung von Patienten mit (n = 11) und Patienten ohne (n = 14) psychotische Symptome in der aktuell behandelten Krankheitsepisode. Auch hier lagen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der exekutiven Komponenten vor. Noch genauere Angaben zur aktuellen Symptomatik und zum Krankheitsverlauf sind unter Kapitel 4.3 zu finden.

Alter, Intelligenzniveau und Geschlecht

Tabelle 13 (nächste Seite) enthält eine Übersicht über das Stichprobenmerkmal *Alter*. Bezüglich des durchschnittlichen Alters unterscheiden sich die drei Gruppen signifikant voneinander.

Tabelle 13: Stichprobenmerkmal: Alter der Versuchspersonen in Jahren

N = 75	M	Md	Min	Max	SD
BPSAP	44.88	45.00	23	64	11.14
S	31.64	28.00	19	57	10.10
KG	37.96	39.00	18	61	12.41

Varianzanalyse: $F = 8.652, p = 0.000$

paarweise post-hoc-Vergleiche durch Scheffé-Tests (Scheffé 1963)

BPSAP vs. KG: $p = 0.102$

BPSAP vs. S: $p = 0.000$

S vs. KG: $p = 0.147$

Im Mittel sind schizophrene Patienten deutlich jünger als bipolar schizoaffektive Probanden. Keinen statistisch bedeutsamen Unterschied ergab die post-hoc-Analyse für den Vergleich von bipolar schizoaffektiven Patienten und Gesunden sowie von gesunden Kontrollpersonen und schizophrenen Patienten. Da die Leistung von Probanden in neuropsychologischen Tests oftmals vom Alter abhängig ist, wurden Korrelationen mit den neuropsychologischen Komponenten für die gesamte Stichprobe und für die einzelnen Gruppen berechnet. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang in der Gruppe der bipolar schizoaffektiven Patienten mit der Leistung in der Arbeitsgedächtnisdomäne ($r = -0.521^{**}$) sowie in der schizophrenen Patientengruppe mit der kognitiven Flexibilitätsleistung ($r = -0.464^*$). Aufgrund dessen wird die Variable *Alter* als Kovariate in beiden abhängigen Variablen berücksichtigt.

Tabelle 14 stellt eine Übersicht über das Stichprobenmerkmal *prämorbid Intelligenz* dar. Die Rohwerte dieses Testverfahrens wurden zur besseren Anschaulichkeit weiterhin in IQ-Werte transformiert (letzte Spalte, IQ).

Tabelle 14: Stichprobenmerkmal: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (Punktzahl)

N = 75	M	Md	Min	Max	SD	IQ
BPSAP	29.32	30.00	23	34	3.60	109.20
S	26.48	27.00	10	35	5.33	101.64
KG	29.92	30.00	24	35	3.24	111.00

Varianzanalyse: $F = 4.880, p = 0.010$

paarweise post-hoc-Vergleiche durch Scheffé-Tests (Scheffé 1963)

BPSAP vs. KG: $p = 0.878$

BPSAP vs. S: $p = 0.061$

S vs. KG: $p = 0.018$

Die Mittelwerte der drei Gruppen liegen laut Manual des Tests (Lehrl 1995) im durchschnittlichen Bereich, unterscheiden sich aber signifikant. Während gesunde Kontrollpersonen und bipolar schizoaffektive Patienten hinsichtlich des prämorbid Intelligenzniveaus vergleichbar sind, unterscheidet sich die schizophrene Gruppe im Mittel von der gesunden Kontrollgruppe, auf Trendniveau auch von der bipolar schizoaffektiven Gruppe. Auch das prämorbid Intelligenz-

veau kann einen Einfluss auf neuropsychologische Testleistungen haben. Analog zur Variable *Alter* wurden die Korrelationen der MWT-B-Variablen mit den neuropsychologischen Zielvariablen berechnet. Das prämorbid Intelligenzniveau ist in der Gesamtstichprobe signifikant positiv assoziiert mit der Arbeitsgedächtnisleistung ($r = 0.384^{**}$). Weitere Zusammenhänge finden sich für die kognitive Flexibilität. Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten zeigen signifikant positive Assoziationen mit dem prämorbid Intelligenzniveau bei schizophrenen Patienten ($r = 0.487^*$) und in der Gesamtstichprobe ($r = 0.372^{**}$). Die MWT-B-Variable wird deshalb hier jeweils als Kovariate berücksichtigt.

Der Chi-Quadrat-Test ergab keinen bedeutsamen Gruppenunterschied hinsichtlich der Variable *Geschlecht* (Tabelle 15).

Tabelle 15: Anzahl männlicher bzw. weiblicher Versuchspersonen je Gruppe

N = 75	Männlich	Weiblich
BPSAP	14 (56.0 %)	11 (44.0 %)
S	10 (40.0 %)	15 (60.0 %)
KG	11 (44.0 %)	14 (56.0 %)

Chi-Quadrat-Test: $\chi^2 = 1.393$, $p = 0.489$

4.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Verfahren

4.2.1 Aufmerksamkeit und Hemmung

Die Komponente *Aufmerksamkeit und Hemmung* wird durch die relative Häufigkeit richtiger Antworten im Stroop-Test (Interferenzbedingung) gemessen. Entsprechende Werte sind in Tabelle 16 sowie Abbildung 2 (nächste Seite) dargestellt.

Tabelle 16: relative Häufigkeit richtiger Antworten (Stroop-Test, Interferenzbedingung)

N = 75	M	Md	Min	Max	SD
BPSAP	0.99	1.00	0.93	1.00	0.02
S	0.95	0.97	0.67	1.00	0.07
KG	0.99	1.00	0.97	1.00	0.01

Kruskal-Wallis-H-Test: $\chi^2 = 12.798$, $p = 0.002$

post-hoc Einzelvergleiche (U-Tests):

BPSAP vs. KG: $p = 0.472$

BPSAP vs. S: $p = 0.008$

S vs. KG: $p = 0.001$

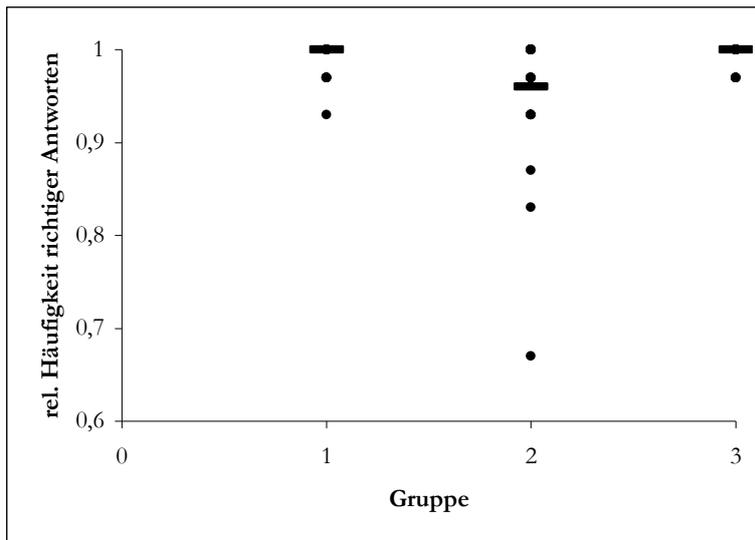


Abbildung 2: Interferenzbedingung; relative Häufigkeit richtiger Antworten (Balken sind Mediane; 1 = BPSAP, 2 = S, 3 = KG)

Nach Bonferroni-Alpha-Fehler-Kumulation ($p = 0.016$) zeigen schizophrene Patienten sowohl gegenüber der gesunden Kontrollgruppe als auch den bipolar schizoaffektiven Patienten eine höhere Interferenzneigung. Die Gruppe der bipolar schizoaffektiven Patienten ist in Bezug auf diese Variable mit der gesunden Kontrollgruppe vergleichbar.

4.2.2 Aufgabenmanagement

In Tabelle 17 und Abbildung 3 (nächste Seite) ist der Gesamtwert für die Domäne *Aufgabenmanagement* dargestellt.

Tabelle 17: Aufgabenmanagement (Minimum 0, Maximum 4)

N = 75	M	Md	Min	Max	SD
BPSAP	2.64	3.00	1.00	3.50	0.71
S	2.92	3.00	1.00	4.00	0.67
KG	3.44	3.50	2.00	4.00	0.44

Kruskal-Wallis H-Test: $\chi^2 = 19.77$, $p = 0.000$

post-hoc Einzelvergleiche (U-Tests):

BPSAP vs. KG: $p = 0.000$

BPSAP vs. S: $p = 0.194$

S vs. KG: $p = 0.002$

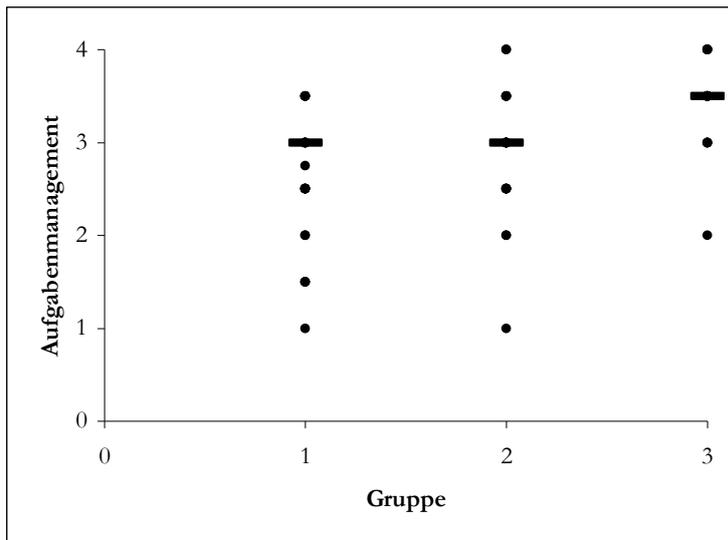


Abbildung 3 : Aufgabenmanagement
(Balken sind Mediane; 1 = BPSAP, 2 = S, 3 = KG)

Beide Patientengruppen haben gegenüber der gesunden Kontrollgruppe signifikant schlechtere Leistungen und sind anhand dieses Parameters nicht voneinander zu differenzieren.

4.2.3 Planen

In Tabelle 18 ist der Gesamtwert für die Domäne *Planen* dargestellt.

Tabelle 18: Planen (Minimum 0, Maximum 4)

N = 75	M	Md	Min	Max	SD
BPSAP	3.03	3.33	0.67	4.00	1.04
S	2.95	3.00	2.00	4.00	0.67
KG	3.32	3.33	2.33	4.00	0.49

Kruskal-Wallis-H-Test: $\chi^2 = 3.546$, $p = 0.170$

Im Bereich der Fähigkeit zur Handlungsplanung konnte kein signifikanter Gruppenunterschied gezeigt werden.

4.2.4 Überwachen

Der Domänenwert wurde durch den Modifizierten Sechs-Elemente-Test erfasst. Tabelle 19 und Abbildung 4 (nächste Seite) zeigen die entsprechend erreichten Punktwerte.

Tabelle 19: Überwachen (Minimum 0, Maximum 4)

N = 75	M	Md	Min	Max	SD
BPSAP	3.56	4.00	2.00	4.00	0.65
S	3.20	3.00	2.00	4.00	0.87
KG	3.76	4.00	2.00	4.00	0.52

Kruskal Wallis H-Test: $\chi^2 = 6.819$, $p = 0.033$

post-hoc Einzelvergleiche (U-Tests):

BPSAP vs. KG: $p = 0.212$

BPSAP vs. S: $p = 0.138$

S vs. KG: $p = 0.011$

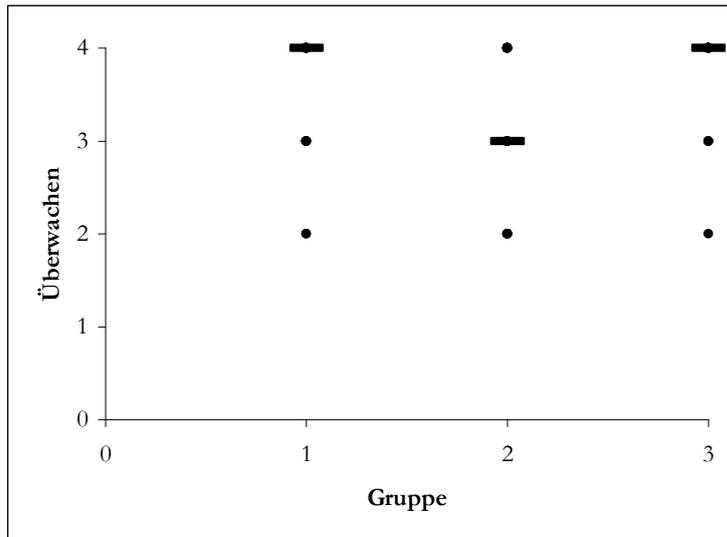


Abbildung 4: Überwachen der eigenen Handlungen
(Balken sind Mediane; 1 = BPSAP, 2 = S, 3 = KG)

Die Fähigkeit zur Überwachung der Handlungen erscheint gegenüber der gesunden Kontrollgruppe lediglich bei der schizophrenen Patientengruppe vermindert ($p < 0.016$).

4.2.5 Arbeitsgedächtnis

Der Domänenwert besteht aus zwei Untertests der Wechsler Memory Scale (Zahlenspanne rückwärts und Blockspanne rückwärts) sowie dem Gesamtwert der n-zurück-Aufgaben (Tabelle 20, Abbildung 5 nächste Seite).

Tabelle 20: Arbeitsgedächtnis, z-transformierte Werte

N = 75	M	Md	Min	Max	SD
BPSAP	-0.28	-0.21	-1.69	1.07	0.73
S	-0.23	-0.21	-1.88	1.60	0.90
KG	0.51	0.39	-0.59	1.56	0.44

Varianzanalyse: $F = 9.507$, $p = 0.000$

post-hoc Einzelvergleiche (Scheffé):

BPSAP vs. KG: $p = 0.001$

BPSAP vs. S: $p = 0.977$

S vs. KG: $p = 0.002$

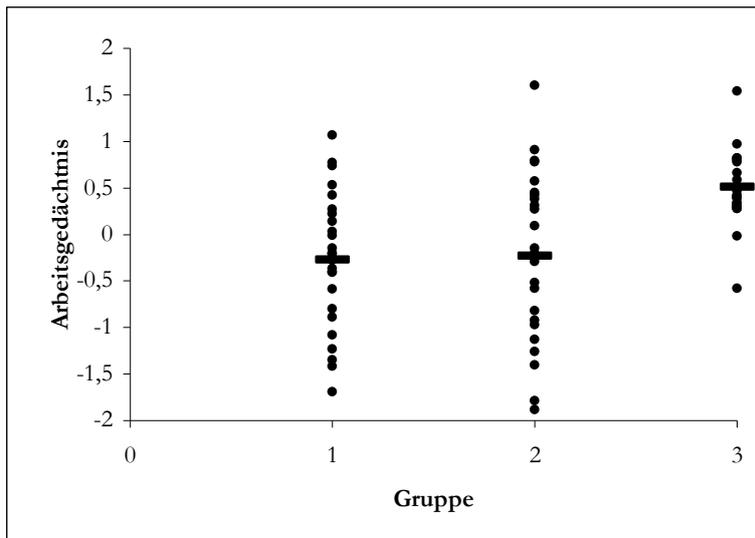


Abbildung 5: Arbeitsgedächtnis
(Balken sind Mittelwerte; 1 = BPSAP, 2 = S, 3 = KG)

Beide Patientengruppen sind hinsichtlich der Arbeitsgedächtnisleistung vergleichbar und schlechter als die gesunde Kontrollgruppe. Da die Stichprobenparameter *Alter* und *prämorbid Intelligenz* signifikant mit dieser Zielvariable korrelierten, wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. Nach Berücksichtigung der Kovariaten zeigt sich ein ebenso signifikantes Ergebnis ($F = 7.329$, $p = 0.001$; Einzelvergleiche: BPSAP vs. KG: $p = 0.001$, BPSAP vs. S: $p = 0.672$, S vs. KG: $p = 0.005$).

4.2.6 Kognitive Flexibilität

Tabelle 21 und Abbildung 6 (nächste Seite) zeigen die entsprechenden Werte.

Tabelle 21: Anzahl korrekter Antworten im Regensburger-Wortflüssigkeitstest

N = 75	M	Md	Min	Max	SD
BPSAP	19.04	19.00	6.00	30.00	5.94
S	16.92	18.00	3.00	30.00	6.03
KG	21.92	21.00	15.00	32.00	4.55

Varianzanalyse: $F = 5.110$, $p = 0.008$

post-hoc Einzelvergleiche (Scheffé):

BPSAP vs. KG: $p = 0.193$

BPSAP vs. S: $p = 0.406$

S vs. KG: $p = 0.009$

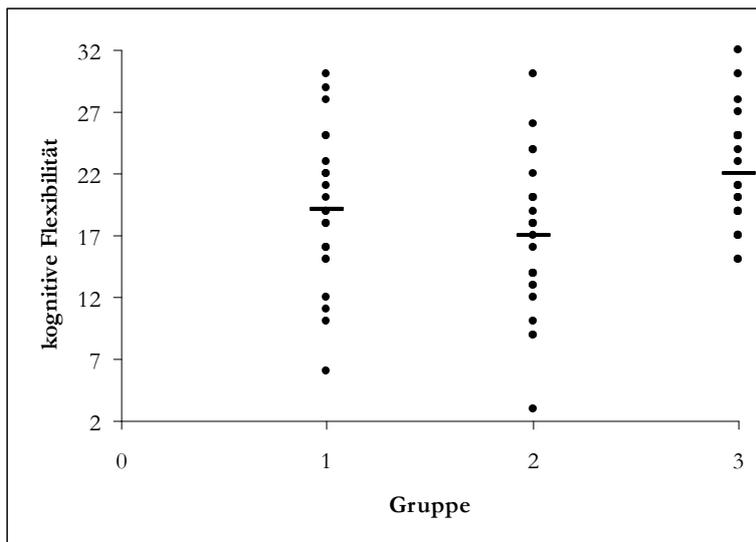


Abbildung 6: Kognitive Flexibilität
(Balken sind Mittelwerte; 1 = BPSAP, 2 = S, 3 = KG)

Hinsichtlich der kognitiven Flexibilität ist lediglich die Gruppe der Schizophrenen der gesunden Kontrollgruppe unterlegen. Es finden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen gesunder Kontrollgruppe und bipolar schizoaffektiven Patienten sowie zwischen bipolar schizoaffektiven und schizophrenen Patienten. Die bipolar schizoaffektiven Patienten liegen im Mittel zwischen Gesunden und schizophrenen Patienten. Aufgrund der beschriebenen Korrelationen zwischen kognitiver Flexibilität und Alter bzw. prämorbidem Intelligenzniveau wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. Hiernach bleibt der Gruppenunterschied signifikant ($F = 3.604$, $p = 0.029$; Einzelvergleiche: BPSAP vs. KG: $p = 0.158$, BPSAP vs. S: $p = 0.034$, S vs. KG: $p = 0.013$).

4.2.7 Übersicht der Ergebnisse der Gruppenvergleiche

In Tabelle 22 (nächste Seite) ist eine Übersicht der Ergebnisse der neuropsychologischen Variablen zusammengestellt. Die exekutive Komponente *Aufmerksamkeit und Hemmung* differenziert beide Patientengruppen signifikant. Darüber hinaus sind schizophrene Patienten gegenüber der Kontrollgruppe in wesentlich mehr exekutiven Funktionen (fünf von sechs) beeinträchtigt als bipolar schizoaffektive Patienten (zwei von sechs).

Tabelle 22: Übersicht über die Testergebnisse

Funktion	BPSAP versus KG	S versus KG	BPSAP vs. S
Aufmerksamkeit und Hemmung	-	↓	S↓
Aufgabenmanagement	↓	↓	-
Planen	-	-	-
Überwachen	-	↓	-
Arbeitsgedächtnis	↓	↓	-
Flexibilität	-	↓	-

↓ = signifikant schlechter als Kontrollgruppe; - = kein signifikanter Unterschied
 S↓ = schizophrene Gruppe signifikant schlechter als bipolar schizoaffektive

4.3 Klinische Beurteilungsverfahren und krankheitsrelevante Variablen

4.3.1 Parameter der bipolar schizoaffektiven Patientengruppe

Folgende klinische Parameter (Tabelle 23) charakterisieren die Gruppe der bipolar schizoaffektiven Patienten zum Untersuchungszeitpunkt:

Tabelle 23: Klinische Parameter der bipolar schizoaffektiven Patientengruppe

Variable	M	Md	SD
Schizo-Affektivitäts-Score	1.05	1.00	0.46
Anzahl rein affektiver Episoden	3.36	3.00	2.94
relativer Anteil rein affektiver Episoden an Gesamtzahl	0.38	0.44	0.25
Anzahl schizoaffektiver Episoden (nach ICD-10) ¹	1.60	1.00	1.35
relativer Anteil schizoaffektiver Episoden an Gesamtzahl (nach ICD-10)	0.27	0.20	0.26
Anzahl rein schizophrener Episoden ¹	2.24	1.00	3.50
relativer Anteil rein schizophrener Episoden an Gesamtzahl	0.23	0.13	0.27
Anzahl Episoden mit depressiver Symptomatik	2.56	2.00	2.71
relativer Anteil Episoden mit depressiver Symptomatik an Gesamtzahl	0.27	0.25	0.22
Anzahl Episoden mit manischer Symptomatik ¹	3.00	2.00	2.97
relativer Anteil Episoden mit manischer Symptomatik an Gesamtzahl	0.42	0.33	0.29
Hamilton Depressionsskala (HAMD)	7.84	6.00	6.02
Young Mania Rating Scale (YMRS)	6.12	6.00	4.59

¹die Verteilung der Variablen weicht signifikant von der Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest) ab.

Darüber hinaus wurde dokumentiert, dass neun der 25 Patienten mindestens eine Hospitalisierung aufgrund einer Krankheitsepisode mit gemischtem Affekt aufwiesen.

4.3.2 Parameter beider Patientengruppen

Tabelle 24 gibt eine Übersicht über die Variablen, die für beide Patientengruppen vorliegen. Angegeben sind die Stichprobenparameter (Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen bzw. Häufigkeiten und Prozentangaben) sowie das Signifikanzniveau der Gruppenvergleiche.

Tabelle 24: klinische Parameter beider Stichproben

Variable	BPSAP	S	p
Alter bei Erstbehandlung in Jahren ¹	26.28, 25.00 (7.05)	25.96, 23.00 (8.96)	0.889
Anzahl an Hospitalisierungen ²	8.60, 7.00 (5.96)	3.56, 3.00 (4.83)	0.000
Krankheitsdauer in Jahren ²	18.60, 21.00 (12.95)	5.68, 3.00 (7.49)	0.000
Hospitalisierungsfrequenz ¹	0.58, 0.50 (0.38)	0.77, 0.85 (0.43)	0.132
PANSS Positive Symptomatik ¹	11.88, 10.00 (5.01)	11.88, 12.00 (3.33)	1.000
PANSS Negative Symptomatik ¹	15.80, 16.00 (5.69)	19.44, 20.00 (8.01)	0.071
PANSS Allgemeine Symptomatik ¹	31.08, 29.00 (9.90)	28.44, 28.00 (6.49)	0.271
Medikation			
Atypisches Neuroleptikum ³	24 (96 %)	25 (100 %)	-
Typisches Neuroleptikum ³	1 (4 %)	3 (12 %)	0.609
Chlorpromazinäquivalente ¹	484.33, 275.00 (420.46)	463.15, 313.75 (397.99)	0.862
SSRI ³	8 (32 %)	2 (8 %)	0.037
Trizyklische Antidepressiva ³	1 (4 %)	0	-
MAO-Hemmer ³	1 (4 %)	0	-
Valproinsäure ³	12 (48 %)	0	-
Carbamazepin ³	1 (4 %)	0	-
Lamotrigin ³	4 (16 %)	0	-
Lithium ³	3 (12 %)	0	-

^{1, 2} angegeben sind Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen (in Klammern)

¹ t-Test; ² hier U-Test; ³ angegeben sind Häufigkeit und Prozent; – hier Chi-Quadrat-Test; - nicht zu berechnen

Patienten der bipolar schizoaffektiven Gruppe wurden im Median signifikant häufiger stationär behandelt als schizophrene Patienten und weisen eine signifikant höhere Krankheitsdauer auf. Beide Parameter korrelieren nicht signifikant mit den neuropsychologischen Zielvariablen. Die Patientengruppen unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich des Erstbehandlungsalters, der jährlichen Hospitalisierungsfrequenz und durch die mittels der PANSS erfassten Symptomatik. Schizophrene Patienten zeigen lediglich einen Trend zur höher ausgeprägten Negativsymptoma-

tik zum Untersuchungszeitpunkt. 48 Prozent der untersuchten bipolar schizoaffektiven Patienten erhielten eine Medikation mit Valproat zum Testzeitpunkt und fast alle Patienten nahmen ein atypisches Neuroleptikum ein. Während eine Kombination verschiedener Substanzklassen bei 23 von 25 bipolar schizoaffektiven Patienten vorlag, wurden lediglich zwei Patienten der schizophrenen Gruppe mit einem Neuroleptikum in Kombination mit einem SSRI behandelt. Die Chlorpromazinäquivalente konnten bei $n = 24$ bipolar schizoaffektiven und $n = 22$ schizophrenen Patienten berechnet werden und differieren nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Vier Patienten erhielten die Substanz Aripiprazol, für die in der Literatur keine entsprechenden Werte vorliegen. Für beide Patientengruppen werden die Einflüsse vorliegender klinischer Parameter auf die exekutiven Komponenten geprüft.

4.3.3 Einfluss der klinischen Variablen auf neuropsychologische Domänen

Aufmerksamkeit und Reaktionshemmung

Sowohl in der Gruppe der bipolar schizoaffektiven Patienten als auch der schizophrenen Patienten findet sich unter den klinischen Variablen kein signifikanter Prädiktor (logistische Regression).

Fähigkeit zum Aufgabenmanagement

Die univariate lineare Regression ergibt, dass der relative Anteil schizoaffektiver Episoden an der Gesamtzahl der Hospitalisierungen die Fähigkeit zum Aufgabenmanagement bei bipolar schizoaffektiven Patienten negativ prädiziert ($B = -1.122$, $Beta = -0.406$, $R^2 = 0.128$, $p = 0.044$). Bei den schizophrenen Patienten prädiziert kein klinischer Parameter die Zielvariable in der linearen Regression signifikant.

Planungsfähigkeit

Die Valproat-Einnahme ist signifikanter Prädiktor einer schlechteren Planungsleistung (univariate lineare Regression: $B = -1.066$, $Beta = -0.525$, $R^2 = 0.244$, $p = 0.007$) in der bipolar schizoaffektiven Gruppe. Bei den schizophrenen Patienten prädiziert kein klinischer Parameter die Zielvariable in der linearen Regression signifikant.

Fähigkeit zur Handlungsüberwachung

Bei bipolar schizoaffektiven Patienten wird die schlechtere Überwachungsleistung durch die Einnahme von Valproat prädiziert ($B = -2.041$, $Wald = 4.462$, $Exp(B) = 0.130$, $N. R^2 = 0.26$,

p = 0.035). In der Gruppe der schizophrenen Patienten findet sich in der logistischen Regression unter den geprüften Variablen kein signifikanter Prädiktor des Überwachens.

Arbeitsgedächtnisleistung

Univariat prädizieren sowohl die aktuelle manische Symptomatik (YMRS) und die Höhe der Chlorpromazinäquivalente die bessere Arbeitsgedächtnisleistung bei bipolar schizoaffektiven Patienten (siehe Tabelle 25). Zusätzlich besteht - allerdings nur auf Trendniveau - univariat die Vorhersage der besseren Arbeitsgedächtnisleistung durch den höheren Anteil manischer Episoden an der Gesamtzahl der Hospitalisierungen. Im multivariaten Modell bleibt allerdings nur die aktuelle manische Symptomatik als signifikanter Prädiktor bestehen (Varianzaufklärung 22 %).

Tabelle 25: Signifikante Prädiktoren der Arbeitsgedächtnisleistung in der bipolar schizoaffektiven Gruppe, univariate lineare Regressionen:

Variable	B	Beta	R ²	p
YMRS	0.075	0.472	0.189	0.017
Chlorpromazinäquivalente	0.001	0.424	0.142	0.039
Anteil manischer Episoden	0.931	0.374	0.103	0.065

Sowohl die allgemeine als auch die Negativsymptomatik stellen univariat signifikante Prädiktoren der schlechteren Arbeitsgedächtnisleistung schizophrener Patienten dar (Tabelle 26). Multivariat verschwindet die bedeutsame Vorhersagekraft der allgemeinen Symptomatik, die Negativsymptomatik bleibt Prädiktor mit einer Varianzaufklärung von 21 % (schrittweise lineare Regression).

Tabelle 26: Signifikante Prädiktoren der Arbeitsgedächtnisleistung in der schizophrenen Gruppe, univariate lineare Regressionen

Variable	B	Beta	R ²	p
PANSS: Negativsymptomatik	-0.055	-0.496	0.214	0.012
PANSS: Allgemeinsymptomatik	-0.060	-0.432	0.151	0.031

Kognitive Flexibilität

In der Gruppe der bipolar schizoaffektiven Patienten findet sich unter den geprüften Variablen die Einnahme von Valproat als signifikanter negativer Prädiktor der kognitiven Flexibilität (lineare Regression, siehe Tabelle 27, nächste Seite). Auch das Vorliegen gemischter Krankheitsepisoden im Krankheitsverlauf prädiziert schlechtere Flexibilitätsleistungen.

Tabelle 27: Signifikante Prädiktoren der kognitiven Flexibilität in der bipolar schizoaffektiven Gruppe, univariate lineare Regressionen:

Variable	B	Beta	R ²	p
Valproat	-5.365	-0.461	0.178	0.021
mindestens eine gemischte Episode	-5.271	-0.435	0.154	0.030

Multivariat bleiben beide Variablen signifikant und erklären 37 % der Varianz (Tabelle 28).

Tabelle 28: Multivariat: schrittweise lineare Regression o. g. Variablen:

Variable	B	Beta	p
Valproat	-5.652	-0.485	0.007
mindestens eine gemischte Episode	-5.585	-0.461	0.009

R²=0.37

In der Gruppe der schizophrenen Patienten sind Erstbehandlungsalter sowie Negativsymptomatik signifikante Prädiktoren der Zielvariable (Tabelle 29).

Tabelle 29: Signifikante Prädiktoren der kognitiven Flexibilität in der schizophrenen Gruppe, univariate lineare Regressionen:

Variable	B	Beta	R ²	p
PANSS Negativsymptomatik	-0.414	-0.549	0.271	0.004
Erstbehandlungsalter	-0.343	-0.509	0.227	0.009

Im multivariaten Modell bleiben Negativsymptomatik und Erstbehandlungsalter als signifikante Prädiktoren mit 45 % Varianzaufklärung bestehen (Tabelle 30).

Tabelle 30: Multivariat: schrittweise lineare Regression o. g. Variablen:

Variable	B	Beta	p
PANSS Negativsymptomatik	-0.368	-0.486	0.005
Erstbehandlungsalter	-0.298	-0.442	0.009

R²=0.447

Übersicht über die Einflüsse klinischer Variablen auf exekutive Kontrollfunktionen

Tabelle 31 (nächste Seite) stellt eine Übersicht über die Ergebnisse der univariaten Regressionen in beiden Gruppen dar. Gingen mehrere Variablen in die multivariate schrittweise Regression ein, so sind die Variablen in der Tabelle fett gekennzeichnet, die im multivariaten Modell eine signifikante Vorhersage zeigen.

Tabelle 31: Übersicht über die Ergebnisse der Regressionsanalysen

Gruppe	Aufmerksamkeit/ Hemmung	Aufgaben- management	Planen	Überwachen	Arbeitsgedächtnis	Flexibilität
BPSAP	∅	↓ Anteil SAP	↓ Valproat	↓ Valproat	↑ YMRS ↑ Chlorpromazin	↓ Valproat ↓ mix
S	∅	∅	∅	∅	↓ PANSS (-) ↓ PANSS (a)	↓ PANSS (-) ↓ Erstbeh.

∅ kein Einfluss; ↓ negative Prädiktion; ↑ positive Prädiktion; Anteil SAP: Anteil schizoaffektiver Episoden (ICD-10) an der Gesamtzahl der Hospitalisierungen; Chlorpromazin: Chlorpromazinäquivalente, Erstbeh.: Erstbehandlungsalter; mix: mindestens eine gemischte Episode; PANSS (-): Negativsymptomatik; PANSS (a): allgemeine Symptomatik; YMRS: aktuelle manische Symptomatik

5 Diskussion

Mit der vorliegenden Untersuchung sind mehrere Ziele verfolgt und Hypothesen untersucht worden. Zum einen sollten Erkenntnisse bezüglich der Leistung bipolar schizoaffektiver Patienten in neuropsychologischen Tests der Exekutivfunktionen gewonnen werden. Zum anderen ist vor dem Hintergrund der bestehenden Diskussion, ob die bipolar schizoaffektive Erkrankung der Schizophrenie zugehörig ist oder eine eigene Entität darstellt, die Abgrenzbarkeit von sowohl einer schizophrenen als auch einer gesunden Gruppe von Probanden untersucht worden. Exekutive Kontrollfunktionen wurden aufgrund ihrer praktischen Relevanz für Alltag und Compliance sowie Arbeitsfähigkeit als Zielparameter ausgewählt und nach dem Modell von Smith und Jonides (1999) aufgeteilt. Weiterhin ist der Einfluss klinischer Variablen auf die neuropsychologische Testleistung in beiden Patientengruppen erhoben worden.

Unseres Wissens ist dies die erste Untersuchung dieser Art. Bisher sind uns keine Studien bekannt, die die exekutive Leistungsfähigkeit und Abgrenzbarkeit von der Schizophrenie in einer Gruppe prüfen, die ausschließlich aus bipolar schizoaffektiven Probanden besteht.

5.1 Befundlage zu den Hypothesen I - VI

Die erste Hypothese, *Zwischen bipolar schizoaffektiven, schizophrenen Patienten sowie gesunden Kontrollpersonen bestehen Unterschiede hinsichtlich der Leistungen in der exekutiven Komponente Aufmerksamkeit und Hemmung*, konnte bestätigt werden. Schizophrene Patienten zeigen eine größere Anfälligkeit gegenüber Interferenzen als Gesunde und auch bipolar schizoaffektive Patienten. Dies wird in der signifikant größeren Anzahl an Fehlern im Stroop-Test deutlich. Die erhöhte Interferenzanfälligkeit schizophrener Patienten ist ein replizierter Befund (Everett et al. 1989, Hepp et al. 1996, McGrath et al. 1997, siehe auch Kapitel 1.3.2). Die unbeeinträchtigte Leistung im Stroop-Test der bipolar schizoaffektiven Patientengruppe steht im Gegensatz zu den Befunden von Fleck et al. (2004), die bei schizoaffektiven Probanden eine erhöhte Interferenzanfälligkeit nachwiesen. Diese Inkonsistenz könnte darin begründet sein, dass sich die Gruppenzusammensetzung der erwähnten und der vorliegenden Studie deutlich unterscheidet. In der Untersuchung von Fleck et al. (2004) wurde eine relativ kleine Gruppe aus unipolar und bipolar schizoaffektiven Patienten, in der vorliegenden Studie erstmals eine umfassende Gruppe von ausschließlich bipolar schizoaffektiven Probanden untersucht. Nicht ausschließbar - und bisher nicht systematisch geprüft - ist, dass unipolar schizoaffektive Patienten eine schlechtere Leistung im Stroop-Test als bipolar schizoaffektive zeigen und deshalb das Defizit der Gesamtgruppe entsteht.

Der Stroop-Test und die hier erforderliche Hemmung von automatisierten Antworten führen zur Aktivierung des anterioren cingulären Cortex, v. a. im Brodmann-Areal 32. Eine verminderte Reaktionshemmung weist auf potentielle Funktionsstörungen in diesem Hirnbereich bei der Schizophrenie hin, was durch mehrere Arbeiten, die Neuropsychologie und Bildgebung kombinieren (z. B. Heckers et al. 2004, Yucel et al. 2002), bestätigt wurde. Interessanterweise findet sich die erhöhte Interferenzanfälligkeit und damit der Hinweis auf eine Funktionsstörung im anterioren Cingulum nur in der schizophrenen, nicht aber der bipolar schizoaffektiven Patientengruppe. Beide Gruppen lassen sich sogar anhand dieses Parameters statistisch bedeutsam unterscheiden.

In Bezug auf die exekutive Komponente *Aufgabenmanagement* (Hypothese II) waren die Leistungen beider Patientengruppen nicht voneinander zu differenzieren, aber jeweils signifikant schlechter als die der gesunden Kontrollgruppe. Obwohl die BADS-Testbatterie als geeignet gilt, um exekutive Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten zu identifizieren (Evans et al. 1997), kam sie bisher eher selten bei Untersuchungen an schizophrenen und noch nie bei schizoaffektiven Patienten zur Anwendung. Eine Studie (Krabbendam et al. 1999) berichtet lediglich den Summenwert aller BADS-Untertests, sodass Vergleiche mit den vorliegenden Ergebnissen nicht möglich werden. In zwei Untersuchungen (Evans et al. 1997, Ihara et al. 2000) wurde die Minderleistung schizophrener Patienten gegenüber Gesunden in den Subtests bestätigt, die in dieser Untersuchung in den Domänenwert *Aufgabemanagement* eingehen. Es gilt festzuhalten, dass in der vorliegenden Studie ein Defizit im Aufgabenmanagement in beiden Patientengruppen vorliegt.

Besonders die defizitäre *Arbeitsgedächtnisleistung* (Hypothese V) wurde bei schizophrenen Patienten wiederholt festgestellt (siehe auch Goldman-Rakic 1994, Gooding & Tallent 2001, Gooding & Tallent 2004, Silver et al. 2003) und als kardinales Merkmal kognitiver Dysfunktion der Schizophrenie bezeichnet (Kim et al. 2004). Die Ergebnisse sind insofern übereinstimmend mit der Befundlage bei schizophrenen Patienten. Die Beeinträchtigungen liegen offensichtlich auch bei bipolar schizoaffektiven Patienten vor und erlauben keine Abgrenzung beider Patientenpopulationen. Dieser Befund ist konsistent mit den Ergebnissen von vier Studien, die aus unipolar und bipolar schizoaffektiven Patienten zusammengesetzte Gruppen untersuchten (Brenner et al. 2002, Gooding & Tallent 2002, Gooding & Tallent 2004, Kopelowicz et al. 2005). Aktivierungsstudien zum Arbeitsgedächtnis zeigen konsistent eine Involvierung der dorsolateralen präfrontalen Anteile des Cortex (besonders BA 9 und 46) bei Aufgaben, die speziell eine Manipulierung der Gedächtnisinhalte erfordern. Aufgaben zum Aufgabenmanagement aktivieren gleiche Areale sowie die frontopolare (BA 10) Region. Somit ergeben sich Hinweise auf eine Störung im

Bereich dieser Hirnareale, die bei beiden untersuchten psychiatrischen Krankheitsbildern vorhanden zu sein scheint. Generell ist zur Lokalisierung möglicher Störungen folgendes einschränkend anzufügen. Exekutivfunktionen wie Planen, Überwachen, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität und Aufgabenmanagement gelten als sensitiv für Schädigungen des dorsolateralen präfrontalen Cortex. Jedoch können rein neuropsychologische Studien nur Hinweise auf die den Defiziten zugrunde liegende Funktionsstörung bestimmter Hirnregionen geben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es auch durch Störungen tiefer Hirnstrukturen (Striatum, Thalamus) zu einer ähnlichen Beeinträchtigung kommen kann (Godefroy 2003).

Hinsichtlich der Fähigkeit zur *Handlungsplanung* (Hypothese III) konnten keine Gruppenunterschiede gezeigt werden, alle Probandengruppen weisen eine vergleichbare Leistung auf. Dies steht im Gegensatz zu verschiedenen Untersuchungen (Badcock et al. 2005, Hutton et al. 2004, Hutton et al. 1998, Touloupoulou et al. 2003), die ein Planungsdefizit bei schizophrenen Patienten zeigten. In allen diesen Studien wurde die Planungskompetenz mittels des „Turm von London“-Tests bzw. einer leicht abgewandelten Form erhoben, was die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie erschwert. Die drei Untertests der BADS (Handlungsaufgabe, Schlüsselsuche, Zoobesuch) wurden konstruiert, um eine verhaltensnahe Erfassung des „Dysexekutiven Syndroms“ und die Vorhersage von Alltagsschwierigkeiten zu ermöglichen. Demgegenüber besteht beim „Turm von London“ keine alltagsrelevante, aber eine komplexe Planungsaufgabe. Cools et al. (2000) wendeten zwei der BADS-Subtests an (Zoobesuch und Handlungsaufgabe), die auch in der vorliegenden Studie zur Feststellung der Planungsleistung durchgeführt wurden. Die Autoren fanden konsistent mit den hier berichteten Ergebnissen keine signifikante Minderleistung schizophrener Patienten im Vergleich zu Gesunden. In der Studie von Ihara et al. (2000) waren schizophrene Patienten nur in einem, in der Arbeit von Evans et al. (1997) in zwei der drei Untertests (Zoobesuch, Handlungsaufgabe, Schlüsselsuche) schlechter als Gesunde. Es kann vermutet werden, dass die drei Untertests der BADS nicht anspruchsvoll genug sind, um eventuelle Planungsdefizite abbilden zu können. Zu bedenken wäre auch, dass Aufgaben wie „Turm von London“ und die Planungsaufgaben der BADS doch differente Fähigkeiten erfordern - so hat beispielsweise das erstgenannte Verfahren eine speed-Komponente, die bei entsprechenden Untertests der BADS fehlt. Möglicherweise handelt es sich aber bei der auch im Alltag zu beobachtenden Beeinträchtigung schizophrener Patienten nicht um ein reines Planungsdefizit. Vorstellbar ist, dass Handlungen zwar adäquat geplant werden können, es aber nicht zu einer Initiierung entsprechender Handlungsabfolgen kommt (Prosiegel 2002) oder die Zielerreichung

durch hohe Ablenkbarkeit oder defizitäre Handlungsüberwachung bzw. eingeschränktes Aufgabenmanagement verhindert wird.

Bezüglich der Fähigkeit zum *Überwachen* und der grundlegenden Funktion der *kognitiven Flexibilität* (Hypothesen IV und VI) sind nur die Patienten der schizophrenen Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe beeinträchtigt. Bipolar schizoaffektive Patienten unterscheiden sich von den beiden anderen Gruppen nicht und nehmen eine Zwischenstellung ein. Auch in den Arbeiten von Evans et al. (1997) und Ihara et al. (2000) zeigten schizophrene Probanden gegenüber Gesunden im entsprechenden Untertest der BADS schlechtere Leistungen, Vergleichsbefunde für (bipolar) schizoaffektive Patienten liegen nicht vor. Die eingeschränkte Wortflüssigkeitsleistung Schizophrener ist ein repliziertes Ergebnis (z. B. Cools et al. 2000, Frangou et al. 2006, Kelly et al. 2000, Kremen et al. 2003, Zalla et al. 2004). Entsprechende Befunde bei bipolar schizoaffektiven Patienten fehlen bisher. In der Untersuchung von Frangou et al. (2006) zeigten bipolar affektive Patienten keine bedeutsamen Defizite der Wortflüssigkeit, schizophrene Patienten wiesen jedoch signifikant schlechtere Leistungen als Bipolare und Gesunde auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass anhand dieses kognitiven Parameters zwischen beiden Patientengruppen unterschieden werden kann. In der vorliegenden Studie liegt auch bei bipolar schizoaffektiven Patienten kein bedeutsames Wortflüssigkeitsdefizit gegenüber der Kontrollgruppe im Gegensatz zur schizophrenen Population vor, was auf Ähnlichkeiten zwischen bipolar affektiven und bipolar schizoaffektiven Patienten hinweisen könnte.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse die bisherige Befundlage der beeinträchtigten exekutiven Kontrollfunktionen bei schizophrenen Patienten. Bipolar schizoaffektive Probanden ähneln diesbezüglich der schizophrenen Gruppe in einigen Punkten - und sind doch „anders“. Wie bereits ausführlich dargestellt wurde, fehlt in der bisher existierenden Literatur die Betrachtung einer Gruppe, die ausschließlich aus bipolar schizoaffektiven Patienten besteht. Studien, die die schizoaffektive Störung als „Mischgruppe“ aus unipolaren und bipolaren Patienten bzw. ohne Spezifizierung des Subtyps untersuchten, konnten meist nicht zwischen schizophrenen und schizoaffektiven Patienten trennen (Beatty et al. 1993, Brenner et al. 2002, Gooding & Tallent 2002, Gooding & Tallent 2004, Kopelowicz et al. 2005). Insofern belegt diese Untersuchung die Bedeutung der selektiven Betrachtung bipolar schizoaffektiver Patienten und darüber hinaus die theoretisch fundierte Differenzierung exekutiver Komponenten. Wie wichtig der Einschluss einer gesunden Kontrollgruppe ist, haben die vorliegenden Ergebnisse bewiesen. So lassen sich beide Patientengruppen in zwar nur in einem von sechs Parametern signifikant voneinander trennen, aber es

ergibt sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein deutlich unterschiedliches Beeinträchtigungsmuster. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die bipolar schizoaffektive Störung keine Variante der Schizophrenie darstellt, sondern - auf neuropsychologischem Gebiet - von ihr zu trennen und eine eigenständige nosologische Entität möglich ist.

5.2 Praktische Implikationen

Praktisch steht die eingeschränkte Aufmerksamkeit und Hemmung schizophrener Patienten mit erhöhter Ablenkbarkeit und verminderter Unterdrückung automatisierter Reaktionsmuster in Verbindung. Dies kann die Durchführung verschiedenster Aufgaben beeinträchtigen, die die Anwendung neuer, komplexer und problemorientierter Reaktionsweisen erfordern. Beide Patientengruppen zeigen Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß. Dies kann Nachteile in verschiedenen Bereichen des persönlichen Lebens zur Folge haben, weil z. B. alltagsrelevante Aktivitäten nicht ausreichend organisiert und überwacht, komplexe Informationen nur unzureichend verarbeitet und damit viele Situationen nicht vollständig oder zutreffend erfasst werden können. Kognitive Beeinträchtigungen können mit beeinträchtigter Compliance verbunden sein (Zihl & Münzel 2004), eine erfolgreiche Rehabilitation und Gestaltung des alltäglichen Lebens hängt nicht zuletzt von einer möglichst intakten Funktionalität kognitiver Prozesse ab (Krieger et al. 2004, Rathgeber & Gauggel 2006).

Um Überforderungen und damit Misserfolgserlebnisse und Stress von vornherein zu vermeiden, ist zunächst der neuropsychologische Befund auch im klinischen Alltag wichtig, um primär ressourcenorientierte Behandlungsbausteine anwenden zu können und beispielsweise mehr Zeit für die Tages-, Wochen(end)- oder Therapieplanung aufzuwenden (Rathgeber & Gauggel 2006). Bedeutsam könnte auch die konkrete Einplanung von Belohnungen nach erfolgreich initiierten Schritten zu der Erreichung verschiedener Ziele sein. Durch ein systematisches neuropsychologisches Training könnten sich kognitive Leistungen steigern lassen und damit eine Verbesserung der Selbstkontrolle, der sozialen Kompetenz und des Selbstwertgefühls erreicht werden (Zihl & Münzel 2004). Prinzipiell könnten bei beiden in der vorliegenden Studie untersuchten Störungsbildern Maßnahmen zur kognitiven Rehabilitation nützlich und wichtig sein. Bislang ist ungeprüft, ob Patienten mit bipolarer Störung (affektiv oder schizoaffektiv) von gezielter neuropsychologischer Behandlung profitieren (Rathgeber & Gauggel 2006). Bei schizophrenen Probanden liegen erste positive Daten vor. So konnten einige Autoren (siehe auch Medalia et al. 2000, Penades et al. 2002, Ueland & Rund 2005) die Effektivität neuropsychologischer Trainingsprogramme zu Wortflüssigkeit, Planen, Aufgabenmanagement und Problemlösen nachweisen. Penades et al.

(2002) zeigten sogar, dass sich nach neuropsychologischem Training schizophrener Patienten der Blutfluss im präfrontalen Cortex erhöhte, sich die neuropsychologischen Leistungen besonders in exekutiven Tests verbesserten und die Negativsymptomatik abnahm. Fraglich bleibt allerdings, ob es zu einer wünschenswerten Generalisierung der Verbesserungen auf andere Aufgaben kommt, die vorher nicht eingeübt wurden.

5.3 Ableitung nachfolgender Fragestellungen

Es lassen sich aus dieser Studie Fragestellungen für drei Untersuchungsfelder ableiten. Bevor die nosologische Stellung der bipolar schizoaffektiven Störung aus neuropsychologischer Sicht deutlich gemacht werden kann, muss nunmehr auch die Abgrenzung der Erkrankung gegenüber dem anderen, affektiven Pol des hypothetischen Kontinuums überprüft werden. Lässt sich das Störungsbild auch von der „rein affektiven“ bipolaren Erkrankung neuropsychologisch trennen? Weist die bipolar schizoaffektive Störung mehr Ähnlichkeiten zur bipolar affektiven auf als zur Schizophrenie oder kann eine nosologische Eigenständigkeit postuliert werden?

Zweitens sollten die neuropsychologischen Befunde im Verlauf erneut erhoben werden. Ein Beispiel für die Notwendigkeit der longitudinalen Betrachtung wird in der Ergebnislage zur Daueraufmerksamkeit deutlich. Manisch und depressiv bipolare Patienten zeigen *während der Episode* hierbei mit Schizophrenen vergleichbar defizitäre Leistungen. Die Leistung schizophrener Patienten bleibt *nach der akuten Krankheitsepisode* und Verbesserung der klinischen Symptomatik gleich (Addington & Addington 1997, Hill et al. 2004, Nuechterlein et al. 1992), während sie sich bei bipolar remittierten Patienten verbessert und zwischen der Leistung Gesunder und Schizophrener liegt (Clark im Druck, Liu et al. 2002). Das Daueraufmerksamkeitsdefizit bei der bipolar affektiven Störung ist daher als „state-modulated trait“ zu bezeichnen (Clark et al. 2005), während es bei der Schizophrenie als stabiler „trait-Marker“ vorzuliegen scheint. Notwendig ist also die Untersuchung der neuropsychologischen Funktionen im Verlauf, d. h. ob das bipolar schizoaffektive Leistungsmuster im episodensfreien Intervall eher dem der bipolar affektiven (und eine Verbesserung eintritt) oder dem der schizophrenen Patienten ähnelt (stabil bleibt). Interessant wäre dies insbesondere im Hinblick auf die Variablen, die sowohl bei bipolar schizoaffektiven als auch schizophrenen Probanden in der vorliegenden Untersuchung ein äquivalentes Defizit schlussfolgern ließen (Arbeitsgedächtnis und Aufgabenmanagement). Es liegen bisher keine Langzeituntersuchungen mit mehreren Messzeitpunkten bei der bipolar schizoaffektiven Störung vor (Rathgeber & Gauggel 2006).

Daran anschließend ergibt sich ein drittes mögliches Untersuchungsfeld. Wenn in der longitudinalen Untersuchung deutlich würde, dass bestimmte kognitive Einschränkungen bipolar schizoaffectiver Patienten persistieren, wäre zu überprüfen, ob sich diese Beeinträchtigungen durch kognitive Trainingsmaßnahmen verbessern ließen. Zeigt sich ein mit objektiven neuropsychologischen Tests messbarer Trainingseffekt und kann die Intervention auch den Krankheitsverlauf und das Funktionsniveau der Betroffenen positiv beeinflussen?

5.4 Klinische Variablen und exekutive Kontrollfunktionen

Rückblickend zur Hypothese VII (*Verschiedene Variablen des Krankheitsverlaufes beeinflussen die kognitiven Leistungen in den beiden Patientengruppen*) sind regressionsanalytisch mehrere Assoziationen belegt worden, wobei für einige exekutive Funktionen keine signifikanten Prädiktoren eruiert werden konnten. Die Komponente *Aufmerksamkeit und Hemmung*, die zwischen beiden klinischen Gruppen trennt, scheint weder in der schizophrenen noch der bipolar schizoaffectiven Population durch klinische Parameter beeinflusst zu werden. Die Interferenzanfälligkeit ist somit weitgehend unabhängig von Faktoren der „longitudinalen Schwere der Erkrankung“ (Fossati et al. 2004) und dem aktuellen Symptomstatus in beiden Gruppen. *Aufgabenmanagement, Planen* und *Überwachen* werden in der schizophrenen Patientengruppe nicht durch klinische Variablen vorhergesagt. Alle signifikanten Ergebnisse werden folgend aufgeführt.

***Bipolar schizoaffectiv* Patienten**

Die Fähigkeit zum *Aufgabenmanagement* wird durch den relativen Anteil schizoaffectiver Episoden an der Gesamtzahl der Hospitalisierungen negativ prädiziert. Das bedeutet, dass Patienten mit höherem Anteil schizoaffectiver Episoden eine schlechtere Leistung in den entsprechenden Untertests zeigen. Dieser Prädiktor erklärt ca. 13 % der Varianz des Kriteriums und ist daher nicht als alleinige Grundlage der Defizite zu sehen. Dennoch ist interessant, dass gerade dieser Anteil - nicht etwa der Anteil schizophrener Episoden oder die Gesamtzahl an Hospitalisierungen - als einziger Prädiktor mit der Komponente *Aufgabenmanagement* assoziiert ist. Dieser Befund unterstreicht die Bedeutung schizoaffectiver Krankheitsepisoden und zeigt, dass ihr Auftreten nicht nur einen schlechteren Krankheitsverlauf prädiziert, sondern auch - zumindest hinsichtlich bestimmter Funktionen - einen Einfluss auf kognitive Leistungen hat.

Die schlechtere Leistung in der Funktion *kognitive Flexibilität* wird sowohl durch die Einnahme von Valproat als auch durch das Vorhandensein gemischter Episoden im Krankheitsverlauf mit

einer Varianzaufklärung von 37 % vorhergesagt. Beide klinischen Variablen beeinflussen also die grundlegende und einfache exekutive Komponente bedeutsam, erklären sie aber nicht vollständig. Der negative Einfluss des Vorhandenseins gemischter Episoden im Krankheitsverlauf bestätigt für den Bereich der Kognition, dass Patienten mit gemischten Episoden einen schlechteren Verlauf zeigen (Marneros et al. 2004). Eine Arbeit weist auf einen ähnlichen Zusammenhang hin (Martinez-Aran et al. 2005). In der untersuchten bipolaren Patientengruppe zeigte sich eine Assoziation zwischen kognitiver Beeinträchtigung und der Anzahl gemischter Krankheitsepisoden, die mit dem Ergebnis der vorliegenden Untersuchung gut vereinbar ist.

Die Einnahme von Valproat ist mit einer schlechteren Fähigkeit zur *Handlungsplanung*, *Überwachungsleistung* sowie - wie bereits erwähnt - einer schlechteren *kognitiven Flexibilität* assoziiert. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die Medikation mit Valproat kognitive Funktionen beeinflusst. Dieser Einfluss ist aber - konsistent mit mehreren Studien an Epilepsiepatienten oder Gesunden (Gallassi et al. 1990, MacQueen & Young 2003, Trimble 1987, Trimble & Thompson 1984) - eher gering, da die Patienten im Mittel in entsprechenden exekutiven Funktionen keine signifikant schlechteren Leistungen zeigten. Es kann also festgestellt werden, dass die 12 Patienten, die mit Valproat zum Testzeitpunkt mediziert waren, offenbar stärker im Planen und in der kognitiven Flexibilität beeinträchtigt sind als die anderen bipolar schizoaffektiven Patienten. Im Gruppenmittel sind aber die Leistungen mit der Kontrollgruppe vergleichbar und daher nicht als defizitär anzusehen. Insgesamt klärt das Valproat nur einen geringen Anteil der Leistungsvarianz in entsprechenden exekutiven Komponenten auf. Darüber hinaus erhielten die mit Valproat medizierten bipolar schizoaffektiven Patienten dieser Studie außerdem ein atypisches Neuroleptikum. Der Rolle der verschiedenen Medikamentenkombinationen kann hier nicht Rechnung getragen werden (siehe auch Kapitel 5.5).

Unerwartet ist das Ergebnis der Regressionsanalyse zum *Arbeitsgedächtnis*. Die zum Testzeitpunkt bestehende manische Restsymptomatik (Varianzaufklärung 19 %) prädiziert die Leistung in einer unerwarteten Richtung - je höher die Symptomatik, desto besser die Leistung. In die gleiche Richtung weist der Trend der Vorhersage des Anteils manischer Episoden an der Gesamtzahl der Hospitalisierungen (Varianzaufklärung 10 %). Intuitiv hätte man einen entgegengesetzten Einfluss erwartet, zeigen doch auch andere klinisch-neuropsychologische Studien eine negative Assoziation zwischen der Anzahl manischer Episoden oder der manischen Symptomatik und Exekutivfunktionen (Frangou et al. 2005, van Gorp et al. 1998, Zubieta et al. 2001). Demgegenüber belegte die Untersuchung von Thompson et al. (2005) - wie die vorliegende Arbeit - eine positive

Assoziation der Anzahl manischer Episoden und der Arbeitsgedächtnisleistung bei euthymen bipolar affektiven Probanden. Sollten so ungewöhnliche Zusammenhänge tatsächlich bei bipolar affektiven und schizoaffectiven Patienten bestehen, spricht dies für die Ähnlichkeit beider Störungsbilder, verlangt jedoch zunächst Replikation. Auch die Höhe der Chlorpromazinäquivalente prädiziert die Arbeitsgedächtnisleistung positiv. Ein ähnliches Ergebnis fanden Ehlig et al. (2005), in deren Studie an Patienten mit akuten psychotischen Störungen die Höhe der Chlorpromazinäquivalente signifikant positiv mit Tests der präfrontalen Funktionsfähigkeit korrelierte. Die Autoren interpretierten diesen Befund als Unterstützung für die Ansicht, dass atypische Neuroleptika die kognitive Leistung positiv beeinflussen. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigen, dass nicht von einem negativen Effekt der neuroleptischen Medikation auf exekutive Funktionen ausgegangen werden kann (Barrett et al. 2004, Kaiser et al. 2005) und unterstützen die Annahme, dass Neuroleptika exekutive Funktionen sogar verbessern können (siehe auch Keefe et al. 1999, Reinares et al. 2000). Allerdings bleibt nur die Ausprägung der manischen Restsymptomatik zum Testzeitpunkt im multivariaten Modell als signifikanter Prädiktor bestehen und ist damit der wichtigste Faktor hinsichtlich der Beeinflussung der Arbeitsgedächtnisleistung.

Schizophrene Patienten

Die *Arbeitsgedächtnisleistung* schizophrener Patienten wird regressionsanalytisch univariat zunächst durch die allgemeine Symptomatik (Varianzaufklärung 15 %) und die Negativsymptomatik (Varianzaufklärung 21 %) prädiziert. Multivariat verliert die Allgemeinsymptomatik die Signifikanz. Das bedeutet, dass die höher ausgeprägte Negativsymptomatik zum Testzeitpunkt eine schlechtere Leistung in Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis vorhersagt.

Die *kognitive Flexibilität* wird ebenfalls und in gleicher Richtung durch die Negativsymptomatik (Varianzaufklärung 27 %) prädiziert, aber auch das Erstbehandlungsalter (Varianzaufklärung 23 %) schizophrener Patienten scheint diese exekutive Komponente zu beeinflussen. Beide Parameter bleiben im multivariaten Regressionsmodell signifikante Prädiktoren und erklären gemeinsam 45 % der Varianz. Die Richtung der Prädiktion des Erstbehandlungsalters widerspricht Ergebnissen anderer Untersuchungen, die schlechtere Testleistungen mit früherem Ersterkrankungsalter assoziiert fanden (Bellino et al. 2004, Martinez-Aran et al. 2004). In der vorliegenden Untersuchung findet sich ein bedeutsamer korrelativer Zusammenhang ($p = 0.000$) zwischen dem Alter zum Testzeitpunkt und dem Alter bei Erstbehandlung. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass die unerwartete Vorhersage der schlechteren Leistung bei höherem Erstbehandlungsalter eher ein allgemeiner Alterseffekt ist, da das Lebensalter zum Testzeitpunkt neuropsy-

chologische Leistungen beeinflussen kann und dieser Zusammenhang für die schizophrene Patientengruppe in dieser Arbeit nachgewiesen wurde.

Der Einfluss negativer Symptome auf neuropsychologische Testleistungen - und besonders exekutive Kontrollfunktionen - bei schizophrenen Patienten ist in der Literatur häufig berichtet worden (z. B. Bryson et al. 2001, Hawkins et al. 1997, Heydebrand et al. 2004, Martinez-Aran et al. 2002). Heydebrand und Mitarbeiter (2004) zeigten, dass die Negativsymptomatik nur 10 - 15 % der Varianz der kognitiven Leistungen erklärte und daher nicht als alleinige Grundlage der Defizite gelten kann. In unseren Modellen liegt die Varianzaufklärung deutlich höher und belegt die Bedeutsamkeit der Prävention von Chronifizierung und persistierenden Alterationen für die wichtigen Komponenten *Arbeitsgedächtnis* und *kognitive Flexibilität*.

5.5 Stärken und Limitationen der Untersuchung

Gauggel und Rathgeber (2002) geben in ihrer Literaturübersicht eine Aufstellung über die sechs bedeutsamsten *allgemeinen* Probleme neuropsychologischer Studien an psychiatrischen Patienten, zu der im Folgenden im Hinblick auf die hier vorliegende Untersuchung Stellung genommen wird.

1. *Meist fehlen Angaben zur Symptomatik zum Testzeitpunkt.*

Die Symptomatik zum Testzeitpunkt ist in der vorliegenden Studie dokumentiert und deren Einfluss auf die exekutiven Komponenten regressionsanalytisch geprüft worden.

2. *Häufig werden kleine und heterogene Stichproben untersucht.*

In dieser Studie konnte - im Vergleich zu anderen neuropsychologischen Untersuchungen - eine große Zahl an Patienten getestet werden. Schätzungen der optimalen Stichprobengröße liegen bei gegebenem Alpha (0.05) und Beta (0.20) sowie einem angenommenen mittleren bis starken Effekt zwischen 21 und 27 Probanden (Bortz 1999). Die Gruppengrößen sind also geeignet, um klinisch relevante Unterschiede abbilden zu können.

Die untersuchte Stichprobe bipolar schizoaffektiver Patienten ist im Hinblick auf die aktuell zur Aufnahme und Behandlung führende Episode nicht homogen. Deshalb wurden zunächst Subgruppenvergleiche angestellt, die die Einflüsse der aktuellen affektiven Polarität und des Vorhandenseins psychotischer Symptome in der letzten bzw. aktuellen Episode prüften. Hinsichtlich der affektiven Polarität konnten keine Hinweise auf Unterschiede eruiert werden. Dies stimmt mit

Ergebnissen von Goldberg et al. (1993) überein, die eine bipolare Patientengruppe, in der auch Patienten mit psychotischen Symptomen waren, untersuchten. Auch bezüglich der in der aktuellen Episode aufgetretenen psychotischen Symptomatik fanden sich keine Unterschiede zwischen den Subgruppen der vorliegenden Untersuchung. Zwei Studien (Goldberg et al. 1993, Kieseppa et al. 2005) fanden zwischen psychotisch Bipolaren und rein affektiv Erkrankten hinsichtlich exekutiver Funktionen ebenso keine Unterschiede, während Albus et al. (1996) eindeutig auf den negativen Einfluss psychotischer Symptome bei affektiven Patienten hinwiesen. Allerdings könnte diese Inkonsistenz mit der vorliegenden Untersuchung hierin begründet sein, dass bei Albus et al. (1996) Patienten miteinander verglichen wurden, die *aktuell* psychotische versus *niemals* psychotische Symptome im Krankheitsverlauf zeigten. In der Stichprobe der vorliegenden Studie haben per definitionem alle Patienten im Krankheitsverlauf mindestens einmal schizophrene Symptome erlebt.

3. *Oftmals wird keine oder eine ungeeignete Kontrollgruppe als Vergleichsgruppe eingeschlossen.*

In dieser Studie wurde eine Gruppe aus gesunden Kontrollprobanden rekrutiert, die entsprechend den Einschlusskriterien frei von psychiatrischen Erkrankungen oder familiärer Belastung mit einer affektiven oder schizophrenen Störung sind.

4. *Konfundierende Einflüsse wie Alter oder psychopharmakologische Behandlung werden nicht beachtet.*

Die untersuchten Probanden der drei Gruppen unterscheiden sich bedeutsam bezüglich ihres mittleren Alters und der prämorbidem Intelligenz, nicht aber hinsichtlich der Geschlechtsverteilung. Die Einzelvergleiche und die deskriptive Betrachtung der Daten zeigen, dass die schizophrenen Patienten deutlich jünger sind als die bipolar schizoaffektiven Probanden. Dies mag zum einen daran liegen, dass die Schizophrenie früher beginnt als die schizoaffektive Erkrankung (Marneros et al. 1991) und insgesamt sieben schizophrene Patienten im Rahmen der Erstmanifestation stationär behandelt und neuropsychologisch untersucht wurden.

Das signifikant niedrigere prämorbidem Intelligenzniveau der schizophrenen Patienten ist ein in der Literatur häufig repliziertes Ergebnis (Altshuler et al. 2004, Hobart et al. 1999, Reichenberg et al. 2002, Souza et al. 1995, Touloupoulou et al. 2006) und auch für den Vergleich schizophrener und bipolar psychotischer Patienten nachgewiesen worden (Mojtabai et al. 2000, Seidman et al. 2002). Die schizoaffektiven Patienten in der Arbeit von Reichenberg et al. (2002) waren gegenüber der gesunden Gruppe im Test zur prämorbidem Intelligenz deutlich beeinträchtigt. Dem steht der Befund der vorliegenden Arbeit gegenüber, hier unterschieden sich bipolar schizoaffek-

tive Patienten nicht signifikant von Gesunden. Dennoch liegt der prämorbid IQ nicht nur in der bipolar schizoaffektiven, sondern auch schizophrenen Patientengruppe im Mittel im durchschnittlichen Bereich.

Unterschiede in neuropsychologischen Tests könnten auf einen Alters- oder Intelligenzunterschied zurückzuführen sein. Die Korrelationen zeigten, dass sowohl das Alter als auch die prämorbid Intelligenz zwei der Komponenten, *Arbeitsgedächtnis* und *kognitive Flexibilität*, bedeutsam beeinflussen. Daher erscheint es folgerichtig, die Leistungen der Versuchspersonen in den betreffenden Testverfahren kovarianzanalytisch vom Einfluss der beiden Parameter zu befreien. Die neuropsychologischen Gruppenunterschiede sind also nicht in der Alters- oder Intelligenzdifferenz begründet.

Es besteht keine Parallelisierung der klinischen Gruppen hinsichtlich der krankheitsrelevanten Variablen *Krankheitsdauer* und *Anzahl der Hospitalisierungen*. Der signifikante Unterschied bezüglich der Krankheitsdauer hängt damit zusammen, dass beide Patientengruppen in der vorliegenden Untersuchung ein vergleichbares Erstbehandlungsalter, aber ein signifikant unterschiedliches Alter zum Testzeitpunkt haben. Die Anzahl der Hospitalisierungen ist hiermit ebenso assoziiert. Aus theoretischer Sicht ist es allerdings fraglich, wie effektiv und sinnvoll eine exakte Parallelisierung hinsichtlich dieser numerischen Parameter wäre, lässt sie doch keine Schlussfolgerungen im Sinne „gleich schwerer Erkrankungen“ zu. Die Auswahl der Patienten erfolgte primär nach diagnostischen Gesichtspunkten und spiegelt so die „klinische Realität“ wieder. Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Hospitalisierungen und der Krankheitsdauer mit neuropsychologischen Zielvariablen wurde für die Patientenstichprobe korrelativ geprüft und ergab keine Signifikanzen.

Die pharmakologische Behandlung wurde nach Art und Dosis dokumentiert, es wurden Chlorpromazinäquivalente berechnet und der Einfluss verschiedener Medikamentenklassen auf die Kognition geprüft. Allerdings ist unklar, inwieweit diese Angaben wirklich nützlich sind. Patienten unterscheiden sich interindividuell darin, welche Wirkung welche Dosis eines Medikamentes zur Folge hat. So kann beispielsweise eine tägliche Dosis von 2 mg Haloperidol gänzlich effektiv bei einem Patienten sein, während ein anderer erst bei einer Dosis von 12 oder 20 mg respondiert (Davis & Chen 2004). Ein ähnliches Problem betrifft die potentielle Beeinflussung der neuropsychologischen Testleistung durch pharmakologische Behandlung. So könnten z. B. Sedationseffekte bei einem Patienten besonders stark durch die gleiche Dosis vorliegen, die einen anderen Patienten relativ unbeeinträchtigt lässt. Solche individuellen Dosis-Wirkungs-Kurven

können weder durch die Protokollierung der Art und Dosis der verschiedenen Medikamente, noch durch Chlorpromazinäquivalente hinreichend berücksichtigt werden. Auch die Bedeutung der Kombination verschiedener Medikamente für kognitive Leistungen kann in diesem Rahmen nicht bearbeitet werden, da dies eine Aufteilung in Subgruppen zur Folge hätte, deren Größe sinnvolle statistische Vergleiche unmöglich macht.

5. *Die Rolle der Komorbidität bleibt unklar.*

Der Einfluss von Komorbidität ist nur teilweise beachtet worden, Patienten mit einer komorbiden Sucht- oder Missbrauchsdiagnose wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Das Bestehen von anderen komorbiden Diagnosen galt nicht als Ausschlusskriterium, wurde in der Untersuchung nicht kontrolliert und konfundierende Einflüsse sind somit prinzipiell nicht ausschließbar.

6. *Es bestehen unterschiedliche Messinstrumente oder eine unklare theoretische Absicherung.*

Dem Kritikpunkt der fehlenden theoretischen Absicherung ist durch die Aufteilung der Exekutivfunktionen in Komponenten nach dem Modell von Smith und Jonides (1999) Rechnung getragen worden. Die angewendeten Testverfahren sind standardisiert, objektiv und teilweise alltagsnah konzipiert. Auch die Testsitzungen selbst waren standardisiert, indem alle Testverfahren in der gleichen, in der dritten Testsitzung sogar vom Computer gesteuerten, Reihenfolge testleiterunabhängig durchgeführt wurden.

Zu diskutieren ist, inwiefern die Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund der psychischen Erkrankung einen zuverlässigen Schätzer der Episodenzahl darstellt. Generell ist das retrospektive Erheben von Symptomen und Episoden - verbunden mit einer diagnostischen Einschätzung - nicht unproblematisch und durchaus fehleranfällig. Zeitliche Zusammenhänge und Angaben zur genauen Symptomatik ambulant behandelter Episoden konnten durch die Patienten teilweise nur äußerst ungenau erfolgen, was bei einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 19 Jahren bei bipolar schizoaffektiven Patienten nicht verwundert. Deshalb wurde in einem Kompromiss eine Beschränkung auf den Einbezug stationär behandelter Krankheitsphasen vorgenommen, um für die diagnostische Einordnung zusätzliche Informationen in Form der Epikrisen und Krankenakten nutzen zu können.

6 Zusammenfassung

Bis heute besteht bezüglich der nosologischen Position der (bipolar) schizoaffektiven Erkrankung (SAP) keine Einigkeit. Einige Befunde aus dem klinischen Bereich sprechen für die Zugehörigkeit zur Schizophrenie, andere für die Zugehörigkeit zur affektiven Störung, während prognostische Studien eher auf eine Zwischenstellung hinweisen. Neuropsychologische Untersuchungen, in denen die Leistung explizit bipolar schizoaffektiver Patienten untersucht und mit der anderer Gruppen verglichen wurde, liegen unseres Wissens bisher nicht vor.

Untersucht wurden jeweils 25 bipolar schizoaffektive, schizophrene Patienten und gesunde Kontrollpersonen. Geprüft wurden sechs Komponenten der exekutiven Kontrollfunktionen: *Aufmerksamkeit und Hemmung*, *Aufgabenmanagement*, *Planen*, *Überwachen*, *Arbeitsgedächtnis* und *kognitive Flexibilität*.

Die Komponente *Aufmerksamkeit und Hemmung* vermag klar zwischen beiden klinischen Gruppen zu differenzieren. Während die bipolar schizoaffektiven Patienten gegenüber der Kontrollgruppe unbeeinträchtigt sind, zeigen Schizophrene sowohl gegenüber Gesunden als auch bipolar Schizoaffektiven eine höhere Interferenzanfälligkeit. Damit ergeben sich Hinweise auf eine mögliche Funktionsstörung im anterioren Cingulum bei schizophrenen Patienten.

Darüber hinaus finden sich in beiden Gruppen exekutive Defizite und damit Hinweise auf eine Funktionsstörung im präfrontalen, besonders dorsolateralen präfrontalen, Cortex. Bei der schizophrenen Gruppe liegt jedoch eine wesentlich breitere exekutive Beeinträchtigung vor (fünf von sechs exekutiven Komponenten) als bei der bipolar schizoaffektiven Patientengruppe (zwei von sechs exekutiven Komponenten). Dies könnte im Sinne eines Kontinuums kognitiver Beeinträchtigungen interpretiert werden, wobei Patienten mit Schizophrenie deutlich stärker betroffen sind.

In der schizophrenen Gruppe zeigen sich nur für zwei exekutive Komponenten bedeutsame Einflüsse klinischer Parameter, während in der bipolar schizoaffektiven Gruppe für fünf der Funktionen eine Assoziation mit krankheitsrelevanten Faktoren vorliegt. Dabei ist die Rolle der Negativsymptomatik in der schizophrenen Gruppe konsistent mit den Befunden in der Literatur, während sich eine solche Prädiktion für das bipolar schizoaffektive Leistungsmuster nicht zeigen lässt, sich aber beide Gruppen im Mittel hinsichtlich ihrer Negativsymptomatik nicht signifikant unterscheiden. Auch diese Befunde stützen die These der Abgrenzbarkeit beider Störungsbilder.

Zusammenfassend kann die Frage, ob sich bipolar schizoaffektive und schizophrene Patienten neuropsychologisch differenzieren lassen, mit *Ja* beantwortet werden. Sowohl die Differenzierung beider Patientengruppen anhand der Interferenzneigung als auch die deutlich umfassendere Beeinträchtigung schizophrener Patienten sprechen gegen die Annahme, dass die bipolar schizoaffektive Störung eine Variante der Schizophrenie sei.

7 Literaturverzeichnis

1. Addington J, Addington D: Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 23 (1997) 197-204
2. Addington J, Addington D: Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res* 44 (2000) 47-56
3. Addington J, Brooks BL, Addington D: Cognitive functioning in first episode psychosis: initial presentation. *Schizophr Res* 62 (2003) 59-64
4. Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Tuchfarber MJ, Strakowski SM: Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord* 6 (2004) 540-9
5. Akaho R: The effects of antiepileptic drugs on cognition in normal volunteers. *Psychiatry Clin Neurosci* 50 (1996) 61-9
6. Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F: Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 94 (1996) 87-93
7. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9 (1986) 357-381
8. Alfredsson G, Harnryd C, Wiesel FA: Effects of sulpiride and chlorpromazine on autistic and positive psychotic symptoms in schizophrenic patients-relationship to drug concentrations. *Psychopharmacology (Berl)* 85 (1985) 8-13
9. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J: Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 56 (2004) 560-9
10. Amado-Boccaro I, Gougoulis N, Poirier Littre MF, Galinowski A, Loo H: Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 19 (1995) 479-93
11. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K: Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *Bmj* 332 (2006) 455-9
12. Angst J: Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophr Res* 57 (2002) 5-13
13. APA: Diagnostic and statistical Manual of mental Disorders, fourth edition. American Psychiatric Association, Washington, D. C., 1994
14. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW: Regensburger Wortflüssigkeitstest. Hogrefe, Göttingen, 2000

15. Atre-Vaidya N, Taylor MA, Seidenberg M, Reed R, Perrine A, Glick-Oberwise F: Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 11 (1998) 120-6
16. Badcock JC, Michiel PT, Rock D: Spatial working memory and planning ability: contrasts between schizophrenia and bipolar I disorder. *Cortex* 41 (2005) 753-63
17. Balanza-Martinez V, Tabares-Seisdedos R, Selva-Vera G, et al.: Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 74 (2005) 113-9
18. Barch DM, Carter CS: Selective attention in schizophrenia: relationship to verbal working memory. *Schizophr Res* 33 (1998) 53-61
19. Barnett JH, Sahakian BJ, Werners U, et al.: Visuospatial learning and executive function are independently impaired in first-episode psychosis. *Psychol Med* 35 (2005) 1031-41
20. Barrett SL, Bell R, Watson D, King DJ: Effects of amisulpride, risperidone and chlorpromazine on auditory and visual latent inhibition, prepulse inhibition, executive function and eye movements in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 18 (2004) 156-72
21. Basso MR, Nasrallah HA, Olson SC, Bornstein RA: Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 31 (1998) 99-111
22. Bäumler G: *Farbe-Wort-Interferenztest*. Hogrefe, Göttingen, 1985
23. Beatty WW, Jovic Z, Monson N, Staton RD: Memory and frontal lobe dysfunction in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Nerv Ment Dis* 181 (1993) 448-53
24. Beblo T: *Neuropsychologie affektiver Störungen*. In: Lautenbacher S, Gauggel S (Hrsg): *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2004, 177-197
25. Beblo T, Lautenbacher S: *Neuropsychologie der Depression*. Hogrefe, Göttingen, 2006
26. Bellino S, Rocca P, Patria L, et al.: Relationships of age at onset with clinical features and cognitive functions in a sample of schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 65 (2004) 908-14
27. Benabarre A, Vieta E, Colom F, Martinez-Aran A, Reinares M, Gasto C: Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences. *Eur Psychiatry* 16 (2001) 167-72
28. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, et al.: A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 60 (2003) 601-9
29. Boeker H, Kleiser M, Lehman D, Jaenke L, Bogerts B, Northoff G: Executive dysfunction, self, and ego pathology in schizophrenia: an exploratory study of neuropsychology and personality. *Compr Psychiatry* 47 (2006) 7-19

30. Borkowska A, Rybakowski JK: Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord* 3 (2001) 88-94
31. Bortz J: Statistik für Sozialwissenschaftler. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1999
32. Bramon E, Sham PC: The common genetic liability between schizophrenia and bipolar disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep* 3 (2001) 332-7
33. Brand M, Markowitsch HJ: Neurokognition psychiatrischer Patienten. *Psychiatr Prax* 31 Suppl 2 (2004) S200-9
34. Brenner CA, Lysaker PH, Wilt MA, O'Donnell BF: Visual processing and neuropsychological function in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res* 111 (2002) 125-36
35. Brodie MJ, McPhail E, Macphee GJ, Larkin JG, Gray JM: Psychomotor impairment and anticonvulsant therapy in adult epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 31 (1987) 655-60
36. Brodmann K: Physiologie des Gehirns. In: von Bruns P (Hrsg): *Neue deutsche Chirurgie* (Bd. 11, Tl. 1). Enke, Stuttgart, 1914, 85-426
37. Brunbech L, Sabers A: Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 62 (2002) 593-604
38. Bryson G, Whelahan HA, Bell M: Memory and executive function impairments in deficit syndrome schizophrenia. *Psychiatry Res* 102 (2001) 29-37
39. Cabeza R, Nyberg L: Imaging Cognition II: An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies. *Journal of Cognitive Neuroscience* 12 (2000) 1-47
40. Calev A, Nigal D, Chazan S: Retrieval from semantic memory using meaningful and meaningless constructs by depressed, stable bipolar and manic patients. *Br J Clin Psychol* 28 (Pt 1) (1989) 67-73
41. Cardno AG, Rijdsdijk FV, Sham PC, Murray RM, McGuffin P: A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *Am J Psychiatry* 159 (2002) 539-45
42. Chen EY, Hui CL, Dunn EL, et al.: A prospective 3-year longitudinal study of cognitive predictors of relapse in first-episode schizophrenic patients. *Schizophr Res* 77 (2005) 99-104
43. Clark L: State- and trait- related deficits in sustained attention in bipolar disorder: are there any overlaps with schizophrenia? In: Marneros A, Akiskal H (Hrsg): *Overlapping of Affective and Schizophrenic Spectra*. Cambridge University Press, Cambridge, im Druck
44. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM: A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry* 158 (2001) 1605-11
45. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM: Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 180 (2002) 313-9

46. Clark L, Kempton MJ, Scarna A, Grasby PM, Goodwin GM: Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol Psychiatry* 57 (2005) 183-7
47. Clayton PJ, Rodin L, Winokur G: Family history studies. 3. Schizoaffective disorder, clinical and genetic factors including a one to two year follow-up. *Compr Psychiatry* 9 (1968) 31-49
48. Cohen AF, Ashby L, Crowley D, Land G, Peck AW, Miller AA: Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol* 20 (1985) 619-29
49. Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Erlbaum, Hillsdale, 1988
50. Cools R, Brouwer WH, de Jong R, Slooff C: Flexibility, inhibition, and planning: frontal dysfunctioning in schizophrenia. *Brain Cogn* 43 (2000) 108-12
51. Coull JT, Middleton HC, Robbins TW, Sahakian BJ: Contrasting effects of clonidine and diazepam on tests of working memory and planning. *Psychopharmacology (Berl)* 120 (1995) 311-21
52. Crow TJ: The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene. *Br J Psychiatry* 149 (1986) 419-29
53. Cuesta MJ, Peralta V: Cognitive disorders in the positive, negative, and disorganization syndromes of schizophrenia. *Psychiatry Res* 58 (1995) 227-35
54. Davis JM, Chen N: Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 24 (2004) 192-208
55. Dickerson FB, Sommerville J, Origoni AE, Ringel NB, Parente F: Outpatients with schizophrenia and bipolar I disorder: Do they differ in their cognitive and social functioning? *Psychiatry Res* 102 (2001) 21-7
56. Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK: Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med* 34 (2004) 811-21
57. Docherty NM, Hawkins KA, Hoffman RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Sledge WH: Working memory, attention, and communication disturbances in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 105 (1996) 212-9
58. Ehlis AC, Zielasek J, Herrmann MJ, Ringel T, Jacob C, Fallgatter AJ: Beneficial effect of atypical antipsychotics on prefrontal brain function in acute psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255 (2005) 299-307
59. El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Marsh VR, Ferrier IN: Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 3 (2001) 79-87
60. Evans JD, Heaton RK, Paulsen JS, McAdams LA, Heaton SC, Jeste DV: Schizoaffective disorder: a form of schizophrenia or affective disorder? *J Clin Psychiatry* 60 (1999) 874-82

61. Evans JJ, Chua SE, McKenna PJ, Wilson BA: Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychol Med* 27 (1997) 635-46
62. Everett J, Laplante L, Thomas J: The selective attention deficit in schizophrenia. Limited resources or cognitive fatigue? *J Nerv Ment Dis* 177 (1989) 735-8
63. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J: Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 175 (1999) 246-51
64. Fleck DE, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Shear PK, Strakowski SM: Selective attention in schizoaffective disorder: pilot data. *Schizophr Res* 68 (2004) 109-110
65. Fossati P, Harvey PO, Le Bastard G, Ergis AM, Jouvent R, Allilaire JF: Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *J Psychiatr Res* 38 (2004) 137-44
66. Fowler RC, McCabe MS, Cadoret RJ, Winokur G: The validity of good prognosis schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 26 (1972) 182-5
67. Frangou S, Dakhil N, Landau S, Kumari V: Fronto-temporal function may distinguish bipolar disorder from schizophrenia. *Bipolar Disord* 8 (2006) 47-55
68. Frangou S, Donaldson S, Hadjulic M, Landau S, Goldstein LH: The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 58 (2005) 859-64
69. Gallassi R, Morreale A, Lorusso S, Procaccianti G, Lugaresi E, Baruzzi A: Cognitive effects of valproate. *Epilepsy Res* 5 (1990) 160-4
70. Gard D, Harrell EH, Poreh A: Cognitive deficits in schizophrenia on the WAIS-R NI Sentence Arrangement Subtest. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Neuropsychological Inventory. *J Clin Psychol* 55 (1999) 1085-94
71. Gauggel S, Rathgeber K: Neuropsychologie affektiver Störungen: Eine selektive Übersicht. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 13 (2002) 301-312
72. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, et al.: A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 39 (1982) 1157-67
73. Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ: Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res* 7 (1990) 219-25
74. Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, et al.: Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord* 8 (2006) 117-23
75. Godefroy O: Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol* 250 (2003) 1-6
76. Goldberg TE: Some fairly obvious distinctions between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 39 (1999) 127-32

77. Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, et al.: Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry* 150 (1993) 1355-62
78. Goldenberg G: *Neuropsychologie. Grundlagen, Klinik, Rehabilitation.* Elsevier, München, 2002
79. Goldman-Rakic PS: Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6 (1994) 348-57
80. Gooding DC, Tallent KA: The association between antisaccade task and working memory task performance in schizophrenia and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 189 (2001) 8-16
81. Gooding DC, Tallent KA: Spatial working memory performance in patients with schizoaffective psychosis versus schizophrenia: a tale of two disorders? *Schizophr Res* 53 (2002) 209-18
82. Gooding DC, Tallent KA: Nonverbal working memory deficits in schizophrenia patients: evidence of a supramodal executive processing deficit. *Schizophr Res* 68 (2004) 189-201
83. Green MF: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153 (1996) 321-30
84. Grigsby J, Kaye K, Baxter J, Shetterly SM, Hamman RF: Executive cognitive abilities and functional status among community-dwelling older persons in the San Luis Valley Health and Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 46 (1998) 590-6
85. Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, Jolley A, Hirsch S: Impairments on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 45 (1988) 623-9
86. Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23 (1960) 56-62
87. Hamilton MJ, Cohen AF, Yuen AW, et al.: Carbamazepine and lamotrigine in healthy volunteers: relevance to early tolerance and clinical trial dosage. *Epilepsia* 34 (1993) 166-73
88. Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J: *Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung: WMS-R: Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler-Memory-Scale.* Huber, Bern, 2000
89. Hawkins KA, Hoffman RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Docherty NM, Sledge WH: Cognition, negative symptoms, and diagnosis: a comparison of schizophrenic, bipolar, and control samples. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9 (1997) 81-9
90. Heckers S, Weiss AP, Deckersbach T, Goff DC, Morecraft RJ, Bush G: Anterior cingulate cortex activation during cognitive interference in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161 (2004) 707-15
91. Hepp HH, Maier S, Hermle L, Spitzer M: The Stroop effect in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 22 (1996) 187-95

92. Heydebrand G, Weiser M, Rabinowitz J, Hoff AL, DeLisi LE, Csernansky JG: Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 68 (2004) 1-9
93. Hill SK, Schuepbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA: Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 68 (2004) 49-63
94. Hirsch E, Schmitz B, Carreno M: Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurol Scand Suppl* 180 (2003) 23-32
95. Hobart MP, Goldberg R, Bartko JJ, Gold JM: Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia, II: convergent/discriminant validity and diagnostic group comparisons. *Am J Psychiatry* 156 (1999) 1951-7
96. Hoff AL, Shukla S, Aronson T, et al.: Failure to differentiate bipolar disorder from schizophrenia on measures of neuropsychological function. *Schizophr Res* 3 (1990) 253-60
97. Hutton SB, Huddy V, Barnes TR, et al.: The relationship between antisaccades, smooth pursuit, and executive dysfunction in first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 56 (2004) 553-9
98. Hutton SB, Puri BK, Duncan LJ, Robbins TW, Barnes TR, Joyce EM: Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 28 (1998) 463-73
99. Ihara H, Berrios GE, McKenna PJ: Dysexecutive syndrome in schizophrenia: A cross-cultural comparison between Japanese and British patients. *Behav Neurol* 12 (2000) 209-220
100. Jaeger J, Tatsuoka C, Berns S, Varadi F, Czobor P, Uzelac S: Associating functional recovery with neurocognitive profiles identified using partially ordered classification models. *Schizophr Res* (2006)
101. Jahn T, Mussgay L: Die statistische Kontrolle möglicher Medikamenteneinflüsse in experimentalpsychologischen Schizophreniestudien: Ein Vorschlag zur Berechnung von Chlorpromazinäquivalenten. *Z Klin Psychol* 18 (1989) 257-267
102. Jansma JM, Ramsey NF, van der Wee NJ, Kahn RS: Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophr Res* 68 (2004) 159-71
103. Joyce EM, Hutton SB, Mutsatsa SH, Barnes TR: Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 187 (2005) 516-22
104. Kahlbaum K: Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Eintheilung der Seelenstörungen. Kafemann, Danzig, 1863
105. Kaiser S, Mundt C, Weisbrod M: Exekutive Kontrollfunktionen und Neuropsychiatrische Erkrankungen - Perspektiven für Forschung und Klinik. *Fortschr Neurol Psychiatr* 73 (2005) 438-50

106. Karnath H-O, Sturm W: Störungen von Planungs- und Kontrollfunktionen. In: Hartje W, Poeck K (Hrsg): Klinische Neuropsychologie. Thieme, Stuttgart, New York, 1997, 290-303
107. Kasanin J: The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 13 (1933) 97-126
108. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13 (1987) 261-76
109. Keefe RS: The contribution of neuropsychology to psychiatry. *Am J Psychiatry* 152 (1995) 6-15
110. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA: The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 25 (1999) 201-22
111. Kelly C, Sharkey V, Morrison G, Allardyce J, McCreadie RG: Nithsdale Schizophrenia Surveys. 20. Cognitive function in a catchment-area-based population of patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 177 (2000) 348-53
112. Kerr N, Scott J, Phillips ML: Patterns of attentional deficits and emotional bias in bipolar and major depressive disorder. *Br J Clin Psychol* 44 (2005) 343-56
113. Ketter TA, Post RM, Theodore WH: Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 53 (1999) S53-67
114. Kieseppa T, Tuulio-Henriksson A, Haukka J, et al.: Memory and verbal learning functions in twins with bipolar-I disorder, and the role of information-processing speed. *Psychol Med* 35 (2005) 205-15
115. Kim J, Glahn DC, Nuechterlein KH, Cannon TD: Maintenance and manipulation of information in schizophrenia: further evidence for impairment in the central executive component of working memory. *Schizophr Res* 68 (2004) 173-87
116. King DJ: Psychomotor impairment and cognitive disturbances induced by neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 380 (1994) 53-8
117. Kolb B, Wishaw IQ: Neuropsychologie. Spektrum, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1996
118. Kopelowicz A, Liberman RP, Ventura J, Zarate R, Mintz J: Neurocognitive correlates of recovery from schizophrenia. *Psychol Med* 35 (2005) 1165-73
119. Krabbendam L, Arts B, van Os J, Aleman A: Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 80 (2005) 137-49
120. Krabbendam L, de Vugt ME, Derix MM, Jolles J: The behavioural assessment of the dysexecutive syndrome as a tool to assess executive functions in schizophrenia. *Clin Neuropsychol* 13 (1999) 370-5
121. Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, et al.: Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 101 (2000) 274-80

122. Kraepelin E: Psychiatrie. Barth, Leipzig, 1899
123. Kraepelin E: Die Erscheinungsformen des Irreseins. Z Gesamt Neurol Psychiatrie 62 (1920) 1-29
124. Kravariti E, Dixon T, Frith C, Murray R, McGuire P: Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr Res 74 (2005) 221-31
125. Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Tsuang MT: Is there disproportionate impairment in semantic or phonemic fluency in schizophrenia? J Int Neuropsychol Soc 9 (2003) 79-88
126. Krieger S, Lis S, Meyer-Lindenberg A: Neuropsychologische Aspekte der Therapie mit Psychopharmaka. In: Lautenbacher S, Gauggel S (Hrsg): Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2004, 461-487
127. Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM, et al.: Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. Bipolar Disord 8 (2006) 28-39
128. Kuperberg G, Heckers S: Schizophrenia and cognitive function. Curr Opin Neurobiol 10 (2000) 205-10
129. Laes JR, Sponheim SR: Does cognition predict community function only in schizophrenia? A study of schizophrenia patients, bipolar affective disorder patients, and community control subjects. Schizophr Res 84 (2006) 121-31
130. Lautenbacher S, Möser C: Neuropsychologie der Schizophrenie. In: Lautenbacher S, Gauggel S (Hrsg): Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2004, 285-299
131. Lehrl S: MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. Perimed-spitta, Ballingen, 1995
132. Leiderman EA, Strejilevich SA: Visuospatial deficits in schizophrenia: central executive and memory subsystems impairments. Schizophr Res 68 (2004) 217-23
133. Lezak MD: The problem of assessing executive functions. Int J Psychol 17 (1982) 281-297
134. Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ: Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. Am J Psychiatry 159 (2002) 975-82
135. Lysaker PH, Bell MD, Bryson G, Kaplan E: Neurocognitive function and insight in schizophrenia: support for an association with impairments in executive function but not with impairments in global function. Acta Psychiatr Scand 97 (1998) 297-301
136. MacQueen G, Young T: Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. Bipolar Disord 5 Suppl 2 (2003) 53-61
137. Maj M: Evolution of the American concept of schizoaffective psychosis. Neuropsychobiology 11 (1984) 7-13

138. Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, et al.: Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 48 (2000) 99-109
139. Markela-Lerenc J, Ille N, Kaiser S, Fiedler P, Mundt C, Weisbrod M: Prefrontal-cingulate activation during executive control: which comes first? *Brain Res Cogn Brain Res* 18 (2004) 278-87
140. Marneros A: Expanding the group of bipolar disorders. *J Affect Disord* 62 (2001) 39-44
141. Marneros A: The schizoaffective phenomenon: the state of the art. *Acta Psychiatr Scand Suppl* (2003) 29-33
142. Marneros A: *Das neue Handbuch der Bipolaren und Depressiven Erkrankungen*. Thieme, Stuttgart, New York, 2004
143. Marneros A, Andreasen N, Tsuang MT: *Psychotic Continuum*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1995
144. Marneros A, Deister A, Rohde A: *Affektive, schizoaffective und schizophrene Psychosen*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1991
145. Marneros A, Deister A, Rohde A: Stability of diagnoses in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders. Cross-sectional versus longitudinal diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241 (1991) 187-92
146. Marneros A, Deister A, Rohde A: Comparison of long-term outcome of schizophrenic, affective and schizoaffective disorders. *Br J Psychiatry Suppl* (1992) 44-51
147. Marneros A, Deister A, Rohde A, Steinmeyer EM, Junemann H: Long-term outcome of schizoaffective and schizophrenic disorders: a comparative study. I. Definitions, methods, psychopathological and social outcome. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 238 (1989) 118-25
148. Marneros A, Goodwin FK: Bipolar disorders beyond major depression and euphoric mania. In: Marneros A, Goodwin FK (Hrsg): *Bipolar Disorders. Mixed States, Rapid Cycling and Atypical Forms*. Cambridge University Press, Cambridge, 2005, 1-44
149. Marneros A, Rottig S, Wenzel A, Bloink R, Brieger P: Affective and schizoaffective mixed states. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254 (2004) 76-81
150. Marneros A, Tsuang MT: *Schizoaffective Psychoses*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1986
151. Marneros A, Tsuang MT: *Affective and schizoaffective disorders. Similarities and differences*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1990
152. Maron LM, Carlson MD, Minassian A, Perry W: A process approach to verbal fluency in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 68 (2004) 105-6
153. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, et al.: Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 52 (1999) 321-7

154. Martinez-Aran A, Penades R, Vieta E, et al.: Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 71 (2002) 39-46
155. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, et al.: Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 69 (2000) 2-18
156. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, et al.: Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom* 74 (2005) 295-302
157. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, et al.: Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 6 (2004) 224-32
158. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, et al.: Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161 (2004) 262-70
159. Mathes B, Wood SJ, Proffitt TM, et al.: Early processing deficits in object working memory in first-episode schizophreniform psychosis and established schizophrenia. *Psychol Med* 35 (2005) 1053-62
160. McGrath J, Chapple B, Wright M: Working memory in schizophrenia and mania: correlation with symptoms during the acute and subacute phases. *Acta Psychiatr Scand* 103 (2001) 181-8
161. McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A: Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res* 26 (1997) 127-37
162. McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM, Johnstone EC: Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Br J Psychiatry* 186 (2005) 378-85
163. Medalia A, Revheim N, Casey M: Remediation of memory disorders in schizophrenia. *Psychol Med* 30 (2000) 1451-9
164. Meltzer HY: Biological studies of the nosology of the major psychoses. A status report on the schizoaffective disorders. In: Tsuang MT (Hrsg): *Schizoaffective Psychoses*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1986,
165. Metz JT, Johnson MD, Pliskin NH, Luchins DJ: Maintenance of training effects on the Wisconsin Card Sorting Test by patients with schizophrenia or affective disorders. *Am J Psychiatry* 151 (1994) 120-2
166. Miller LS, Swanson-Green T, Moses JA, Jr., Faustman WO: Comparison of cognitive performance in RDC-diagnosed schizoaffective and schizophrenic patients with the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *J Psychiatr Res* 30 (1996) 277-82
167. Mishara AL, Goldberg TE: A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry* 55 (2004) 1013-22

168. Mojtabai R, Bromet EJ, Harvey PD, Carlson GA, Craig TJ, Fennig S: Neuropsychological differences between first-admission schizophrenia and psychotic affective disorders. *Am J Psychiatry* 157 (2000) 1453-60
169. Morice R: Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 157 (1990) 50-4
170. Moses JA, Jr.: Performance of Schizophrenic and Schizoaffective Disorder Patients on the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *Int J Clin Neuropsychology* VI (1984) 195-197
171. Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, et al.: Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med* 29 (1999) 1307-21
172. Norman DA, Shallice T: Attention to action: willed and automatic control of behavior. Center for human information processing (Technical report No. 99) 1980
173. Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, et al.: Developmental Processes in Schizophrenic Disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull* 18 (1992) 387-425
174. Olley AL, Malhi GS, Bachelor J, Cahill CM, Mitchell PB, Berk M: Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7 Suppl 5 (2005) 43-52
175. Osuji IJ, Cullum CM: Cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 28 (2005) 427-41
176. Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME: The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87 (1990) 256-9
177. Penades R, Boget T, Lomena F, et al.: Could the hypofrontality pattern in schizophrenia be modified through neuropsychological rehabilitation? *Acta Psychiatr Scand* 105 (2002) 202-8
178. Petrides M, Alivisatos B, Meyer E, Evans AC: Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90 (1993) 878-82
179. Pirkola T, Tuulio-Henriksson A, Glahn D, et al.: Spatial working memory function in twins with schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 58 (2005) 930-6
180. Pope HG, Jr., Lipinski JF, Cohen BM, Axelrod DT: "Schizoaffective disorder": an invalid diagnosis? A comparison of schizoaffective disorder, schizophrenia, and affective disorder. *Am J Psychiatry* 137 (1980) 921-7
181. Prosiegel M: Neuropsychologische Störungen und ihre Rehabilitation. Pflaum, München, Bad Kissingen, Berlin, Düsseldorf, Heidelberg, 2002
182. Prosiegel M: Störungen bei Läsionen präfrontaler Gehirnabschnitte. In: Prosiegel M, Paulig M (Hrsg): *Klinische Hirnanatomie: Funktion und Steuerung zentralnervöser Strukturen*. Pflaum, München, Bd Kissingen, Berlin, Düsseldorf, Heidelberg, 2002, 232-242

183. Rathgeber K, Gauggel S: Neuropsychologie bipolarer Störungen. *Psychiatr Prax* 33 Suppl 1 (2006) S60-70
184. Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, et al.: A population-based cohort study of pre-morbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 159 (2002) 2027-35
185. Reinares M, Martinez-Aran A, Colom F, Benabarre A, Salamero M, Vieta E: [Long-term effects of the treatment with risperidone versus conventional neuroleptics on the neuropsychological performance of euthymic bipolar patients]. *Actas Esp Psiquiatr* 28 (2000) 231-8
186. Rey MJ, Schulz P, Costa C, Dick P, Tissot R: Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics. *Int Clin Psychopharmacol* 4 (1989) 95-104
187. Rosenthal NE, Rosenthal LN, Stallone F, Dunner DL, Fieve RR: Toward the validation of RDC schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 37 (1980) 804-10
188. Rossi A, Arduini L, Daneluzzo E, Bustini M, Prosperini P, Stratta P: Cognitive function in euthymic bipolar patients, stabilized schizophrenic patients, and healthy controls. *J Psychiatr Res* 34 (2000) 333-9
189. Rubinsztein JS, Michael A, Underwood BR, Tempest M, Sahakian BJ: Impaired cognition and decision-making in bipolar depression but no 'affective bias' evident. *Psychol Med* 36 (2006) 629-39
190. Savard RJ, Rey AC, Post RM: Halstead-Reitan Category Test in bipolar and unipolar affective disorders. Relationship to age and phase of illness. *J Nerv Ment Dis* 168 (1980) 297-304
191. Scheffé H: *The analysis of variance*. Wiley, New York, 1963
192. Schneider K: *Klinische Psychopathologie*. Thieme, Stuttgart, 1959
193. Seidman LJ, Kremen WS, Koren D, Faraone SV, Goldstein JM, Tsuang MT: A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophr Res* 53 (2002) 31-44
194. Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC: Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 (2003) 1809-16
195. Silverstein ML, Harrow M, Bryson GJ: Neuropsychological prognosis and clinical recovery. *Psychiatry Res* 52 (1994) 265-72
196. Silverstein ML, Harrow M, Mavrolefteros G, Close D: Neuropsychological dysfunction and clinical outcome in psychiatric disorders: a two-year follow-up study. *J Nerv Ment Dis* 185 (1997) 722-9
197. Silverstein ML, McDonald C, Meltzer HY: Differential patterns of neuropsychological deficit in psychiatric disorders. *J Clin Psychol* 44 (1988) 412-5

198. Silverstone PH, Bell EC, Willson MC, Dave S, Wilman AH: Lithium alters brain activation in bipolar disorder in a task- and state-dependent manner: an fMRI study. *Ann Gen Psychiatry* 4 (2005) 14
199. Smith EE, Jonides J: Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283 (1999) 1657-61
200. Souza VB, Muir WJ, Walker MT, et al.: Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 37 (1995) 300-10
201. Spitzer RL, Endicott J, Robins E: Research diagnostic criteria (RDC) for a selected group of functional disorders. Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, New York, 1978
202. Spreen O, Strauss E: A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. Oxford University Press, New York, 1998
203. Stip E, Sepehry AA, Prouteau A, et al.: Cognitive discernible factors between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Brain Cogn* 59 (2005) 292-5
204. Stuss DT, Floden D, Alexander MP, al. e: Stroop performance in focal lesion patients: Dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia* 39 (2001) 771-786.
205. Stuss DT, Shallice T, Alexander MP, Picton TW: A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Ann NY Acad Sci* 769 (1995) 191-212
206. Tam WC, Liu Z: Comparison of neurocognition between drug-free patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 192 (2004) 464-70
207. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, et al.: Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 186 (2005) 32-40
208. Thompson PJ, Trimble MR: Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia* 23 (1982) 531-44
209. Touloupoulou T, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Murray RM: Selectivity of verbal memory deficit in schizophrenic patients and their relatives. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 116 (2003) 1-7
210. Touloupoulou T, Quraishi S, McDonald C, Murray RM: The Maudsley Family Study: premorbid and current general intellectual function levels in familial bipolar I disorder and schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol* 28 (2006) 243-59
211. Trepel M: Neuroanatomie: Struktur und Funktion. Urban & Fischer, München, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm, 1999
212. Trimble MR: Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia* 28 Suppl 3 (1987) S37-45
213. Trimble MR, Thompson PJ: Sodium valproate and cognitive function. *Epilepsia* 25 Suppl 1 (1984) S60-4

214. Ueland T, Rund BR: Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis: a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 111 (2005) 193-201
215. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W: Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 55 (1998) 41-6
216. Velligan DI, Bow-Thomas CC: Executive function in schizophrenia. *Semin Clin Neuropsychiatry* 4 (1999) 24-33
217. Verdoux H, Liraud F: Neuropsychological function in subjects with psychotic and affective disorders. Relationship to diagnostic category and duration of illness. *Eur Psychiatry* 15 (2000) 236-43
218. Weinberger DR, McClure RK: Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry* 59 (2002) 553-8
219. Welner A, Croughan J, Fishman R, Robins E: The group of schizoaffective and related psychoses: a follow-up study. *Compr Psychiatry* 18 (1977) 413-22
220. WHO: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Huber, Bern, 1993
221. Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ: Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome. Thames Valley Test Company, Bury St Edmunds, 1996
222. Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I Psychische Störungen. Hogrefe-Verlag, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 1997
223. Woods SW: Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64 (2003) 663-7
224. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA: A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133 (1978) 429-35
225. Yucel M, Pantelis C, Stuart GW, et al.: Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159 (2002) 251-4
226. Zalla T, Joyce C, Szoke A, et al.: Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 121 (2004) 207-17
227. Zihl J, Gron G, Brunner A: Cognitive deficits in schizophrenia and affective disorders: evidence for a final common pathway disorder. *Acta Psychiatr Scand* 97 (1998) 351-7
228. Zihl J, Münzel K: Der Beitrag der Neuropsychologie für die Psychiatrie. In: Lautenbacher S, Gauggel S (Hrsg): Neuropsychologie psychischer Störungen. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2004, 27-41
229. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ: Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 102 (2001) 9-20

8 Thesen

1. Das Konzept der schizoaffectiven Störung wurde und wird noch kontrovers diskutiert. Bis heute konnte bezüglich der nosologischen Stellung des Störungsbildes keine Übereinstimmung erzielt werden. Manche Autoren sehen die schizoaffective Störung als Variante der Schizophrenie, manche als Form der affektiven Störung an, während wiederum andere Autoren eine Stellung zwischen Schizophrenie und affektiver Störung postulieren.
2. Neuropsychologische Untersuchungen erfahren zunehmend Beachtung in der psychiatrischen Wissenschaft. Leistungen in exekutiven Funktionen könnten möglicherweise zwischen verschiedenen Patientengruppen differenzieren und sind bedeutsam für das Funktionsniveau der Patienten.
3. Es sind keine Studien bekannt, die neuropsychologische Leistungen selektiv bei bipolar schizoaffectiven Patienten erheben und mit der Leistung anderer Gruppen vergleichen.
4. In der vorliegenden Studie wurden jeweils 25 stationär behandelte bipolar schizoaffective und schizophrene Patienten sowie 25 gesunde Kontrollpersonen dahingehend untersucht, ob die Gruppen durch exekutive Maße differenzierbar sind, und eventuell Hinweise auf die nosologische Stellung der bipolar schizoaffectiven Störung gegenüber der Schizophrenie deutlich werden.
5. Es kamen neuropsychologische Testverfahren zur Anwendung (Stroop-Test, Wortflüssigkeitstest, Testbatterie zur verhaltensorientierten Erfassung exekutiver Defizite, Zahlen- und Blockspanne, n-zurück-Aufgaben), die insgesamt sechs exekutive Komponenten erfassen: *Aufmerksamkeit und Hemmung, Aufgabenmanagement, Planen, Überwachen, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität*. Weiterhin wurden prämorbid Intelligenz, soziodemographische und klinische Variablen erhoben.
6. Schizophrene Patienten zeigten sowohl gegenüber bipolar schizoaffectiven als auch gesunden Probanden eine schlechtere Leistung in der Komponente *Aufmerksamkeit und Hemmung*. Dieser Parameter differenzierte bipolar schizoaffective und schizophrene Probanden.

7. Bezüglich der *Arbeitsgedächtnisleistung* und im *Aufgabenmanagement* erzielten beide Patientengruppen schlechtere Ergebnisse als die gesunden Probanden.
8. Im *Planen* fanden sich keine Gruppenunterschiede.
9. Die *kognitive Flexibilität* und *Überwachungsleistung* war lediglich bei schizophrenen Patienten gegenüber Gesunden vermindert.
10. In beiden Patientengruppen fanden sich zwar exekutive Defizite, in der schizophrenen Gruppe lag jedoch eine wesentlich breitere exekutive Beeinträchtigung vor.
11. In der schizophrenen Patientengruppe waren andere krankheitsbezogene Variablen mit den kognitiven Parametern assoziiert (Negativsymptomatik und Erstbehandlungsalter) als in der bipolar schizoaffektiven Patientengruppe (Medikation, Anteil schizoaffektiver Krankheitsphasen, Auftreten gemischter Episoden).
12. Die neuropsychologischen Befunde sprechen eher gegen die Annahme, die bipolar schizoaffektive Störung sei eine Variante der Schizophrenie.

Tabellarischer Lebenslauf

Name:

Dörthe Röttig, geborene Strube

Geburtsdatum und –ort:

11. August 1977 in Halle/Saale

Staatsangehörigkeit:

Bundesrepublik Deutschland

Familienstand:

verheiratet

Schulbildung:

1984 – 1989 Oberschule „Karl Marx“

1989 – 1991 Oberschule „Theodor Neubauer“

1991 – 1996 Sportgymnasium Halle „Robert Koch“

Schulabschluss:

Abitur „sehr gut“

Studium:

1996-2002 Studium der Psychologie an der Martin-Luther-
Universität Halle-Wittenberg

Diplom Psychologie „sehr gut“

Beruf:

seit 01.01.2003 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universitäts-
klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Mar-
tin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Halle, den 28. August 2006

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbst verfasst habe. Ich habe mich keiner anderen als der ausdrücklich erwähnten Quellen bedient.

Halle, den 28. August 2006

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass keine Promotionsversuche mit der gleichen oder einer anderen Dissertation erfolgt sind.

Halle, den 28. August 2006

Publikationshinweis

Die Hauptergebnisse dieser Arbeit werden im Rahmen des vom 22.11. - 25.11.2006 stattfindenden Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) als freier Vortrag „Neuropsychologische Differenzierbarkeit bipolar schizoaffektiver und schizophrener Erkrankungen: Exekutive Kontrollfunktionen“ präsentiert.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Marneros für die Ermöglichung der Durchführung dieser Untersuchung, die Betreuung und wissenschaftliche Führung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Stefan Watzke für seine konstruktiven Anmerkungen und Frau Dr. Jutta Hensel sowie Frau Alexandra Demel für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Herrn Dr. Johannes Pohl danke ich für die nette Einarbeitung und Zusammenarbeit im Neuropsychologischen und Emotionslabor.

Meiner Mutter Doris Strube und ihrem Lebenspartner Jürgen Lehrmann, die mich in allen Momenten unterstützten, sei gedankt.

Ein liebevolles Dankeschön gebührt Dr. Stephan Röttig, der geduldiger Ehemann, Freund und Ansprechpartner für inhaltliche Diskussionen war und ist.

Ganz besonders möchte ich allen Patienten und Probanden für ihre aktive Teilnahme an dieser Untersuchung und meine gewonnenen Erfahrungen danken.