

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Kognitive Symptomatik bei
schizophrener Erkrankung:
Diagnostik und Pharmakotherapie**

Hilger E, Kasper S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2002; 3 (4), 17-22

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



die lebendige Kraft

spüren

erleben

bewegen

意拳

YIQUAN

Meditation & Gesundheitstraining
lebendige Kraft für Körper und Geist

YIQUAN 意拳

(„I Tschuan“) lehrt uns in die Stille zu gehen, um frische Energie zu tanken.

Yiquan stärkt unsere Aufmerksamkeit und Willenskraft.

Ganz in Kontakt mit uns Selbst lernen wir innere Kraft aufzubauen.

Das Training umfasst stilles und bewegtes Qi Gong.

Durch harmonische Bewegungen schulen wir unsere Wahrnehmung und legen wichtige Grundlagen für einen klaren, kraftvollen Zustand.

Tauche jetzt ein in dieses belebende Training aus China.

Genieße die Ruhe und finde den Weg Deiner inneren Kraft.

www.einfach-stehen.at

YIQUAN 意拳 Training: Donnerstag 17:30 - 18:30

Ort: KWAN UM Zen-Schule, Kolingasse 11/4, 1090 Wien

Kosten: 1x € 13.- | 3er Block € 36.- | 10er Block € 110.-

Einzeltraining: € 42.- Ort & Zeit nach Vereinbarung

1x GRATIS PROBETRAINING
...mach Dir gleich jetzt einen Termin aus!

jetzt anmelden:

Mag^a Anna Teichgräber

| 0650 / 921 91 92

| info@einfach-stehen.at

| www.einfach-stehen.at

Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie

E. Hilger, S. Kasper

Seit der Ära Kraepelins gelten neurokognitive Defizite als Kernsymptome schizophrener Erkrankungen. Kognitive Beeinträchtigungen bei schizophrenen Patienten betreffen in besonderem Maße die Teilfunktionen Aufmerksamkeit und verbales Gedächtnis sowie das Gebiet der Exekutivfunktionen. Atypische Neuroleptika, wie Clozapin, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon, Zotepin oder Amisulprid, zeichnen sich durch eine im Vergleich zu herkömmlichen Substanzen deutlich vorteilhaftere Beeinflussung kognitiver Funktionen aus. Die in Relation zur D2-Rezeptoraffinität vergleichsweise hohe Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren sowie das teils geringe sedierende und/oder anticholinerge Potential der meisten dieser Substanzen dürften für den günstigen Effekt auf kognitive Funktionen verantwortlich sein. Aufgrund der vielfach belegten Bedeutung des neurokognitiven Funktionsniveaus für Langzeitverlauf und Prognose schizophrener Erkrankungen sollte die Erfassung allfälliger kognitiver Defizite in der klinischen Praxis nicht vernachlässigt werden. Es werden einige im klinischen Alltag anwendbare neuropsychologische Verfahren vorgestellt. Darüber hinaus werden die aktuellen Forschungsbefunde zur pharmakotherapeutischen Beeinflussbarkeit kognitiver Defizite beim schizophrenen Patienten zusammengefaßt.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, Neurokognition, atypische Antipsychotika, neuropsychologische Tests

Cognitive Symptoms in Schizophrenia: Diagnosis and Pharmacotherapy. Cognitive impairment is a fundamental feature of the psychopathology of schizophrenia, being most prominent in tasks involving attention, verbal memory, and executive function. Cognitive impairment in schizophrenia impedes psychosocial performance and reintegration into society and has therefore been recognized as an important factor in determining patients outcome. Studies provide strong evidence that atypical antipsychotics pharmacologically related to clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone, zotepine and amisulpride may have the capacity to remediate cognitive impairment in schizophrenia. The effects of most of the atypical antipsychotic drugs on cholinergic and 5HT_{2A}-mediated neurotransmission might be the possible basis for their ability to improve cognition. Regarding the psychosocial implications of cognitive symptoms, they should be considered as target symptoms in the way positive symptoms are and should be assessed in every day clinical practice. Novel findings regarding the pharmacotherapy of cognitive deficits in schizophrenia as well as neuropsychological tests that have shown to be useful tools for the assessment of cognitive deficits in schizophrenic patients are presented in this article. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2002; 3 (4): 17–22.**

Key words: schizophrenia, cognitive dysfunction, atypical antipsychotics, neuropsychological tests

Bereits Kraepelin identifizierte kognitive Leistungseinbußen in seinen Abhandlungen zur Phänomenologie der Dementia praecox als ein Kernsymptom psychotischer Störungen [1]. Dennoch stand die positiv-produktive Symptomatik schizophrener Störungen lange Zeit im Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses und der therapeutischen Bemühungen. Neurokognitive Defizite fanden vor dem Hintergrund psychodynamischer Theorien zunächst wenig Beachtung und wurden in Abhängigkeit von Faktoren wie Motivation, Hospitalisierung, Medikation oder Psychopathologie interpretiert. Mit der Entwicklung neuroimaginativer Verfahren, wie Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Single-Photon- und Positronen-Emissionscomputertomographie, wurde deutlich, daß schizophrene Patienten eine Reihe zentraler struktureller und funktioneller Irregularitäten aufweisen [2–5]. Defizite hinsichtlich Aufmerksamkeit, Gedächtnis und kognitiver Planungsfähigkeit scheinen mit einer beeinträchtigten präfrontalen zerebralen Aktivität im Sinne einer Hypofrontalität assoziiert zu sein [6, 7].

Neuropsychologische Untersuchungen belegen, daß viele der kognitiven Parameter schizophrener Patienten die Charakteristik eines Trait- und State-Markers erfüllen, d. h. daß kognitive Defizite vom aktuellen Krankheitszustand abhängig sind, sich jedoch auch im symptomfreien Intervall nachweisen lassen [8]. Darüber hinaus finden sich kognitive Defizite mitunter, wenn auch in geringerem Maße, bei nicht erkrankten Verwandten ersten Grades und gehen der Erstmanifestation der Erkrankung häufig voraus [9, 10].

Inwiefern Neuroleptika kognitive Funktionen beeinflussen, wird kontrovers diskutiert. Kognitive Dysfunktio-

nen wurden bereits in der präneuroleptischen Ära beschrieben und finden sich auch bei unbehandelten Patienten [11]. Zwar ist nicht auszuschließen, daß die Reduktion formaler Denkstörungen durch Neuroleptika generell mit einer Verbesserung prüfbarer neuropsychologischer Funktionen, wie Tenazität, Wortflüssigkeit oder Abstraktionsfähigkeit, einhergeht, eine klare Korrelation zwischen dem neurokognitiven Funktionsniveau eines Patienten und der Psychopathologie, insbesondere der Positivsymptomatik, konnte jedoch nicht gefunden werden [12]. Zur Wirkung konventioneller Neuroleptika auf kognitive Funktionen liegen widersprüchliche Ergebnisse vor [13, 14], insgesamt ist jedoch von einem allenfalls schwachen positiven Effekt auf kognitive Funktionseinbußen auszugehen. Speziell die anticholinerge Komponente herkömmlicher Neuroleptika und die anticholinerge Begleitmedikation wegen extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen können einen nachteiligen Effekt auf kognitive, im speziellen mnestiche Funktionen haben [15]. Die neuen, „atypischen“ Antipsychotika haben sich aufgrund ihrer spezifischen Rezeptorprofile im Vergleich zu herkömmlichen Substanzen als deutlich günstiger hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit ausgewiesen [16, 17]. Ihre Entwicklung hat darüber hinaus zu einer Intensivierung der Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Neurokognition bei schizophrenen Störungen geführt.

Kognitive Defizite im Rahmen schizophrener Erkrankungen

Zu den am häufigsten beobachteten kognitiven Defiziten im Rahmen schizophrener Erkrankungen gehören Störungen der Aufmerksamkeit [18]. In diesem Zusammenhang wurde postuliert, daß schizophrene Patienten über

Aus der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Eva Hilger, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, AKH Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: eva.assem-hilger@akh-wien.ac.at

verminderte Aufmerksamkeitsressourcen verfügen und Aufmerksamkeitsstörungen somit eine zentrale Rolle in der Genese neurokognitiver Defizite beim schizophren Erkrankten spielen [19]. Ein weitreichender Ansatz besteht in der Annahme, daß ein wesentlicher Aspekt des Wesens dieser Erkrankung in einer Störung sensorischer Gewich- tungs- und Filterprozesse („sensory gating“) besteht [20]. In der Folge wird eine nichtselektierte Informationsflut an weiterverarbeitende kognitive Prozesse geleitet, was die Fokussierung der Vigilanz auf ein aktuelles, relevantes Ziel erschwert. Bekräftigt wird diese Hypothese auch durch die Angaben vieler schizophrener Patienten, die sich vielfältigen Umgebungs- bzw. Sinnesreizen gegenüber unge- schützt ausgeliefert fühlen.

Eine unverhältnismäßig starke Beeinträchtigung konnte auch für das verbale Gedächtnis (d. h. die Wiedergabelei- stung als Teil des expliziten verbalen Gedächtnisses) sowie das Arbeitsgedächtnis gezeigt werden [21–23].

Besonders weitreichende psychosoziale Implikationen dürfte die Störung der sogenannten Exekutivfunktionen haben [18]. Unter diesem Begriff werden jene höheren Hirnleistungen subsumiert, die abstraktes Denken, Entwick- len von Strategien und planvolles Handeln ermöglichen. Die damit einhergehende verminderte kognitive Flexibili- tät führt nicht selten zu einem rigiden Antwort- und Sozial- verhalten schizophrener Patienten, was die soziale Inter- aktion und Integration zusätzlich erschwert.

Ob und wie weit die Intelligenz, ein hypothetisches Konstrukt als Ausdruck der allgemeinen neurokognitiven Leistungsfähigkeit, bei schizophrenen Patienten beein- trächtigt ist, wird kontrovers diskutiert. In den meisten Un- tersuchungen finden sich insgesamt niedrigere Werte bei schizophrenen Patienten und präschizophrenen Kindern (also vor Erkrankungsausbruch), was nicht allein durch psychosoziale Faktoren erklärbar sein dürfte [24]. Diese Defizite scheinen bei Erkrankungsbeginn ausgeprägter zu sein, um im weiteren Verlauf stabil zu bleiben [25]. Der Einsatz konventioneller Intelligenzskalen ist bei schizo- phrenen Patienten jedoch wenig zielführend, da kognitive Teilbereiche (z. B. die frühe visuelle Informationsverarbei- tung oder das Gedächtnis) nicht adäquat erfaßt werden. Darüber hinaus steht der IQ als globales Maß für die ko- gnitive Leistungsfähigkeit in keinem direkten Abhängig-

keitsverhältnis mit den gestörten kognitiven Teilfunctio- nen, so daß die vorliegenden Befunde mit der gebotenen Vorsicht interpretiert werden müssen.

Obwohl sich gezeigt hat, daß kognitive Defizite einen wesentlichen Prädiktor hinsichtlich der Langzeitprognose, vor allem im Hinblick auf Arbeitsfähigkeit und soziale Reintegrationsfähigkeit, darstellen [26, 27], wird deren konsequente Exploration und Erfassung oft vernachlässigt. Im folgenden sollen einige im klinischen Alltag leicht an- wendbare Verfahren vorgestellt werden, die einen Über- blick über die kognitive Leistungsfähigkeit des schizophre- nen Patienten ermöglichen (Tab. 1).

Testverfahren zur Erfassung kognitiver Teil- funktionen bei schizophrenen Patienten

Visuelle Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Konzentration

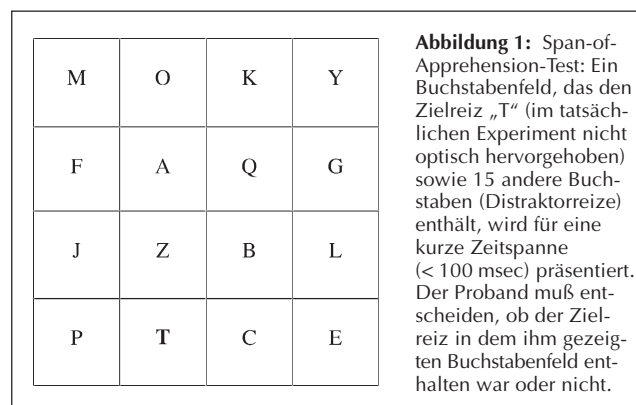
Die Fähigkeit, in einem kurzen Moment eine große Zahl an Einzelinformationen zu erfassen, ist bei schizo- phrenen Patienten deutlich eingeschränkt. Zur Erfassung dieser frühen visuellen Verarbeitungsprozesse eignet sich der Span-of-Apprehension-Test [28] (Abb. 1). Üblicher- weise werden dem Patienten auf einem Monitor Buchsta- benfelder präsentiert, die mehrere Buchstaben („Distrak- torreize“) sowie einen Zielbuchstaben (z. B. ein „T“ oder „F“) enthalten. Aufgrund der überaus kurzen Zeitspanne der Darbietung (< 100 msec) kann der Proband keine kognitiven Such- bzw. Hilfsstrategien entwickeln, sondern muß nach dem Verschwinden des Bildes anhand der inne- ren Repräsentation dieses Bildes („Icons“) entscheiden, ob der Zielbuchstabe in diesem Feld enthalten war oder nicht. Der Schwierigkeitsgrad kann durch Veränderung von Präsentationsdauer und Anzahl der ablenkenden Buchstaben variiert werden.

Zur Erfassung der Daueraufmerksamkeitsleistung („Vig- ilanz“) kann der Continuous-Performance-Test [28] her- angezogen werden. Optische Stimuli (z. B. Ziffern) wer- den jeweils für einen kurzen Augenblick nacheinander auf einem Bildschirm dargeboten. Der Proband wird ersucht, bei Erscheinen eines Zielreizes (einer bestimmten Ziffer) einen Knopf zu drücken. Der Test wird jedoch über einen längeren Zeitraum, z. B. zehn Minuten, durchgeführt, so daß die Aufmerksamkeit über diese Zeitspanne aufrecht- erhalten werden muß.

Der Stroop-Test [29] (Abb. 2) ist ein Testverfahren zur Diagnostik von Störungen der selektiven Aufmerksamkeit und erlaubt die Erfassung des konzentrativen Widerstan- des gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen sowie die Beurteilung der Grundgeschwindigkeit von Informa-

Tabelle 1: Beispiele für Testverfahren zur Erfassung neurokognitiver Defizite bei schizophrenen Patienten

Kognitive Teilfunktion(en)	Testverfahren
Frühe visuelle Wahrnehmung	Span-of-Apprehension-Test
Daueraufmerksamkeit	Continuous-Performance-Test
Selektive Aufmerksamkeit, Interferenzprozesse	Stroop-Test
Visumotorische Koordination, Konzentration, visuelles Kurzzeitgedächtnis	Zahlen-Symbol-Test
Visumotorische Koordination, Konzentration, Erkennen der symbolischen Bedeutung von Zahlen und Buchstaben (Teil B: kognitive Flexibilität)	Trail-Making-Test, Teil A und B
Exekutivfunktionen	Wisconsin-Card-Sorting-Test
Gedächtnis	Wechsler-Memory-Scale-Revised
Verbales Gedächtnis, verbales Lernen	Serien-Wortlern-Test
Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache, Praxie	Mini-Mental-State-Examination



tionsprozessen im optisch-verbale Bereich. Die Versuchsperson soll zunächst eine Liste von (in einheitlich schwarzer Farbe gedruckten) Farbwörtern vorlesen. Im zweiten Teil dieses Tests wird der Proband ersucht, die Farben von (in verschiedenen Farben gedruckten) Farbbalken zu benennen. In der nun folgenden Interferenzbedingung erhalten die Probanden eine Liste von Farbwörtern, die in einer bestimmten Farbe gedruckt sind, niemals jedoch in der Farbe, die sie ausdrücken. Der Proband soll nun die Farbe nennen, in der ein Wort gedruckt ist (das Wort „gelb“ ist z. B. in blauer Farbe gedruckt, zu nennen wäre „blau“). Als abhängige Variablen gelten die Anzahl der korrekt gelesenen Farbwörter und die Zahl der unter Interferenzbedingungen korrekt genannten Farben.

Der Zahlen-Symbol-Test aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene [30] kann zur Beurteilung des Konzentrationsvermögens herangezogen werden. Dem Patienten wird ein Zahlen-Symbol-Schlüssel vorgegeben, d. h., jeder Ziffer (1–9) ist ein geometrisches Symbol (z. B. der Ziffer 1 ein Querstrich, der Ziffer 6 ein Kreis etc.) zugeordnet. Der Proband muß nun in der vorgegebenen Zeit anhand des Zahlen-Symbol-Schlüssels die entsprechenden Symbole in leere Kästchen, die sich unterhalb einer Reihe aufgelisteter Ziffern befinden, eintragen. Bewertet wird die Anzahl korrekt übertragener Symbole.

Der Trail-Making-Test, Teil A und B [31] (Abb. 3), verlangt das unmittelbare Erkennen der symbolischen Bedeutung von Zahlen und/oder Buchstaben und dient außerdem der Erfassung von Aufmerksamkeit und visuomotorischer Geschwindigkeit. Im Teil A wird der Proband angewiesen, möglichst rasch eine Reihe von Kreisen mit darin enthaltenen aufsteigenden Zahlen zu verbinden. Teil A erlaubt in erster Linie eine Aussage über Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit. Teil B setzt ein gewisses Maß an kognitiver Umstellfähigkeit voraus, da nun abwechselnd Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihung verbunden werden sollen (1 – A – 2 – B etc.).

Gedächtnisleistung

Die Wechsler-Memory-Scale-Revised (WMS-R) [32] erlaubt die Beurteilung der Merkfähigkeit für verbale und figurale Stimuli unter Berücksichtigung der Antwortlatenz, es werden also sowohl unmittelbare als auch verzögerte Antworten beurteilt. In mehreren Untertests werden Orientierung, Langzeitgedächtnis, mentale Kontrolle (z. B. Zahlen rückwärts aufzählen oder Buchstabieren), figurales Gedächtnis (Musterwiedererkennen), unmittelbare akustische Gedächtnisspanne (Zahlennachsprechen) und visuelle Gedächtnisspanne (Reproduktion von Reihenfolgen von Quadraten) erfaßt. Die Aufgaben zu logischem Gedächtnis (Reproduktion vorgelesener Geschichten), visuellem und verbalem Paar-Assoziationslernen sowie zur visuellen Reproduktion (Nachzeichnen von zuvor gezeigten geometrischen Figuren) werden mit einer Verzögerung von etwa 30 Minuten ein zweites Mal vorgegeben.

Der Serien-Wortlern-Test [33] ermöglicht die Überprüfung des verbalen Lernens bzw. der Gedächtnisleistung. Dem Probanden wird zunächst eine Liste (A) mit 15 Wörtern in fünf separaten Lernversuchen vorgelesen, wobei nach jedem Versuch möglichst viele Wörter in beliebiger Reihenfolge genannt werden sollen. Es folgt das einmalige Vorlesen einer weiteren Liste (B) mit derselben Aufgabenstellung. Der Proband wird nun aufgefordert, die ihm noch erinnerlichen Wörter der Liste A wiederzugeben. Nach einer 20minütigen Pause wird diese Aufgabe, d. h. das Wie-

dergeben möglichst vieler Wörter der Liste A, wiederholt. Beurteilt werden die unmittelbare Konzentrations- und Gedächtnisleistung sowie die Fähigkeit zum kumulativen Lernen durch Wiederholung und Übung.

Die einfach durchzuführende Mini-Mental-State-Examination (MMSE) [34], bekannt als Screening-Instrument zur Erfassung kognitiver Störungen bei älteren Personen, kann auch bei schizophrenen Patienten zur Überprüfung der noopsychischen Leistungen herangezogen werden. Die im MMSE enthaltenen Items umfassen Aufgaben zu Orientierung, Aufnahmefähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache, konstruktiver Praxis und Merkfähigkeit. Für jede richtige Antwort bzw. Operation wird ein Punkt vergeben, die Auswertung erfolgt durch einfache Addition der vergebenen Punkte.

Exekutivfunktionen

Der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [35] (Abb. 4) erfaßt das weite Feld der sogenannten Exekutivfunktionen, also jener höheren Hirnleistungen, die abstraktes Denken, das Entwickeln von Strategien und planvolles Handeln ermöglichen. Er dient als eindrucksvolles Beispiel für die Schwierigkeit schizophrener Patienten, erhaltene Feedback-Information für die Lösung eines neu aufgetretenen Problems oder zur Korrektur fehlerhafter Strategien nutzbar zu machen. Kaum ein anderes Verfahren ermöglicht eine ähnlich zuverlässige Beurteilung der kognitiven Umstell- und Planungsfähigkeit, weshalb der WCST als weitverbreiteter neuropsychologischer Index für präfrontale kortikale Funktionen häufig zu wissenschaftlichen Fragestellungen herangezogen wird. In der Testsituation werden dem Probanden vier Karten vorgelegt, die sich in Farbe,

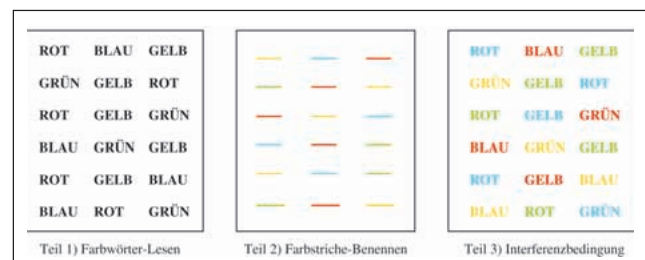


Abbildung 2: Stroop-Test. Der Proband muß zunächst eine Liste (einheitlich schwarz gedruckter) Farbwörter lesen. Im zweiten Teil soll die Farbe der Balken benannt werden. In der Interferenzbedingung soll die Farbe, in der das Wort gedruckt ist, genannt werden.

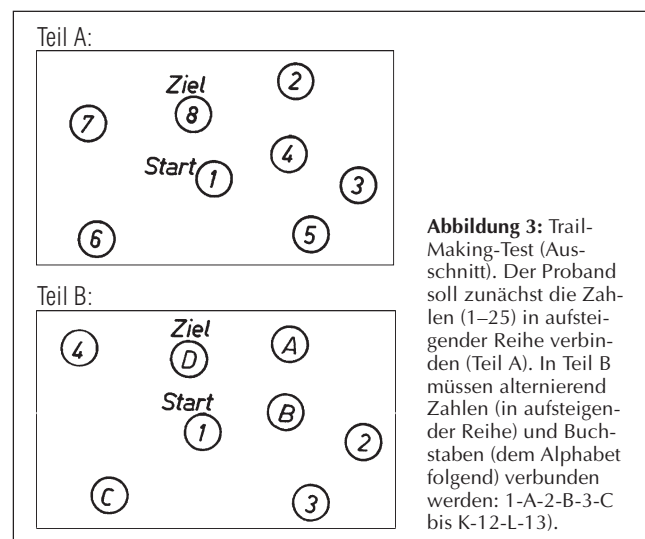


Abbildung 3: Trail-Making-Test (Ausschnitt). Der Proband soll zunächst die Zahlen (1–25) in aufsteigender Reihe verbinden (Teil A). In Teil B müssen alternierend Zahlen (in aufsteigender Reihe) und Buchstaben (dem Alphabet folgend) verbunden werden: 1-A-2-B-3-C bis K-12-L-13).

Form und Anzahl der abgebildeten Elemente unterscheiden. Der Proband wird angewiesen, eine fünfte Karte einer dieser vier Zielkarten zuzuordnen, wobei ihm das Zuordnungskriterium (Farbe, Form oder Elementanzahl) nicht mitgeteilt wird. Mitgeteilt wird dem Probanden lediglich, ob er falsch oder richtig reagiert hat. Das Prinzip der Zuordnung ändert sich jeweils unangekündigt nach einer bestimmten Anzahl (z. B. zehn) korrekter Zuordnungen, so daß der Proband das zunächst entwickelte Konzept erneut ändern muß. Getestet werden kann, ob und wie rasch es zu einem Wechsel der Antwortstrategie kommt.

Auch der Teil B des Trail-Making-Tests kann zur Beurteilung der kognitiven Flexibilität herangezogen werden, da der Proband hierbei rasch zwischen zwei Konzepten bzw. Aufgabenstellungen (alternierendes Verbinden von Zahlen und Buchstaben) wechseln muß (1 – A – 2 – B – 3 – C etc.).

Kognition und atypische Antipsychotika

Während typische Neuroleptika im klinisch relevanten Dosisbereich präferentiell Dopamin-2-Rezeptoren blockieren, zeichnen sich atypische Antipsychotika, wie Clozapin, Risperidon, Olanzapin, Zotepin oder Quetiapin, durch die Beeinflussung dopaminerger, serotonerger,

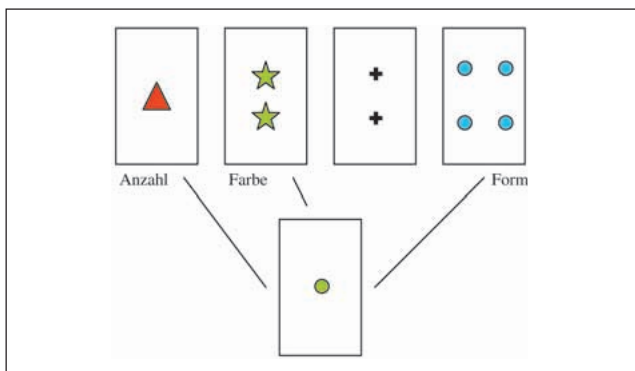


Abbildung 4: Wisconsin-Card-Sorting-Test. Vier Karten werden vorgelegt, eine fünfte Karte soll vom Probanden einer der vier Karten zugeordnet werden. Das Zuordnungskriterium (Farbe, Form oder Zahl) wird dem Probanden nicht mitgeteilt. Findet der Proband das gültige Kriterium, erhält er eine positive Rückmeldung vom Untersucher. Das Zuordnungskriterium bleibt für weitere zehn Versuche konstant. Bei der elften Zuordnung wird es spontan und unerwartet vom Versuchsleiter gewechselt, der Proband muß also sein zuvor erworbenes Konzept ändern.

Tabelle 2: Atypische Antipsychotika und Neurokognition

Spezifisches Rezeptorbindungsprofil
↑ Affinität zu Serotoninrezeptoren
↓ Blockade von Dopamin-2-Rezeptoren im präfrontalen Kortex
↓ Extrapyramidalmotorische Symptome, daher ↓ anticholinerge Begleitmedikation z.T. ↓ anticholinerges/sedierendes Potential
Höheres neurokognitives Funktionsniveau
↑ Soziale Reintegration
↑ Lebensqualität
↑ Compliance
↑ Krankheitseinsicht
Pharmakoökonomische und gesamtwirtschaftliche Bedeutung
↓ Hospitalisierungsrate
↑ Arbeitsfähigkeit

glutamaterger und cholinergischer Transmittersysteme aus. Der Wirkmechanismus von Amisulprid besteht in einer toposelektiven dopaminergen Aktivität. Atypische Antipsychotika zeichnen sich durch die geringe Inzidenz extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen, die therapeutische Wirksamkeit bei therapierefraktären schizophrenen Störungen sowie die günstige Beeinflussung der Negativsymptomatik und kognitiven Symptomatik aus [36, 37]. Von einem pharmakologischen Standpunkt aus kommt der in Relation zur D2-Rezeptoraffinität vergleichsweise hohen Affinität zu 5-HT-2A-Rezeptoren eine pathophysiologische Schlüsselrolle zu. Die daraus resultierende Aktivitätssteigerung frontaler dopaminergischer Neurone dürfte für den günstigen Effekt atypischer Präparate auf kognitive Funktionen verantwortlich sein [38–43]. Auch die geringe Notwendigkeit einer anticholinergen Begleitmedikation [44] sowie der Einfluß auf die Negativsymptomatik [12] werden mit der vorteilhaften Wirkung der Atypika auf kognitive Symptome in Zusammenhang gebracht (Tab. 2).

Trotz gewisser gemeinsamer pharmakologischer Merkmale dürfte es in Abhängigkeit vom Rezeptorprofil der einzelnen Substanzen (z. B. der anticholinergen oder antihistaminergen Aktivität) dennoch klinisch relevante Unterschiede hinsichtlich der Beeinflussung kognitiver Teilfunktionen geben.

Besonders gut dokumentiert ist die günstige Beeinflussung nahezu aller kognitiven Teilfunktionen durch Clozapin, das als Prototyp der meisten in weiterer Folge entwickelten atypischen Antipsychotika gilt. Insbesondere für die Bereiche Aufmerksamkeit und Wortflüssigkeit zeigt die Datenlage nachhaltige Hinweise auf die günstige Wirkung von Clozapin [45–47]. Auch über eine Verbesserung der Exekutivfunktionen sowie des verbalen Lernens und Gedächtnisses wurde berichtet, lediglich zur Beeinflussung des visuellen Arbeitsgedächtnisses liegen keine überzeugenden Ergebnisse vor [48].

Auch für Risperidon konnte anhand einer Reihe von Untersuchungen die signifikante Verbesserung sämtlicher kognitiver Teilfunktionen mit Ausnahme der Wortflüssigkeit, zu der allerdings kaum Untersuchungen vorliegen, belegt werden [45, 49]. Konstant positive Effekte von Risperidon wurden vor allem hinsichtlich der Beeinflussung des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit sowie unterschiedlicher Exekutivfunktionen gezeigt [50–52].

Olanzapin hat sich in den kognitiven Teilbereichen des verbalen Lernens bzw. Gedächtnisses, der Wortflüssigkeit sowie der Exekutivfunktionen typischen Neuroleptika gegenüber als überlegen ausgewiesen [38, 45, 53], während für die Bereiche Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und visuelles Lernen keine überzeugenden Daten vorliegen. Eine jüngere Studie berichtet über eine im Vergleich zu Risperidon günstigere Beeinflussung kognitiver Funktionen durch Olanzapin, was aufgrund der geringen Fallzahl und insgesamt hohen Drop-Out-Rate allerdings mit Zurückhaltung interpretiert werden muß [54].

Auch für Quetiapin haben mehrere Akut- sowie Langzeitstudien positive Effekte auf kognitive Funktionen, insbesondere auf Aufmerksamkeitsleistung und Lernfähigkeit, gezeigt [55–57]. In einer doppelblinden Vergleichsstudie zeichnete sich Quetiapin durch eine im Vergleich zu Haloperidol signifikant günstigere Beeinflussung hinsichtlich Exekutivfunktionen und Visomotorik aus [58].

Zu Zotepin, Ziprasidon und Amisulprid liegen ebenso eine Reihe von neueren Untersuchungen vor, die eine unmittelbare und andauernde Besserung in unterschiedlichen kognitiven Bereichen erkennen lassen [59–62].

Die Tatsache, daß weder Clozapin noch Olanzapin trotz der deutlichen anticholinergen Aktivität zu Einbußen der Gedächtnisleistung führen, relativiert die Annahme, daß allein das Rezeptorprofil einer Substanz einen Prädiktor für bestimmte kognitive Effekte darstellt. Festzustellen bleibt vielmehr, daß das Verhältnis zwischen Rezeptorsubtyp und kognitiver (Teil-)Funktion immer noch mangelhaft aufgeklärt ist und der tatsächliche klinische Effekt einer Substanz in Abhängigkeit von seinem kumulativen Einfluß auf das individuelle Neurotransmittersystem zu interpretieren ist.

Schlußbemerkung

Während kognitive Einbußen im Rahmen schizophrener Erkrankungen lange Zeit als sekundäre Phänomene dieser Erkrankung interpretiert wurden, werden sie heute als Kernsymptome dieser Erkrankung angesehen. Soziale Integration, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität schizophrener Patienten hängen nicht allein von der erfolgreichen Therapie psychiatrischer Zielsymptome wie Halluzinationen oder Wahnphänomenen ab, sondern in besonderem Maße auch vom neurokognitiven Funktionsniveau eines Patienten. Metaanalysen haben den günstigen Einfluß atypischer Antipsychotika auf kognitive Funktionen belegt. Zwar sind bei der Interpretation der Studienergebnisse Unterschiede hinsichtlich untersuchter Patientenpopulationen, Vor- und Begleitmedikation, Dosierung oder Studiendauer zu berücksichtigen, dennoch haben sich für die Substanzen Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Zotepin, Amisulprid und Ziprasidon klinisch relevante Verbesserungen kognitiver Funktionen zeigen lassen.

Aufgrund der Bedeutung des neurokognitiven Funktionsniveaus für Langzeitverlauf und Prognose schizophrener Erkrankungen sollte die Exploration eines Patienten die Erfassung allfälliger kognitiver Defizite beinhalten. Pharmakologische Therapiestrategien können durch psychologische und soziotherapeutische Ansätze bzw. kognitive Rehabilitationstechniken ergänzt werden [63]. Nichtpharmakologische Ansätze zur Behandlung schizophrener Kognitionstörungen, wie das Integrierte Psychologische Therapieprogramm zur Verbesserung der sozialen Wahrnehmung, Interaktion und Kommunikation [64], das Verfahren der Kognitiven Remediation [65] oder computergestützte Trainingsverfahren [66], haben in der klinischen Praxis einen festen Stellenwert.

In der Pharmakotherapie schizophrener Störungen stellen atypische Antipsychotika im Hinblick auf das günstige Nutzen-Risiko-Profil und die vorteilhafte Beeinflussung kognitiver Funktionen eine wertvolle Bereicherung des therapeutischen Spektrums dar.

Literatur:

1. Zec RF. Neuropsychology of schizophrenia according to Kraepelin: disorders of volition and executive functioning. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245: 216–23.
2. Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW 2nd, Alliger RJ, Yuh WT, Cohen G, Ziebell S. Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiological significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 35–44.
3. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998; 24: 203–18.

4. Cannon TD, Marco E. Structural brain abnormalities as indicators of vulnerability to schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20: 89–102.
5. Volz HP, Hager F. The use of functional imaging methods for the study of cognition disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999; Suppl 2: 58–63.
6. Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW 2nd, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS. Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia: assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 943–58.
7. Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald A. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 280–8.
8. Green MF. Schizophrenia from a neuro-cognitive perspective. Allyn and Bacon, Boston, 1998.
9. Cannon TD, Zorrilla LE, Shtasel D, Gur RE, Gur RC, Marco EJ, Moberg P, Price RA. Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 651–61.
10. Laurent A, Moreaud O, Bosson JL, Naegle B, Boucharlat J, Saoud M, Dalery J, Dámato T. Neuropsychological functioning among non-psychotic siblings and parents of schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1999; 87: 147–57.
11. Tollefson GD. Cognitive function in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 31–9.
12. Green MF, Nuechterlein KH. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophr Bull* 1999; 25: 309–18.
13. King DJ, Green JF. Medication and cognitive functioning in schizophrenia. In: Pantels C, Nelson HE, Barnes TRE (eds). *Schizophrenia. A neuropsychological perspective*. Wiley, Chichester, 1996; 419–44.
14. Mortimer AM. Cognitive function in schizophrenia – do neuroleptics make a difference? *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 6: 789–95.
15. Spohn HE, Strauss ME. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1989; 98: 478–86.
16. Kasper S, Möller HJ (eds). *Die Rolle der Kognition in der Therapie schizophrener Störungen*. Deutscher Universitätsverlag, Wiesbaden, 2000.
17. Harvey PD, Keefe RS. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 176–84.
18. Gourovitch ML, Goldberg TE. Cognitive deficits in schizophrenia: Attention, executive functions, memory, and language processing. In: Pantelis C, Nelson HE, Barnes TR (eds). *Schizophrenia: A neuropsychological perspective*. Wiley, Chichester, 1996; 71–86.
19. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984; 10: 160–203.
20. Broadbent D. *Perception and communication*. Pergamon, Oxford, 1958.
21. Park S, Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 975–82.
22. Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1358–66.
23. Saykin JA, Gur RC, Gur RE, Mozley PM, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 618–24.
24. Aylward E, Walker E, Bettes B. Intelligence in schizophrenia: Meta-analysis of research. *Schizophr Bull* 1984; 10: 430–59.
25. Goldberg TE, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR. Course of schizophrenia: neuropsychological evidence for a static encephalopathy. *Schizophr Bull* 1993; 19: 797–804.
26. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1998; 153: 321–30.
27. Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 25: 21–31.
28. Ito M, Kanno M, Mori Y, Niwa S. Attention deficits assessed by Continuous Performance Test and Span of Apprehension Test in Japanese schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1997; 23: 205–11.
29. Stroop JR. *Farbe-Wort-Interferenz-Test FWIT*. Hogrefe, Göttingen, 1985.
30. Tewes U. *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991 (HAWIE-R)*. Huber, Bern, Stuttgart, Toronto, 1991.
31. Reitan R. Validity of the trail-making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958; 8: 271–6.
32. Hawkins KA. Memory deficits in patients with schizophrenia: preliminary data from the Wechsler Memory Scale-Third Edition support earlier findings. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24: 341–7.

33. Brand N, Jolles J. Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually. *J Gen Psychol* 1985; 8: 271–6.
34. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-Mental State“: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 32: 632–7.
35. Grant DA, Berg EA. Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Psychological Assessment Resources. Odessa, Florida, 1993.
36. Kasper S. How much do novel antipsychotics benefit the patients? *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 71–7.
37. Hilger E, Kasper S. Atypical neuroleptics: new approaches to drug therapy of schizophrenic disorders. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 1031–8.
38. Blin O. A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 235–44.
39. Purdon SE. Cognitive improvement in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *Schizophr Res* 1999; 35 (Suppl): 51–60.
40. Sharma T, Mockler D. The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 2–19.
41. Velligan DI, Miller AL. Cognitive dysfunction in schizophrenia and its importance to outcome: the place of atypical antipsychotics in treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 23): 25–8.
42. Gallhofer B, Bauer U, Lis S, Krieger S, Gruppe H. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *Eur Neuro-psychopharmacol* 1996; 6 (Suppl 2): 13–20.
43. 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* 1999; 25: 201–22.
44. Weiser M, Shneider-Beeri M, Nakash N, Brill N, Bawnik O, Reiss S, Hocherman S, Davidson M. Improvement in cognition associated with novel antipsychotic drugs: a direct drug effect or reduction of EPS? *Schizophr Res* 2000; 46: 81–9.
45. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25: 233–55.
46. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D, Schulz SC, Weinberger DR. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 43–8.
47. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY. Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 702–12.
48. McGurk C. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 24–9.
49. Lindenmayer JP, Iskander A, Park M, Aperi FS, Czobor P, Smith R, Allen D. Clinical and neurocognitive effects of clozapine and risperidone in treatment-refractory schizophrenic patients: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 521–7.
50. Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, Kern RS, Mintz J. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154: 799–804.
51. Kern RS, Green MF, Marshall BD Jr, Wirshing WC, Wirshing D, McGurk SR, Marder SR, Mintz J. Risperidone versus haloperidol on secondary memory: can newer medications aid learning? *Schizophr Bull* 1999; 25: 223–32.
52. Rossi A, Mancini F, Stratta P, Mattei P, Gismondi R, Pozzi F, Casacchia M. Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 40–3.
53. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 2001; 48: 17–28.
54. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 249–58.
55. Strip E, Luisser I, Babal M, Fabian JL. Seroquel and cognitive improvement in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 434–35.
56. Fleming K, Thyrum P, Yeh C, Vargo DL, Potkin SG. Cognitive improvements in psychotic subjects treated with „Seroquel“ (quetiapine fumarate): an exploratory study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 527–9.
57. Sax KW, Strakowski SM, Keck PE Jr. Attentional improvement following quetiapine fumarate treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 33: 151–5.
58. Purdon SE, Malla A, Labelle A, Lit W. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 137–49.
59. Lindenberg A, Gruppe H, Bauer U, Lis S, Krieger S, Gallhofer B. Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: results from a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 35–42.
60. Serper MR, Chou JNY. Novel neuroleptics improve attentional functioning in schizophrenic patients: Ziprasidone and aripiprazole. *CNS Spectrums* 1997; 2: 56–9.
61. Ramaekers JG, Louwerens JW, Muntjewerff ND, Milius H, de Bie A, Rosenzweig P, Patat A, O’Hanlon JF. Psychomotor, cognitive, extrapyramidal, and affective functions of healthy volunteers during treatment with an atypical (amisulpride) and a classic (haloperidol) antipsychotic. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 209–21.
62. Patat A, Rosenzweig P, Miget N, Allain H, Gandon JM. Effects of 50 mg amisulpride on EEG, psychomotor and cognitive functions in healthy sleep-deprived subjects. *Fundam Clin Pharmacol* 1999; 13: 582–94.
63. Sachs G. Psychologische Behandlungsstrategien von kognitiven Funktionsstörungen bei schizophrenen Psychosen. In: Möller HJ, Kasper S (eds). *Die Rolle der Kognition in der Therapie schizophrenen Störungen*. Deutscher Universitätsverlag, Wiesbaden, 2000; 173–87.
64. Roder V, Brenner HD, Kienzle N, Hodel B. Integriertes Psychologisches Therapieprogramm für schizophrene Patienten (IPT). 3. überarbeitete und ergänzte Auflage. Beltz, München, Weinheim, 1995.
65. Green MF. Cognitive remediation in schizophrenia: Is it time yet? *Am J Psychiatry* 1993; 150: 178–87.
66. Hermanutz M, Gestrich J. Computer-assisted training in schizophrenics: A comparative study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240: 282–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)