

Verbesserung kognitiver Leistungen bei chronischer
Schizophrenie durch rekombinantes humanes
Erythropoietin (rhEPO)

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Susanne Carlotta Aust
Aus Hildesheim

Göttingen 2008

D 7
Referentin: Prof. Dr. Birgit Kröner-Herwig
Korreferentin: Prof. Dr. Dr. Hannelore Ehrenreich
Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.2008

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht haben. Die vorliegende Arbeit wäre nie zustande gekommen ohne die vielfältige Hilfe und Ermutigung, die ich von verschiedenen Seiten erfahren habe:

An erster Stelle möchte ich meiner „Doktormutter“ Frau Prof. Dr. Dr. Hannelore Ehrenreich für die intensive und hilfreiche Betreuung ganz herzlich danken. Ihre innovativen Ideen, ihre Hartnäckigkeit bei der Initiierung neuer Studien und ihr persönliches Engagement sind beeindruckend und haben meine Arbeit wesentlich geprägt.

Ein besonderer Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Birgit Kröner-Herwig für die detaillierte und hilfreiche Begutachtung der vorliegenden Arbeit. Für ihre wertvolle Unterstützung und ihren unermüdlichen Einsatz, gerade in der Endphase, bin ich ihr besonders dankbar.

Weiterhin gilt mein Dank meinen Kollegen am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, allen voran Dr. Sabina Stawicki und Dr. Henning Krampe, die bei der Datenauswertung unbezahlbare Hilfe geleistet haben. Auch Dr. Claudia Bartels möchte ich für Ihre Hilfe danken.

Ein besonderer Dank geht an die Kollegen in den anderen Studienzentren, ganz besonders in Kiel, da die Studie ohne deren großartiges Engagement nicht hätte beendet werden können.

Dank auch an Stefanie Wendlandt für ihre Hilfe bei den Korrekturen.

Danke auch an meinen Freund Andreas für seine Unterstützung.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre lebenslange Hilfe, ihre emotionale Unterstützung und Geduld danken.

Last but not least gilt mein Dank allen Teilnehmern der Studie, die zum Teil mit außerordentlichem Enthusiasmus mitgemacht haben.

Zusammenfassung

Schizophrenie wird zunehmend als Erkrankung der Gehirnentwicklung mit zusätzlicher degenerativer Komponente anerkannt, die mit einem kognitiven Abbau und Verlust kortikaler grauer Masse einhergeht. Die vorgestellte Hypothese lautet, dass rekombinantes humanes Erythropoietin (rhEPO) als neuroprotektive/neurotrophe Add-On Strategie zusätzlich zu einer stabilen antipsychotischen Medikation kognitive Funktionen verbessern kann.

Aus diesem Grund wurde eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte multizentrische Proof-of-Principle Studie entwickelt. Die Studie dauerte insgesamt zwei Jahre an, mit einer individuellen Dauer der Teilnahme von 12 Wochen mit einer zusätzlichen Sicherheitsuntersuchung nach 16 Wochen. Männer mit chronischer Schizophrenie (N=39) mit definiertem kognitivem Defizit, stabiler Medikation und stabiler Symptomatik wurden 12 Wochen lang mit wöchentlicher Gabe von entweder 40.000 IU Erythropoietin (N=20) oder Placebo (N=19) behandelt. Primäre abhängige Variablen waren die für Schizophrenie relevanten kognitiven Funktionen in Woche 12. Die neuropsychologische Testbatterie (RBANS, Verbal Fluency Tests, LNS-Test der Wechsler Memory Scale, TMT Teil A und B, Dotting und Finger Tapping Tests und WCST) wurden zur Baseline und jeweils nach 2 Wochen, 4 Wochen und 12 Wochen Studienteilnahme durchgeführt. Zusätzlich wurde ein Kognitiver Summenscore überprüft.

Sowohl die mit Placebo behandelten, als auch die mit Erythropoietin behandelten Patienten verbesserten sich in den neuropsychologischen Verfahren. Diejenigen Patienten, die Erythropoietin erhalten hatten, zeigten im Kognitiven Summenscore und im RBANS Subtest Attention eine signifikant höhere Verbesserung als die Placebebopatienten. In den zusätzlich durchgeführten Verfahren zur Überprüfung der Psychopathologie und der Sozialen Funktionen zeigten sich keine statistischen Unterschiede.

Durch die Erythropoietingabe sanken die Serum Levels von S100B, einem Marker für gliale Schädigung, signifikant ab.

Der gezeigte Effekt, dass Erythropoietin einen positiven Einfluss auf einzelne kognitive Funktionen bei Schizophrenie ausübt, ermutigt, weiter im Bereich neuer Behandlungsstrategien zur Verbesserung kognitiver Defizite bei Schizophrenie zu forschen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Theoretischer und empirischer Hintergrund.....	1
2. Schizophrenie.....	3
2.1. Entwicklungsstörung oder neurodegenerative Erkrankung.....	4
2.2. Die Positivsymptomatik der Schizophrenie.....	5
2.3. Die Negativsymptomatik der Schizophrenie.....	6
2.4. Kognitive Störungen bei chronischer Schizophrenie.....	6
2.5. Der Einfluss von Neuroleptika auf die kognitiven Funktionen.....	7
2.5.1. „Konventionelle“ versus „atypische Neuroleptika.....	7
2.5.2. Modulatoren der Kognition bei Schizophrenie.....	8
2.5.2.1. Benzodiazepine.....	8
2.5.2.2. Anticholinerge Medikation.....	9
2.6. Kandidatensubstanzen für Verbesserung kognitiver Funktionen.....	9
2.6.1. Nialamid.....	9
2.6.2. Tansospirone.....	10
2.6.3. Mifepriston (RU-486).....	10
2.6.4. COX-2 Inhibitoren.....	11
2.6.5. Östrogene.....	11
2.7. Ein nicht-medikamentöser Ansatz: Cognitive Enhancement Therapy.....	12
3. Neuroprotektion und Erythropoietin.....	13
3.1. Erythropoietin: Biochemie, zelluläre Wirkmechanismen.....	13
3.2. Vorarbeiten zum Einsatz von EPO bei Schizophrenie.....	14
3.2.1. Neuroprotektion mit EPO in Tiermodellen.....	15
3.2.2. EPO bei renaler Anämie und Schlaganfall.....	16
3.3. Vorarbeiten bei an Schizophrenie Erkrankten.....	18
3.4. Mögliche Nebenwirkungen von Erythropoietin.....	19
4. Ableitung der Fragestellung.....	20
4.1. Statistische Methoden.....	21
5. Methoden.....	22
5.1. Studiendesign.....	22
5.1.1. Unabhängige und Abhängige Variablen, Kontrollvariablen.....	22
5.1.2. Randomisierung und Verblindung.....	24
5.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
5.2. Erhebung der Untersuchungsdaten.....	26
5.3. Dokumentation der Vor- und Begleitmedikation.....	26
5.4. Erhebung von Patientenmerkmalen.....	27
<i>Prämorbid Intelligenz: Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest.....</i>	<i>27</i>
5.5. Primäre Abhängige Variablen: Neuropsychologische Testverfahren.....	28
<i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status.....</i>	<i>28</i>
Testverfahren zur Überprüfung der psychomotorischen Geschwindigkeit.....	32
<i>Dotting und Finger Tapping Tests.....</i>	<i>32</i>
<i>Trail-Making-Test Teil A.....</i>	<i>32</i>
Testverfahren zur Überprüfung exekutiver Funktionen.....	32
<i>Wisconsin Card Sorting Test.....</i>	<i>32</i>
<i>Verbale Flüssigkeit.....</i>	<i>33</i>
<i>Trail-Making-Test Teil B.....</i>	<i>34</i>
Arbeitsgedächtnis: Letter-Number-Sequencing Test der Wechsler Memory Scale.....	34

5.6.	Sekundäre Abhängige Variablen.....	35
	<i>Verfahren zur Erfassung der Psychopathologie.....</i>	35
	<i>Verfahren zur Erfassung der sozialen Anpassung.....</i>	35
	<i>Laboruntersuchungen.....</i>	36
	<i>Urinanalyse.....</i>	36
	<i>Untersuchungen (Assays) für Erythropoietin-level, S100B, Interleukin-6 und Heparin Prohormon im Serum.....</i>	36
	<i>Bildgebende Verfahren.....</i>	37
5.7.	Durchführung der Studie.....	37
5.8.	Zielsetzung und Hypothesen.....	38
5.8.1.	Hypothesen.....	38
6.	Ergebnisse.....	40
6.1.	Patientenrekrutierung.....	40
6.2.	Beschreibung der Stichprobe.....	41
	<i>Soziodemographische Daten.....</i>	41
	<i>Vor- und Begleitmedikation.....</i>	41
	<i>Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest.....</i>	43
6.3.	Studienverlauf, Dauer, Unerwünschte Ereignisse, Sonstiges.....	43
	<i>Unerwünschte Ereignisse.....</i>	44
	<i>Aussteiger.....</i>	44
6.4.	Kognitive Verfahren.....	44
6.4.1.	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status.....	45
6.4.2.	Testverfahren zur Überprüfung der psychomotorischen Geschwindigkeit.....	48
	<i>Dotting und Finger Tapping Tests.....</i>	48
	<i>Trail-Making-Test Teil A.....</i>	48
6.4.3.	Testverfahren zur Überprüfung exekutiver Funktionen.....	49
	<i>Wisconsin Card Sorting Test.....</i>	49
	<i>Verbale Flüssigkeit.....</i>	50
	<i>Trail-Making-Test Teil B.....</i>	51
6.4.4.	Letter-Number-Sequencing Test.....	52
6.4.5.	Kognitiver Summenscore.....	52
6.5.	Einfluss des Alters.....	54
6.6.	Psychopathologie.....	56
6.7.	Soziale Behinderung: Mannheimer Skala zur Einschätzung sozialer Behinderung.....	59
6.8.	Laborwerte.....	61
6.8.1.	Blutwerte und Hämatopoiese.....	64
6.8.2.	EPO-Level, Heparin Prohormon, Interleukin-6, S100B.....	65
6.8.3.	Urinanalyse.....	67
6.9.	Bildgebende Verfahren.....	67
7.	Diskussion.....	68
7.1.	EPO: seine Wirkung auf kognitive Leistungen.....	68
7.2.	Erschwernisse in der Durchführung der Studie.....	70
7.3.	Vorteile und Probleme einer Multicenter-Studie.....	71
7.3.1.	Stabilität der Medikation.....	71
7.3.2.	Allgemeine Einflussfaktoren auf die Kognition bei Schizophrenie und ihre Rolle bei der EPO-Wirkung.....	72
7.3.2.1.	Einfluss des Alters.....	72
7.3.2.2.	Neuroleptika, Benzodiazepine und Anticholinergika.....	72
7.4.	Psychopathologie und soziale Behinderung.....	74
7.5.	EPO-bedingter Einfluss auf die Kognition: nur durch Hämatopoiese?.....	74
7.6.	Die Rolle von S100B.....	76
7.7.	Bildgebende Verfahren.....	76
7.8.	Placebo-Effekt: Verbesserung aller Patienten.....	77

8.	Implikationen für die Versorgung an chronischer Schizophrenie Erkrankter...	78
9.	Forschungsausblick.....	80
10.	Literatur.....	82
11.	Anhang.....	91
12.	Publikationsverzeichnis.....	128
13.	Lebenslauf.....	131

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
Tabelle 2: Untertests der RBANS.....	29
Tabelle 3: Wertungsbereiche der RBANS.....	29
Tabelle 4: Patientencharakteristika bei Einschluss in die Studienzeit.....	41
Tabelle 5: Medikation bei Studienbeginn.....	42
Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen bei Einschluss im MWT-B.....	43
Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen im RBANS.....	45
Tabelle 8: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung in der RBANS.....	46
Tabelle 9: Allgemeines Lineares Modell: Ergebnisse bei Darstellung in % der individuellen Baseline	47
Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen bei Einschluss Dotting und Tapping Test.....	48
Tabelle 11: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung Im Dotting und Tapping Test.....	48
Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen im TMT-A.....	49
Tabelle 13: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung im TMT-A....	49
Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen im WCST.....	50
Tabelle 15: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung im WCST....	50
Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen im Test Verbale Flüssigkeit.....	50
Tabelle 17: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung im Test Verbale Flüssigkeit.....	51
Tabelle 18: Mittelwerte und Standardabweichungen im TMT-B.....	51
Tabelle 19: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung im TMT-B....	51
Tabelle 20: Mittelwerte und Standardabweichungen im LNS.....	52
Tabelle 21: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung im LNS.....	52
Tabelle 22: Mittelwerte und Standardabweichungen im Kompositscore.....	53
Tabelle 23: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf den Kompositscore.....	54
Tabelle 24: Einfluss des Alters, Grenze bei 40 Jahren.....	55
Tabelle 25: Mittelwerte und Standardabweichungen In der PANSS	56
Tabelle 26: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Werte der PANSS....	56
Tabelle 27: Mittelwerte und Standardabweichungen in GAF und CGI.....	57
Tabelle 28: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Werte in GAF und CGI.....	57
Tabelle 29: Mittelwerte und Standardabweichungen im SWK-N.....	58
Tabelle 30: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Werte im SWK-N....	58
Tabelle 31: Mittelwerte und Standardabweichungen im DAS-M.....	60
Tabelle 32: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Werte im DAS-M....	61
Tabelle 33: Routine Labordaten.....	62-63
Tabelle 34: Korrelationen zwischen neuropsychologischen Verfahren und Blutwerten.....	64-65
Tabelle 35: Mittelwerte und SD für EPO-Level, Hepcidin und IL-6.....	66
Tabelle 36: Allgemeines Modell: Einfluss EPO auf EPO-Level, Hepcidin und IL-6.....	66
Tabelle 37: Mittelwerte und Standardabweichungen für S100B.....	66
Tabelle 38: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf S100B.....	67
Tabelle 39: Mittelwerte und Standardabweichungen MRT-Daten.....	67
Tabelle 40: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die MRT-Daten.....	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitliche Struktur der Erhebung und Intervention.....	38
Abbildung 2: Flowchart der Patientenrekrutierung und des Follow-Up.....	40
Abbildung 3: Veränderungen RBANS Attention.....	47
Abbildung 4: Veränderungen im neuropsychologischen Schizophrenie-Kompositscore von Baseline zu Woche 12.....	53
Abbildung 5: Einteilung der EPO-Gruppe nach Altersgruppen.....	55
Abbildung 6: Profil der Patienten bei Studieneinschluss.....	69

1. Theoretischer und empirischer Hintergrund

Schizophrenie ist eine häufig auftretende Erkrankung, von der über sämtliche Kulturen hinweg ungefähr ein Prozent der Bevölkerung, vor allem junge Leute, betroffen sind (1-3). Zwei Drittel von ihnen erleiden massive Verluste bereits ausgebildeter kognitiver Fähigkeiten. Eine beträchtliche Zahl der Patienten erfüllt die Kriterien von Kraepelins *Dementia Praecox* (4). Die Behinderung an Schizophrenie leidender Patienten setzt sich zusammen aus andauernden Positivsymptomen, kognitivem Abbau, sich meist über die Zeit hinweg verstärkende Negativsymptome und Zeichen von hoher allgemeiner Psychopathologie wie Angst, Depressivität und Angespanntheit (1, 2, 5-7).

Neuroleptische oder antipsychotische Medikamente greifen hauptsächlich die Spitze des Eisberges an und führen bei regelmäßiger Einnahme bei vielen Patienten zu einem Niveau von äußerlicher Normalität, das es ihnen und ihrer Umwelt ermöglicht, mit der Krankheit umzugehen. Mit der neueren Generation von Antipsychotika, die geringere Nebenwirkungen für sich beanspruchen, scheint sich die Compliance der Patienten, die ein essentieller Faktor für die Langzeitprognose darstellt, zu verbessern. Allerdings (8, 9) wurde diese Verbesserung vor kurzem in Frage gestellt (10), genau wie die Fähigkeit dieser Medikamente, die kognitiven Fähigkeiten zu verbessern (9, 11-15). Eine klare bleibende Besserung der kognitiven Fähigkeiten konnte bisher kein Medikament eindeutig bewirken (9, 12-15).

Bildgebende Daten zeigen einen fortschreitenden Verlust von kortikaler Grauer Masse bei dieser Erkrankung (16-18), was zu einer Renaissance von Kraepelins These der *Dementia Praecox* (4) geführt und neue Konzepte der Erkrankung (5, 19-23), inklusive des Behandlungskonzepts der Neuroprotektion(24), angeregt hat. Aufgrund früherer Beobachtungen, sowohl unserer Arbeitsgruppe als auch von anderen, erscheint rekombinantes humanes Erythropoietin (rhEPO oder einfach EPO) als ein viel versprechender Kandidat für Neuroprotektion bei Schizophrenie (24-26). Es kann davon ausgegangen werden, dass Erythropoietin einige der pathophysiologischen Mechanismen, von denen man annimmt, dass sie beim Fortschreiten der schizophrenen Psychosen eine Rolle spielen, anspricht. Es übt vor allem neurotrophe und synaptogene Wirkung aus (25, 27-30). Ermutigende Ergebnisse zu seiner neuroprotektiven und neurotrophen Wirkung beim Menschen kamen aus der letzten Behandlungsstudie bei Schlaganfallpatienten aus der eigenen Arbeitsgruppe (26).

In dieser Multicenter „Proof-of-Principle“ Studie lag der Fokus bei chronisch kranken, kognitiv bereits deutlich beeinträchtigten Patienten, sowohl aufgrund ethischer Überlegungen als auch aufgrund der Annahme, dass jedes Gehirn die

Fähigkeit hat, sich zu erholen, da die Prozesse der Degeneration und der Regeneration ununterbrochen parallel zueinander ablaufen.

Thema dieser Arbeit ist die Veränderung der kognitiven Leistungen von Schizophreniepatienten bei Gabe eines neuroprotektiven Wachstumsfaktors, rekombinantes humanes Erythropoietin (rhEPO), zusätzlich zur bestehenden neuroleptischen Medikation (Add-On) zu untersuchen. Ziel der Studie war, zu prüfen, ob EPO tatsächlich die kognitiven Funktionen bei Schizophrenie verbessern kann. Als primärer Zielparameter wurde ein Kompositescore aus dem neuropsychologischen Testset festgelegt, der Funktionen abdeckte, von denen bekannt ist, dass sie bei chronischer Schizophrenie allgemein oft schwer beeinträchtigt sind (31-36).

Obwohl die hier dargelegte Studie – inklusive der kognitiven Testbatterie – bereits eine Weile vor der NIMH Initiative zu *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) (15, 32, 37, 38) entwickelt wurde, deckt unsere Testbatterie sechs der sieben Kognitionsbereiche der MATRICS Konsensus kognitiven Batterie zum Gebrauch bei klinischen Studien ab: Speed of Processing, Aufmerksamkeit/Vigilanz, Arbeitsgedächtnis, Verbales Lernen und Gedächtnis, Visuelles Lernen und Gedächtnis, *Reasoning* und Problemlösen. Nur der Bereich „Soziale Kognition“ ist in unserer Testbatterie nicht ausdrücklich enthalten. Sekundäre Ziele waren Verbesserungen der Psychopathologie-Werte, der Werte in den psychomotorischen Testverfahren („Finger Tapping“ und „Dotting“), sowie der Blutwerte und der volumetrischen Daten.

Weitere in der Studie erhobene Daten wie Psychopathologie, soziale Behinderung und Labordaten werden ebenfalls beschrieben.

2. Schizophrenie

Schizophrenien zählen zu den wichtigsten psychiatrischen Erkrankungen. Dabei handelt es sich um Krankheiten, deren Ursachen bis heute noch nicht wirklich bekannt sind.

Die „Schizophrenie“ besteht aus einer Gruppe komplexer Syndrome, die sich wiederum in Untersymptome unterteilen lassen. Hauptgruppen dieser Untersymptome sind die „positiven“ Symptome, wie Halluzinationen und Wahnideen, und die „negativen“ Symptome wie Antriebslosigkeit oder Konzentrationsschwäche.

Kraepelin (4) stellte ein vereinfachtes System zur Klassifizierung von Psychosen vor. Er unterschied die Schizophrenie, für die er den Begriff der „Dementia Praecox“ einführte, von den so genannten „Organischen Psychosen“, wie zum Beispiel der Alzheimerschen Erkrankung auf der einen und der „manisch – depressiven Psychose“ auf der anderen Seite. In den von ihm differenzierten Unterformen der „Dementia Praecox“ lebten die von Hecker (1871) beschriebene „Dementia hebephrenica“ und die von Kahlbaum(39) beschriebene „Dementia catatonica“ und „Dementia paranoides“ weiter. Bei Kraepelin zeichnet sich die „Dementia hebephrenica“ durch „läppisches“, inadäquates Verhalten, zunehmende Gefühlsabstumpfung und Antriebsmangel mit bereits im frühen Lebensalter beginnender, angeblich fortschreitender Demenz aus. Die „Dementia catatonica“ geht dagegen mit motorischer Erregung oder Erstarrung einher, die „Dementia paranoides“ vor allem mit paranoidem Wahn, Verfolgungsideen und Halluzinationen. Diese drei Unterformen leben in den heutigen diagnostischen Systemen ICD und DSM(40, 41) weiter, mit der paranoiden Schizophrenie als der am häufigsten diagnostizierten Unterform. Der Begriff der „Schizophrenie“ selber geht allerdings auf Eugen Bleuler zurück, der später eine andere Klassifizierung vorstellte, in der er versuchte, die psychologische Basis der Krankheit darzustellen (42). Mit Hilfe dieses Begriffes wollte er die „Aufspaltung“ der mentalen Funktionen darstellen, zum Beispiel die Trennung von Kognition und Affekt.

Die Unterteilung in verschiedene Symptomgruppen geht auf den Psychiater Kurt Schneider(43) zurück, der in den dreißiger Jahren den Begriff der „Symptome ersten Ranges“ prägte, deren Vorhandensein für die Diagnose der Schizophrenie notwendig sein sollte. Dazu zählte er das Gedankenlautwerden, kommentierende Stimmen, Stimmen, die sich in Form von Rede und Gegenrede über den Patienten unterhalten, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung und Gedankeneingebung.

An diesen ursprünglichen Darstellungen hat sich bis heute wenig geändert. Alle diese Symptome tauchen auch heute noch in dem internationalen

Klassifizierungssystem, dem International Classification of Diseases (ICD) der WHO und dem amerikanischen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) (40, 41) auf, in denen einheitliche Diagnosekriterien zusammengestellt wurden. Die Kriterien zur Klassifikation einer Schizophrenie sind in beiden Manualen ähnlich, wobei im DSM auch heute noch nach hebephrener, paranoider und katatoner Schizophrenie unterschieden wird.

In der reinen Deskriptivität der Klassifizierungssysteme spiegelt sich allerdings die Tatsache wieder, dass bis heute eine klar erkennbare Ursache für die Erkrankung Schizophrenie – wie für viele andere psychiatrische Erkrankungen auch – nicht gefunden werden konnte. Dabei hat sich mittlerweile das Verständnis von Schizophrenie als multifaktoriell bedingter Erkrankung durchgesetzt, bei deren Entstehung genetische Ursachen, prä- und perinatale Komplikationen, Veränderungen in der Entwicklung und spätere Umweltfaktoren zusammenspielen.

Obwohl Kraepelin selber noch der Meinung war, dass es nur eine Frage der Zeit sei, bis eindeutige neurologische Ursachen für Dementia Praecox gefunden würden, war dies über Jahrzehnte hinweg nicht möglich. So gewannen psychodynamische Ansätze an Boden, die davon ausgingen, dass die Krankheit durch traumatische Kindheitserfahrungen verursacht wurde. Diese Einstellung hielt sich noch auf lange Zeit hinaus, so dass auch heute noch Angehörige, vor allem Mütter, unter der weit verbreiteten Meinung, dass sie „Schuld“ am Zustand des Erkrankten seien, leiden.

2.1. Entwicklungsstörung oder neurodegenerative Erkrankung

Die Entdeckung von Dopamin-Antagonisten in der Mitte des letzten Jahrhunderts war ein großer Fortschritt für die Behandlung schizophrener Psychosen (44). Die Dopamin-Antagonisten lieferten eine neue Klasse von Medikamenten, namentlich die Neuroleptika, die in der Lage sind, die akuten psychotischen Symptome zu reduzieren, und oft sogar zu eliminieren. Die Patienten werden weniger auffällig in ihrem beobachtbaren Verhalten und die Behandlungcompliance verbessert sich. Unterhalb dieser „Normalisierung“ läuft aber ein stiller, langsamer und zunächst undramatischer Prozess des progressiven Abbaus kognitiver Funktionen ab (7, 45-47). Dieser Abbau nimmt bei verschiedenen Patienten unterschiedliche Ausprägungen an, wobei die am schwersten beeinträchtigten Personen Kraepelins „Dementia Praecox“ repräsentieren (4). Gehirnatrophie und Vergrößerung der Ventrikel als Zeichen dieses kontinuierlichen kognitiven Abbaus wurden aufgrund von Autopsiematerialien und bildgebenden Studien seit Jahrzehnten belegt (7, 48, 49). Eine entscheidende Langzeit Follow-Up-Studie der Gehirnmorphologie bei Schizophrenen mit erster Episode hat eine *progressive* Vergrößerung der Ventrikel gezeigt, was zu einem neurodegenerativen Prozess passt (17). Eine weitere,

ebenfalls auf hochauflösender Magnetresonanztomographie basierende, Studie fand dynamische Muster eines beschleunigten Verlusts Grauer Masse bei bereits in der Kindheit erkrankten Schizophrenen, wobei die frühesten Defekte im parietalen Kortex auftraten (18). Die in der Studie beschriebenen Defizite intensivierten sich und breiteten sich im Verlauf der Krankheit von 5 Jahren von lateralen Regionen zum präfrontalen Kortex und zu temporalen Hirnregionen aus, was auf degenerative Prozesse hindeutet (18). Auf zellulärer Ebene könnten diese Prozesse auf eine erhöhte postnatale Rate an neuronaler Apoptose/Pruning, Stoffwechselveränderungen der Neuronen, Verlust von Axonen, reduziertes Sprießen von Synapsen und veränderter Neuroplastizität hindeuten (7, 50, 51). In Bezug auf molekulare Mechanismen wurde atypische Gen-Exprimierung, zum Beispiel von Oct-6, (52) oder Apolipoprotein L, (53) in den Gehirnen schizophrener Patienten festgestellt. Auch scheint ein verstärkender oder auslösender Einfluss von Neurotraumen durch synergetische Effekte zwischen genetischer Vulnerabilität? f? Schizophrenie und dem Neurotrauma auf die Entwicklung von Schizophrenie zu bestehen (54-56). Zusammengefasst weisen diese Ergebnisse auf eine neurodegenerative Komponente in der Pathophysiologie der Schizophrenie neben den eher akzeptierten Aspekten der Entwicklungsstörung hin (7, 22, 50, 57, 58). Tatsächlich wird es zunehmend schwieriger, und vielleicht sogar unnötig, eine strenge Grenze zwischen Anteilen einer Entwicklungsstörung und Neurodegeneration bei Schizophrenie zu ziehen.

2.2. Die Positivsymptomatik der Schizophrenie

Zu den "positiven" Symptomen gehören nach der "Positive and Negative Syndrome Scale" (PANSS) Wahnideen, Formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen/Verfolgungsideen und Feindseligkeit (59).

Schizophrenien werden zunächst als Psychosen definiert, die Veränderungen der inneren und äußeren Wahrnehmung, der Emotion und Kognition und des Verhaltens mit sich bringen. Häufige Störungen des Denkens sind zum Beispiel ungewöhnliche Denkinhalte oder Wahnvorstellungen. Typisch ist die Vorstellung, von anderen verfolgt zu werden, oft von Organisationen wie dem KGB, dem Militär oder auch der Mafia. Die am häufigsten vertretenen Symptome sind akustische Halluzinationen (vor allem Stimmenhören) und Wahn (neben dem paranoiden Wahn häufig Beziehungs-, Größen- oder Liebeswahn). Es gibt eine Vielzahl von Variationen, und bei jedem Patienten äußert sich die Psychose auf andere Weise.

Als „Positivsymptomatik“ wird dieser Anteil der Erkrankung deshalb bezeichnet, weil zum gesunden Erleben etwas anderes „hinzukommt“.

Die Positivsymptomatik ist für die Diagnose der Schizophrenie unabdingbar, und im allgemeinen Verständnis von „Schizophrenie“, vor allem bei Laien, ist sie es auch,

die beinahe das gesamte Bild der Krankheit ausmacht. Auch die bisherigen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich hauptsächlich auf die Positivsymptomatik. Allerdings sind diese Symptome in gewissem Sinne nur „die Spitze des Eisberges“: Sie sind die sichtbarsten, auffälligsten und dramatischsten Symptome der Schizophrenie.

2.3. Die Negativsymptomatik der Schizophrenie

Die Liste der „negativen“ Symptome besteht aus Affektverflachung, emotionalem Rückzug, mangelndem affektiven Rapport, sozialer Passivität und Apathie, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache sowie stereotypen Gedanken.

Die so genannte Negativsymptomatik wird der Positivsymptomatik gegenübergestellt, da sie im Gegensatz zu dieser als Mangel oder Defizit angesehen wird. Sie besteht bei einem großen Teil der Patienten während des gesamten Krankheitsverlaufs neben der dramatischeren und auffälligeren Positivsymptomatik. Zu ihren Symptomen zählen „Verminderung von Bewegung, Mimik und Sprache, Antrieb, Initiative und Kreativität, Denken und Gefühlsintensität (affektive Verflachung)“ (60). In Zeiten akuter psychotischer Episoden ist es möglich, dass die Negativsymptomatik in der Wahrnehmung von Patient und Umwelt ganz in den Hintergrund tritt. Allerdings sind diese Symptome oft schon lange vor der ersten eindeutig psychotischen Manifestierung der Krankheit vorhanden und bestehen meist durchgängig und stabil weiter. Oft werden die negativen Symptome erst dann wirklich deutlich, wenn die positiven Symptome des Wahns und der Halluzinationen durch Behandlung mehr oder weniger abgeklungen sind. Im langfristigen Verlauf der Erkrankung sind oft sie es, die den stärksten Leidensdruck und die meisten Konflikte der Patienten mit der Umwelt verursachen. Während die Behandlung mit Neuroleptika und atypischen Antipsychotika normalerweise die psychotischen Symptome von Wahn oder Halluzinationen stark vermindert, scheinen die Medikamente auf die Negativsymptomatik kaum Einfluss zu haben (61, 62).

2.4. Kognitive Störungen bei chronischer Schizophrenie

Ein weiterer wichtiger Symptombereich bei einem großen Teil der schizophrenen Erkrankungen ist die in vielen Fällen tiefgreifende Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen. Bei der Mehrzahl der an Schizophrenie erkrankten Menschen werden mehr oder weniger starke Beeinträchtigungen festgestellt. Zu den kognitiven Funktionen, die sich in neuropsychologischen Studien als beeinträchtigt herausgestellt haben, gehören unter anderem unterschiedliche Gedächtnisfunktionen wie Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis, Rekognition, Arbeitsgedächtnis und episodisches Gedächtnis. Weitere häufig beeinträchtigte

Funktionen sind Lernen, Verbale Flüssigkeit, Aufmerksamkeitsfunktionen, psychomotorische Geschwindigkeit und Exekutivfunktionen. Die durchschnittlichen Leistungen der Patienten liegen, je nach Bereich 1.0 bis 1.75 Standardabweichungen unter dem gesunder Probanden (63).

Saykin et al. (64) untersuchten 1991 36 schizophrene Patienten und 36 gesunde Kontrollpersonen mit einer standardisierten neuropsychologischen Batterie, und stellten Defizite in allen untersuchten Bereichen fest, wobei diese in den Gebieten Lernen und Gedächtnis besonders schwer waren. Da alle Patienten zur Zeit der Untersuchung frei von Neuroleptika waren (medikationsfreie Zeit zwei Wochen bis zehn Jahre), keiner der Patienten jemals Depotneuroleptika erhalten hatte, und fünf Patienten überhaupt niemals Neuroleptika erhalten hatten, macht die Studie darauf aufmerksam, dass die festgestellten Defizite ein direktes Symptom der Krankheit Schizophrenie sind.

Eine neuere Studie von Wilk et al. (65), die über 500 Patienten mit einer neuropsychologischen Screeningbatterie, der Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) untersucht hat, stellte fest, dass die Leistungen bei 80% der untersuchten Patienten mindestens eine Standardabweichung unter Durchschnitt lagen, bei 50,6% der Patienten sogar zwei Standardabweichungen und mehr.

2.5. Der Einfluss von Neuroleptika auf die kognitiven Funktionen

Da Neuroleptika weit reichende Wirkungen auf das Zentralnervensystem haben, wirken sie sich auf die kognitive Leistungsfähigkeit aus. Eine Zeitlang wurde sogar unterstellt, dass der bei vielen Patienten stattfindende Abbau in der kognitiven Leistungsfähigkeit nicht Teil der Krankheit, sondern Nebenwirkung der Medikamente sei. Allerdings wurden kognitiver Abbau bei Schizophrenie bereits von Anfang an, Jahrzehnte vor der Entdeckung von Neuroleptika beschrieben (4).

2.5.1. „Konventionelle“ versus „atypische“ Neuroleptika

In letzter Zeit werden psychotischen Patienten vermehrt sogenannte atypische Neuroleptika verschrieben, die eine geringere Affinität zu striatalen D₂-Rezeptoren und stattdessen eine verstärkte Affinität zu serotonergen 5-HT₂-Rezeptoren haben, weswegen diese Medikamente geringere Nebenwirkungen zeigen.

In mehreren Studien wurde festgestellt, dass atypische Neuroleptika potentiell positive Auswirkungen auf die kognitiven Funktionen der Patienten haben konnten. Dies konnte beispielsweise durch Honey et al. (66) gezeigt werden: Patienten, die von typischen Neuroleptika auf Risperidon umgestellt wurden, reagierten mit einer verbesserten zerebralen Durchblutung in den frontalen und parietalen Hirnregionen während einer kognitiven Aufgabe. Die Autoren sahen dies als Beleg für

verbesserte Frontalfunktionen bei Schizophreniepatienten durch Risperidon. Die tatsächliche Leistung der Patienten wurde nicht beschrieben.

Meltzer und McGurk (67) analysierten 1999 mehrere Studien über verschiedene atypische Neuroleptika und kamen zu dem Schluss, dass diese Medikamente als Gruppe die verschiedenen kognitiven Fähigkeiten der Patienten zu verbessern scheinen. Insbesondere stellten sie fest, dass Clozapin die Aufmerksamkeit und die Wortflüssigkeit deutlich verbessert und außerdem leichte positive Auswirkungen auf Exekutivfunktionen hat. Risperidon zeigte gleichmäßige positive Auswirkungen auf das Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit, aber keine eindeutigen Wirkungen auf das verbale Lernen und das Gedächtnis. Olanzapin schließlich bewirkte positive Effekte auf das verbale Lernen und auf Gedächtnis, Wortflüssigkeit und Exekutivfunktionen, schien aber keine Auswirkungen auf Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und visuelles Lernen zu haben (67).

Cuesta, Peralta und Zarzuela (68) untersuchten 2001 38 schizophrene Patienten in einer Langzeitstudie, von denen 21 auf Olanzapin umgestellt wurden und 17 weiterhin typische Antipsychotika verabreicht bekamen. Sie fanden eine signifikant stärkere Verbesserung in der mit Olanzapin behandelten Gruppe.

Chua, Chong, Pang, Ng und Chan (69) untersuchten eine Gruppe asiatischer Patienten, die von typischen Neuroleptika auf Risperidon umgestellt wurden. Untersuchungen wurden zu Beginn der Behandlung, nach sechs Monaten und nach einem Jahr durchgeführt, und die Autoren stellten fest, dass sich in den Bereichen Wortflüssigkeit und Gedächtnis bereits nach kurzer Zeit signifikante Besserungen einstellten. Nach sechs Monaten waren die Leistungen der Exekutivfunktionen signifikant verbessert und eine feststellbare, wenn auch nicht signifikante Besserung trat auch in den Bereichen der Aufmerksamkeit und der motorischen Prozesse auf.

Viele Studien zur kognitiven Verbesserung bei Schizophrenie durch neuere Antipsychotika krankten allerdings an sehr heterogenen Patientengruppen, kurzen oder fehlenden Wash-out Phasen und auch fehlenden Angaben zur Baseline-Medikation (70).

2.5.2. Modulatoren der Kognition bei Schizophrenie

Benzodiazepine

Viele an Schizophrenie leidende Personen erhalten Benzodiazepine als Bedarfs- oder fest angesetzte Zusatzmedikation, vor allem um Ängste zu mindern und Spannungszustände zu verringern. Es ist schon sehr lange bekannt, dass Benzodiazepine einen sedativen Effekt ausüben, und sich negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Menschen auswirken. Unter anderem beschrieben Edwards und Medlicott (71), Hinrichs et al (72), Kotzan (73), Bond und Lader (74), Hendler et al. (75) und Kleinknecht (76) und Donaldson (74-76) Defizite in Lern- und

Gedächtnisaufgaben, ein Abhängigkeitspotential, verstärkte Disinhibition, eine suizidogene Wirkung und Unterdrückung von pupillaren Reaktionen bei Benzodiazepineinnahme.

Es besteht die Schwierigkeit, bei feststellbarer Negativsymptomatik oder kognitiven Defiziten wie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen herauszufinden, inwieweit diese Teil der Erkrankung sind bzw. zu den Nebenwirkungen der Zusatzmedikation zu rechnen sind. Denkbar ist in vielen Fällen auch ein verstärkender Effekt der Benzodiazepine auf Negativsymptomatik und kognitive Beeinträchtigungen.

Anticholinerge Medikation

Auch anticholinerg wirksame Medikamente beeinflussen die kognitiven Fähigkeiten negativ. Minzenberg (77) stellte fest, dass vor allem in den Bereichen des verbalen Gedächtnisses und bei Interferenzaufgaben anticholinerge Medikamente zu deutlichen Defiziten bei Schizophrenie führen können. Katz et al., Tune et al. und Spohn et al. (78-80) fanden ebenfalls eine negative Wirkung von Anticholinergika auf Gedächtnisfunktionen. Leider ist gerade bei Patienten, die typische Neuroleptika erhalten, oft eine zusätzliche anticholinerge Medikation notwendig, um extrapyramidale Symptome zu verringern oder ihnen vorzubeugen. Bei regelmäßiger Gabe ist genau wie bei Benzodiazepinen zu befürchten, dass sich die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten verschlechtert.

2.6. Kandidatensubstanzen für die Verbesserung kognitiver Funktionen

In den vergangenen Jahrzehnten wurden unterschiedliche Substanzen auf ihre Wirksamkeit in Bezug auf die Kognition bei an Schizophrenie erkrankten Menschen getestet. Immer wieder wurde versucht, neuroprotektiv zu arbeiten, und die Negativsymptomatik und/oder die kognitive Leistungsfähigkeit zu verbessern – in den meisten Fällen ohne Erfolg.

2.6.1. Nialamid

Bereits im Jahr 1961 veröffentlichten Hegarty, Dabbs und Blaize-Molony (81) eine Add-On Studie mit chronisch kranken Schizophreniepatienten, in der sie versuchten, gezielt auf Negativsymptomatik einzuwirken. Obwohl hier keine kognitiven Parameter explizit untersucht wurden, soll diese Studie in die Auflistung aufgenommen werden, da hier zum ersten Mal ein Versuch unternommen wurde, nicht nur auf die Positivsymptomatik einzuwirken, sondern auch auf andere Symptome, die die Patienten in ihrer Lebensqualität schwer beeinträchtigen.

Die Autoren untersuchten in einer Doppelblindstudie 40 schwer chronisch erkrankte und seit mindestens 10 Jahren hospitalisierte Patienten (20 Männer und 20 Frauen). Alle Patienten waren sehr lethargisch und apathisch, aber „unproblematisch“ in

ihrem Verhalten und lebten laut der Autoren eine sehr „routinehafte Existenz“. 20 der Patienten (10 Männer und 10 Frauen) erhielten über einen Zeitraum von vier Monaten Nialamid, ein MAO-Hemmer, von dem die Autoren annahmen, dass er in der Lage sei, die Lethargie der Patienten zu verringern, 20 bekamen Placebo. Alle Patienten wurden vor Behandlung, einen Monat nach Beginn der Behandlung und nach vier Monaten, am Ende der Behandlung auf einer einfachen klinischen Symptomskala eingeschätzt. Die Autoren konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen, berichteten aber, dass alle Patienten sich signifikant verbessert hatten (die Placebogruppe sogar stärker als die Nialamid-Gruppe). Dies schrieben sie einem psychologischen Faktor zu, nämlich der verstärkten Aufmerksamkeit zu, die die Patienten in den vier Monaten der Studie bekommen hatten. Auf jeden Fall wurde in dieser Studie bereits Anfang der 60er Jahre gezeigt, dass eine „Abstumpfung“ der Patienten nicht irreversibel ist.

2.6.2. Tandospirone

Mit dem Serotonin-1A (5-HT_{1A}) -Agonisten Tandospirone arbeitete die Gruppe um Herbert Y. Meltzer (82). 26 stabil mit typischen Neuroleptika eingestellte Schizophreniepatienten wurden zufällig einer sechswöchigen Add-On Therapie mit entweder 30mg/die Tandospirone oder Placebo zugewiesen. Untersucht wurden Exekutivfunktionen, verbales Gedächtnis und Psychopathologie, jeweils zur Baseline und nach 6 Wochen.

Die Autoren stellten fest, dass sich die kognitiven Variablen zum Zeitpunkt von 6 Wochen in der Tandospirone-Gruppe signifikant verbesserten, in der Placebogruppe hingegen keine Veränderungen stattfanden. Hier wäre eine Replikation der Studie an einer größeren Stichprobe und mit längerer Untersuchungszeit wünschenswert.

2.6.3. Mifepriston (RU-486)

Gallagher et al. (83) untersuchten die Wirkung von Mifepriston (RU-486), das als „Abtreibungspille“ auf dem Markt ist, auf die Kognition bei Schizophrenie in einem doppelblinden Crossover-Design. Sie schlossen 20 stabil eingestellte schizophrene Patienten in ambulanter Versorgung in die Studie ein, die eine Woche lang entweder 600mg/die Mifepriston oder Placebo erhielten. Dann folgte eine zweiwöchentliche Auswaschphase. Im Anschluss an diese wurden die Behandlungsarme vertauscht und wieder eine Woche lang täglich 600mg Mifepriston oder Placebo gegeben.

Die Autoren fanden keine signifikanten Veränderungen in kognitiven Funktionen bei den Patienten. In der Brief Psychiatric Rating Scale gaben die Autoren eine geringfügige Verbesserung unabhängig von der Behandlung an. Insgesamt schlossen die Autoren, dass Mifepriston bei an Schizophrenie erkrankten Patienten,

im Gegensatz zu solchen mit bipolaren Störungen, keinen Einfluss auf neurokognitive Leistungen oder psychiatrische Symptome ausübt.

Es bleibt darüberhinaus fraglich, ob die Gabe derart hoher Dosen dieses Medikaments über längere Zeiträume hinweg vertretbar ist, da diese immerhin jeweils der Dosierung bei einer Abtreibung entsprechen und bei denen es sich um einen massiven Eingriff in den Hormonhaushalt handelt.

2.6.4. COX-2 Inhibitoren

Müller, Riedel und Schwarz (84) untersuchten den COX-2 Inhibitor Celecoxib in der Hoffnung, einen positiven Effekt auf kognitive Funktionen bei Schizophrenie feststellen zu können. 50 stabil eingestellte, chronisch kranke und kognitiv eingeschränkte Patienten wurden in eine prospektive, doppelblinde, randomisierte Studie eingeschlossen. Gegeben wurde 2x200mg/die Celecoxib oder Placebo als Add-On Therapie zur üblichen Medikation (2-6mg Risperdal). Die Autoren stellten eine Verbesserung der Patienten in der Celecoxib Gruppe im kognitiven Faktor der PANSS fest. Allerdings wurden keinerlei neuropsychologische Testungen durchgeführt, so dass eine Replikation der Studie unter Einschluss neuropsychologischer Tests zur objektiven Überprüfung der Leistungsfähigkeit wünschenswert wäre.

2.6.5. Östrogene

Frauen erkranken durchschnittlich 5 Jahre später an Schizophrenie als Männer. Außerdem gibt bei Frauen einen zweiten Höhepunkt an Ersterkrankungen in der Zeit während und nach der Menopause. Darüber hinaus schwankt bei vielen Frauen die Symptomatik mit dem Hormonspiegel, mit schwereren Ausprägungen zu Zeiten, in denen der Hormonspiegel besonders niedrig ist (85). Aus diesem Grunde wurde häufig vorgeschlagen, den Einfluss von Östrogen auf die positive wie die negative Symptomatik der Schizophrenie sowie die kognitive Leistung zu untersuchen (60, 86-93).

Es gibt Studien, die gezielt den Effekt von Östrogen auf die psychotische Symptomatik untersucht haben (86, 89, 93, 94), Studien, in denen der Zusammenhang von endogenen Östrogenleveln bei Frauen mit neuropsychologischer Leistungsfähigkeit untersucht wird (89), und Artikel, in denen Östrogen als wichtige Kandidatensubstanz für Neuroprotektion und Reduktion von Negativsymptomatik bei Schizophrenie diskutiert wird (87, 90, 91). Sie alle gehen davon aus, dass Östrogene vielversprechende Kandidaten in der Behandlung negativer Symptome und kognitiver Defizite bei Schizophrenie sein könnten. Es gibt aber bisher keine prospektiven Studien mit Östrogenen als neuroprotektive Add-On

Therapie, in denen untersucht wird, ob Östrogengaben in der Lage sind, die kognitiven Leistungen zu verbessern

2.7. Ein nicht-medikamentöser Ansatz: Cognitive Enhancement Therapy

Im Gegensatz zu den dargestellten medikamentösen Ansätzen erzielte die „Cognitive Enhancement Therapy“ eine robuste Verbesserung über einen längeren Zeitraum. Hogarty et al. (95) untersuchten 121 chronisch kranke, symptomatisch stabile Patienten ohne Drogenmissbrauch mit kognitiven Defiziten, die an Schizophrenie oder schizo-affektiven Erkrankungen litten. Die Patienten wurden zufällig entweder einer Behandlung mit „Cognitive Enhancement Therapy“ oder mit „Enriched Supportive Therapy“ als Kontrollbedingung zusätzlich zu ihrer normalen Behandlung zugeteilt.

Bei der „Cognitive Enhancement Therapy“ handelt es sich um die Kombination eines computergestützten Trainings kognitiver Funktionen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Problemlösestrategien) mit in Gruppen durchgeführten Übungen zur sozialen Wahrnehmung. Die Therapie lief über einen Zeitraum von 24 Monaten, mit Untersuchungen zur Baseline, nach 12 Monaten und nach 24 Monaten. Die Autoren fanden nach 12 Monaten stabile Effekte der „Cognitive Enhancement Therapy“ in den von ihnen zusammengestellten Skalen für „Neurokognition“ und „Verarbeitungsgeschwindigkeit“ und grenzwertige Effekte in der von ihnen zusammengestellten Skala „Verhalten“. Nach 24 Monaten wurden Verbesserungen in „Neurokognition“ und in den Skalen „kognitiver Stil“, „soziale Kognition“ und „sozialer Anpassung“ gefunden. Des Weiteren wurden auch in der „Enriched Supportive Therapy“ Verbesserungen gefunden, die allerdings schwächer waren als die der „Cognitive Enhancement Therapy“. Die Autoren zeigten eine deutliche Verbesserung kognitiver Defizite bei Schizophrenie. Weitere Ansätze zu kognitiven Trainings bei Schizophrenie stammen zum Beispiel von Fiszdon (96) Turkington (97), Bell (98) und Davalos (99). Es wäre interessant, derartige trainierende Ansätze mit medikamentösen Add-On Behandlungen, deren Wirkung bereits bestätigt wurde, zu verbinden, und zu untersuchen, ob hierdurch ein verbessernder Effekt noch verstärkt werden kann.

3. Neuroprotektion und Erythropoietin

3.1. Erythropoietin: Biochemie, zelluläre Wirkmechanismen

Erythropoietin, oder kurz EPO, ist ein Proteinhormon, das aus 165 Aminosäuren besteht und ein ungefähres Molekulargewicht von 30kDa hat (100). Es bindet sich an spezifische Rezeptoren, die zu der Familie der Zytokin Typ 2 Rezeptoren gehören (100-102). Die Aktivierung der Rezeptoren folgt auf ihre Homodimerisation nach EPO-Bindung, was Autophosphorylation der mit den EPO-Rezeptoren (EPOR)-assoziierten Janus-tyrosin Kinase-2 erlaubt und zu Phosphorylation verschiedener Downstream Signal Pathways führt (101). Obwohl die Rolle des Erythropoietin in der Bildung roter Blutkörperchen seit langer Zeit bekannt ist, beginnen wir gerade erst, mehr über seine Funktion im Gehirn zu lernen. Während Erythropoietin und seine Rezeptoren im normalen erwachsenen Gehirn nur schwach exprimiert werden, kommt es als Reaktion auf Hypoxie oder Stoffwechselstörungen auch in den Neuronen von Erwachsenen zu einer dramatischen Hochregulierung (29, 103-109). Die mit den Erythropoietin-Rezeptoren assoziierten Signalkaskaden wurden vor kurzem in neuronalen Zellen gezeigt (108, 110-117). Beim zerebralen Erythropoietinsystem scheint es sich um ein ontogenetisch frühes Schutzsystem zu handeln, das eine wichtige Rolle in der Embryogenese und der Entwicklung des Gehirns vom Embryostadium bis zur frühen postnatalen Zeit spielt (118-120). Bei Erwachsenen ist dieses System herunterreguliert und bleibt inaktiv, bis eine Störung im Stoffwechsel der Neuronen seine Heraufregulierung auslöst. Es kann als endogenes System zum Schutz der Neuronen vor Degeneration interpretiert werden. Erythropoietin wirkt antiapoptotisch (108), antioxidativ (121, 122), antientzündlich (123, 124), inhibiert Glutamat (125), wirkt neurotroph (126) und angiogenetisch (101). Darüber hinaus hat sich herausgestellt, dass EPO die Stammzellendifferenzierung stark beeinflusst (100, 101, 119, 120, 127).

Die Exprimierung des EPO-Genes wird durch den Hypoxie-induzierbaren Faktor-1 reguliert (128, 129). Die Induzierbarkeit der Exprimierung des EPO Genes ist gewebespezifisch, mit den größten Effekten in Nieren und Gehirn, während *in utero* EPO mRNA nur in der Gegenwart von Östrogen induziert wird (130). Interessanterweise verstärkt 17 β -estradiol, das selbst neuroprotektive Aktivität aufweist (131), im Gehirn den Effekt, den Hypoxie auf die Exprimierung von EPO mRNA hat (130).

Undifferenzierte neuroepitheliale Zellen menschlicher Embryos exprimieren sowohl EPO als auch seine Rezeptoren (132). Das Exprimierungsmuster wird in den späteren Entwicklungsabschnitten klarer, mit Exprimierung von EPO-Rezeptoren in den Astrozyten und EPO in den Neuronen beim späten fötalen Gehirn (132).

Verschiedene Arbeitsgruppen haben unabhängig voneinander berichtet, dass EPO Neuronen in Kultur vor Toxizität durch Glutamat schützt (107, 133) und ischämischen Schaden an Neuronen und neurologische Dysfunktionen in Tiermodellen für Schlaganfall reduziert (29, 103, 133, 134). Eine systemische Gabe von EPO wirkt nicht nur in Tiermodellen zerebraler Ischämie neuroprotektiv, sondern auch in Modellen mit mechanischem Trauma, exzitotoxischer Verletzung, Neuroinflammation (103) und 1,2,3,6,-Tetrahydropyridine (MPTP-) induzierter Parkinsonsymptomatik bei Mäusen (135). Außerdem wurden deutliche Veränderungen der Expressierung von EPO und EPO-Rezeptoren im Gehirngewebe nach ischämischer Verletzung berichtet (133, 134). Die Spezifität und die biologische Relevanz wurden durch die Beobachtung belegt, dass die Neutralisierung von endogenen EPO mit löslichen EPO-Rezeptoren den durch EPO ausgelösten Schutz vor Glutamat-Toxizität verhindert (107) und ischämische Hirnschäden verstärkt (29). Daher scheint EPO eine überaus wichtige Rolle für das Überleben von Neuronen nach Ischämie zu spielen.

Auch wenn sich Ischämie und Schizophrenie in Bezug auf Ätiologie und Pathogenese stark unterscheiden, bringen beide Stoffwechselstörungen mit sich, die zu einem Untergang von Zellmaterial führen, so dass protektive Faktoren, die sich bei Ischämie bewährt haben, auch für eine chronische Erkrankung wie Schizophrenie vielversprechend sind.

Erythropoietin, ein Proteinhormon, das ursprünglich als ein in den Nieren produzierter hämatopoietischer Wachstumsfaktor beschrieben wurde, hat sich in den letzten Jahren zu einem vielversprechenden Kandidaten für neuroprotektive Ansätze bei Gehirnerkrankungen beim Menschen entwickelt (26, 29, 100-103, 133, 135-137).

3.2. Vorarbeiten zum Einsatz von EPO bei Schizophrenie

Neuroprotektion kann als ein Ansatz definiert werden, der auf die bestmögliche Erhaltung oder Wiederherstellung der zellulären Interaktionen im Gehirn abzielt, wodurch ein höchstmöglicher Schutz neuronaler Funktionen gewährleistet wird (20). Neuroprotektion kann sowohl vorbeugend oder therapeutisch eingesetzt werden, entweder um einem Verlust von Funktionen zuvorzukommen oder einen bereits entstandenen Verlust auszugleichen.

Erkennt man an, dass die Krankheit Schizophrenie neurodegenerative Komponenten beinhaltet, führt dies zur Feststellung der Notwendigkeit des Einsatzes neuroprotektiver Therapien, und zwar so früh wie möglich im Verlauf der Erkrankung.

Eine Kandidatensubstanz hierfür ist Erythropoietin (EPO), von dem gezeigt wurde, dass es auf antioxidante, antiapoptotische, anti-inflammatorische, neurotrophe,

angiogene und synaptogene Weise wirkt (29, 102, 108).

In der Klinik wird EPO seit über einem Jahrzehnt zur Therapie renaler Anämie eingesetzt und hat sich als gut verträglich erwiesen. Durch eine langfristige Gabe dieses Medikaments wurde über die Jahre hinweg das Leben Tausender Patienten gerettet (100). Daher ist bei EPO eine der Vorbedingungen einer Kandidatensubstanz für Neuroprotektion bei Schizophrenie erfüllt, namentlich die Sicherheit. Darüber hinaus muss eine solche Substanz

1. in der Lage sein, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden
2. rezeptive Strukturen im Gehirn schizophrener Patienten erreichen können
3. Grund zur Annahme geben, dass sie die Kognition verbessert und/oder degenerative Prozesse verlangsamt.

Im Folgenden werden Ergebnisse beschrieben, sowohl aus der eigenen als auch aus anderen Arbeitsgruppen, die zeigen, dass die Eignung von Erythropoietin zur neuroprotektiven Behandlung von Schizophrenie durch Befunde belegt werden kann.

3.2.1. Neuroprotektion mit EPO in Tiermodellen

Es ist bekannt, dass Erythropoietin in einer Reihe verschiedener Tiermodelle wirksame neuroprotektive Eigenschaften zeigt. Die Modelle reichen von Ischämie/Hypoxie über Schädel-, Hirn- und Wirbelsäulentrauma, Schäden an der Retina und dem optischen Nerv bis zu entzündlichen- und Autoimmunerkrankungen, von Epilepsie bis hin zu Parkinson (26, 29, 103, 106-108, 114, 122-124, 133, 135-144). Protektive Effekte des Erythropoietin beschränken sich nicht nur auf das Nervensystem. Studien haben gezeigt, dass Erythropoietin essentiell für die kardiale Morphogenese ist (110, 111, 113, 115-117), und dass es in vitro und in vivo kardiale Zellen gegen ischämisch-hypoxische Insulte schützt (110, 111, 113, 115-117).

Leider gibt es bisher keine befriedigenden Tiermodelle für die Schizophrenie, die eine Untersuchung der Wirkung beim Tier und damit eine Vorhersage über die Effektivität neuroprotektiver Ansätze beim Menschen machen könnten. Die bisher existierenden Modelle stellen bestenfalls einzelne Aspekte dieser komplexen menschlichen Erkrankung dar (145). Manche Verhaltensauffälligkeiten der schizophrenen Patienten resultieren aus Störungen in der Informationsverarbeitung, die auch bei Tieren beobachtet werden können. Beispiele hierfür sind schlechtes assoziatives Lernen oder Störungen der latenten Inhibition. Als latente Inhibition bezeichnet man die Verzögerung assoziierter Konditionierung, die dadurch entsteht, dass der zu konditionierende Reiz vor der Konditionierung alleine dargeboten wird (146-148). Eine Möglichkeit, latente Inhibition zu überprüfen, ist das „Conditioned-Taste-Aversion“ (CTA) Paradigma. CTA überprüft die Fähigkeit eines Tieres, Krankheitssymptome mit einem unbekanntem, zuvor als neutral bewerteten

Geschmacksreiz zu assoziieren, so dass das Tier, wenn es später dem Reiz wieder ausgesetzt wird, diesen meidet. CTA involviert das Gehirn auf verschiedenen kortikalen und subkortikalen Ebenen. Die Assoziationsfunktion, die emporsteigende und herabsteigende Informationen miteinander verbindet, kann durch Veränderungen im medialen Septum (148) oder irgendeiner der verbindenden Einheiten entweder verstärkt oder geschwächt werden (149, 150). Bei Wirkstoffen, die in der Lage sind, mit CTA in Verbindung stehende Funktionen zu verstärken, besteht die Möglichkeit, dass sie Gedächtnisfunktionen im allgemeinen positiv beeinflussen. Da Störungen der Gedächtnisfunktionen ein Teil des kognitiven Abbaus bei Schizophrenie darstellen, scheint eine Überprüfung dieser Wirkstoffe bezüglich ihrer neuroprotektiven Wirkung bei dieser Erkrankung sinnvoll.

Studien der eigenen Gruppe zeigten, dass Erythropoietin bei gesunden Ratten die intakte Blut-Hirn-Schranke überschreitet und dass Erythropoietin im Tierversuch die Gedächtnisleistungen bei CTA verbessert (24).

Weitere Tierversuche der eigenen Gruppe waren eine Reihe von Experimenten mit Hypoxie/Ischämie Modellen, in denen gezeigt wurde, dass Erythropoietin in der Lage ist, den Untergang von Gehirnzellen (Apoptose) zu verhindern (28).

3.2.2. EPO bei renaler Anämie und bei Schlaganfall

Durch Urämie ausgelöste Enzephalopathie gehört zu den Manifestationen chronischen Nierenversagens und wird mit unterschiedlichen Graden von kognitiven Dysfunktionen in Verbindung gebracht. Die Pathophysiologie der durch Urämie ausgelösten Enzephalopathie ist allerdings immer noch unklar.

Anämie wird häufig bei Patienten mit chronischem Nierenversagen beobachtet. Erythropoietin hat die Behandlung dieses Zustandes revolutioniert und wird seit vielen Jahren bei renaler Anämie für die Langzeitbehandlung genutzt. Anämie verstärkt urämische Enzephalopathie, aber dieser Effekt kann durch eine Behandlung mit Erythropoietin rückgängig gemacht werden (151). Die mit Erythropoietin-Behandlung in Zusammenhang gebrachte Verbesserung kognitiver Funktionen und Lebensqualität bei urämischer Enzephalopathie wird vor allem dem Anstieg des Hämatokrit zugeschrieben (151). Auch bei anderen Erkrankungen als chronischem Nierenversagen, wie zum Beispiel bei vaskulärer Demenz (152), Alzheimer (153), und bei mit AIDS assoziierter Demenz, hat sich Anämie als Risikofaktor für die Entwicklung von kognitiven Dysfunktionen erwiesen (154). Es gibt Hinweise darauf, dass die Normalisierung des Hämatokrits die kognitiven Funktionen verbessern kann (155). Erythropoietin scheint einen positiven Effekt auf die kognitive Leistung der Patienten auszuüben. In einer Studie, die quantitative elektrophysiologische Untersuchungen als Indikatoren für den klinischen Status der

Patienten in der Hämodialyse benutzte, eine signifikante Besserung der neuronalen Funktionen durch Erythropoietin gefunden (156).

Ein Teil der Verbesserung scheint mit der Normalisierung des Hämatokritwerts zusammenzuhängen, wobei der optimale Wert noch diskutiert wird (157, 158)

Allerdings scheint Erythropoietin zusätzlich von der hämatopoietischen Wirkung unabhängige neuroprotektive Wirkungen auszuüben. Mittlerweile gibt es diverse Arbeitsgruppen, die mit Asialoerythropoietin (136) oder Carbamyltem EPO (CEPO) (159-161) arbeiten. Beides sind Erythropoietin-Derivate, die keine hämatopoietische Wirkung mehr aufweisen. Die molekulare Trennung der beiden Eigenschaften des Erythropoietin, der Hämatopoiese und der Neuroprotektion, konnte durch die Entdeckung des starken neuroprotektiven Effekts von desialysiertem EPO (asialoEPO) (136) und von CEPO demonstriert werden, das über keinerlei hämatopoietische Wirkung mehr verfügt. Auch CEPO hat sich als gewebeprotectiv in vitro (161), und als cardioprotektiv (160) und neuroprotektiv (159) im Tierversuch erwiesen. Hier spielen möglicherweise die antioxidatorischen Eigenschaften von EPO, die die Stoffwechsel und Versorgungssituation im Gehirn schnell verbessern können, eine Rolle.

Aufgrund der Ergebnisse der eigenen Arbeitsgruppe in Zellkultur und bei Tierversuchen, wurde 1998 die erste neuroprotektive Studie mit Erythropoietin bei an Schizophrenie leidenden Menschen durchgeführt (26). Es konnte gezeigt werden, dass

1. die Patienten bereits kurz nach dem Ereignis signifikant geringere neurologische Defizite hatten
2. sie mehr Hirnfunktionen zurück erlangten, (gemessen mit dem Barthel Index und der Modified Rankin Skale)
3. die Läsion bei den mit EPO behandelten Patienten im Vergleich zu den Kontrollpatienten eine signifikant geringere Größe entwickelte
4. die im Kreislauf vorhandenen Level des als Marker für Gliaschäden bezeichneten S-100B in der EPO-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant niedriger waren und schneller wieder auf Ausgangsniveau zurück kehrten

Die positive Wirkung, die Erythropoietin bei zwei sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern, möglicherweise durch sogenannte „Final Common Pathways“, zum Beispiel Probleme im Stoffwechsel, von denen man erwarten kann, dass sie auf neuroprotektive Behandlung ansprechen könnten (28), auszuüben scheint, macht es zu einem viel versprechenden Kandidaten zur neuroprotektiven Behandlung bei weiteren Erkrankungen, unter anderem auch bei Schizophrenie.

3.3. Vorarbeiten bei an Schizophrenie Erkrankten

Um zu überprüfen, ob Erythropoietin bei Schizophrenie die Blut-Hirn-Schranke überschreitet, wurde in der Arbeitsgruppe um H. Ehrenreich (24) mit Indium gelabeltes Erythropoietin (In-111-DTPA rhEPO) entwickelt und dazu benutzt, die Verteilung von intravenös appliziertem Erythropoietin in Gehirn und im ganzen Körper von schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen zu verfolgen, sowie den Grad, in dem Erythropoietin die intakte Blut-Hirn-Schranke überwindet, zu messen. Hierfür wurden fünf mit Schizophrenie diagnostizierte männliche Patienten und fünf gesunde männliche Kontrollpersonen untersucht. Bei allen Probanden wurden 40.000U mit In-111 gelabeltes Erythropoietin injiziert, und bei allen wurden 0,5-1, 4-4,5, 18-24 und 42-45 Stunden nach der EPO-Injektion Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-Aufnahmen durchgeführt. Bei allen Probanden konnte Erythropoietin in unerwarteter Höhe im Gehirn festgestellt werden, und zwar bereits vier Stunden nach der Applikation. Darüber hinaus war die relative Aktivität des gelabelten Erythropoietins im Gehirn der Patienten zu allen gemessenen Zeitpunkten höher als bei den Kontrollpersonen. Bei den Messungen zu 4-4,5 und 42-45 Stunden erreichten diese Unterschiede statistische Signifikanz. Auch im Knochenmark fanden sich bei den Patienten zu allen Zeitpunkten höhere Mengen an Erythropoietin, während in allen anderen Organen die Mengen bei Patienten und Kontrollpersonen vergleichbar waren. Die Hämatokrit und Hämoglobinwerte und die Zahl der roten Blutkörperchen unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht. Mit dieser Studie wurde gezeigt, dass Erythropoietin bei an Schizophrenie erkrankten Personen in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke in ähnlichem Ausmaß wie bei Schlaganfallerkrankungen (26), in denen die Blut-Hirn-Schranke kompromittiert ist, zu überwinden.

Um zu überprüfen ob EPO-Rezeptoren im Gehirn schizophrener Patienten zur Verfügung stehen, wurden die Gehirne schizophrener Patienten untersucht, die unter nicht mit Gehirnfunktionen zusammenhängenden Umständen verstorben sind (24). Die Neuronen im Hippocampus der Patienten zeigten deutliches Immunoreaktivitäts-Staining für EPO-R in den Neuronen, die von gesunden Kontrollpersonen dagegen nur ein moderates Staining. Durch Quantifizierung der Intensität des Stainings erreichten diese Unterschiede statistische Signifikanz. Es wurde damit gezeigt, dass in den Gehirnen von an Schizophrenie erkrankten Menschen EPO-Rezeptoren zur Verfügung stehen, so dass appliziertes EPO „andocken“ kann.

3.4. Mögliche Nebenwirkungen von Erythropoietin

Bei einer chronischen Erkrankung wie Schizophrenie würde eine kurzfristige Gabe neuroprotektiver Wirkstoffe höchstwahrscheinlich nicht ausreichen, sondern eine langfristige Gabe notwendig sein.

Eine mögliche Komplikation bei langfristiger Gabe von Erythropoietin besteht in der hämatopoietischen Wirkung, wobei der stärkste Effekt in einem Anstieg des Hämatokritwerts besteht. Dies ist im Grunde keine Neben-, sondern eine Hauptwirkung des Medikaments, um deretwillen es bei Anämie eingesetzt wird. Da Schizophrenie jedoch nicht mit Anämie einhergeht, und davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten bereits vor der EPO-Gabe einen gesunden Hämatokritwert haben, könnte ein Anstieg dieses Wertes bei chronischer Gabe problematisch werden. Aus diesem Grund besteht eine Bedingung für regelmäßige EPO-Gabe über einen längeren Zeitraum hinweg die regelmäßige Kontrolle des Blutbildes. Ein Anstieg des Hämatokrit kann durch Aderlässe korrigiert werden.

Zur Zeit wird mit nonerythropoietischen EPO-Derivaten, wie Asialoerythropoietin (asialoEPO) (136) und Carbamylated EPO (CEPO) (159-161) experimentiert, die sich zumindest in vitro bereits als zytoprotektiv (161), und in Tierversuchen als myoprotektiv (160) und neuroprotektiv (136, 159) erwiesen haben, ohne dabei selbst bei Gabe hoher Dosen hämatopoietisch zu wirken, so dass in Zukunft möglicherweise nicht-hämatopoietische EPO-Derivate langfristig bei Schizophrenie angewendet werden könnten, ohne dass Aderlässe notwendig wären.

Andere Nebenwirkungen, die sich aufgrund von Langzeitbeobachtungen bei Patienten mit Nierenversagen und bei Krebspatienten als relevant erweisen könnten, sind Bluthochdruck und, worüber in letzter Zeit intensiv nachgeforscht wurde, die Bildung neutralisierender EPO-Antikörper, wodurch das Risiko der Bildung einer Erythroblastopenie entsteht.

Auch der Blutdruck muss bei einer langfristigen Gabe von EPO regelmäßig kontrolliert werden. Steigt der Blutdruck auf erhöhte Werte an, sollte EPO nicht weiter verabreicht werden.

Die Bildung von EPO-Antikörpern wurde in insgesamt 170 Fällen berichtet. Bei allen handelte es sich um Fälle mit Nierenversagen, alle in Langzeitbehandlung, und alle mit subkutaner EPO-Gabe (162). Bedenkt man aber die große Zahl an Patienten, die über die Jahre hinweg mit Erythropoietin behandelt wurden, und die in die Millionen geht, ist im Vergleich dazu die Gefahr, dass ein Patient EPO-Antikörper entwickelt, sehr gering. Als weitere Sicherheitsmaßnahme sollte die EPO-Gabe intravenös erfolgen, da bei dieser Form der Verabreichung bisher keine Fälle berichtet wurden.

4. Ableitung der Fragestellungen

Im Vorfeld zur vorliegenden Studie wurde festgestellt, dass

1. Erythropoietin bei Schizophrenie, einer Krankheit mit augenscheinlich intakter Blut-Hirn-Schranke, nach intravenöser Applikation in nennenswerter Menge das Gehirn erreicht.
2. Im Gehirn schizophrener Patienten EPO-Rezeptoren zu finden sind, was eine Voraussetzung für eine neuroprotektive Wirkung von Erythropoietin ist.
3. Eine langfristige Gabe von Erythropoietin bei dieser Indikation als sicher angesehen werden kann.

Aufgrund dieser Feststellung kann davon ausgegangen werden, dass eine Behandlung mit Erythropoietin bei schizophrenen Patienten sich positiv auf kognitive Funktionen auswirken wird.

Unsere Arbeitsgruppe (24) hat zeigen können, dass peripher verabreichtes Erythropoietin beim Menschen in das Gehirn eindringen kann und dort angereichert wird, und zwar bei schizophrenen Patienten deutlich stärker als bei gesunden Kontrollprobanden. Weiterhin wurde festgestellt, dass die EPO-Rezeptoren im Hippocampus und Cortex von schizophrenen Probanden stark exprimiert sind, während dies bei gesunden Kontrollpersonen nicht zu beobachten ist.

Weiter gelang es mit Hilfe eines Läsionsmodells zu zeigen, dass bei der Maus langfristige Verhaltensänderungen sowie Gehirnatrophie durch die Gabe von EPO verhindert werden konnten (24). Diese Beobachtungen, zusammen mit der bekannten Sicherheit von EPO, führten zur Initiierung der hier dargestellten Proof-of-Principle Studie, in der untersucht werden soll, ob eine neuroprotektive Add-On Strategie (EPO zusätzlich zur stabilen antipsychotischen Medikation) bei Schizophrenie zur Verbesserung der kognitiven Funktionen geeignet ist.

Auf der Basis der beschriebenen Befunde über die degenerativen Aspekte der Krankheit Schizophrenie, der bisherigen Ansätze zur Verbesserung der Kognition bei Schizophrenie und der Eigenschaften von Erythropoietin werden für die vorliegende Studie folgende Fragestellungen abgeleitet:

- Verbessert sich durch Erythropoietin die Leistung der Patienten in den kognitiven Verfahren?
- Ist die Verbesserung unabhängig von Trainings- oder Placeboeffekten?
- Steht die Verbesserung der Leistungen in Zusammenhang mit Blutbildänderungen (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten)?
- Steht die Verbesserung der Leistungen in Zusammenhang mit Veränderungen in den sozialen Verfahren oder der Negativsymptomatik?

4.1. Statistische Methoden

Zunächst wurde das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung durchgeführt, in der die primären Outcome-Maße (die Ergebnisse der kognitiven Testbatterie) als abhängige Variablen und die Behandlung als unabhängige Variable gesetzt wurden. Das Alter fungierte als Kovariate. Verglichen wurden primär die kognitiven Leistungen zu den Zeitpunkten *Baseline* und nach 12 Wochen Behandlung. Zusätzlich wurden zwischenzeitliche Messpunkte deskriptiv mit evaluiert, um den Verlauf der Veränderungen über den Studienzeitraum hinweg einzuschätzen.

Zusätzliche statistische Untersuchungen beinhalteten t-Tests, χ^2 -Tests und Pearson-Korrelationen. Für alle genannten statistischen Analysen wurde das SPSS Programm für Windows, Ausgabe 12, benutzt. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt, und p-Werte wurden aufgrund des explorativen Charakters der Studie nicht für die Zahl der durchgeführten Tests korrigiert.

Um Veränderungen in den Leistungen der Patienten feststellen zu können, wurde das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholungen gerechnet.

Zwischensubjektfaktor war die unabhängige Variable „Behandlung“ (EPO vs. Placebo), und Kovariate war „Alter“ der Patienten, da dies sich als einzige Kovariate einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der kognitiven Verfahren zeigte.

Explorativ wurden Zusammenhänge zwischen verschiedenen AV und Kontrollvariablen per Korrelationsberechnung durchgeführt. Für alle Werte, die zur Baseline erhoben wurden, um die Stichprobe zu charakterisieren, wie demographische Werte, Chlorpromazinäquivalente und Ähnliche wurden, je nach Skalierung, T-Tests oder χ^2 -Tests durchgeführt, um festzustellen, ob die Versuchsgruppen sich voneinander unterschieden.

5. Methoden

5.1. Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Multicenterstudie geplant und durchgeführt. Studienzentren waren Göttingen, Kiel, Homburg, Köln, Marburg, Hannover und München. Geplant war der Einschluss von 40 Patienten, von denen 20 in die EPO- und 20 in die Placebogruppe eingeschlossen werden sollten.

Die Behandlung mit Erythropoietin (40.000 IU Erythropoietin-beta, Roche, Grenzach, Whylen, Deutschland) bzw. Placebo in einer kurzen (15 minütigen) intravenösen Applikation wurde als Unabhängige Variable gesetzt, als Abhängige Variablen primär die verschiedenen Verfahren zur Überprüfung unterschiedlicher Bereiche der kognitiven Leistungsfähigkeit. Sekundäre Abhängige Variablen waren Verfahren zur Überprüfung der Psychopathologie, der sozialen Einschränkungen, die Blutbildwerte und die Werte in den bildgebenden Verfahren.

Die geplante Dauer der Medikation für die einzelnen Patienten war jeweils 12 Wochen bei wöchentlicher Behandlung und abschließender Sicherheitsuntersuchung nach 16 Wochen, vier Wochen nach Ende der Medikationsgabe. Die Behandlung bestand aus einer wöchentlichen Gabe Erythropoietin oder Placebo.

Das Protokoll wurde sowohl von der Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen (Hauptkomitee), als auch von den jeweiligen Ethikkommissionen der anderen teilnehmenden Zentren angenommen. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten oder der gesetzlichen Betreuer nach ausführlicher Aufklärung war Voraussetzung für die Teilnahme.

5.1.1. Unabhängige und Abhängige Variablen, Kontrollvariablen

Als abhängige Variablen wurden die Ergebnisse der einzelnen Subtests (Kurzzeitgedächtnis, räumliche Wahrnehmung, Verbale Fähigkeit, Aufmerksamkeit und Langzeitgedächtnis) und des Gesamtwertes der RBANS gesetzt. Weitere Maße waren: zur Überprüfung der Exekutivfunktionen der Perseverationswert des WCST, der Rohwert im Test Verbale Flüssigkeit, und der Kategorialwert Im Trail-Making-Test B. Als Wert zur Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses wurde das Ergebnis im Letter-Number-Sequencing Test gesetzt und zur Überprüfung der Psychomotorik die Rohwerte im Dotting und Tapping Test und der Kategorialwert im Trail-Making-Test A.

Als Hauptmesswert für Veränderungen über den Studienverlauf hinweg wurde ein aus den Funktionen Langzeitgedächtnis, Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeit (alle

RBANS) und Perseverationen des WCST zusammengesetzter Kompositscore als abhängige Variable gesetzt.

Unabhängige Variable war die Gruppenzugehörigkeit (Treatment vs. Placebo).

Als Kontrollvariable wurde das Alter gesetzt.

Zur Überprüfung der sekundären Hypothesen wurden auch die Ergebnisse der positiven und negativen Skalen der PANSS, des GAF und CGI, des SWN-K und des DAS-M als abhängige Variablen gesetzt.

Primärer Zielparameter war ein Kompositscore aus der neuropsychologischen Batterie, der Funktionen abdeckt, von denen bekannt ist, dass sie bei chronischer Schizophrenie allgemein oft schwer beeinträchtigt sind (31-36). Hierfür nahmen wir die RBANS Subtests „Delayed Memory“, „Verbal Fluency“, und „Attention“, sowie den WCST – Score „Perseverative Fehler“.

Zur Berechnung des Kompositscores wurden die Rohwerte der Subtests z-transformiert. Zur Illustration der Kernergebnisse wurden nach der z-Transformation noch IQ-Transformationen durchgeführt und die Daten als Prozent der individuellen Baseline ausgedrückt. Die Berechnung des Kompositscores wird im Anhang ausführlich dargestellt.

Um Zusammenhänge zwischen kognitiven Funktionen, den Krankheitssymptomen und (in fast allen Fällen vorhandenen) sozialen Defiziten zu überprüfen, wurden darüber hinaus eine Reihe bereits aufgeführter psychopathologischer Testverfahren und Verfahren zur Erfassung sozialer Anpassung durchgeführt. Die ärztlichen Untersuchungen mit Abnahme von Blut- und Urinproben wurden einerseits zur Gewährleistung der Sicherheit der Patienten durchgeführt, andererseits aber auch, um Zusammenhänge zwischen EPO-bedingten Veränderungen im Blutbild - vor allem in Bezug auf die Hämatopoiese und EPO-Level, Heparin Prohormon, Interleukin-6 und S100B - und kognitiven Veränderungen überprüfen zu können. Aus dem gleichen Grunde wurden Kernspintomographien zu Beginn und Ende der Studie durchgeführt.

Die unabhängige Variable in allen Varianzanalysen war die Zugehörigkeit zu einer der beiden Behandlungsgruppen, nämlich EPO-Gruppe oder Placebogruppe. Als abhängige Variablen wurden die erreichten Werte in den aufgeführten Verfahren gesetzt. Als potentielle Kontrollvariablen erhoben wurden eine Reihe soziodemographischer und medizinischer Daten, nämlich Alter, Alter bei Krankheitsbeginn, geschätzter präorbider IQ (MWT-B), Chlorpromazinäquivalenzen der neuroleptischen Medikation und Einnahme von Anticholinergem Medikation oder Benzodiazepinen.

Erythrozyten, MCV, MCH, Thrombozyten, Leukozyten, Retikulozyten, Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Basophile, Quick, aPTT, Thrombinzeit, ATIII, Eisen, Transferrin, Ferritin, Blutsenkung, S-100, EPO, EPO-Antikörper,

Zytokine, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Cholesterin, Gesamtprotein, Kreatinin, Harnstoff-N, Harnsäure, Glucose, CRP, AP, Gamma-GT und LDH.

5.1.2. Randomisierung und Verblindung

Für die Verblindung präparierte und nummerierte der Apotheker identische Vials, die entweder Salzlösung (0,9% NaCl) oder in Salzlösung rekonstituiertes rhEPO enthielten. Diese Vials wurden den Patienten bei Eintritt in die Studie randomisiert zugeteilt, wobei der Inhalt der jeweiligen Vials nur dem Apotheker bekannt war. Um die Doppelverblindung so weit wie möglich zu garantieren, hatten die klinischen Mitarbeiter, die die neuropsychologischen und psychopathologischen Untersuchungen durchführten, während der Studie keinerlei Zugang zu den Labordaten (Zahl der roten Blutkörperchen, inklusive Reticulozyten, Parameter des Eisenhaushalts). Die Serum-EPO Levels wurden erst nach Entblindung der Studie ausgewertet.

Da abzusehen war, dass die an der Studie beteiligten ärztlichen Mitarbeiter durch die Überprüfung der Blutwerte und die voraussichtlich vorzunehmenden Aderlässe in den meisten Fällen im Verlauf der Studie entblindet werden würden, wurde die Kommunikation der ärztlichen mit den übrigen Mitarbeitern soweit wie möglich untersagt. Vor allem durften die Ärzte nicht über Blutwerte und Aderlässe sprechen, und Termine mussten so gelegt werden, dass die anderen Mitarbeiter nicht mitbekamen, welche Patienten zur Ader gelassen werden mussten.

5.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Aus Gründen der Homogenität wurden nur männliche Patienten im Alter von 25 bis 50 Jahren in die Studie eingeschlossen, die die DSM-IV Kriterien für die Diagnose *Schizophrenie* erfüllen mussten. Seit der Behandlung der ersten Episode eines jeden Patienten mussten mindestens 10 Jahre vergangen sein, und in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Studienteilnahme durften die Patienten keine akute Episode gehabt haben. Negativsymptomatik musste das vorhergehende Jahr hindurch stabil vorhanden gewesen sein. Zum Zeitpunkt der Vorstellung musste der Wert auf der PANSS Negative Syndrome Scale ≥ 20 , der Wert der PANSS General Psychopathology Scale ≥ 48 sein. Nur Patienten mit überdauernden kognitiven Defiziten, die das Arbeitsgedächtnis, die Exekutivfunktionen und die Aufmerksamkeit betrafen, wurden eingeschlossen. Für den Einschluss mussten die Ergebnisse im RBANS (siehe S.27) mindestens eine Standardabweichung unter der Norm liegen. Alternativ musste ein Ergebnis von mindestens 1 Standardabweichung unter Norm in den Tests Verbale Flüssigkeit sowie dem Trail-Making-Test und dem WCST vorliegen. Bei Patienten mit hohem vermuteten Ausgangsniveau (Hohe Bildungsstufe und hoher Wert im MWT-B (S.27)) wurden Ergebnisse im unteren

Normbereich (Indexwert < 90) als Beeinträchtigung (deutlicher Abfall der individuellen kognitiven Leistungsfähigkeit) gewertet.

Ausschlusskriterien waren: eine gegenwärtige akute psychotische Episode (PANSS Positive Syndrome Scale ≥ 28), Diagnose einer organischen Psychose, Vorliegen schwerer körperlicher Erkrankungen, Missbrauch illegaler Drogen, Alkoholabhängigkeit, Anzeichen deutlicher thromboembolischer Risikofaktoren, myeloproliferative Erkrankungen oder ein Hämatokrit (d.h. der prozentuale Anteil an zellulären Bestandteilen im Blut) zum Baseline-Zeitpunkt von $\geq 50\%$.

Während der Studie auftretende Gründe, die Teilnahme zu beenden, waren:

1. Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation für mehr als zwei Wochen oder
2. Keine Studienmedikation an mehr als zwei der 12 Zeitpunkte (20%). Als Ausschlusskriterium aus Sicherheitsbedenken galt ein diastolischer Blutdruck von ≥ 100 mm Hg, zweimal am Tag an drei aufeinander folgenden Tagen.

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung aller Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 1: Übersicht Ein- und Ausschlusskriterien

<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none">- Diagnose einer Schizophrenie nach DSM-IV- Zurückliegen der ersten akuten Episode: mindestens 10 Jahre- Keine akute Episode innerhalb der letzten 6 Monate vor Einschluss- Negativsymptomatik seit mindestens einem Jahr- PANSS Negativskala ≥ 20- PANSS Allgemeinen Psychopathologieskala ≥ 48- Gesamtindexscore der RBANS höchstens 85 (1 SD unter Norm), alternativ mindestens 1 SD unter Norm in den Tests VF, TMT, WCST. alternativ sehr hohes Ausgangsniveau (Hohe Bildungsstufe und hoher Wert im MWT-B) und aktuelle Ergebnisse im niedrigen Normbereich- Körperliche Gesundheit des Patienten- Schriftliche Einwilligung nach detaillierter Aufklärung
<p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none">- PANSS Positivskala > 28- Organische Psychose- Komorbide schwere körperliche oder seelische Krankheiten- Drogenabhängigkeit oder –missbrauch- Alkoholabhängigkeit oder –missbrauch- Myeloproliferative Erkrankung- Ein Eingangshämatokrit > 50- Bekannte Medikamentenallergie oder –überempfindlichkeit- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung in den letzten 30 Tagen- Diastolischer Blutdruck von ≥ 100- Andere thromboembolische Risikofaktoren

5.2. Erhebung der Untersuchungsdaten

Vor Studienbeginn wurde ein zweitägiger Workshop für die Mitarbeiter aller teilnehmenden Zentren durchgeführt, in dem Organisation und Logistik besprochen und die Mitarbeiter in der Durchführung der Testverfahren geschult wurden.

Von April 2003 bis März 2005 wurden in den teilnehmenden Zentren Göttingen, Kiel, Homburg, Köln, Bonn und Marburg 41 Patienten in die Studie eingeschlossen und mit EPO oder Placebo behandelt.

Nach gründlicher Untersuchung zur Baseline und Bestätigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten gebeten, einmal pro Woche ambulant in die Behandlungsräume zu kommen, so dass die Studienmedikation gegeben werden konnte. Des Weiteren wurde bei jedem der regelmäßigen Kontakte die übrige Medikation der Patienten notiert. Alle Teilnehmer wurden bei jedem Kontakt mit Hilfe von Befragung, Blutdruckmessung und routinemäßiger Laboruntersuchung des Blutes auf Unerwünschte Ereignisse untersucht. Aderlässe (350-450ml) wurden durchgeführt, wenn der Hämatokritwert, der prozentuale Anteil an Zellgewebe im Blut, an zwei Messpunkten hintereinander über 50 lag.

Alle Untersuchungen wurden dokumentiert. Während der Behandlungsdauer wurden die medizinischen und die psychologischen Daten getrennt geführt, damit bei einem eventuellen Anstieg des Hämatokrits nur der kontrollierende Arzt hierüber bescheid wusste. Nach Ende der Behandlung wurden alle Daten des jeweiligen Patienten zusammengeführt und nach Göttingen geschickt. Hier wurden sie noch im verblindeten Zustand in die SPSS Datenbank übertragen.

5.3. Dokumentation der Vor- und Begleitmedikation

Jegliche aktuelle Medikation der Patienten wurde dokumentiert und vorausgegangene Medikation wurde durch Befragung der Patienten und Überprüfung der vorhandenen Patientenakten (nach schriftlicher Genehmigung der Patienten) festgestellt. Bei der antipsychotischen Medikation waren sowohl typische als auch atypische Medikamente erlaubt. Um die Medikation vergleichen zu können, wurde die Umrechnung in Chlorpromazinwerte nach Lambert et al. vorgenommen (163). Eine stabile Zusatzmedikation mit Benzodiazepinen war ebenfalls erlaubt. Während der Treatmentphase war keine Änderung in der Medikation erlaubt. Neuansetzen von Medikamenten einschließlich Benzodiazepinen sollte vermieden werden. In kritischen Situationen, in denen kurzfristig eine zusätzliche Medikation notwendig wurde, durften die neuropsychologische Testung frühestens 8 Tage nach der letzten Gabe dieser Medikation durchgeführt werden.

5.4. Erhebung von Patientenmerkmalen

Bei Studieneinschluss wurde von allen Patienten eine ausführliche Krankengeschichte erhoben. Benutzt wurde hierzu der IRAOS, ein halbstrukturiertes Interview, das in Mannheim zur Erhebung einer lückenlosen Kranken- und Sozialanamnese entwickelt wurde (165). Bereiche, die mit diesem Interview abgedeckt werden sind frühere körperliche Erkrankungen, Symptome und Behandlungen in früheren psychotischen Episoden und das Erleben von komorbiden psychiatrischen Störungen. Es wird außerdem ein Episodenkalender ausgefüllt, in dem von den Patienten erlebte Symptome und die Anzahl der Episoden in chronologischer Folge dargestellt werden. Über den IRAOS wurden auch Ein- und Ausschlusskriterien erfasst. Ein weiteres Ziel war, einen Datenpool anzulegen, der es möglich machen würde, krankengeschichtliche Daten (Vorerkrankungen, Komorbiditäten, Medikationswechsel) in Bezug zu Daten der kognitiven Funktionen zu setzen.

Ebenfalls mit dem IRAOS wurde die Sozial- und Familienanamnese erhoben. Hier ging es vor allem darum, Daten zur schulischen und beruflichen Entwicklung, Familienkonstellation, sozialen Beziehungen, Partnerschaften und familiären Belastungen durch psychiatrische Erkrankungen zu erhalten.

Prämorbide Intelligenz: Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest

Der Mehrfachwahl Wortschatz Test wurde nur zur Eingangsuntersuchung durchgeführt, um das prämorbid Leistungsniveau schätzen und mit den Ergebnissen der anderen Testverfahren vergleichen zu können (169).

Hierbei werden den Testpersonen auf einem Bogen Papier 37 Wortreihen angeboten, die aus jeweils fünf Worten bestehen.

Vier der Worte in jeder Reihe sind Fantasieworte, eines existiert tatsächlich in der deutschen Sprache. Die Probanden werden gebeten, in jeder Reihe dasjenige Wort anzustreichen, das ihnen bekannt ist. Hierbei gibt es keinerlei Zeitbeschränkung, die Probanden dürfen so lange fortfahren, wie sie noch ihnen bekannte Worte finden.

Es handelt sich beim MWT-B um einen Rekognitionstest. Die Probanden brauchen die wieder erkannten Begriffe nicht zu definieren, sie müssen nur kenntlich machen, dass sie das Wort erkannt haben. Man nimmt bei einer hohen Zahl der im MWT wieder erkannten Worten ein hohes Bildungsniveau an, auch wenn zum Zeitpunkt der Testung die Begriffe nicht (mehr) zum aktiven Wortschatz gehören oder ihre Bedeutung dem Patienten nicht mehr bekannt ist. Liegt das in anderen Testverfahren erreichte aktuelle Leistungsniveau deutlich unter dem des mit Hilfe des MWT geschätzten prämorbid, wird davon ausgegangen, dass das Niveau des

Probanden zu einem früheren Zeitpunkt möglicherweise höher war als zum Zeitpunkt der Studiendurchführung.

5.5. primäre Abhängige Variablen: Neuropsychologische Testverfahren

Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status

Bei der Repeatable Battery for the Assessment of the Neuropsychological Status handelt es sich um eine Zusammenstellung neuropsychologischer Verfahren, die ursprünglich als Screeningbatterie für Demenzen bei älteren Menschen entwickelt wurde, sich aber schnell als sehr nützlich in der Anwendung bei einer Vielzahl von Erkrankungen, die mit neuropsychologischen Defiziten einhergehen, erwies (166). Die RBANS wird besonders gern verwendet:

1. als "Kern"- Batterie zum Aufspüren und Charakterisieren von Demenz bei älteren Menschen
2. als neuropsychologische Screeningbatterie, wenn längere standardisierte Instrumente nicht anwendbar sind
3. für wiederholte Untersuchungen, wenn eine alternative Form wünschenswert ist, um Trainingseffekten vorzubeugen.

In früheren Untersuchungen stellte sich die RBANS als sensibel für die bei Schizophrenie entstehenden kognitiven Defizite heraus (167, 168).

In dieser Untersuchung wurde für die RBANS entschieden, da sie bei der Zielgruppe schwer beeinträchtigter Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, sowohl aufgrund ihrer Kürze als auch der vereinfachten Form der einzelnen Aufgaben leichter anzuwenden ist als umfangreichere Batterien. Darüber hinaus wurden die Testungen in dieser Studie insgesamt viermal durchgeführt, so dass wir Praxiseffekte soweit wie möglich vermeiden wollten. Letztendlich wurde erwartet, dass die Compliance für vier Testungen innerhalb des kurzen Zeitraumes von 3 Monaten bei dieser relativ kurzen und bewältigbaren Batterie groß sein würde.

Die RBANS testet fünf Kernbereiche neuropsychologischer Funktionen, nämlich unmittelbares Gedächtnis (Immediate Memory), räumliche Wahrnehmung (Visuospatial/Constructional), Sprache (Language), Aufmerksamkeit (Attention) und verzögertes Gedächtnis (delayed Memory).

Tabelle 2: Untertests der RBANS

Kernbereich	Untertests	Funktion
Immediate Memory	List Learning	Kurzzeitgedächtnis
	Story Memory	Kurzzeitgedächtnis
Visuospatial/ Constructional	Figure Copy	Räumliche Wahrnehmung
	Line Orientation	Räumliche Wahrnehmung
Language	Picture Naming	Wortproduktion geleitet
	Semantic Fluency	Wortproduktion selbständig
Attention	Digit Span	Aufmerksamkeit
	Coding	Aufmerksamkeit
Delayed Memory	List Reproduction	Aktive Reproduktion verbales Gedächtnis
	List Recognition	Rekognition verbales Gedächtnis
	Story Reproduction	Aktive Reproduktion verbales Gedächtnis
	Figure Reproduction	Aktive Reproduktion verbales Gedächtnis

Tabelle 3: Wertungsbereiche der RBANS

	Indexwert
Normbereich	85 - 115
Durchschnittswert	100
Beeinträchtigt	< 85

Bis auf den Bereich des verzögerten Gedächtnisses, in den vier Werte einfließen, wird jede Funktion durch zwei Untertests überprüft.

Das unmittelbare Gedächtnis wird mit den Aufgaben List Learning und Story Memory untersucht. Im *List Learning* Test liest der Tester den Probanden eine Liste mit 10 semantisch nicht verbundenen Worten vor, von denen diese direkt nach der Präsentation der Liste alle Worte wiederholen müssen, an die sie sich erinnern können. Dieser Vorgang wird insgesamt viermal durchgeführt. Zur Auswertung wird die Zahl der erinnerten korrekten Worte aller vier Durchgänge zusammengezählt.

Im *Story Memory* Test liest der Untersucher eine kurze Geschichte, ähnlich einer Zeitungsnotiz, vor, die direkt im Anschluss so genau wie möglich wiederholt werden soll. Bei dieser Aufgabe gibt es zwei Durchgänge und für die Auswertung werden die korrekten Reproduktionen aus beiden Durchgängen zusammengezählt.

Die räumliche Wahrnehmung wird mit den beiden Tests *Figure Copy* und *Line Orientation* überprüft. Im *Figure Copy* Test wird den Probanden eine aus mehreren

Teilen zusammengesetzte geometrische Figur gezeigt, die sie so genau wie möglich kopieren sollen, während das Original sichtbar bleibt. In der Auswertung bekommen die Probanden bei jedem Teil der Figur einen Punkt für die korrekte Ausführung des Teils an sich, und einen für die korrekte Anordnung innerhalb der Gesamtfigur.

In der *Line Orientation* Aufgabe werden den Probanden Zeichnungen von 13 gleichlangen, durchnummerierten Linien gezeigt, die alle im selben Abstand voneinander fächerförmig von einem Mittelpunkt ausstrahlen. Unterhalb dieser Zeichnung sind zwei Linien abgebildet, die im Winkel genau auf zwei der darüber abgebildeten passen. Die Probanden werden aufgefordert, die beiden Linien im oberen Bild zu identifizieren, auf die die unteren passen. Es werden insgesamt 10 Bilder gezeigt, in denen die beiden unteren Linien jedes Mal auf andere der oberen passen. In der Auswertung wird die Zahl aller korrekt zugeordneten Linien zusammengezählt.

Sprache wird mit Hilfe der beiden Untertests *Picture Naming* und *Semantic Fluency* überprüft. Im *Picture Naming* Test werden den Probanden zehn Zeichnungen von alltäglichen Gegenständen vorgelegt, die benannt werden sollen. Die Zahl der korrekt benannten Gegenstände wird für die Auswertung zusammengezählt. Bei *Semantic Fluency* wird den Probanden eine Kategorie (in Version A Obst und Gemüse, in Version B Zootiere) genannt. Die Probanden haben nun 60 Sekunden Zeit, so viele Begriffe, wie ihnen zu der jeweiligen Kategorie einfallen, aufzusagen. Für die Auswertung wird die Zahl der korrekten Begriffe zusammengezählt.

Die Aufmerksamkeitsleistung der Probanden wird mit einem *Digit Span* Test und einem *Coding* (Zahlen-Symbol) Test überprüft. In der *Digit Span* Aufgabe werden den Probanden Zahlenreihen vorgelesen, die diese sofort wiederholen müssen. Die ersten beiden Reihen bestehen aus zwei Ziffern, die nächsten beiden aus drei und so weiter, bis hin zu neun Ziffern. Wird bei einer Schwierigkeitsstufe die erste Aufgabe korrekt gelöst, werden zwei Punkte für die Auswertung vermerkt und der Tester geht direkt zur nächsten Schwierigkeitsstufe über. Wird die erste falsch wiederholt, wird die zweite Zahlenreihe der Schwierigkeitsstufe vorgelesen. Ist diese richtig, bekommen die Probanden einen Punkt in der Auswertung und es wird zur ersten Reihe der nächsten Stufe übergegangen. Wird auch die zweite Reihe der Stufe falsch wiederholt, so werden null Auswertungspunkte in dieser Stufe notiert und der Test wird abgebrochen. In der *Coding* Aufgabe wird den Probanden ein Blatt vorgelegt, auf dem doppelte Kästchenreihen abgebildet sind. Am Kopfende der Seite ist eine Legende abgebildet, in der jedem Symbol eine Zahl von 1 bis 9 zugeordnet ist. In der Aufgabe an sich gehört zu jedem Symbol ein freies Kästchen. Mit Hilfe der Legende sollen die Probanden nun 90 Sekunden lang bei so vielen der darunter stehenden Symbole in das leere Kästchen die jeweils zugehörige Zahl

eintragen, wie sie schaffen. In der Auswertung werden die korrekt eingetragenen Zahlen gezählt.

Zur Überprüfung des verzögerten Gedächtnisses wird ein Teil der vorherigen Aufgaben erneut abgefragt. Zunächst werden die Probanden aufgefordert, ohne Hilfestellung die 10 Wörter der Wortliste vom Anfang der Batterie erneut aufzuzählen. Im Anschluss liest der Tester eine Liste mit 20 Wörtern vor, bei der die 10 Wörter der ersten Liste dabei sind. Hier sind die Probanden aufgefordert, bei jedem Wort anzugeben, ob es zu der ersten Liste gehört oder nicht. Danach werden die Probanden gebeten, die kurze Geschichte, die ihnen vorgelesen wurde, zu wiederholen, und schließlich sollen sie die mehrteilige geometrische Figur aus dem Figure Copy Test aus dem Gedächtnis erneut zeichnen.

Für die Auswertung des verzögerten Gedächtnisses werden die Zahl der selbständig erinnerten Wörter, die Zahl der korrekt wieder erkannten Wörter, die Zahl der korrekt wiederholten Teile der Geschichte, und die Zahl der korrekt wiedergegebenen Teile der geometrischen Figur zusammengezählt.

Im Anschluss werden die bei den Untertests erreichten Rohwerte für jeden Kernbereich einzeln mit Hilfe einer Tabelle in alterskorrigierte Indexwerte umgewandelt. Alle Indexwerte zusammen werden wiederum in einer weiteren Tabelle zu einem Indexwert für die globale neuropsychologische Funktionsfähigkeit umgewandelt. Alle diese Indexwerte stellen einen dem Intelligenzquotienten vergleichbaren Wert dar, mit 100 als Durchschnittswert für die Gesamtbevölkerung und einem Normbereich von 85 bis 115. Dieser Wert kann in T- und Z-Werte umgewandelt werden.

In dieser Studie wurde ein globaler Indexwert von 85 als Cut-off-Wert verwendet, um eine Beeinträchtigung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit zu definieren, das heißt, dass im RBANS erreichte Indexscores unter 85 als "beeinträchtigt" gewertet wurden.

Da es sich bei der RBANS trotz aller ihrer Vorteile um eine Screeningbatterie handelt, wurden zusätzliche Tests zur weiterführenden Überprüfung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit und Feststellung von Defiziten und Veränderungen in die Testbatterie aufgenommen: der Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest (MWT) zur Schätzung des Prämorbidem Intelligenzniveaus, die Dotting und Finger Tapping Tests, der Trail Making Test Teil A zur Testung von psychomotorischer Geschwindigkeit und der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) und Trail-Making-Test Teil B zur Überprüfung der Exekutivfunktionen, ein semantischer Wortflüssigkeitstest, und der Letter-Number-Sequencing Test aus der Wechsler Memory Scale zur Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses.

Testverfahren zur Überprüfung der psychomotorischen Geschwindigkeit *Dotting und Finger Tapping Tests*

Beide Tests stammen aus *dem MacQuarrie Test for Mechanical Ability (164)*. Im Dotting Test wird den Probanden ein Blatt vorgelegt, auf dem 10 Reihen abgebildet sind, die aus jeweils 10 leeren, in unregelmäßigen Abständen abgebildeten kleinen Kreisen bestehen. Am Ende jeder Reihe führt ein Pfeil zum Anfang der nächsten Reihe. Die Probanden werden aufgefordert, mit einem Bleistift in jeden Kreis je einen Punkt ordentlich zu setzen. Der Tester stoppt 30 Sekunden und zählt hinterher die Zahl der mit einem Punkt versehenen Kreise.

Der Tapping Test besteht ebenfalls aus einem Blatt mit Kreisen, allerdings sind die 10 Kreise pro Reihe hier größer und in regelmäßigen Abständen auf die 10 Reihen verteilt. Es gibt keine Pfeile, die die Richtung des Vorgehens anzeigen. Hier werden die Probanden aufgefordert, so schnell wie möglich in jeden Kreis mit einem Bleistift drei Punkte zu setzen. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es bei diesem Test ausschließlich um Geschwindigkeit geht, und dass es keine Rolle spielt, wenn ein Punkt daneben geht. Auch hier werden 30 Sekunden gestoppt, und anschließend die mit Punkten versehenen Kreise gezählt.

Trail-Making-Test Teil A

Der Trail-Making-Test besteht aus zwei Untertests mit unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad (170).

Der erste Untertest des Trail-Making-Test, der TMT-A, überprüft die reine psychomotorische Geschwindigkeit. Er besteht aus einem Blatt, auf dem die Zahlen 1 bis 25, jeweils innerhalb eines Kreises, über das Blatt verteilt aufgezeichnet sind. Die Aufgabe des Probanden ist es, die Zahlen von 1 bis 25 in der richtigen Reihenfolge mit einem Stift miteinander zu verbinden. Ausgewertet wird dieser Test durch das Stoppen der Zeit, die der Proband benötigt, um alle 25 Zahlen miteinander zu verbinden.

Testverfahren zur Überprüfung exekutiver Funktionen *Wisconsin Card Sorting Test*

Der Wisconsin Card Sorting Test wurde als Verfahren zur Überprüfung von Perseverationstendenz und von Strategiedenken entwickelt. Ursprünglich wurden zwei Decks von zuzuordnenden Karten benutzt. Für diese Studie wurde die von Kongs et al. publizierte Version, in der nur ein Deck mit 64 Karten den diversen Kategorien zugeordnet werden muss, benutzt (171).

Der WCST gilt als klassisches Verfahren, um exekutive Störungen aufzuzeigen. Probanden müssen Strategien entwickeln, um die Karten den einzelnen Kategorien korrekt zuzuordnen und in der Lage sein, flexibel von einer vorher gültigen Regel zu

einer neuen zu wechseln. Darüber hinaus werden Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis gestellt, da bereits erprobte Strategien in Erinnerung behalten werden müssen.

In der Kurzversion mit 64 Karten werden den Probanden vier Karten vorgelegt, auf denen jeweils verschiedene Symbole abgebildet sind. Die erste Karte zeigt ein Quadrat, die zweite zwei Sterne, die dritte drei Kreuze und die vierte vier Kreise. Jede Karte ist außerdem in einer anderen Farbe gehalten. Den Testpersonen wird nun der Stapel mit den 64 Karten gegeben, die den vier Zielkarten zugeordnet werden sollen. Die Karten können nach den drei Kategorien „Zahl“, „Farbe“ und „Muster“ zugeordnet werden. Die erste korrekte Kategorie lautet „Farbe“. Eine Zuordnung der Karten zu den Kategorien „Zahl“ oder „Muster“ wird mit „falsch“ bewertet. Sobald der Proband zehn aufeinander folgende Karten korrekt zur Kategorie „Farbe“ zugeordnet hat, wechselt die als korrekt geltende Kategorie zu „Muster“, und alle Zuordnungen zur Kategorie „Farbe“ sind von nun an falsch. Nach zehn aufeinander folgenden korrekten Zuordnungen wechselt die Kategorie zu „Zahl“. Sobald ein Proband alle drei Kategorien vollständig zugeordnet hat, gilt wieder die erste Kategorie „Farbe“ als korrekt. Der Test ist beendet, sobald alle 64 Karten zugeordnet wurden. Gezählt wird die Anzahl aller der jeweils gültigen Kategorie richtig zugeordneten Karten, die gesamte Anzahl der Fehler, die Zahl der perseverativen Antworten nach einem Regelwechsel, die Zahl der perseverativen Fehler, und die Anzahl der vollständigen Kategorien.

Verbale Flüssigkeit

Verminderungen in der verbalen Flüssigkeit gehören zu den bekanntesten Veränderungen der kognitiven Leistungen bei Schizophrenie. Um Defizite und Veränderungen in dieser Funktion überprüfen zu können, wurde der Testbatterie der Untertest der Formallexikalischen Kategorie aus dem Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) hinzugefügt. Der Proband hat für jeden Buchstaben eine Minute lang Zeit, so viele Worte, wie ihm einfallen zu nennen, die der Tester mitschreibt. Zusätzlich wurden für jede Testung drei weitere Buchstaben gewählt, die nach dem ersten Durchlauf als weitere Durchläufe durchgeführt werden. Die Probanden werden angewiesen, dass Orts- und Personennamen nicht zugelassen sind. Wörter mit demselben Wortstamm (z.B. Sport, Sporthose, Sportplatz) gelten als nur ein Wort. Zur Auswertung wurde mit Hilfe eines Cut-Off Wertes eine kategoriale Variable gebildet. Der Cut-off Wert lag bei 47 Wörtern für alle vier Buchstaben zusammen. Ein Wert von 47 Worten oder mehr galt als „gesund“, ein Wert darunter als „beeinträchtigt“.

Trail-Making-Test Teil B

Der zweite Untertest des Trail-Making-Tests (TMT-B) gilt als Verfahren zur Überprüfung exekutiver Funktionen (170).

Hier sind die Zahlen 1 bis 13, sowie die Buchstaben A bis L auf dem Blatt verteilt aufgezeichnet. Hier ist es die Aufgabe des Probanden, beginnend mit der Zahl 1, Zahlen und Buchstaben immer im Wechsel in der richtigen Reihenfolge miteinander zu verbinden (1 – A – 2 – B – 3 – C usw.). Bei beiden Untertests beobachtet der Prüfer die Aktionen des Probanden, und greift korrigierend ein, wenn der Proband Fehler macht oder allein überhaupt nicht weiter kommt. Ausgewertet wird einzig die Zeit, die der Proband benötigt, um den Test durchzuführen. Während im ersten Untertest vor allem psychomotorische Geschwindigkeit getestet wird, fließen beim zweiten Untertest Arbeitsgedächtnis und Flexibilität als Funktionen der Exekutivfunktionen in die Durchführung mit ein. Die von den Probanden zur Durchführung benötigte Zeit wurde zunächst Normwerten, die Tombaugh (172) veröffentlichte, ausgewertet. Allerdings war der Großteil der Patienten unserer Stichprobe in dieser Aufgabe so schwer beeinträchtigt, dass sie weit außerhalb der angegebenen Normen lagen. Daher entschieden wir uns, die die gröbere, aber für schwer beeinträchtigte Patienten angemessenere Form der Kategorialen Auswertung (0 = excellent Scores, 1 = normal but not perfect Scores, 2 = mild to moderate impairment, 3 = significant and severe impairment), die von den Autoren dem Test beigelegt sind (170), für die Auswertung in dieser Studie zu verwenden.

Arbeitsgedächtnis: Letter-Number-Sequencing Test der Wechsler Memory Scale

Der Letter-Number-Sequencing Test ist ein Untertest der Wechsler Memory Scale-III (173), bei dem es sich um einen Arbeitsgedächtnistest handelt. Der Prüfer liest dem Proband eine Liste von Buchstaben und Zahlen vor, die der Proband in eine neue Reihenfolge bringen muss, nämlich soll er zuerst die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge, danach die Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge nennen. Die Aufgaben beginnen mit zwei Stellen (eine Zahl und ein Buchstabe), und steigern sich bei jedem dritten Durchgang um eine Stelle, bis acht Stellen erreicht sind (vier Zahlen und vier Buchstaben). Sobald der Proband drei Durchgänge hintereinander nicht richtig beantworten kann, wird der Test abgebrochen.

Da es sich um einen Untertest aus einer umfangreichen Testbatterie, die normalerweise als Ganzes ausgewertet wird, handelt, ist eine Auswertung des einzelnen Tests nur unter Vorbehalt durchzuführen. Der Index für Arbeitsgedächtnis setzt sich in der WMS-III aus den beiden Subtests Letter-Number-Sequencing und Spatial Span zusammen. Die Rohwerte jedes der beiden Untertests werden mit Hilfe einer altersnormierten Tabelle in skalierte Werte umgewandelt. Die skalierten

Werte für beide Untertests zusammen ergeben einen Summenwert, der dann in einen Indexwert mit Prozenträngen umgewandelt wird. Da sich der Summenwert aus zwei Werten zusammensetzt, in der vorliegenden Studie aber nur einer dieser Werte getestet wurde, wurde ein angenäherter Indexwert verwendet. Es wurde unterstellt, dass die Probanden im Spatial Span Untertest dieselbe Skalierte Punktzahl erreicht hätten. Daher wurde der der im Letter-Number-Sequencing erreichten Wert verdoppelt und der dazugehörige Indexwert als Auswertung für die Funktion des Arbeitsgedächtnisses genommen.

5.6. Sekundäre Abhängige Variablen

Obwohl der Hauptfokus dieser Studie auf Veränderungen der Leistungen in den neuropsychologischen Verfahren liegt, sollte auch überprüft werden, ob die Einnahme von Erythropoietin einen Einfluss auf die psychotische Symptomatik, auf die soziale Funktionsfähigkeit, verschiedenen Blutwerte und auf die Gehirnmorphologie ausübt. Hierzu wurden verschiedene Verfahren zur Erfassung dieser Bereiche durchgeführt:

Verfahren zur Erfassung der Psychopathologie

Verfahren zur Erfassung der Psychopathologie, die während der Studie regelmäßig mit den Patienten durchgeführt wurden, waren:

- die *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (59, 174, 175), mit der bei Schizophrenie häufig anzutreffende Symptome, eingeteilt in die großen Gruppen „Positivsymptomatik“, „Negativsymptomatik“ und „Desorganisationssymptomatik“, abgefragt und überprüft werden.
- Die *Clinical Global Impression Scale* (CGI) (176) und *Global Assessment of Functioning Scale* (GAF) (177), beides Skalen mit denen der Arzt global den Schweregrad der Erkrankung bzw. das Funktionsniveau des Patienten einschätzt.
- Die *Skala zur Erfassung subjektiven Wohlbefindens unter Neuroleptika* (SWN-K) (178, 179), in der die Patienten selbst bewerten, wie gut bzw. schlecht es ihnen geht.

Verfahren zur Erfassung der sozialen Anpassung

Als Verfahren zur Erfassung der sozialen Anpassung wurden das Interview für die retrospektive Erfassung des Erkrankungsbeginns und -verlaufs bei Schizophrenie und anderen Psychosen (IRAOS) (165) und die Mannheimer Skala zur Einschätzung sozialer Behinderung (DAS-M) (180) eingesetzt.

Der IRAOS ist ein halbstrukturiertes Interview, in dem die Patienten sehr ausführlich über ihre Lebens- und Krankengeschichte befragt werden, nämlich schulische und

berufliche Laufbahn, Familienverbindungen, soziale Beziehungen, Partnerschaften, familiäre Belastungen durch psychiatrische Erkrankungen, frühere körperliche Erkrankungen, Symptome und Behandlungen in früheren psychotischen Episoden und das Erleben von komorbiden psychiatrischen Störungen.

Im DAS-M werden die Patienten und/oder Familienmitglieder oder Betreuer zum momentanen sozialen Verhalten des Patienten befragt. Erfasste Bereiche sind Sorge um Selbstdarstellung, Freizeitaktivität, Tempo bei der Bewältigung täglicher Aufgaben, Kommunikation/sozialer Rückzug, Rücksichtnahme und Reibungen im Umgang mit anderen Menschen, Verhalten in Notfällen und Krisensituationen, Haushaltsrolle/Teilnahme am Familienleben, Ehe: Gefühlsbeziehung, Ehe: sexuelle Beziehung, Elternrolle, Heterosexuelles Rollenverhalten, Arbeitsverhalten, Interesse am Arbeitsplatz und Informationsbedürfnis/Bürgerrolle. In der von uns durchgeführten Studie haben wir das Interview ausschließlich mit den Patienten selber durchgeführt.

Laboruntersuchungen

Bei jedem Kontakt während der zwölfwöchigen Studie und bei der Nachuntersuchung in Woche 16 wurde den Patienten Blut für ausgiebige Laboruntersuchungen und Sicherheitsscreenings abgenommen. Auch Urinproben für ein Drogenscreening wurden den Patienten bei jedem Kontakt abgenommen, da der Gebrauch von Drogen während der Studie untersagt war.

Bei den Routineuntersuchungen des Blutbilds handelte es sich um die Folgenden: Hämoglobin, Hämatokrit,

Urinanalyse

Neben den Drogenscreenings überprüfte Werte waren: Protein, Glucose, Blut, Leukozyten, Erythrozyten, Zylinder, Cannabinoide, Opiode, Benzodiazepine, Barbiturate, Kokain, Amphetamine.

Der Hauptschwerpunkt lag auf dem Drogenscreening, um sicherzustellen, dass die Patienten während des Studienverlaufs keine weiteren Substanzen zu sich nahmen, die möglicherweise die kognitiven Leistungen verändern könnten.

Untersuchungen (Assays) für Erythropoietin-level, S100B, Interleukin- 6 und Hepcidin Prohormon im Serum

EPO-Konzentrationen im Serum wurden mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen ELISA Kits (R&R Systems, Wiesbaden, Germany) nach Herstellerprotokoll untersucht. Kommerziell erhältliche Untersuchungen wurden auch für die Feststellung von S100B (DiaSorin, Dietzenbach, Germany), Interleukin-6 (IL-6, R&R Systems, Wiesbaden, Germany) und Hepcidin Prohormon (DRG Instruments

GmbH, Marburg, Germany) verwendet. Die Serumproben wurden erst nach der Entblindung der Studie untersucht. Die Untersuchung der Proben der EPO- und Placebopatienten wurde im verblindeten Zustand und in randomisierter Anordnung und mit ausreichenden Inter- und Intra-assay-Kontrollen durchgeführt. Die Inter- und Intra-assay Koeffizienten der Abweichung übertrafen in keinem der Assays 8%.

Bildgebende Verfahren

Für die morphologischen Untersuchungen wurde zum Baseline-Testpunkt und am Ende der Studie nach 12 Wochen eine Magnetresonanztomographie-Untersuchung durchgeführt. Es wurden hochauflösende dreidimensionale T1-gewichtete Gradientechosen (spoiled 3D FLASH, 1mm isotropic) angewandt. Die volumetrische Analyse wurde mit Hilfe von FSL 3.2 Software (FMRIB Analysis Group, Oxford) durchgeführt. Die Datensätze der Testungen zur Baseline und zum Follow-Up wurden co-registriert und mit Hilfe des SIENA (Structural Image Evaluation Using Normalisation of Atrophy) Tools von FSL berechnet. Für die grundlegende Primäranalyse wurde das gesamte Hirnvolumen berechnet.

5.7. Durchführung der Studie

Vor der ersten Gabe von Studienmedikation wurde eine Baseline Erhebung durchgeführt. Alle aufgezählten Verfahren werden im Folgenden genauer beschrieben. Zur Erhebung gehörten eine ausführliche Anamnese mit Hilfe des IRAOS, die psychopathologische Untersuchung mit Hilfe der PANSS, die neuropsychologische Untersuchung mit der kognitiven Testbatterie (RBANS, WCST, Dotting und Fingertapping Test, TMT A und B, und LNS), die Überprüfung der sozialen Anpassung mit Hilfe des DAS-M, die Feststellung des Klinischen Globalen Eindrucks und der Globalen Einschätzung des Funktionsniveaus (CGI und GAF), eine ärztliche und neurologische Untersuchung mit Entnahme von Blut- und Urinproben und einer Magnetresonanztomographischen Untersuchung des Gehirns. Im Anschluss an diese Baseline-Untersuchung nahmen die Patienten in den folgenden 12 Wochen einmal pro Woche einen Termin mit kurzer ärztlicher Untersuchung, Blutentnahme und direkt im Anschluss Gabe der Studienmedikation bzw. Placebo wahr. CGI und GAF wurden ebenfalls wöchentlich durchgeführt.

Die weiteren neuropsychologischen Untersuchungen wurden in Woche 2, 4 und 12 durchgeführt. Zu denselben Zeitpunkten wurden auch der DAS-M und die PANSS wiederholt. Die PANSS wurde in Woche 8 ein weiteres Mal durchgeführt. Die Magnetresonanztomographie-Untersuchung wurde in Woche 12 nach der letzten EPO-Gabe wiederholt.

Vier Wochen nach der letzten EPO-Gabe wurde eine katamnestische ärztliche Untersuchung durchgeführt, in der noch einmal eine Blutprobe genommen wurde.

Abbildung 1 zeigt eine schematische Übersicht über alle durchgeführten Interventionen.

Abbildung 1: Zeitliche Struktur der Erhebung und Intervention

Wöchentlich (12 Wochen)	Behandlung	40.000 U EPO vs. Saline i.v.		
Wöchentlich (12 Wochen)	Sicherheitsuntersuchungen	Blutdruck	Überprüfung auf Unerwünschte Ereignisse	Laboruntersuchungen
Wöchentlich (12 Wochen)	Klinische Ratingskalen	Clinical Global Impression	General Assessment of Functioning	
Baseline, Woche 2, 4, 8, 12	Psychopathologische Untersuchung	PANSS		
Baseline	Kognitive Funktionen	Psychomotorik	Soziale Funktionen	MRT
Woche 2	Kognitive Funktionen	Psychomotorik	Soziale Funktionen	
Woche 4	Kognitive Funktionen	Psychomotorik	Soziale Funktionen	
Woche 12	Kognitive Funktionen	Psychomotorik	Soziale Funktionen	MRT

5.8. Zielsetzung und Hypothesen

Da der Hauptfokus dieser Arbeit auf den kognitiven Veränderungen der Patienten bei zwölfwöchiger Gabe von Erythropoietin liegt, sind die Zielp Parameter die Ergebnisse in den durchgeführten neuropsychologischen Verfahren die zur Baseline, nach 2 Wochen, 4 Wochen und 12 Wochen Studienteilnahme getestet wurden.

5.8.1. Hypothesen

Hypothesen zu den Hauptzielvariablen

- Die Leistungen der Versuchsgruppe in den kognitiven Verfahren zeigen eine Verbesserung von der Baseline – Testung zur Abschlusstestung nach 12 Wochen
- Die Leistungen der Placebogruppe zeigen aufgrund des Trainingseffekts eine Verbesserung von der Baseline – Testung zur Abschlusstestung (Trainingseffekt, Placeboeffekt, verstärkte Aufmerksamkeit)
- Die erwarteten Leistungsverbesserung der Versuchsgruppe übersteigt die der Placebogruppe signifikant

Hypothesen zu den sekundären Zielvariablen

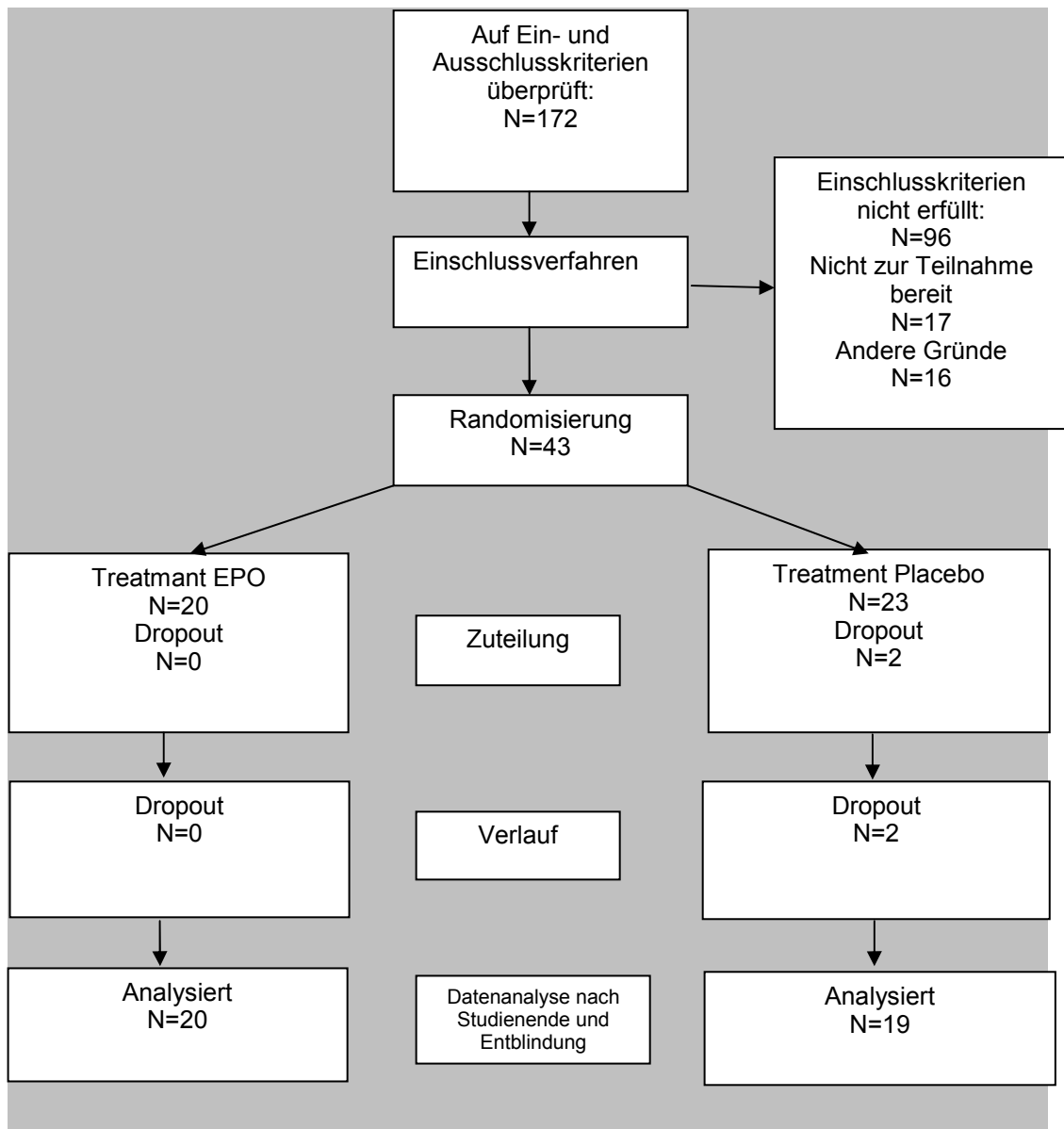
- Die Werte der Versuchsgruppe in den sozialen Testverfahren verbessern sich
- Die Werte der Placebogruppe in den sozialen Testverfahren verbessern sich
- Die Verbesserungen der Versuchsgruppe bei der Negativsymptomatik übersteigen die der Placebogruppe
- Die Werte der Versuchsgruppe bei der Negativsymptomatik verbessern sich
- Die Werte der Placebogruppe bei der Negativsymptomatik verbessern sich
- Die Verbesserungen der Versuchsgruppe bei der Negativsymptomatik übersteigen die der Placebogruppe
- Die Blutwerte (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten) der Patienten der Versuchsgruppe steigt signifikant an
- Der Anstieg des Hämatokrits korreliert positiv mit dem Anstieg der Leistungen der kognitiven und sozialen Verfahren und korreliert negativ mit den Werten der Negativsymptomatik

6. Ergebnisse

6.1. Patientenrekrutierung

Von April 2003 bis März 2005 wurden 172 an chronischer Schizophrenie leidende Männer auf Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. 43 erfüllten die Kriterien und wurden in die Studie eingeschlossen. Von diesen traten 2 direkt nach Studieneinschluss, **vor** Gabe der ersten Medikation, von der Studie zurück (Studienzentrum Göttingen), und zwei weitere Patienten brachen im Verlauf der Studie ab (Studienzentren Marburg und Göttingen). Eine ausführliche Übersicht über das Rekrutierungsverfahren zeigt Abbildung 2. Bei beiden Abbrechern stellte sich im Anschluss an die Entblindung heraus, dass sie zur Placebo-Gruppe gehört hatten. Beide hatten eigenmächtig ihre antipsychotische Medikation abgesetzt, daraufhin eine akute Episode entwickelt und infolge die Studie abgebrochen.

Abbildung 2: Flowchart der Patientenrekrutierung und des Follow-Up



Von den 39 Patienten, die die Studie beendeten, waren 17 in Göttingen eingeschlossen worden, 14 in Kiel, 4 in Homburg, 3 in Köln und 1 in Marburg. Die gesamte Dauer der Studie belief sich auf 2 Jahre und die Dauer der Medikation für die einzelnen Patienten belief sich auf 12 Wochen bei wöchentlicher Behandlung und abschließender Sicherheitsuntersuchung nach 16 Wochen, vier Wochen nach Ende der Medikationsgabe. Die Behandlung bestand aus einer wöchentlichen Gabe Erythropoietin (40.000 IU Erythropoietin-beta, Roche, Grenzach, Whylen, Deutschland) oder Placebo in einer kurzen (15 minütigen) intravenösen Applikation.

6.2. Beschreibung der Stichprobe

Soziodemographische Daten

Die EPO- und die Placebogruppe stellten sich in Bezug auf die soziodemographischen Parameter als auch die Krankengeschichte als gut gematcht heraus.

Wie in Tabelle 4 dargestellt, zeigten sich im T-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Alter, Krankheitsdauer, Schulbildung und geschätzte prämorbid Intelligenz. Im χ^2 -Test zeigten sich keine Unterschiede im Beschäftigungsstatus, Familienstatus oder Zahl der Kinder.

Tabelle 4: Patientencharakteristika bei Einschluss in die Studie

	Patienten - EPO N=20 M (\pmSD)	Patienten - Placebo N=19 M (\pmSD)	(T - Test) p	df
Alter	39.6 (7.4)	43.0 (6.1)	0.122	37
Krankheitsdauer	16.3 (7.8)	18.5 (5.5)	0.312	37
Schulbildung Jahre	12.2 (3.4)	12.8 (3.3)	0.557	37
MWT-B Rohwert	27.3 (8.5)	29.5 (5.3)	0.326	37
	Patienten - EPO N=20 Zahl (%)	Patienten - Placebo N=19 Zahl (%)	(χ^2 - Test) p	df
Arbeitslos	8 (42.1%)	10 (50.0%)	0.621	37
Alleinstehend	20 (100%)	17 (89.5%)	0.136	37
Kinder	3 (13%)	3 (15.8%)	1.000	37

Vor- und Begleitmedikation

Da sich die Frage stellt, ob ein eventueller signifikanter Unterschied in den Abhängigen Variablen durch Unterschiede in der Vor- und Begleitmedikation beeinflusst sein kann, wurden die beiden Behandlungsgruppen daraufhin untersucht.

Zum Zeitpunkt des Einschlusses erhielten, wie in Tabelle 5 dargestellt, von 39 Patienten 19 atypische Neuroleptika, 10 bekamen typische Neuroleptika, und 10 eine Kombination aus beiden Arten von Medikamenten. Um einen Vergleich möglich zu machen, wurden die Dosierungen der neuroleptischen Medikamente in Chlorpromazinäquivalenzen umgerechnet (163).

Im T-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Chlorpromazinäquivalente. Unterschiede im Typus der antipsychotische Medikation wurden mit dem χ^2 -Test überprüft. Hier zeigten sich auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Ebenfalls mit dem χ^2 -Test wurden der zusätzliche Gebrauch von Anticholinergika und Benzodiazepinen und das Rauchen überprüft. Auch hier fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Dosierung der Medikation der Patienten reichte in Chlorpromazinäquivalenzen von 25 bis 1800 pro Tag. Im Mittel bekamen die Patienten 454,38 die Standardabweichung betrug 387,47.

Tabelle 5: Medikation bei Studienbeginn

	Patienten - EPO N=20 M (\pm SD)	Patienten - Placebo N=19 M (\pm SD)	T-Test p	df
Chlorpromazin- äquivalente	493,74 (355,51)	413,31 (424,31)	0,526	37
	Patienten - EPO N=20 Anzahl (%)	Patienten - Placebo N=19 Anzahl (%)	χ^2 -Test p	df
Antipsychotika typisch:atypisch: kombiniert	3 (15%):10(50%):7(35%)	7(36,8%):9(47,4%):3(15,8%)	0,199	37
Anticholinergika	3(15,0%)	4(21,0%)	0,622	37
Benzodiazepin (inklusive Bedarf)	7(35,0%)	5(26,3%)	0,731	37
Rauchen: Nichtraucher:Raucher :Exraucher	4(20%):15(75%):1(5%)	3(15.8%):13(68.4%):3(15.8%)	0.532	37

Sieben Patienten erhielten zusätzlich anticholinerge Medikation, von ihnen befanden sich drei in der Erythropoietin Gruppe und vier in der Placebogruppe, so dass die Einnahme anticholinergischer Medikation annähernd gleichmäßig in beiden Gruppen verteilt war.

Acht Patienten bekamen regelmäßig Benzodiazepine, und vier weitere Patienten nahmen bei Bedarf Benzodiazepine zusätzlich zu ihrer üblichen Medikation. Von den Patienten, die regelmäßig Benzodiazepine einnahmen, befanden sich fünf in der EPO-Gruppe und drei in der Placebogruppe, von den 12 Patienten, die insgesamt Benzodiazepine nahmen, inklusive jener, die es nur bei Bedarf einnahmen, waren sieben in der EPO-Gruppe, und fünf in der Placebogruppe. Zwei Patienten bekamen aufgrund akuter Belastungen während der Studienzeit kurzfristig Benzodiazepine neu angesetzt. In diesen Fällen wurde die nächste

neuropsychologische Testung erst 8 Tage nach der letzten Benzodiazepingabe durchgeführt.

Der größte Teil der Patienten, die an der Studie teilnahmen, rauchten. In der EPO-Gruppe rauchten 15 Patienten, vier waren Nichtraucher und einer hatte früher einmal geraucht. In der Placebogruppe rauchten 13 Patienten, drei waren Nichtraucher und drei hatten früher einmal geraucht.

Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest (MWT-B)

Der Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest (MWT-B) wurde nur zur Baseline-Untersuchung durchgeführt, als Paradigma zur Schätzung des prämorbidem Intelligenzquotienten. Auch hier stellt sich die Frage, ob Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen durch Unterschiede in der prämorbidem Intelligenzleistung beeinflusst werden können, weswegen die Gruppen mit Hilfe des T-Tests auf Unterschiede untersucht wurden. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, Tabelle 6 gibt die genauen Werte an.

Tabelle 6: Mittelwerte der Gruppen bei Einschluss im MWT-B

	Patienten - EPO N=20 M (±SD)	Patienten - Placebo N=19 M (±SD)	Signifikanz t-Test p	df
MWT-B	107,95±21,26	112,84±18,72	.451	37

6.3. Studienverlauf, Dauer, Unerwünschte Ereignisse, Sonstiges

Es wurden während der Studie keine unerwarteten Nebenwirkungen, keine Unerwünschten Ereignisse und keine Beschwerden der teilnehmenden Patienten festgestellt. Insgesamt erreichten 8 Patienten die Kriterien für Aderlässe (Hämatokrit ≥ 50 bei zwei aufeinander folgenden Messungen). Fünf Patienten mussten einmal zur Ader gelassen werden (350 – 450 ml), ein Patient zweimal, ein Patient dreimal und ein Patient fünfmal. Alle Aderlässe wurden gut vertragen.

Die einzige identifizierte Kovariate, die einen signifikanten Einfluss auf das kognitive Outcome zeigte, war das Alter. Vor allem zeigten sich keine zusätzlichen Effekte der Medikation, der Krankheitsdauer, der prämorbidem Intelligenz (MWT-B) oder der PANSS-Scores (Positive-, Negative und allgemeine Psychopathologiescores) zur Baseline-Testung. Die hämatologischen Parameter, die sich durch die regelmäßige Gabe einer hohen Dosis Erythropoietin verändert hatten, zeigten keine signifikanten Effekte auf die kognitiven Leistungen.

Unerwünschte Ereignisse

Die einzigen Unerwünschten Ereignisse, die während der gesamten Studienzeit aufgetreten sind, waren Erhöhungen im Hämatokrit bei 8 der Patienten, die Erythropoietin bekommen hatten. In diesen Fällen wurden Aderlässe durchgeführt, die in allen Fällen komplikationslos verlaufen sind.

Fünf Patienten mussten einmal zur Ader gelassen werden (350-450ml), ein Patient zweimal, einer dreimal und ein Patient fünfmal. Alle Aderlässe wurden gut vertragen.

Ansonsten traten keinerlei Unerwünschte Ereignisse auf.

Aussteiger

Insgesamt brachen drei der 42 Patienten, die Studienmedikation erhalten hatten, die Untersuchung ab, davon einer in Göttingen, einer in Marburg und einer in Bonn.

Diese drei Patienten wurden für die statistischen Berechnungen nicht berücksichtigt, was eine endgültige Stichprobengröße von 39 ergibt.

Des Weiteren gab es drei weitere Patienten, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie noch vor der ersten Gabe der Studienmedikation, zurückzogen. Diese sind in der Stichprobe von 42 Patienten nicht weiter berücksichtigt worden. Zwei dieser Fälle fanden in Göttingen statt, einer in Marburg.

6.4. Kognitive Verfahren

Bei allen kognitiven Verfahren stellte sich zunächst die Frage, ob bei Einschluss in die Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestanden, durch die mögliche signifikante Effekte durch die Behandlung beeinflusst werden können. Die Gruppen wurden daher mit Hilfe des T-Tests miteinander verglichen.

Als zweiten Schritt wurden die Leistungen der beiden Gruppen in den weiteren Testungen miteinander verglichen, ebenfalls mit Hilfe des T-Tests, um den Verlauf der Leistungen der Patienten während der Behandlungszeit zu überprüfen.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen über alle Testzeitpunkte hinweg werden für jeden Test in einer gemeinsamen Tabelle dargestellt.

Als dritter Schritt wurden die Leistungen der Patienten aus beiden Gruppen aus der Baseline-Testung und der letzten Testung nach zwölfwöchiger EPO-Einnahme in das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung eingesetzt. Hier sollte geprüft werden, ob die die Gruppenzugehörigkeit einen signifikanten Einfluss auf die Leistungen der Patienten ausübte, und die Einnahme von Erythropoietin eine Verbesserung der Leistungen hervorrief. Da als Outcome der Studie die Differenz der Leistungen der Patienten vor und nach zwölfwöchiger EPO-Gabe gesetzt worden war, wurde dieses Modell nur mit den zwei Messpunkten „Baseline“ und „Abschlusstestung nach 12 Wochen“ durchgeführt. Bei allen Berechnungen mit dem

Allgemeinen Linearen Modell mit Messwiederholung wurde das Alter als Kovariate gesetzt.

6.4.1. Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status

Im T-Test zeigte sich, dass die Patienten der EPO-Gruppe zur Baselineuntersuchung in allen Unterkategorien der RBANS und im Gesamtwert des Tests schlechtere Werte als die der Placebogruppe erreichten, die in Tabelle 7 einzeln dargestellt werden. Eine Signifikanz im t-Test erreichte dieser Unterschied in den Unterkategorien „Language“ ($p=,005$) und „Delayed Memory“ ($p=,019$) und im Gesamtscore ($p=,026$).

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen im RBANS

Subtest	W1 M (\pm SD)	W2 M (\pm SD)	W4 M (\pm SD)	W12 M (\pm SD)
RBANS Immediate Memory EPO (N=20) Placebo (N=19) df	79,50(13,71) 83,79 (15,25) 37	84,45(17,29) 87,00(16,57) 37	87,75(17,87) 95,84(14,10) 37	88,25(18,98) 98,21(15,59) 37
RBANS Visuospatial Functioning EPO (N=20) Placebo (N=19) df	83,75(15,80) 88,16(16,23) 37	91,15(15,41) 94,11(15,94) 37	91,85(14,32) 93,16(14,11) 37	90,85(14,77) 95,05(16,25) 37
RBANS Language EPO (N=20) Placebo (N=19) df	82,00(5,64) 90,26(10,37) 37	90,75(11,23) 95,74(13,95) 37	85,05(7,25) 92,32(9,06) 37	90,10(8,88) 96,00(10,48) 37
RBANS Attention EPO (N=20) Placebo (N=19) df	66,45(15,46) 75,32(17,20) 37	71,70(16,79) 78,11(18,88) 37	72,45(16,02) 80,58(18,62) 37	75,90(17,11) 78,00(17,81) 37
RBANS Delayed Memory EPO (N=20) Placebo (N=19) df	78,00(18,11) 89,68(10,77) 37	84,55(18,44) 92,11(11,35) 37	88,70(15,58) 95,00(9,21) 37	85,15(22,72) 93,32(14,39) 37
RBANS Gesamt EPO (N=20) Placebo (N=19) df	71,95(11,45) 80,74(12,27) 37	79,70(13,33) 85,74(14,16) 37	80,75(10,29) 88,26(11,29) 37	81,80(15,34) 89,05(14,51) 37

Signifikante Unterschiede zwischen EPO- und Placebogruppe im t-Test sind grau unterlegt

Um den Verlauf der Leistungen der Patienten in der RBANS während der Behandlungszeit zu überprüfen, wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen für alle Testzeitpunkte berechnet, und die Ergebnisse aus mit dem T-Test überprüft. In allen Untertests und im Gesamtergebnis zeigte sich eine Verbesserung der Leistungen in beiden Gruppen über die Untersuchungszeitpunkte hinweg. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten

sich nur in Behandlungswoche 4, beim Untertest Language und im Gesamtergebnis der RBANS (siehe Tab. 7).

Die Ergebnisse der einzelnen Unterkategorien aus der RBANS im Standardindex wurden nacheinander als abhängige Variablen in das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung eingesetzt, um zu überprüfen, ob die zwölfwöchige EPO-Gabe zu einer Verbesserung der Leistungen in der RBANS führt.

In den Unterkategorien „Immediate Memory“, „Visuospatial Functioning“, „Language“, „Delayed Memory“ und im Gesamtergebnis der RBANS war, wie in Tabelle 8 gezeigt, kein signifikanter Unterschied zwischen der EPO- und Placebogruppe feststellbar. In der Kategorie „Attention“ dagegen verbesserten sich die Patienten der EPO-Gruppe signifikant stärker als diejenigen der Placebogruppe (F= 4,417, Signifikanz .043).

Tabelle 8: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung in der RBANS

Subtest	F Zeit*Status 2 Testpunkte	p Signifikanz 2-tailed	df
Immediate Memory Standardwert	,997	,325	36
Visuospatial Functioning Standardwert	,714	,404	36
Language Standardwert	,528	,472	36
Attention Standardwert	4,417	,043*	36
Delayed Memory Standardwert	,417	,523	36
RBANS Gesamtwert Standardwert	,746	,394	36

Da sich die Ausgangswerte der EPO- und Placebo-Patienten in drei Untertests signifikant voneinander unterschieden, und um die Daten zu verbildlichen wurden die Werte von Testung 1 auf 100%, die folgenden Werte im Verhältnis dazu gesetzt. Auf diese Weise wurde für jeden Patienten die Veränderung seiner Werte in Relation zur Baseline gesetzt, und damit Unterschiede zwischen den Gruppen deutlicher zu machen. In den Untertests Visuospatial Functioning, Language, Attention und Delayed Memory sowie im Gesamtergebnis der RBANS zeigten sich hier größere Verbesserungen in der EPO-Gruppe als in der Placebo-Gruppe. Die Qualität der Veränderungen in beiden Behandlungsgruppen im Untertest Attention zeigt Abbildung 3. Die Graphen zu den übrigen Untertests und die Tabelle mit Mittelwerten und Standardabweichungen befinden sich im Anhang.

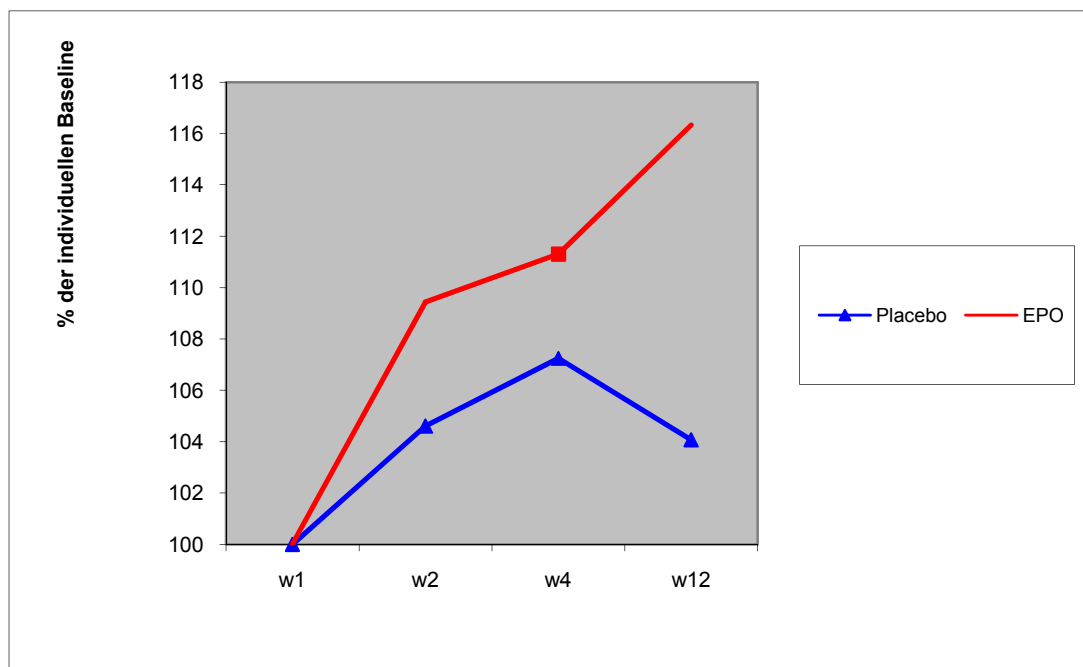
Das Einsetzen der Prozentwerte in das Lineare Modell ergab, wie in Tabelle 9 zu sehen, die gleichen Ergebnisse wie das Einsetzen der Skalenwerte. Obwohl qualitativ an den Graphen zu erkennen ist, dass sich die EPO-Gruppe stärker

verbessert hat als die Placebo-Gruppe, erreichte der Unterschied nur beim Untertest „Attention“ bei Berücksichtigung der Werte der Baseline-Testung und der Abschlusstestung Signifikanz.

Tabelle 9: Allgemeines Lineares Modell: Ergebnisse bei Darstellung in % der individuellen Baseline

Subtest	F Zeit*Status 2 Testpunkte	p Signifikanz 2-tailed	df
Immediate Memory % der individuellen Baseline	,710	,405	36
Visuospatial Functioning % der individuellen Baseline	1,142	,292	36
Language % der individuellen Baseline	,423	,520	36
Attention % der individuellen Baseline	4,735	,036*	36
Delayed Memory % der individuellen Baseline	1,104	,300	36
RBANS Gesamtwert % der individuellen Baseline	1,329	,257	36

Abbildung 3: Veränderungen RBANS Attention



6.4.2. Testverfahren zur Überprüfung der psychomotorischen Geschwindigkeit

Zu diesen Verfahren zählen der Dotting und Finger Tapping Test, sowie der erste Teil des Trail-Making-Tests, der TMT-A. Auch für diese Verfahren wurde überprüft, ob die zwölfwöchige EPO-Gabe zu einer Verbesserung der Leistungen führt. Die Ergebnisse in diesen Tests werden im Folgenden detailliert beschrieben.

Dotting und Finger Tapping Tests

Die Patienten der EPO-Gruppe zeigten bei Einschluss schlechtere Werte als die der Placebogruppe, aber dieser Unterschied erreichte in beiden Tests keine Signifikanz (Dotting $p=,100$, Tapping $p=,804$). Die Mittelwerte in beiden Tests über alle vier Testungen werden in Tabelle 10 gezeigt. Beide Gruppen verbesserten sich im Verlauf der Studie in diesen Tests. In Tabelle 11 ist zu sehen, dass sich im Allgemeinen Linearen Modell kein Einfluss der EPO-Gabe auf die Leistungen in beiden Tests feststellen lässt.

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen im Dotting und Tapping Test

Subtest	W1 M (\pm SD)	W2 M (\pm SD)	W4 M (\pm SD)	W12 M (\pm SD)
Dotting				
EPO (N=19-20)	36,32 \pm 12,85	39,70 \pm 11,39	42,75 \pm 13,68	42,30 \pm 12,92
Placebo (N=19)	42,95 \pm 11,30	47,11 \pm 13,22	49,68 \pm 12,56	48,84 \pm 12,25
df	36	37	37	37
Tapping				
EPO (N=19-20)	26,53 \pm 8,10	27,65 \pm 7,34	28,75 \pm 8,19	29,45 \pm 9,07
Placebo (N=19)	27,21 \pm 8,72	30,74 \pm 10,10	31,32 \pm 8,80	32,21 \pm 10,73
df	36	37	37	37

Signifikante Unterschiede zwischen EPO- und Placebogruppe im t-Test sind grau unterlegt

Tabelle 11: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung im Dotting und Tapping Test

Subtest	F Zeit*Status 2 Testpunkte	p Signifikanz 2-tailed	df
Dotting	,063	,804	37
Tapping	1,276	,266	37

Trail-Making-Test Teil A

Die Patienten der EPO-Gruppe erreichten im TMT-A bei Einschluss schlechtere Werte als die der Placebogruppe, dieser Unterschied erreichte im T-Test keine Signifikanz (Normwert $p=,873$, Rohwert $p=,550$).

Beide Gruppen verbesserten sich im Verlauf der Studie. Es fanden sich im T-Test keine statistischen Unterschiede zwischen den Verbesserungen in beiden Gruppen.

Im Allgemeinen Linearen Modell zeigte sich kein Einfluss der EPO-Gabe auf die Leistungen der Patienten (siehe Tabelle 13).

Da die Kategoriale Einteilung für den Trail-Making-Test sehr grob ist, wurden die Berechnungen mit den von den Patienten erreichten Rohwerten wiederholt. Dies verstärkte zwar der Einfluss der Behandlungsgruppe, änderte aber nichts an den Ergebnissen.

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen im TMT-A

Subtest	W1 M (±SD)	W2 M (±SD)	W4 M (±SD)	W12 M (±SD)
TMT-A Normwert				
EPO (N=20)	1,95±1,10	1,45±1,15	1,35±1,14	1,25±1,07
Placebo (N=19)	1,90±1,05	1,47±0,96	1,42±1,12	1,32±1,11
df	37	37	37	37
TMT-A Rohwert				
EPO (N=20)	54,65±23,38	43,45±22,37	41,45±23,88	42,30±24,94
Placebo (N=19)	49,90±25,80	43,05±23,75	41,89±23,55	40,26±21,23
df	37	37	37	37

Signifikante Unterschiede zwischen EPO- und Placebogruppe im t-Test sind grau unterlegt

Tabelle 13: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung im TMT-A

	F Zeit*status 2 Testpunkte	p Signifikanz 2-tailed	df
TMT-A Normwert	,300	,587	36
TMT-A Rohwert	,287	,595	36

6.4.3. Testverfahren zur Überprüfung exekutiver Funktionen

Zu den Tests zur Überprüfung exekutiver Funktionen gehört klassischerweise vor allem der WCST, aber auch Tests zur Verbalen Flüssigkeit, und der Trail-Making-Test Teil B (TMT-B). Auch hier lautet die Fragestellung, ob die regelmäßige Gabe von Erythropoietin über 12 Wochen zu einer Verbesserung der Leistungen in diesen Tests führt.

Wisconsin Card Sorting Test

Im WCST lag der Fokus auf der Zahl der perseverativen Fehler und der Zahl der vervollständigten Kategorien, da dies die Bereiche sind, in denen Schizophreniepatienten die deutlichsten Defizite aufweisen, und da der Wert der perseverativen Fehler als Paradigma für die Messung exekutiver Funktionen gilt.

Tabelle 14 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der beiden Gruppen über alle Testungen hinweg. Beide Gruppen unterschieden sich weder in der Baseline-Testung noch im Verlauf statistisch in der Zahl der perseverativen Fehler oder der vervollständigten Kategorien voneinander (Perseverative Fehler Normwert $p=,673$; Perseverative Fehler Rohwert $p=,503$; vollständige Kategorien $p=,598$).

Tabelle 14: Mittelwerte und Standardabweichungen im WCST

Subtest	W1 M (±SD)	W2 M (±SD)	W4 M (±SD)	W12 M (±SD)
WCST Perseverative Fehler Normwert EPO (N=19-20) Placebo (N=19) df	82,42±13,95 84,42±14,97 36	83,95±15,08 91,58±15,56	90,26±12,40 90,47±14,60	91,40±11,81 94,47±17,33
WCST Perseverative Fehler Rohwert EPO (N=19-20) Placebo (N=19) df	13,74±9,52 11,89 ±7,09 36	13,35±9,21 9,37±6,09	10,21±6,97 9,47±7,62	9,50±5,58 8,00±6,39
WCST vollständige Kategorien EPO (N=19-20) Placebo (N=19) df	2,53±1,61 2,79±1,44 36	2,15±2,03 3,00±1,53	2,84±1,80 3,42±1,50	3,00±1,81 3,63±1,71

Signifikante Unterschiede zwischen EPO- und Placebogruppe im t-Test sind grau unterlegt

Tabelle 15 zeigt die Signifikanz des Einflusses der EPO-Gabe auf die Leistungen der Patienten. Im Verlauf der Studie verbesserten sich beide Gruppen, und es zeigte sich im Allgemeinen Linearen Modell kein Einfluss der Erythropoietingabe.

Tabelle 15: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung im WCST

Subtest	F Zeit*Status 2 Testpunkte	p Signifikanz 2-tailed	df
WCST Perseverative Fehler Normwert	,107	,745	35
WCST Perseverative Fehler Rohwert	1,438	,238	35
WCST Vollständige Kategorien	,027	,869	35

Verbale Flüssigkeit

Wie in Tabelle 16 erkennbar, unterschieden sich beide Gruppen sowohl zur Baseline als auch im Verlauf nicht signifikant in der Zahl an Worten, die produziert wurden ($p=,649$).

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen im Test Verbale Flüssigkeit

Subtest	W1 MD (±SD)	W2 MD (±SD)	W4 MD (±SD)	W12 MD (±SD)
Verbal Fluency EPO (N=20) Placebo (N=19) df	36,25±16,78 38,42±12,24 37	39,15±16,17 42,16±12,25 37	35,90±13,65 41,16±12,74 37	38,80±17,14 43,16±11,76 37

Signifikante Unterschiede zwischen EPO- und Placebogruppe im t-Test sind grau unterlegt

Die Zahl der produzierten Worte variierte über alle Zeitpunkte hinweg stark von Testung zu Testung. Es zeigte sich in beiden Gruppen eine leichte Verbesserung,

und wie in Tabelle 17 zu sehen fand sich kein Einfluss der EPO-Gabe auf die Leistungen der Patienten.

Tabelle 17: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung im Test Verbale Flüssigkeit

	F Zeit*Status 2 Testpunkte	p Signifikanz 2-tailed	df
Verbal Fluency	,630	,433	36

Trail-Making-Test Teil B

Auch in diesem Test zeigte sich zur Baseline Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, obwohl die Werte der EPO-Gruppe schlechter waren als die der Placebogruppe (Normwert $p=,178$; Rohwert $p=,367$). Wie auch im TMT-A wurden die Berechnungen mit den erreichten Rohwerten wiederholt, da die Kategoriale Einteilung sehr grob ist. Auch beim TMT-B führte dies zwar zu einer geringen Verstärkung des Einflusses der Behandlungsgruppe, änderte aber nichts an den Ergebnissen.

Alle Mittelwerte über alle vier Testungen zeigt Tabelle 18. Zu erkennen ist, dass die beiden Behandlungsgruppen sich nur in Woche 4 in der kategorialen Einteilung statistisch voneinander unterschieden.

Tabelle 18: Mittelwerte und Standardabweichungen im TMT-B

Subtest	W1 M (\pm SD)	W2 M (\pm SD)	W4 M (\pm SD)	W12 M (\pm SD)
TMT-B Normwert				
EPO (N=19)	2,16 \pm 1,12	1,84 \pm 1,26	1,68 \pm 1,38	1,42 \pm 1,30
Placebo (N=19)	1,68 \pm 1,00	1,53 \pm 1,17	1,00 \pm 1,00	1,26 \pm 1,20
df	36	36	36	36
TMT-B Rohwert				
EPO (N=19)	136,16 \pm 67,41	125,26 \pm 77,34	124,05 \pm 81,57	121,05 \pm 98,74
Placebo (N=19)	114,53 \pm 78,09	104,58 \pm 62,54	89,95 \pm 62,07	88,32 \pm 53,27
df	36	36	36	36

Signifikante Unterschiede zwischen EPO- und Placebogruppe im t-Test sind grau unterlegt

Beide Gruppen verbesserten sich von Woche 1 zu Woche 12 sowohl im erreichten Rohwert als auch in der kategorialen Auswertung der Ergebnisse. Tabelle 19 zeigt, dass im Allgemeinen Linearen Modell kein signifikanter Einfluss der Erythropoietingabe auf die Leistungen der Patienten feststellbar war.

Tabelle 19: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung im TMT-B

Subtest	F Zeit*Status 2 Testpunkte	p Signifikanz 2-tailed	df
TMT-B Normwert	1,077	,307	35
TMT-B Rohwert	1,175	,286	35

6.4.4. Letter-Number-Sequencing Test

Bei Einschluss unterschieden sich die Gruppen im T-Test nicht signifikant voneinander (Rohwert $p=,512$; Normwert $p=,801$). Beide Gruppen verbesserten sich im Verlauf der Studie, und, wie in Tabelle 20 erkennbar, unterschieden sich auch im Verlauf im T-Test nicht signifikant in ihren Leistungen voneinander.

Tabelle 20: Mittelwerte und Standardabweichungen im LNS

Subtest	W1 M (\pm SD)	W2 M (\pm SD)	W4 M (\pm SD)	W12 M (\pm SD)
LNS Rohwert EPO (N=19- 20) Placebo (N=19) df	8,45 \pm 3,09 9,11 \pm 3,09 37	9,21 \pm 1,96 10,16 \pm 2,52	8,79 \pm 2,68 9,90 \pm 2,54	9,35 \pm 2,91 10,11 \pm 2,64
LNS Normwert EPO (N=19- 20) Placebo (N=19) df	87,90 \pm 18,30 89,68 \pm 25,31 37	91,84 \pm 11,70 96,47 \pm 15,45	89,47 \pm 14,96 97,37 \pm 15,36	93,55 \pm 16,62 98,58 \pm 15,88

Signifikante Unterschiede zwischen EPO- und Placebogruppe im t-Test sind grau unterlegt

Tabelle 21 zeigt, dass im Allgemeinen Linearen Modell kein signifikanter Einfluss der EPO-Einnahme auf die Leistungen der Patienten über 12 Wochen hinweg feststellbar war:

Tabelle 21: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Leistung im LNS

Subtest	F Zeit*Status 2 Testpunkte	p Signifikanz 2-tailed	df
LNS RW	,028	,869	36
LNS NW	,391	,536	36

6.4.5. Kognitiver Summenscore

Wie in den anderen Verfahren lautet die Fragestellung, ob die Einnahme von Erythropoietin über 12 Wochen hinweg zu einer Verbesserung der Leistungen der Patienten führt. Auch hier wurden zunächst die Leistungen in beiden Gruppen für alle Testzeitpunkte mit Hilfe des T-Testes verglichen.

Für alle Berechnungen wurden Rohwerte verwendet, die zur Bildung des Kompositscores z-transformiert (IQ-transformiert) wurden, wonach schließlich noch die in der Baseline-Testung erreichten Werte als 100 (individuelle Baseline) gesetzt, und die in den weiteren Testungen erreichten Werte als Prozent der individuellen Baseline ausgedrückt.

Wie in Tabelle 22 zu sehen, fand sich weder zu Studienbeginn noch im Verlauf ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im T-Test beim von uns zusammengestellten Kompositscore der schizophrenerlevanten kognitiven

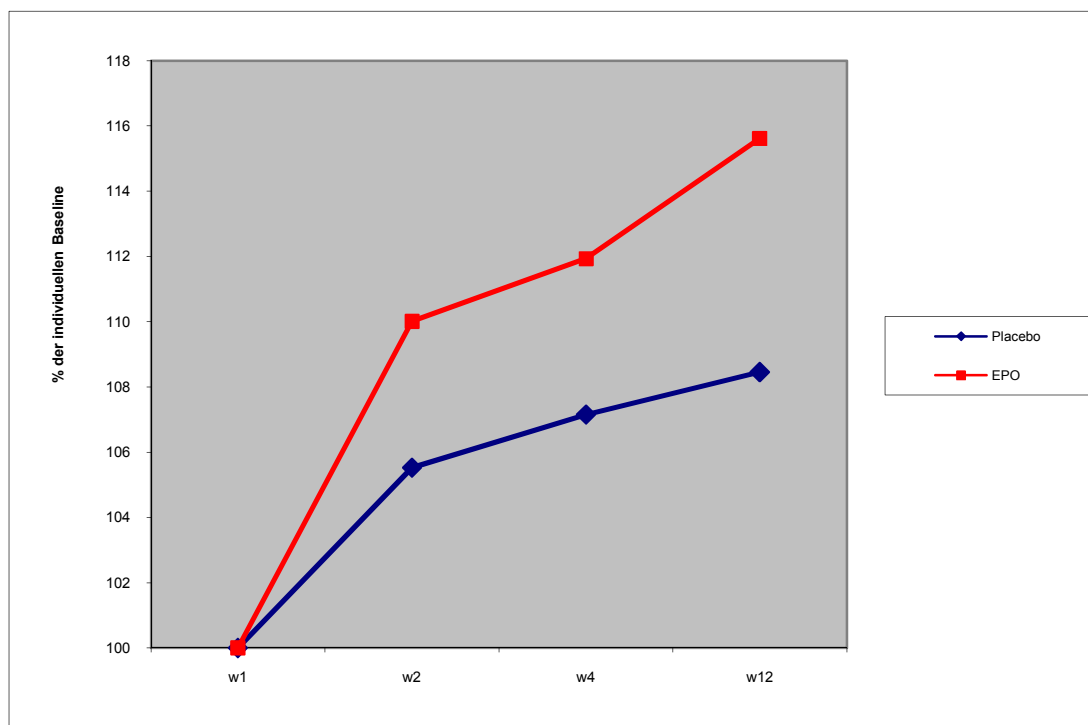
Testbatterie (Basis-Kompositscore $p=,106$; IQ-transformiert $p= ,106$). Beide Gruppen verbesserten sich im Verlauf der Studie. Wie in Abbildung 16 zu erkennen, zeigte sich der Trend, dass die mit Erythropoietin behandelten Patienten sich stärker verbesserten als die mit Placebo behandelten, auch wenn die Unterschiede keine statistische Signifikanz erreichten.

Tabelle 22: Mittelwerte und Standardabweichungen im Kompositscore

Subtest	W1 M (\pm SD)	W2 M (\pm SD)	W4 M (\pm SD)	W12 M (\pm SD)
Kompositscore Rohwert				
EPO (N=19-20)	-,93 \pm 4,89	1,27 \pm 4,65	2,24 \pm 4,16	2,89 \pm 4,86
Placebo (N=19)	1,47 \pm 3,95	3,21 \pm 4,75	3,53 \pm 3,22	3,95 \pm 3,97
df	36	37	36	37
Kompositscore IQ-transformiert				
EPO (N=19-20)	96,05 \pm 16,11	103,30 \pm 15,32	106,49 \pm 13,72	108,62 \pm 16,03
Placebo (N=19)	103,95 \pm 13,00	109,69 \pm 15,67	110,75 \pm 10,62	112,13 \pm 13,09
df	36	37	36	37
Kompositscore % d. indiv. Baseline				
EPO (N=19-20)	100,00 \pm 0,00	110,01 \pm 10,38	111,94 \pm 10,46	115,62 \pm 14,59
Placebo (N=19)	100,00 \pm 0,00	105,53 \pm 8,14	107,15 \pm 7,26	108,46 \pm 10,05
df	36	37	36	37

Signifikante Unterschiede zwischen EPO- und Placebogruppe im t-Test sind grau unterlegt

Abbildung 4: Veränderungen im neuropsychologischen Schizophrenie-Kompositscore von Baseline zu Woche 12



Wie in Tabelle 23 erkennbar, zeigte sich im Allgemeinen Linearen Modell mit Messwiederholung ein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Leistung im Kompositscore, und zwar verbesserten sich die mit Erythropoietin behandelten Patienten über den Studienzeitraum hinweg signifikant stärker als die mit Placebo behandelten. Abbildung 17 demonstriert die Veränderungen von Studienbeginn bis –ende für den Kompositscore, wenn alle Werte als Prozent der individuellen Baseline ausgedrückt werden.

Tabelle 23: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf den Kompositscore

Subtest	F Zeit*Status 2 Testpunkte	p Signifikanz 2-tailed	df
Kompositscore RW z-transformiert	5,732	,022*	35
Kompositscore RW % d. individ. Baseline	7,345	,010*	35

*= signifikant auf 10% Niveau

6.5. Einfluss des Alters

Da das Alter sich von allen eingesetzten Kovariaten als einzige in der Lage zeigte, einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse des Linearen Modells auszuüben, stellte sich die Frage, wie dieser Einfluss aussieht und ob sich die Patienten der EPO-Gruppe in ihrer Reaktion auf das EPO nach Alter unterschieden. Zu Illustrationszwecken wurden die Patienten in zwei Altersgruppen eingeteilt, und innerhalb der EPO-Gruppe die Zugehörigkeit zu diesen Gruppen als unabhängige Variable gesetzt. Die Schwierigkeit hier lag vor allem darin, eine Grenze zu ziehen, nach der die Patienten den beiden Gruppen zugeordnet werden konnten. Schließlich wurde mit zwei Altersgrenzen experimentiert, nämlich einmal bei 35 Jahren und einmal bei 40. Dann wurden die Daten aller EPO-Patienten in das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung eingesetzt, wobei im ersten Durchgang als unabhängige Variable das Alter als „bis 34“ (N=8) und „ab 35“ (N=12) und im zweiten in „bis 39“ (N=12) und „ab 40“ (N=8) gesetzt wurde. Da statistisch signifikante Unterschiede sich eher zeigen, wenn nur die Entwicklung von der ersten bis zu letzten Testung berücksichtigt wird, wurde zunächst nur die Veränderung von der Baseline-Testung zu Woche 12 berücksichtigt. Da von allen Untertests der RBANS nur „Attention“ einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt hatte, wurde neben dem Gesamtwert der RBANS nur noch diesen Untertest geprüft.

Wenn die Grenze bei 35 Jahren gesetzt wurde, zeigten sich keinerlei statistische Unterschiede in den kognitiven Ergebnissen zwischen den beiden Gruppen. Wurde die Grenze bei 40 Jahren gesetzt, zeigte sich einzig bei dem Kompositscore ein

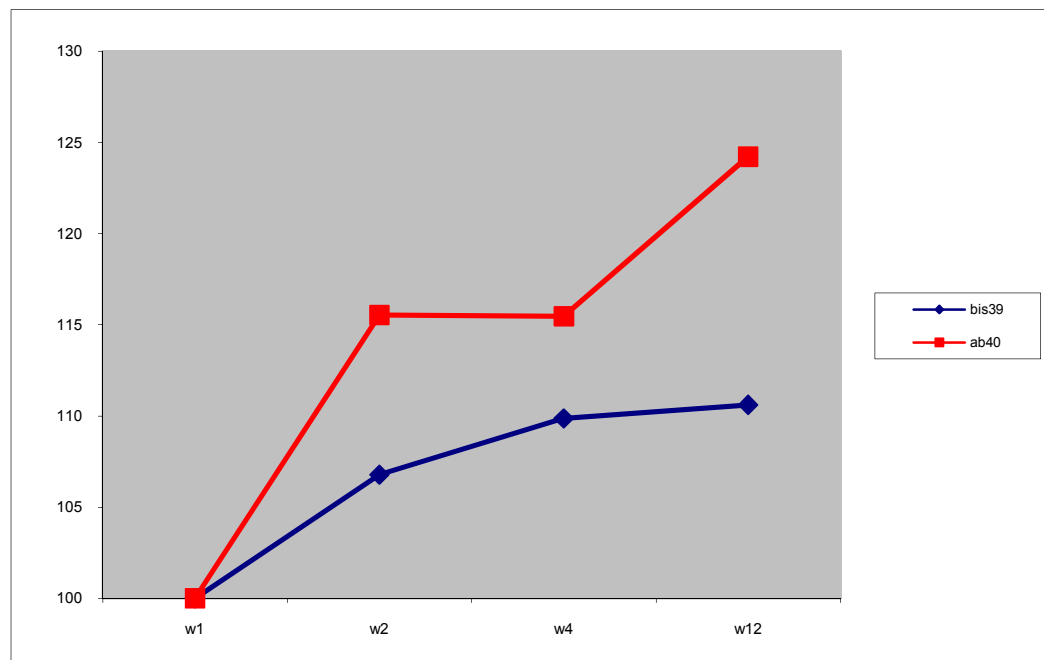
statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Tabelle 24 zeigt alle berechneten Ergebnisse.

Tabelle 24: Einfluss des Alters, Grenze bei 40 Jahren

Verfahren	F	p Signifikanz	df
RBANS NW	,523	,479	18
RBANS Attention NW	,231	,637	18
TMT-A RW	,038	,849	18
TMT-B RW	2,384	,141	17
VF	,200	,660	18
L-N-S RW	1,100	,308	18
Dotting	,554	,467	17
Tapping	,008	,929	17
WCST Perseverationen NW	,273	,608	17
WCST Perseverationen RW	1,786	,199	17
Kompositsscore z-transformiert	4,641	,046*	17

Da Überlegungen in die Richtung gegangen waren, dass möglicherweise die jüngeren Patienten besser auf die Erythropoietingabe reagierten, und überprüft werden sollte, ob die Ergebnisse zu dieser Überlegung passten, wurde ein Graph erstellt:

Abb. 5: Einteilung der EPO-Gruppe nach Altersgruppen



In Abbildung 5 lässt sich erkennen, dass von den Patienten, die Erythropoietin erhalten hatten, diejenigen in der Altersgruppe ab 40 Jahren sich stärker verbessert hatten, als die jüngeren.

6.6. Psychopathologie

Genau wie bei den neuropsychologischen Verfahren stellt sich bei den psychopathologischen zunächst die Frage, ob bei Einschluss in die Studie Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestanden. Daher wurden zuerst die von den Patienten erreichten Werte beider Gruppen mit Hilfe des T-Tests miteinander verglichen. Im Anschluss wurden die Gruppen für alle weiteren im Verlauf durchgeführten Untersuchungen mit dem T-Test miteinander verglichen.

Um die Frage zu beantworten, ob die Einnahme des Erythropoietin über 12 Wochen hinweg die Psychopathologie der Patienten verringert, wurden als dritter Schritt auch hier die Ergebnisse der Patienten in das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung eingesetzt.

Tabelle 25 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen für die PANSS. Bei Einschluss zeigten sich keinerlei statistische Unterschiede zwischen den Gruppen in der PANSS (Positiv $p=,460$; Negative $p=,081$; General $p=,101$). Die Werte in den Skalen für Negativsymptomatik und für allgemeine Psychopathologie der PANSS verbesserten sich in beiden Behandlungsgruppen im Verlauf der Studie, ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen fand sich allerdings nur in der PANSS Negativskala in Woche 12 ($p=,030$).

Im Allgemeinen Linearen Modell zeigte sich kein Interaktionseffekt zwischen Gruppenzugehörigkeit und Zeit (siehe Tabelle 6)

Tabelle 25: Mittelwerte und Standardabweichungen in der PANSS

Subtest	W1 M (\pm SD)	W2 M (\pm SD)	W4 M (\pm SD)	W8 M (\pm SD)	W12 M (\pm SD)
PANSS pos. EPO (N=19-20) Placebo (N=19) df	14,05 \pm 3,72 15,00 \pm 4,10 36	16,15 \pm 5,40 15,50 \pm 3,97 36	15,95 \pm 5,23 15,17 \pm 3,17 36	14,25 \pm 3,70 14,79 \pm 4,02 37	14,65 \pm 4,57 13,63 \pm 3,42 37
PANSS neg. EPO (N=20) Placebo (N=19) df	29,80 \pm 5,59 26,53 \pm 5,82 37	27,80 \pm 5,30 24,89 \pm 4,60 36	26,60 \pm 5,05 23,67 \pm 4,70 36	24,35 \pm 6,08 23,95 \pm 4,98 37	26,20 \pm 5,87 22,05 \pm 5,57 37
PANSS gen. EPO (N=20) Placebo (N=19) df	53,35 \pm 10,47 48,63 \pm 6,69 37	48,90 \pm 8,88 46,22 \pm 6,84 36	47,50 \pm 9,26 44,72 \pm 7,10 36	42,10 \pm 6,86 43,05 \pm 7,46 37	44,90 \pm 9,91 38,84 \pm 8,78 37

Signifikante Unterschiede zwischen EPO- und Placebogruppe im t-Test sind grau unterlegt

Tabelle 26: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Werte der PANSS

Verfahren	F	p Signifikanz	df
PANSS pos.	2,175	,149	35
PANSS neg.	,113	,739	36
PANSS gen.	,040	,842	36

Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Tests CGI und GAF werden in Tabelle 27 gezeigt. Hier zeigten sich in den Baseline-Untersuchungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen (CGI $p=,132$; GAF $p=,167$). Auch im Verlauf waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Im Allgemeinen Linearen Modell zeigte sich beim CGI ein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit. Die Patienten der Placebogruppe zeigten eine Verbesserung, während die der EPO-gruppe in der klinischen Einschätzung unverändert blieben.

Tabelle 27: Mittelwerte und Standardabweichungen in GAF und CGI

	GAF EPO (N=17-20) Placebo (N=17-19) df	CGI EPO (N=17-20) Placebo (N=16-19) df
W1 M (±SD)	50,65±9,85 46,44±8,38 36	5,70±0,80 6,05±0,61 37
W2 M (±SD)	49,40±10,12 49,29±9,54 35	6,05±0,69 5,94±0,57 34
W3 M (±SD)	51,79±10,54 48,00±9,34 35	5,84±0,77 5,94±0,68 33
W4 M (±SD)	48,85±10,09 50,05±9,35 37	5,89±0,58 5,94±0,66 33
W5 M (±SD)	50,80±9,93 50,71±9,51 35	5,80±0,77 5,81±0,66 34
W6 M (±SD)	53,15±9,69 50,05±8,76 37	5,75±0,85 5,83±0,62 36
W7 M (±SD)	52,85±9,75 51,26±9,68 37	5,70±0,80 5,78±0,65 36
W8 M (±SD)	53,65±9,37 53,11±9,22 37	5,65±0,81 5,72±0,67 36
W9 M (±SD)	53,22±9,95 52,56±9,75 34	5,71±0,85 5,65±0,61 32
W10 M (±SD)	54,71±9,66 53,41±10,20 32	5,71±0,85 5,69±0,79 31
W11 M (±SD)	53,15±8,94 53,00±10,52 35	5,65±0,67 5,81±0,54 34
W12 M (±SD)	53,26±8,50 53,11±10,01 36	5,79±0,63 5,67±0,59 35

Signifikante Unterschiede zwischen EPO- und Placebogruppe im t-Test sind grau unterlegt

Tabelle 28: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Werte in GAF und CGI

Verfahren	F	p Signifikanz	df
GAF	1,545	,222	34
CGI	5,196	,029*	34

Tabelle 29 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen in der SWK-N. Zur Baseline-Untersuchung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Gesamt $p=,192$; Self Control $p=,424$; Physical Functioning $p=,266$; Mental Functioning $p=,078$; Emotional Regulation $p=,326$; Social Integration $p=,516$), und auch im Verlauf zeigten sich nirgends statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In Tabelle 30 sind die Ergebnisse des Allgemeinen Linearen Modells zu finden. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit.

Tabelle 29: Mittelwerte und Standardabweichungen im SWK-N

Subtest	W1 M (\pm SD)	W2 M (\pm SD)	W4 M (\pm SD)	W12 M (\pm SD)
SWK-N total				
EPO (N=17-20)	77,50 \pm 13,97	81,88 \pm 14,68	80,95 \pm 12,16	81,15 \pm 12,01
Placebo (N=17-19)	83,95 \pm 16,27	82,58 \pm 12,55	84,35 \pm 12,76	87,94 \pm 15,44
df	37	34	35	35
SWK-N Self Control				
EPO (N=17-20)	16,05 \pm 3,32	16,82 \pm 2,01	16,80 \pm 2,26	16,65 \pm 2,54
Placebo (N=17-19)	16,95 \pm 3,61	16,74 \pm 3,31	16,88 \pm 3,04	17,88 \pm 3,76
df	37	34	35	35
SWK-N Physical Functioning				
EPO (N=17-20)	15,50 \pm 3,78	17,00 \pm 3,24	16,30 \pm 3,51	16,55 \pm 3,25
Placebo (N=17-19)	16,95 \pm 4,22	16,63 \pm 3,40	17,12 \pm 3,10	18,00 \pm 3,82
df	37	34	35	35
SWK-N Mental Functioning				
EPO (N=17-20)	14,35 \pm 3,57	15,06 \pm 3,58	15,15 \pm 3,50	15,40 \pm 3,14
Placebo (N=17-19)	16,47 \pm 3,75	16,58 \pm 3,29	16,71 \pm 2,64	16,82 \pm 3,41
df	37	34	35	35
SWK-N Emotional Regulation				
EPO (N=17-20)	16,25 \pm 3,04	16,29 \pm 3,75	16,65 \pm 3,10	16,25 \pm 3,11
Placebo (N=17-19)	17,37 \pm 3,93	16,63 \pm 2,89	17,24 \pm 3,13	18,12 \pm 3,72
df	37	34	35	35
SWK-N Social Integration				
EPO (N=17-20)	15,35 \pm 4,23	16,06 \pm 4,02	15,55 \pm 3,44	16,30 \pm 3,33
Placebo (N=17-19)	16,21 \pm 3,94	15,95 \pm 2,59	16,41 \pm 2,83	17,12 \pm 3,00
df	37	34	35	35

Tabelle 30: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Werte im SWK-N

Verfahren	F	p Signifikanz	df
SWK-N total	,405	,529	34
SWK-N Self Control	,622	,436	34
SWK-N Physical Functioning	,092	,763	34
SWK-N Mental Functioning	,039	,844	34
SWK-N Emotional Control	1,310	,260	34
SWK-N Social Integration	,039	,845	34

Signifikante Unterschiede zwischen EPO- und Placebogruppe im t-Test sind grau unterlegt

Um festzustellen, ob Zusammenhänge zwischen Veränderungen in den neuropsychologischen Tests und den psychopathologischen Verfahren bestehen, wurden die Deltawerte aller psychopathologischen Verfahren (erreichter Wert in Woche 12 minus erreichter Wert bei Baseline) mit den Deltawerten der neuropsychologischen Tests korreliert. Das Delta der positiven Subskala der PANSS korrelierte signifikant negativ mit dem Delta des Verbal Fluency Tests ($F = ,407$, Sign. $,011$) und dem der gemachten Perseverationen im WCST ($F = ,344$, Sign. $,007$). Das Delta des GAF korrelierte signifikant positiv mit dem Delta des Finger Tapping Tests ($F = ,363$, Sign. $,030$). Das Delta des Subtests „Emotionale Kontrolle“ des SWK-N korrelierte signifikant negativ mit dem des RBANS-Subtests „Delayed Memory“ ($F = ,403$, Sign. $,012$) und dem der Verbalen Flüssigkeit ($F = ,351$, Sign. $,033$). Es gab keinerlei weitere signifikante Korrelationen zwischen psychopathologischen und neuropsychologischen Deltas.

6.7. Soziale Behinderung:

Mannheimer Skala zur Einschätzung sozialer Behinderung

Auch hier handelt es sich bei den eingesetzten Verfahren um T-Tests, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu überprüfen, und das Allgemeine Lineare Modell mit Messwiederholung, um zu überprüfen, ob die Zugehörigkeit zur Behandlungsgruppe Einfluss auf die Ergebnisse in den Verfahren zur Feststellung der Sozialen Behinderung hatte.

Wie in Tabelle 31 zu sehen, zeigte sich im Gesamtergebnis des DAS-M weder bei Einschluss (Gesamtwert $p = ,682$) noch im Verlauf ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen.

Um festzustellen, ob es statistisch signifikante Unterschiede in der Veränderung zwischen den Gruppen in den Unterkategorien des DAS-M gab, wurden die Interviews der Baseline Untersuchung und der Untersuchung bei Studienende in Woche 12 noch einmal auf ihre Unterkategorien hin ausgewertet, und die Daten in das Lineare Modell eingesetzt. Wie in Tabelle 34 zu sehen, war die einzige Subkategorie, in der sich ein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit fand, die Kategorie „Bürgerrolle und Informationsverhalten“, in der das Verhalten der Patienten in Bezug auf Erfüllen von Verpflichtungen (Rechnungen bezahlen, Briefe beantworten, usw.) und wichtige Informationen (Zeitung lesen, Nachrichten sehen, usw.) beurteilt wird. Hier stellte sich heraus, dass die Placebogruppe in dieser Kategorie in Woche 12 besser abschnitt als die EPO-Gruppe. Erstere hatte sich stark verbessert, während letztere eine leichte Verschlechterung zeigte. In einigen der übrigen Kategorien verbesserte sich die EPO-Gruppe stärker (Sozialkontakte und Arbeitsverhalten), in anderen die Placebo-Gruppe (Erscheinungsbild, Hobbys und Entscheidungsfähigkeit), in zweien verliefen die Veränderungen in beiden

Gruppen parallel (Effizienz im täglichen Leben, Konfliktverhalten). Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich nicht.

Tabelle 31: Mittelwerte und Standardabweichungen im DAS-M

Subtest	W1 M (±SD)	W2 M (±SD)	W4 M (±SD)	W12 M (±SD)
DAS-M Gesamt				
EPO (N=17-20)	3,20±0,70	3,18±0,64	3,20±0,62	3,00±0,73
Placebo (N=16-18)	3,06±1,00	3,06±1,00	3,06±1,00	3,18±0,64
df	36	33	34	35
Erscheinungsbild				
EPO (N=20)	2,10±1,55			2,00±1,59
Placebo (N=17-18)	2,28±1,07			1,82±1,38
df	36			35
Hobbys				
EPO (N=20)	3,45±0,89			3,50±0,95
Placebo (N=17-18)	3,11±1,18			2,82±1,33
df	36			35
Effiz. Im tägl. Leben				
EPO (N=20)	3,30±0,73			3,10±0,85
Placebo (N=17-18)	3,33±1,19			3,29±0,77
df	36			35
Soziale Kontakte				
EPO (N=20)	3,15±1,14			2,85±1,18
Placebo (N=17-18)	2,83±1,04			2,65±1,22
df	36			35
Konfliktverhalten				
EPO (N=20)	0,65±0,93			0,75±0,97
Placebo (N=17-18)	1,22±1,31			1,12±1,36
df	36			35
Entscheidungsfähigkeit				
EPO (N=20)	2,95±1,15			3,00±1,30
Placebo (N=17-18)	2,39±0,92			2,41±0,94
df	32			31
Arbeitsverhalten				
EPO (N=16)	3,63±1,36			3,31±1,54
Placebo (N=17-18)	3,83±1,15			3,94±1,25
df	15			13
Bürgerrolle und Informationsverhalten				
EPO (N=19)	2,68±1,11			2,84±1,17
Placebo (N=17-18)	2,33±1,53			2,18±1,47
df	35			34

Signifikante Unterschiede zwischen EPO- und Placebogruppe im t-Test sind grau unterlegt

Tabelle 32: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die Werte im DAS-M

Verfahren	F	p Signifikanz	df
DAS-M gesamt	,538	,468	33
Erscheinungsbild	,013	,909	33
Hobbys	2,735	,108	33
Effizienz im täglichen Leben	,002	,967	33
Soziale Kontakte	,249	,621	33
Konfliktverhalten	,014	,906	33
Entscheidungsfähigkeit	,277	,602	33
Arbeitsverhalten	1,493	,232	29
Bürgerrolle und Informationsverhalten	7,145	,012*	32

Um festzustellen, ob Zusammenhänge zwischen Veränderungen in den neuropsychologischen Tests und dem DAS-M bestehen, wurden die Deltawerte (erreichter Wert in Woche 12 minus erreichter Wert bei Baseline) mit denen der neuropsychologischen Tests korreliert.

Das Delta des Gesamtwertes des DAS-M korrelierte signifikant mit dem des Tests zur Verbalen Flüssigkeit (F: ,425, Sign.: ,010). Das Delta des Untertests „Soziale Kontakte“ korrelierte signifikant mit dem RBANS Untertest „Delayed Memory“ (F: ,342, Sign.: ,041). Das Delta des Untertests „Konfliktverhalten“ korrelierte signifikant mit dem RBANS Untertest „Attention“ (F: ,425, Sign.: ,010). Das Delta des DAS-M Untertests „Arbeitsverhalten“ korrelierte signifikant mit denen des RBANS Untertests „Immediate Memory“ (F: ,450, Sign.: ,010), „Delayed Memory“ (F: ,824, Sign.: ,000), dem des RBANS Gesamtscores (F: ,629, Sign.: ,016) und dem der im WCST gemachten Perseverationen (F: ,421, Sign.: ,016). Das Delta des Untertests „Bürgerrolle“ schließlich korreliert signifikant mit dem RBANS Untertest „Delayed Memory“ (F: ,401, Sign.: ,017), Dem RBANS Gesamtscore (F: ,377, Sign.: ,028) und unserem „Schizophrenie-Summenscore“ (F: ,377, Sign.: ,028). Dies ist die einzige signifikante Korrelation zwischen unserem zusammengestellten Score und einem Delta der Psychopathologie oder des DAS-M.

6.8. Laborwerte

Die regelmäßigen Blutkontrollen wurden vor allem zur Gewährleistung der Sicherheit der Patienten in dieser „Proof-of-Principle“-Studie durchgeführt. Da keinerlei Unerwünschte Ereignisse auftraten, und Andere den Schwerpunkt „Veränderungen der Laborwerte“ setzen werden, wurde der Großteil der erhobenen Werte in diesen Auswertungen nicht berücksichtigt. Eine Übersicht über die erhobenen Routinelabordaten folgt zur Information in Tabelle 33:

Tabelle 33: Routine Labordaten (N=15-20 aufgrund von Missing Data)

	Woche 1 M (±SD) = Baseline	Woche 2 M (±SD)	Woche 3 M (±SD)	Woche 4 M (±SD)	Woche 5 M (±SD)	Woche 6 M (±SD)	Woche 7 M (±SD)
Erythrozyten (Mio/μl)							
EPO (N=19-20)	4,98 (0,48)	5,01 (0,44)	5,13 (0,46)	5,27 (0,52)	5,34 (0,49)	5,35 (0,43)	5,43 (0,48)
Placebo (N=18-19)	5,01 (0,36)	4,98 (0,31)	4,91 (0,28)	4,94 (0,33)	4,91 (0,33)	4,93 (0,32)	4,90 (0,33)
df	37	37	35	37	36	37	37
Reticulozyten (‰)							
EPO (N=15-17)	10,91 (4,86)	19,17 (6,88)	17,08 (7,70)	15,89 (7,13)	13,79 (7,56)	13,84 (7,70)	13,09 (7,10)
Placebo (N=16-18)	110,97 (2,89)	11,06 (33,05)	11,21 (2,95)	11,65 (3,00)	11,71 (2,84)	11,70 (3,34)	11,39 (3,38)
df	33	33	32	33	31	33	33
Hämoglobin (nmol/l)							
EPO (N=19-20)	9,27 (0,83)	9,32 (0,83)	9,55 (0,77)	9,79 (0,96)	9,88 (0,92)	9,89 (0,83)	9,98 (0,95)
Placebo (N=18-19)	9,47 (0,70)	9,39 (0,62)	9,35 (0,59)	9,34 (0,65)	9,34 (0,75)	9,35 (0,70)	9,29 (0,62)
df	37	37	37	37	36	37	37
Hämatokrit (%)							
EPO (N=19-20)	44,46 (3,88)	44,54 (3,27)	45,89 (2,97)	47,81 (4,35)	47,76 (3,86)	48,04 (3,38)	48,32 (3,91)
Placebo (N=18-19)	44,40 (3,45)	44,12 (3,01)	43,67 (2,64)	43,65 (3,36)	43,69 (3,22)	43,68 (3,26)	43,43 (3,23)
df	37	37	35	37	36	37	37
MCH (pg)							
EPO (N= 19-20)	30,03 (1,70)	30,06 (1,45)	30,05 (1,53)	29,95 (1,42)	29,91 (1,60)	29,82 (1,69)	29,73 (1,84)
Placebo (N=18-19)	30,53 (1,40)	30,34 (1,39)	30,67 (1,36)	30,67 (1,76)	30,66 (1,31)	30,57 (1,37)	30,66 (1,37)
df	37	37	35	37	36	37	37
MCV (fl)							
EPO N=19-20	89,50 (5,27)	89,05 (3,89)	89,74 (4,59)	90,70 (4,45)	89,84 (4,40)	89,75 (3,92)	89,45 (4,88)
Placebo N=18-19	88,63 (2,93)	88,37 (2,95)	88,72 (3,49)	88,53 (3,29)	88,95 (3,32)	88,42 (3,29)	88,63 (3,00)
df	37	37	35	37	36	37	37
Thrombozyten (Tsd/μl)							
EPO N= 19-20	245,00 (64,50)	249,15 (73,36)	255,58 (61,38)	254,00 (77,62)	265,74 (75,88)	275,85 (78,27)	279,25 (80,15)
Placebo N=18-19	243,58 (42,61)	243,37 (39,93)	245,94 (41,21)	246,68 (41,18)	248,58 (42,28)	247,53 (42,43)	248,63 (47,45)
df	37	37	35	37	36	37	37
Eisen (μmol/l)							
EPO N=19-20	18,98 (8,91)	13,12 (3,62)	18,32 (7,68)	17,43 (8,37)	16,80 (8,55)	15,25 (7,73)	14,85 (10,05)
Placebo N=16-19	17,89 (7,28)	15,44 (5,68)	15,13 (5,36)	13,57 (5,35)	16,01 (7,31)	15,72 (6,70)	14,16 (5,90)
df	34	36	34	37	34	36	37
Transferrin (μmol/l)							
EPO N=19-20	30,63 (4,56)	30,56 (4,72)	34,03 (9,78)	34,03 (5,58)	34,62 (5,00)	34,19 (4,94)	35,13 (4,89)
Placebo N= 17-19	28,30 (5,35)	27,84 (4,39)	28,24 (5,07)	28,75 (4,88)	29,39 (5,47)	28,12 (4,94)	27,73 (3,56)
df	37	36	34	37	36	37	37
Transferrin-sättigung (%)							
EPO N=19-20	28,70 (16,79)	19,80 (6,66)	26,27 (14,47)	24,30 (13,87)	23,23 (13,67)	20,17 (10,59)	20,15 (14,52)
Placebo N= 16-19	29,05 (12,80)	25,66 (10,74)	25,26 (11,45)	22,24 (10,37)	26,08 (14,27)	25,72 (14,48)	24,08 (13,86)
df	34	35	34	37	34	36	37
Ferritin (ng/ml)							
EPO N= 18-20	132,05 (105,66)	81,15 (71,44)	67,74 (69,30)	50,00 (47,57)	48,26 (51,57)	43,35 (37,54)	34,30 (36,36)
Placebo N= 17-19	140,84 (93,43)	132,53 (89,88)	134,06 (90,44)	123,63 (778,44)	129,00 (88,16)	1126,11 (89,11)	116,95 (80,92)
df	37	37	34	37	36	37	37
Blutsenkung (mm/1h)							
EPO N=16-20	10,40 (8,53)	6,67 (5,54)	8,37 (6,52)	9,88 (12,17)	6,18 (8,55)	6,79 (7,84)	4,83 (4,44)
Placebo N=15-19	7,53 (6,53)	10,00 (9,93)	8,13 (4,94)	8,38 (8,66)	9,06 (9,70)	9,88 (7,04)	12,11 (10,10)
df	35	34	32	31	32	34	34
CRP (mg/l)							
EPO N=19-20	3,68 (1,52)	3,62 (2,19)	3,14 (1,62)	3,89 (1,80)	2,94 (0,79)	4,59 (5,31)	3,21 (1,40)
Placebo N=17-19	4,83 (4,23)	4,48 (2,97)	5,45 (4,76)	5,53 (5,69)	4,01 (2,07)	4,76 (3,78)	6,25 (7,63)
df	37	37	34	37	36	37	37
Kreatinin (mg/dl)							
EPO N=19-20	0,95 (0,14)	0,97 (0,15)	0,95 (0,16)	0,96 (0,16)	1,01 (0,21)	0,93 (0,14)	0,97 (0,18)
Placebo N=18-19	1,03 (0,17)	1,00 (0,16)	0,99 (0,12)	1,02 (0,15)	0,99 (0,15)	0,96 (0,15)	1,03 (0,19)
df	36	37	35	36	36	37	37

Signifikante Unterschiede zwischen EPO- und Placebogruppe im t-Test sind grau unterlegt

Tabelle 33: Fortführung

	Woche 8 M (±SD)	Woche 9 M (±SD)	Woche 10 M (±SD)	Woche 11 M (±SD)	Woche 12 M (±SD)	Woche 16 M (±SD)	Zeit (W1-w12) Zeit (W1-W12) nach Gruppen P-Wert
Erythrozyten (Mio/µl) EPO (N=19-20) Placebo (N=18-19) df	5,49 (0,44) 4,88 (0,33) 37	5,53 (0,45) 4,93 (0,28) 36	5,49 (0,45) 4,93 (0,28) 36	5,58 (0,39) 4,88 (0,29) 37	5,71 (0,47) 4,97 (0,29) 37	5,76 (0,37) 5,09 (0,28) 36	<0,001 <0,0001 (d.f.=1,37)
Reticulozyten (%) EPO (N=15-17) Placebo (N=16-18) df	10,01 (4,14) 11,84 (2,51) 33	10,96 (5,76) 11,49 (4,04) 33	9,44 (4,54) 11,99 (4,65) 31	8,75 (4,27) 11,45 (3,34) 33	10,79 (4,86) 12,33 (3,92) 33	4,85 (2,91) 11,31 (3,43) 32	0,339 0,253 (d.f.= 1,33)
Hämoglobin (nmol/l) EPO (N=19-20) Placebo (N=18-19) df	9,95 (0,91) 9,29 (0,59) 37	9,99 (0,85) 9,34 (0,52) 36	9,82 (0,85) 9,28 (0,50) 36	9,84 (0,71) 9,21 (0,59) 37	9,96 (0,83) 9,39 (0,58) 37	9,85 (0,44) 9,55 (0,69) 36	0,003 <0,001 (d.f.=1,37)
Hämatokrit (%) EPO (N=19-20) Placebo (N=18-19) df	48,67 (3,69) 43,17 (3,19) 37	48,74 (3,73) 43,81 (2,71) 36	48,04 (3,26) 43,61 (2,75) 36	48,43 (2,72) 43,27 (2,87) 37	49,29 (3,62) 44,06 (2,90) 37	47,81 (2,41) 45,17 (3,45) 36	<0,001 <0,001 (d.f.=1,37)
MCH (pg) EPO (N= 19-20) Placebo (N=18-19) df	29,17 (1,63) 30,97 (1,44) 37	29,14 (1,77) 30,56 (1,56) 36	28,89 (1,82) 30,53 (1,69) 36	28,40 (1,67) 30,41 (1,32) 37	228,09 (1,71) 30,44 (1,44) 37	27,63 (1,69) 30,24 (1,42) 36	< 0,001 < 0,001 (d.f.=1,37)
MCV (fl) EPO N=19-20 Placebo N=18-19 df	88,80 (4,62) 88,47 (2,89) 37	88,47 (4,39) 88,74 (2,75) 36	87,58 (4,41) 88,58 (3,19) 36	86,95 (4,24) 88,42 (3,29) 37	86,40 (4,62) 88,53 (2,55) 37	83,11 (3,81) 88,63 (3,55) 36	< 0,001 < 0,001 (d.f.=1,37)
Thrombozyten (Tsd/µl) EPO N= 19-20 Placebo N=18-19 df	266,95 (73,72) 249,58 (44,14) 37	267,95 (64,86) 248,74 (43,40) 36	274,89 (91,32) 244,26 (46,17) 36	273,90 (72,84) 245,37 (38,35) 37	278,95 (76,66) 248,21 (38,75) 37	247,05 (62,83) 243,89 (39,92) 36	0,004 0,041 (d.f.=1,37)
Eisen (µmol/l) EPO N=19-20 Placebo N=16-19 df	18,37 (12,94) 16,49 (8,21) 36	15,69 (11,17) 14,26 (4,88) 36	13,60 (9,41) 15,09 (6,82) 36	19,28 (12,72) 16,28 (6,82) 35	11,73 (7,22) 15,53 (7,68) 37	20,886 (6,12) 16,63 (5,89) 33	0,007 0,222 (d.f.=1,34)
Transferrin (µmol/l) EPO N=19-20 Placebo N= 17-19 df	35,31 (4,89) 27,73 (3,56) 35	34,77 (5,30) 29,42 (6,29) 36	35,13 (5,21) 29,51 (6,17) 36	35,93 (5,14) 29,25 (6,46) 36	36,66 (5,88) 30,78 (5,83) 36	32,60 (5,90) 30,65 (4,75) 35	< 0,001 0,001 (d.f.=1,36)
Transferrinsättigung (%) EPO N=19-20 Placebo N= 16-19 df	24,56 (20,36) 28,12 (16,16) 34	22,17 (21,51) 22,48 (7,94) 36	17,48 (11,70) 24,35 (13,29) 36	24,77 (18,41) 26,15 (12,96) 35	14,43 (8,78) 22,54 (12,49) 37	29,54 (9,67) 25,35 (9,89) 33	<0,001 0,199 (d.f.=1,33)
Ferritin (ng/ml) EPO N= 18-20 Placebo N= 17-19 df	31,75 (34,14) 127,00 (83,70) 36	23,32 (22,54) 120,53 (97,54) 36	25,06 (23,02) 122,06 (87,14) 33	23,26 (23,73) 116,74 (88,20) 36	19,35 (18,32) 110,67 (80,95) 36	80,58 (62,68) 119,82 (98,63) 34	< 0,001 0,001 (d.f.=1,36)
Blutsenkung (mm/1h) EPO N=16-20 Placebo N=15-19 df	7,84 (10,80) 13,79 (14,94) 36	7,05 (7,16) 8,75 (8,42) 33	5,11 (5,29) 9,58 (7,26) 36	5,11 (5,78) 10,11 (9,85) 35	8,20 (7,90) 9,88 (9,87) 34	5,75 (5,81) 7,40 (5,21) 29	0,569 0,062 (d.f.=1,32)
CRP (mg/l) EPO N=19-20 Placebo N=17-19 df	2,98 (0,90) 5,69 (8,55) 35	3,52 (2,41) 4,90 (3,98) 36	4,27 (3,23) 6,30 (7,59) 36	3,49 (1,72) 5,96 (5,85) 36	3,97 (3,88) 5,70 (5,43) 36	3,91 (2,53) 5,72 (7,87) 34	0,476 0,721 (d.f.=1,36)
Kreatinin (mg/dl) EPO N=19-20 Placebo N=18-19 df	0,98 (0,17) 1,03 (0,21) 37	0,95 (0,17) 0,96 (0,14) 36	0,95 (0,13) 1,00 (0,14) 36	0,93 (0,15) 0,99 (0,12) 37	0,94 (0,13) 1,00 (0,13) 37	0,95 (0,14) 0,98 (0,16) 36	0,231 0,779 (d.f.=1,36)

Wichtig bei jeder Diskussion der Auswirkungen Erythropoietins auf kognitive Leistungen ist allerdings die Frage, inwieweit die hämatopoietische Wirkung des Erythropoietin bei Verbesserungen der kognitiven Leistungen mitwirkt. Aus diesem

Grunde wurden die hämatopoietischen Blutwerte in die Berechnungen mit einbezogen:

6.8.1. Blutwerte und Hämatopoiese

Die für Hämatopoiese wichtigen Blutwerte, die näher überprüft wurden, sind Erythrozytenzahl, Hämoglobinwert, Hämatokrit und MCV.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen entstanden über die Zeit hinweg bei den Erythrozyten (ab Woche 3 bis Woche 12), Retikulozyten (Woche 2 bis 4 und 11), Hämoglobin (ab Woche 6 bis Woche 12), Hämatokrit (Woche 3 bis Woche 16), MCH (Woche 8 bis Woche 16) und MCV (nur in Woche 16). Um festzustellen, ob die Veränderung des Blutbildes bei den Patienten mit den kognitiven Werten in Zusammenhang steht, wurden die Werte mit denen der neuropsychologischen Testungen korreliert. Alle Korrelationen, in denen ein statistisch signifikantes Ergebnis gefunden wurde, sind in Tabelle 34 aufgeführt. Zunächst wurden die Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen mit den Blutwerten aus jeweils derselben Woche, in der die Testungen stattfanden, korreliert. Anschließend wurden die Ergebnisse auch mit den Blutwerten aus der jeweils den Testungen vorhergehenden Woche korreliert, um festzustellen ob die Hämatopoiese die Leistungen in den jeweils folgenden Testungen beeinflusst.

Tabelle 34: Korrelationen zwischen neuropsychologischen Verfahren und Blutwerten

		Hämoglobin W1	Hämatokrit W1	Erythrozyten W1	MCV W1
RBANS Language W2	Pearson Korr. Signifikanz	-,374* ,019	-,426 ,007	-,413** ,009	
		Hämoglobin W2	Hämatokrit W2	Erythrozyten W2	MCV W2
RBANS Language W2	Pearson Korr. Signifikanz		-,487, ** ,002	-,406 ,010	
		Hämoglobin W3	Hämatokrit W3	Erythrozyten W3	MCV W3
RBANS Delayed Memory W4	Pearson Korr. Signifikanz			-,340* ,039	
Verbal Fluency W4	Pearson Korr. Signifikanz	-,369* ,025	-,327* ,048	-,358* ,030	
		Hämoglobin W4	Hämatokrit W4	Erythrozyten W4	MCV W4
RBANS Immediate Memory W4	Pearson Korr. Signifikanz		-,354* ,027	-,407, * ,010	
RBANS Delayed Memory W4	Pearson Korr. Signifikanz			-,411** ,009	
RBANS Gesamt W4	Pearson Korr. Signifikanz			-,381* ,017	
Verbal Fluency W4	Pearson Korr. Signifikanz	-,363* ,023	-,330* ,040	-,358* ,025	

Tabelle 34 Fortsetzung

		Hämoglobin W11	Hämatokrit W11	Erythrozyten W11	MCV W11
RBANS Immediate Memory W12	Pearson Korr. Signifikanz			-,376* ,018	
RBANS Language W12	Pearson Korr. Signifikanz	-,450, ** ,004	-,551** ,000	-,444** ,005	
RBANS Delayed Memory W12	Pearson Korr. Signifikanz			-,323, ** ,045	
Verbal Fluency W12	Pearson Korr. Signifikanz	-,389* ,014	-,365* ,022	-,343* ,032	
		Hämoglobin W12	Hämatokrit W12	Erythrozyten W12	MCV W12
RBANS Immediate Memory W12	Pearson Korr. Signifikanz		-,367* ,022	-,433** ,006	
RBANS Language W12	Pearson Korr. Signifikanz	-,517** ,001	-,570, ,000	-,477** ,002	
RBANS Delayed Memory W12	Pearson Korr. Signifikanz		-,382* ,016	-,381* ,017	
RBANS Gesamt W12	Pearson Korr. Signifikanz		-,331* ,039	-,354* ,027	
Verbal Fluency W12	Pearson Korr. Signifikanz	-,381, ,017	-,411, ** ,009	-,382* ,016	
Dotting W12	Pearson Korr. Signifikanz			-,348* ,030	
		Hämoglobin Delta	Hämatokrit Delta	Erythrozyten Delta	MCV Delta
RBANS Immediate Memory Delta	Pearson Korr. Signifikanz	-,404* ,011	-,387* ,015	-,367* ,022	
RBANS Attention Delta	Pearson Korr. Signifikanz				-,473** ,002
Dotting Test Delta	Pearson Korr. Signifikanz	-,327* ,042			
Kognitiver Summenscore Delta	Pearson Korr. Signifikanz				-,405 * ,012

Schließlich wurden noch die Delta-Werte der neuropsychologischen Testergebnisse (Ergebnis Woche 12 minus Ergebnis Woche 1) mit den Delta-Werten der hämatopoietischen Blutwerte (Blutwert Woche 12 minus Blutwert Woche 1) korreliert, um zu sehen, ob Veränderungen in den Blutwerten mit Veränderungen in der Kognition zusammenhängen.

6.8.2. EPO-Level, Hepcidin Prohormon, Interleukin-6, S100B,

Die Erythropoietin-Level waren bei Einschluss in der EPO-Gruppe etwas niedriger und stiegen geringfügig an, im Verlauf unterschieden sich beide Gruppen aber nicht voneinander. Hepcidin Prohormon, ein kürzlich entdecktes hepatisches Peptid, das die Eisenabsorption im Darm reguliert, veränderte sich ebenfalls nicht im Verlauf der Studie, genau wie das entzündungshemmende Cytokin IL-6, das insgesamt bei Schizophrenie erhöht ist, aber nicht auf die Behandlung reagierte.

Tabelle 35: Mittelwerte und SD für EPO-Level, Hepcidin und IL-6

	Patienten - EPO N=15 M (±SD)	Patienten - Placebo N=15 M (±SD)	Signifikanz p	df
Erythropoietin (mU/ml) Baseline	7,58 (3,18)	10,20 (4,17)	0,058	29
Erythropoietin (mU/ml) Woche 12	9,35 (7,84)	10,44 (5,73)	0,663	29
Hepcidin (ng/ml) Baseline	322,50 (102,84)	282,09 (83,50)	0,247	28
Hepcidin (ng/ml) Woche 12	310,28 (99,86)	298,36 (127,53)	0,778	28
IL-6 (pg/ml) Baseline	1,56 (0,80)	1,76 (0,91)	0,524	28
IL-6 (pg/ml) Woche 12	1,72 (1,14)	2,02 (1,56)	0,551	28

Tabelle 36: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf EPO-Level, Hepcidin und IL-6

	F Zeit*Status 2 Testpunkte	p Signifikanz 2-tailed	df
Erythropoietin (mU/ml)	,515	0,479	29
Hepcidin (ng/ml)	1,358	0,254	28
IL-6 (pg/ml)	,043	0,837	28

Im Gegensatz hierzu dissoziierten die Serumlevel des glialen Schadensmarker S100B, beginnend von einer beinahe identischen Baseline in beiden Gruppen, während der Behandlung. Die EPO-Gruppe zeigte einen signifikanten Abfall nach Woche 12 ($p=0.025$). Die Analyse der Kovarianz, mit S100B als abhängiger Variablen, Behandlung als unabhängiger Variablen und Alter als Kovariate, zeigte keine weiteren Kovariaten von signifikantem Einfluss auf dieses Ergebnis (prämorbid Intelligenz (MWT-B), Dauer der Erkrankung, kognitive Leistung bei Baseline, PANSS Negativ- oder allgemeine Psychopathologiesymptome, Chlorpromazinäquivalente, hämatologische Parameter, Kreatinin, Gewicht oder Größe).

Tabelle 37: Mittelwerte und Standardabweichungen für S100B

	Patienten - EPO N=15 MD (±SD)	Patienten - Placebo N=15 MD (±SD)	Signifikanz p	df
S100B Baseline	,0413±,0156	,0406±,0140	,903	28
S100B Woche 12	,0346±,0120	,0433±,0125	,062	28

Tabelle 38: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf S100B

	F Zeit*Status 2 Testpunkte	p Signifikanz 2-tailed	df
S100B	5,919	,022*	28
S100B (Kovarianz Alter)	5,625	,025*	27

Um zu überprüfen, ob Veränderungen in den kognitiven Leistungen in Zusammenhang mit der Senkung des S100B-Niveaus stehen könnten, wurden die S100B-Level zu allen Messzeitpunkten sowie die Differenz der Werte von Woche 1 zu Woche 12 mit den Werten in den kognitiven Verfahren zu allen Messzeitpunkten und den Delta-Werten in Korrelation gesetzt. Es zeigte sich keine einzige statistisch signifikante Korrelation.

6.8.3. Urinanalyse

Alle während der Studienzeit durchgeführten Drogenscreenings waren negativ. In den beiden Zentren Köln und Homburg waren leider durchgängig keine Urinanalysen durchgeführt worden, so dass bei diesen Patienten keine Aussage getroffen werden kann. Alle anderen hielten sich während der Studiendauer eindeutig an das Verbot des Suchtmittelkonsums.

6.9. Bildgebende Verfahren

Die Analyse der bildgebenden Untersuchungen zeigte weder signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, noch Veränderungen im Verlauf der Studie.

Tabelle 39: Mittelwerte und Standardabweichungen MRT-Daten.

Gesamtvolumen	W1 MD (±SD)	W12 MD (±SD)	p Signifikanz 2-tailed	df
Erythropoietin (N=16)	1549.93 ± 108.79	1547.85 ± 106.02	,166	26
Placebo (N=12)	1474.63 ± 154.43	1468.29 ± 153.01	,139	26

Tabelle 40: Allgemeines Lineares Modell: Einfluss EPO auf die MRT-Daten

	F Zeit*Status 2 Testpunkte	p Signifikanz 2-tailed	df
Gesamtvolumen	,773	,387	26

7. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass eine neuroprotektive Add-On Strategie in einer Gruppe chronisch kranker schizophrener Männer mit deutlichen kognitiven Defiziten zu einer signifikanten Verbesserung dieser Defizite führen kann. Die wöchentliche intravenöse Gabe einer hohen Dosis Erythropoietin über 12 Wochen hinweg führte zu einer schrittweisen Verbesserung einer Reihe kognitiver Funktionen, die bei Schizophrenie massiv beeinträchtigt sind. Im Gegensatz dazu waren keine signifikanten Veränderungen in den psychopathologischen Werten, den Skalen für soziale Funktionen oder den MRT-Daten zum Gehirnvolumen im Studienverlauf festzustellen. Die Serumlevel des Markers für gliale Schäden, S100B, senkten sich im Verlauf der Studie.

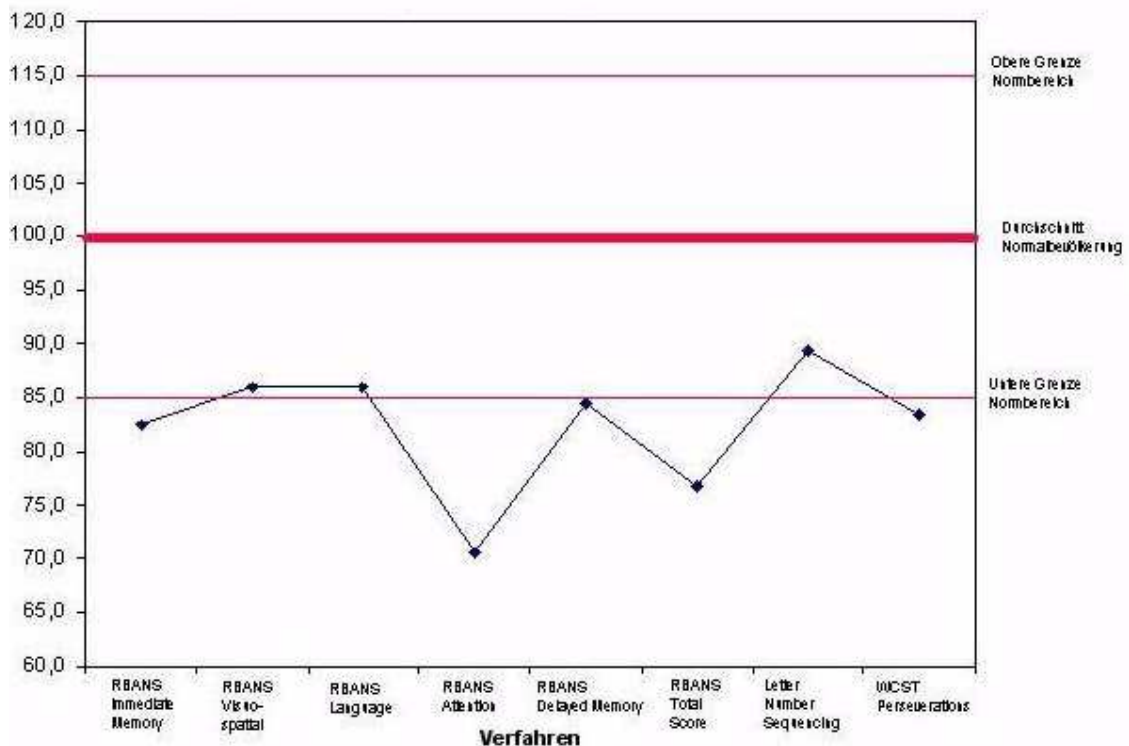
Es konnte belegt werden, dass die Gabe von EPO in diesem speziellen Setting „sicher“ war. Die Patienten, die regelmäßig wöchentlich untersucht worden waren, zeigten keine Unerwünschten Ereignisse, vor allem keine thromboembolischen Komplikationen oder Effekte auf den Blutdruck. Nötige Aderlässe wurden gut vertragen.

7.1. EPO: seine Wirkung auf kognitive Leistungen

Die Gabe von EPO zeigte sich in der Lage, schrittweise die Leistung im Test zur Aufmerksamkeit der RBANS und im von uns gesetzten Kompositscore zu verbessern.

Als Add-on Medikation zusätzlich zu einer stabilen antipsychotischen Medikation zeigte sie sich in der Lage, ganz spezifisch die Aufmerksamkeitsleistung in einer Gruppe chronisch an Schizophrenie leidender Menschen mit klar definiertem, andauerndem kognitiven Abbau anzugehen. Obwohl die Frage zu diskutieren ist, was für eine klinische Bedeutung eine Verbesserung der Kognition um 16% im Vergleich zur Baseline-Testung und um 7% im Vergleich zur Placebogruppe haben mag, wird in der vorliegenden Proof-of-Principle Studie zunächst gezeigt, dass eine Verbesserung durch die Gabe von Erythropoietin möglich ist. Gerade Aufmerksamkeit ist diejenige Funktion, die sich in neuropsychologischen Untersuchungen häufig als besonders stark beeinträchtigt herausstellt. In Abbildung 6 ist das Profil der eingeschlossenen Patienten zur Baseline-Testung zu sehen. Es ist zu erkennen, dass neben den Durchschnittswerten der Aufmerksamkeit auch die der Gedächtnisfunktionen und der Exekutivfunktionen beeinträchtigt sind. Allerdings ist das Defizit der Patienten im Bereich der Aufmerksamkeit besonders drastisch. Aus diesem Grund ist ein positiver Effekt des EPO gerade bei Aufmerksamkeitsfunktionen besonders vielversprechend.

Abbildung 6: Profil der Patienten bei Studieneinschluss



Wir gehen aufgrund zweier Beobachtungen davon aus, dass der Effekt des Erythropoietin eher regenerativer Natur als Zeichen für einen zeitweiligen kognitiven „Doping“-Effekt ist:

1. Die anhaltende Verbesserung der Leistungen im Aufmerksamkeitstest und im Kompositescore über den Studienzeitraum hinweg
2. Rückkehr der EPO Serumlevel vor der jeweils nächsten Gabe auf die Normalwerte.

Aus dieser Rückkehr der EPO-Serumlevel zeigt sich, dass die schrittweise Verbesserung erfolgte, ohne dass das EPO sich angesammelt hätte.

Es ist bisher noch nicht klar, was der Wirkungsmechanismus des Erythropoietin auf die Kognition bei Schizophrenie ist. Das schrittweise Muster der Verbesserung könnte auf einen morphologischen Faktor (verstärkte Neurogenese bei gleichzeitiger antiapoptotischer Wirkung und Einfluss auf die synaptische/dendritische Dichte) hinweisen. Allerdings zeigte sich innerhalb der drei Monate der Studiendauer keine Veränderungen des Gesamthirnvolumens in den MRT-Daten. Für messbare Veränderungen in der Hirnmorphologie ist möglicherweise eine längerfristige Gabe des Erythropoietin notwendig.

Obwohl von den Ergebnissen der in dieser Studie angewandten Verfahren der Unterschied zwischen der mit Erythropoietin und der mit Placebo behandelten Gruppe nur im Untertest „Attention“ der RBANS und im von uns zusammengestellten „Kognitiven Summenscore“ Signifikanz erreichte, ist in den (im

Anhang gezeigten) Graphen dennoch der Trend zu erkennen, dass die mit Erythropoietin behandelten Patienten sich stärker verbessern als die mit Placebo behandelten. Außerdem stellten sich die Patienten der EPO-Gruppe als bei Einschluss stärker beeinträchtigt als die der Placebo-Gruppe heraus, und im Verlauf der Studie hat sich dieser Unterschied verringert. Es ist wahrscheinlich, dass bei einer längeren Studiendauer oder einer größeren Zahl von eingeschlossenen Patienten mehrere Werte signifikant geworden wären. Auch wahrscheinlich ist, dass sich die Leistungen der Patienten in der Placebogruppe nicht weiter verbessert hätten - im Gegensatz zu denen in der EPO-Gruppe.

Darüber hinaus bleibt die Frage offen, ob nicht bei längerer Fortführung der Behandlung die Möglichkeit weiterer Verbesserungen besteht. Letztendlich wurde die vorliegende Studie an Patienten mit bereits bestehenden massiven kognitiven Defiziten nach einem langen chronischen Krankheitsverlauf durchgeführt. Allein die Tatsache, dass selbst bei einer bereits so stark geschädigten Klientel Verbesserungen möglich sind, ist ermutigend und spricht für die Vermutung, dass bei einer früheren Intervention bei noch nicht im gleichen Maße chronifizierten Patienten ungleich größere Effekte gefunden werden könnten.

Als Proof-of-Principle Studie erfüllt die hier vorliegende Studie ihren Zweck: zu zeigen, dass Erythropoietin bei chronischer Schizophrenie neuroprotektiv wirkt und dem kognitiven Abbau, vor allem im bei Schizophrenie besonders schwer beeinträchtigten Bereich der Aufmerksamkeit, entgegen wirken kann.

7.2. Erschwernisse in der Durchführung der Studie

Wie bereits erwähnt, bestand eine Schwierigkeit darin, gerade diejenigen Patienten, die die strengen Einschlusskriterien erfüllten, zur Teilnahme an einer Langzeitstudie zu motivieren. Die vielen Untersuchungen mit regelmäßigen Blutentnahmen und intravenöser Gabe eines Medikaments waren für die Patienten sehr anstrengend. Darüber hinaus wurden hohe Ansprüche an die Patienten gestellt; sie mussten über den relativ langen Zeitraum von 12 Wochen regelmäßig zu den wöchentlichen Terminen erscheinen. In den Wochen, in denen die neuropsychologischen und psychopathologischen Untersuchungen und Befragungen stattfanden, konnte es auch zu mehreren Terminen in der Woche kommen. Eine finanzielle Entschädigung konnte den Patienten nicht angeboten werden.

Die von uns rekrutierten Patienten verbanden außerdem noch eine starke Negativsymptomatik inklusive Antriebslosigkeit, die die Motivation zu anstrengenden Verpflichtungen verringert, mit einer psychotischen Residualsymptomatik, die sich häufig in chronischen Verfolgungsvorstellungen, Misstrauen gegenüber Ärzten und übermäßiger Ablehnung von intravenös gegebenen Medikamenten, äußert. Letztendlich hatten eine ganze Reihe der Patienten in ihrer langjährigen Erfahrung

als Psychatriepatienten schlechte Erfahrungen gemacht und besonderer Ablehnung dagegen, als „Versuchskaninchen“ benutzt zu werden, entwickelt. All diese Faktoren zusammen genommen erschwerten es, die anvisierte Patientenzahl von 40 zu erreichen.

Wir hatten damit gerechnet, dass aufgrund der Antriebslosigkeit, an der der überwiegende Teil des von uns anvisierten Klientel leidet, ein größerer Teil der Patienten die Studie abbrechen würde. Stattdessen nahmen die Patienten, die sich einmal zur Teilnahme durchrangen, gerne und motiviert an der Studie teil und erschienen mit großer Zuverlässigkeit und Pünktlichkeit zu allen Terminen. Zum Teil mag dies daran gelegen haben, dass die meisten der Probanden arbeitslos oder berentet ist, und sich über die Struktur und die regelmäßigen Kontakte, die die Teilnahme an der Studie ihnen bot, freuten.

7.3. Vorteile und Probleme einer Multicenter Studie

Ein großer Vorteil einer Multizenterstudie ist die Möglichkeit, eine größere Zahl von Patienten rekrutieren zu können. In Göttingen dauerte es zwei Jahre, bis die 18 eingeschlossenen Patienten rekrutiert und behandelt werden konnten. Andererseits besteht ein starker Nachteil darin, dass die Untersuchungen nicht von denselben Mitarbeitern durchgeführt werden, und die Kommunikation zwischen den Mitarbeitern nie so gut sein kann, wie zwischen Personen, die am gleichen Ort im selben Team arbeiten. Dadurch ist die Variabilität bei der Durchführung der Untersuchungen und im Umgang mit den Patienten größer als bei einer Studie, die nur in einem einzigen Zentrum durchgeführt wird.

7.3.1. Stabilität der Medikation

Laut Protokoll sollte die Medikation der Patienten während der gesamten 12 Wochen, die die Teilnahme für den einzelnen Patienten an der Studie dauerte, stabil bleiben. Veränderungen an Medikament oder Dosis sollten nach Möglichkeit nicht durchgeführt werden, es sei denn, es gäbe gewichtige Gründe hierfür, wie zum Beispiel ein akuter psychotischer Rückfall.

In Göttingen gab es drei Fälle, in denen gegen das Protokoll gehandelt wurde; bei einem Patienten wurde wegen besonderer psychischer Belastung die Benzodiazepinmedikation erhöht, ein weiterer setzte seine Medikation ab, was zur Exazerbation der psychotischen Erkrankung und zum Abbruch der Studie von seiner Seite führte und bei einem wurde gegen die Protokollabsprache die neuroleptische Medikation verändert.

In Kiel gab es ebenfalls drei Verstöße gegen das Protokoll; ein Patient verringerte seine Medikation während der Studienteilnahme, bei einem wurde die Medikation erhöht, und bei einem ein Umstellungsversuch durchgeführt.

Insgesamt war die Medikation auf die gesamte Studie bezogen sehr stabil und es gab wenige Verletzungen des Protokolls.

7.3.2. Allgemeine Einflussfaktoren auf die Kognition bei Schizophrenie und ihre Rolle bei der EPO-Wirkung

In einer verblindeten Stichprobe ist es nicht möglich, die Gruppen in Bezug auf andere Faktoren zu parallelisieren. In der hier vorliegenden Studie war es vor allem wichtig, die Faktoren, die selbst Einfluss auf die kognitiven Leistungen haben, zu überprüfen, um diese zu kontrollieren.

7.3.2.1. Einfluss des Alters

Das Alter eines Menschen hat einen deutlichen Einfluss auf seine kognitive Leistungsfähigkeit, seine Lernfähigkeit und das Gedächtnis. Die Möglichkeit, dass das Alter auf die Fähigkeit des Erythropoietin, die Hirnleistungen positiv zu beeinflussen einen Einfluss ausübt, ist durchaus vorhanden.

Zu Studienbeginn unterschieden sich die beiden Versuchsgruppen nicht signifikant in Bezug auf das Alter, allerdings stellte sich bei der Auswertung heraus, dass sich das Alter als einzig signifikante Kovariate erwies.

Es wäre möglich, dass die Reaktion des Gehirns auf die fördernde Wirkung des Erythropoietins bei älteren Patienten geringer ausfällt als bei jüngeren. Diese Überlegung wurde durch die Einteilung der EPO-Patienten in die Gruppen „bis 39“ und „ab 40“ geteilt. Es stellte sich heraus, dass sich die Patienten in der Gruppe ab 40 Jahren unter EPO-Gabe **stärker** verbessert hatten als die jüngeren. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die älteren Patienten meist auch eine besonders lange Krankheitsdauer hinter sich hatten und durch die starke Chronifizierung der Schizophrenie das Gehirn besonders „ausgehungert“ sein könnte, und aus diesem Grund noch besser auf das Erythropoietin anspricht. Allerdings muss bedacht werden, dass sich durch die weitere Einteilung der Patienten, die EPO erhalten hatten, sehr kleine Gruppen ergaben, was die Ergebnisse weniger aussagekräftig macht. Letztendlich lässt sich die Frage des Einflusses des Alters auf die Reaktion der Patienten hier nicht klären, und sollte in späteren Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen nochmals genauer untersucht werden.

7.3.2.2. Neuroleptika, Benzodiazepine und Anticholinergika

Viele Neuroleptika, besonders diejenigen der ersten Generation, haben einen negativen Einfluss auf die Kognition. Es war daher möglich, dass Patienten, die mehr oder vor allem ältere Neuroleptika erhielten, in den kognitiven Fähigkeiten stärker beeinträchtigt waren als jene mit weniger und/oder neueren Medikamenten. Auch bestand die Möglichkeit, dass eine höhere Medikation, oder die Medikation mit

Schwerpunkt auf den älteren, den typischen Neuroleptika, die Fähigkeit des Gehirns, auf EPO zu reagieren, beeinträchtigt. Auf diese Art entstehende Artefakte können im Grunde nur vermieden werden, indem die Patienten in beiden Versuchsgruppen gleiche, oder doch zumindest ähnliche Medikamente bekommen, was bei einer doppelblinden Studie allerdings nicht geplant werden kann. Die beiden Versuchsgruppen stellten sich in Bezug auf die Neuroleptika als gut gematcht heraus. Ob es verschiedene Interaktionen der unterschiedlichen Typen von Neuroleptika mit Erythropoietin gibt oder nicht, oder ob die Menge der Medikation einen Einfluss darauf hat, wie gut die Patienten auf die EPO-Gabe ansprechen, ließ sich in dieser Studie aufgrund der kleinen Stichprobengröße nicht klären. Hier bleibt nur festzustellen, dass die beiden Versuchsgruppen sich weder in Bezug auf die Menge noch auf die Art der Neuroleptika signifikant voneinander unterscheiden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die gefundenen Effekte nicht durch Unterschiede in der Medikation beeinflusst wurden.

Wie bereits berichtet, üben Benzodiazepine einen negativen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten aus. Genau wie bei den Neuroleptika ist nicht vorherzusagen, ob ihre gelegentliche oder regelmäßige Einnahme einen Einfluss auf die Reaktion des Gehirns auf Erythropoietin haben könnte. Da leider ein großer Teil chronisch an Schizophrenie erkrankter Menschen Benzodiazepine verschrieben bekommt, mussten wir in dieser Studie akzeptieren, dass ein Teil der Patienten entweder als Bedarfsmedikation oder regelmäßig angesetzt Benzodiazepine einnahm. Ähnlich wie bei den Neuroleptika stellten sich auch bei der Benzodiazepin-Medikation beide Versuchsgruppen als gut gematcht heraus, so dass davon ausgegangen werden kann, dass es nicht zu Verfälschungen der Daten durch Unterschiede in der Benzodiazepin-Medikation zwischen den Gruppen kam.

Die dritte Gruppe an Medikation, die an Schizophrenie leidende Patienten häufig verschrieben bekommen, ist die der anticholinergen Medikamente, die vor allem diejenigen Patienten, die typische Neuroleptika erhalten, oft zusätzlich zur Reduktion der Nebenwirkungen bekommen. Hier gilt das gleiche wie für die Neuroleptika und die Benzodiazepine, insofern, als dass es kaum möglich ist, die Gabe von anticholinergen Mitteln als Ausschlusskriterium zu nehmen, aber ebenfalls nicht klar ist, ob die Gabe von Anticholinergika eventuell die Reaktion auf das Erythropoietin verändern kann. In jedem Fall haben Anticholinergika einen negativen Einfluss auf Gedächtnisfunktionen, und gerade diese sind für die hier vorliegende Untersuchung wichtig, da sie zu den sehr häufig bei Schizophrenie beeinträchtigten Funktionen gehören.

Wieder stellte sich bei der Auswertung der Daten heraus, dass die beiden Versuchsgruppen sich nicht darin unterschieden, wie viele Patienten zusätzlich zur neuroleptischen Medikation noch Anticholinergika erhielten, so dass auch hier

unwahrscheinlich ist, dass es durch Unterschiede in den beiden Gruppen, was diese Medikamentengruppe angeht, zu Verfälschungen der Ergebnisse gekommen ist.

7.4. Psychopathologie und soziale Behinderung

In den psychopathologischen Verfahren gab es zu Beginn der Studie keinen statistischen Unterschied zwischen den beiden Gruppen, was bedeutet, dass die Patienten in beiden Gruppen ungefähr gleich schwer krank waren.

Im Verlauf der Studie verbesserten sich die Patienten in beiden Behandlungsgruppen, allerdings zeigte sich kein Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zeit.

Wir gehen davon aus, dass die erkennbare Verbesserung auf die höhere Forderung, die regelmäßigen therapeutischen Kontakte und die erlebte Fürsorge in der Studie, die viele dieser stark chronifizierten und „ausgebrannten“ Patienten nicht mehr gewohnt waren, zurückzuführen sind. Einen Einfluss auf die Schwere der Krankheit im klinischen Sinne scheint die Erythropoietingabe zumindest für den hier gewählten Zeitraum von 12 Wochen nicht zu haben. Ob es bei längerer Gabe einen Einfluss auf die Symptomatik entwickelt, muss in entsprechenden Studien überprüft werden.

Die wichtige Frage für die hier vorliegende Arbeit ist, ob es Zusammenhänge zwischen den psychopathologischen Werten und den kognitiven Leistungen gibt. Die Höhe und das Muster der Korrelationen zwischen den Daten in den kognitiven Verfahren und denen der psychopathologischen Verfahren lassen annehmen, dass kein Zusammenhang besteht.

Das gleiche gilt für die Daten zur sozialen Behinderung. Die Patienten der Versuchsgruppen unterschieden sich zu Beginn der Studie nicht statistisch voneinander.

In den Werten zur sozialen Behinderung verbesserten sich je nach Subtest einmal die Patienten der EPO-Gruppe stärker, einmal die der Placebogruppe, wobei dieser Unterschied nur in einem einzigen Subtest statistische Signifikanz erreichte. Es fanden sich einige Korrelationen zu Veränderungen in den kognitiven Leistungen, die statistische Signifikanz erreichten, aber waren diese genau wie bei den psychopathologischen Daten, zu selten und uneinheitlich, um Zusammenhänge aufzuzeigen. Auf die soziale Behinderung der Patienten hat Erythropoietin in dem Zeitraum von 12 Wochen keinen Einfluss.

7.5. EPO-bedingter Einfluss auf die Kognition: nur durch Hämatopoiese?

Zu den Blutwerten, die sich zusammen mit einer veränderten Hämatopoiese verändern, gehören vor allem der Hämoglobinwert, der Hämatokrit, die Erythrozytenzahl und der MCV. Erythropoietinbehandlung geht normalerweise mit

einer Erhöhung der ersten drei, und einer Abnahme des letzten genannten Wertes einher.

Eine verstärkte Hämatopoiese (Blutbildung) bringt eine verbesserte Versorgung des Körpers und des Gehirns mit Sauerstoff mit sich, und es steht immer wieder die Frage im Raum, ob eine eventuelle Verbesserung kognitiver Leistungen möglicherweise nur durch diese bessere Versorgung des Körpers hervorgerufen wird, oder ob Neuroprotektion eine hiervon getrennte Eigenschaft des Erythropoietin ist. Allerdings wird, wie bereits weiter oben beschrieben, zur Zeit mit Erythropoietin-Derivaten experimentiert, bei denen die hämatopoietische Wirkung eliminiert wurde, und die sich dennoch als wirkungsvoll in der Cardio- und Neuroprotektion zu erweisen scheinen (136, 159-161).

Im Verlauf der Studie stiegen wie erwartet der Hämoglobinwert, der Hämatokrit und die Erythrozytenzahl signifikant an, während der MCV signifikant abnahm; es zeigte sich also ein eindeutiger Einfluss des Erythropoietin auf die Hämatopoiese.

Als nächster Schritt war zu überprüfen, ob die verstärkte Hämatopoiese (zum Beispiel durch die vermehrte Sauerstoffzufuhr) einen Einfluss auf die kognitiven Verbesserungen hatte. Es fanden sich über die gesamte Studie hinweg immer wieder statistisch signifikante Korrelationen zwischen den bei verstärkter Hämatopoiese veränderten Blutwerten und den kognitiven Leistungen, wobei die Zahl der signifikanten Korrelationen im Verlauf der Studie anstieg.

Auffallend war hierbei, dass fast alle signifikanten Korrelationen negativ sind.

Da die Erythropoietin-Gabe sowohl auf die Werte in den kognitiven Verfahren als auch auf die Entwicklung des Blutbildes einen Einfluss ausübt, spricht dies dafür, dass die Patienten, deren Werte in den kognitiven Verfahren sich unter der EPO-Gabe besonders verbesserten, und diejenigen, deren Blutwerte besonders stark auf die Gabe reagierten, nicht dieselben waren.

Von den Deltawerten, die die Differenz zwischen den in Woche 12 erreichten Werten und denen der Baseline-Testung angeben, korrelierten nur die der RBANS-Untertests „Immediate Memory“ und „Attention“ mit den Hämatopoiese-indikativen Blutwerten. Insgesamt fanden sich zwischen den Ergebnissen in den neuropsychologischen Tests und den Hämatopoiese-indikativen Blutwerten zwar eine im Verlauf der Studie zunehmende Zahl von signifikanten Korrelationen, aber bei weitem nicht in der Zahl, die man bei einem ursächlichen Zusammenhang zwischen verstärkter Hämatopoiese und verbesserter Kognition erwartet hätte. Darüber hinaus sind fast alle signifikanten Korrelationen negativ. Hieraus kann geschlossen werden, dass die Verbesserungen der kognitiven Leistungen nicht durch die erhöhte Hämatopoiese hervorgerufen wurden. Erythropoietin beeinflusst beides, wodurch es zu einer Anzahl von signifikanten Korrelationen kam, aber um einen ursächlichen Zusammenhang (verbesserte Hämatopoiese => verbesserte

Kognition) annehmen zu können, müsste die Zahl der signifikanten Korrelationen höher sein.

7.6. Die Rolle von S100B

Ein neuer Befund war der Effekt der EPO-Behandlung auf die Serumlevel des glialen Markers S100B. Beide Gruppen, EPO und Placebo, begannen bei identischen Baseline-Niveaus, die sich nicht von denen gesunder Kontrollpersonen unterschieden. Diese von uns gefundenen normalen Level stehen in Kontrast zu Berichten über erhöhte Serumkonzentration bei Schizophrenie. In den meisten vorhergegangenen Publikationen wurden allerdings nur Patienten während oder kurz nach einer akuten Episode untersucht, während in unseren Einschlusskriterien gefordert wurde, dass die letzte akute Episode mindestens sechs Monate her war. Überraschenderweise reagierten die Patienten auf die Erythropoietingabe mit einer weiteren Senkung des Levels. Wenn man annimmt, dass S100B im Gehirn produziert wird, kann dieses Phänomen zwei Erklärungen haben: (1) EPO „verschließt“ die Blut-Hirn-Schranke und verhindert, dass S100B in den Kreislauf eindringt; (2) EPO reduziert die intrazerebrale S100B-Produktion. Während es Hinweise auf einen Effekt von EPO auf die Funktion der Blut-Hirn-Schranke gibt, wurde bisher keine Interferenz von EPO mit S100B berichtet. Passend zu beiden Interpretationen war EPO in unserer vorhergehenden Schlaganfall-Studie in der Lage, erhöhte S100B-Niveaus zu senken. Nichtsdestotrotz kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden, dass das S100B bei schizophrenen Patienten aus anderem S100B produzierendem Gewebe, wie Muskeln oder Darm stammt. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Korrelationen mit kognitiven Werten.

7.7. Bildgebende Verfahren

Da EPO sowohl antiapoptotisch als auch neurotroph und synaptogen wirkt, besteht die Möglichkeit, dass eine langfristige Gabe zu einer Zunahme des Gehirnvolumens, oder zumindest zu einem Stopp des durch die schizophrene Erkrankung ausgelösten Volumenabbaus, führen kann. In unserer Versuchsgruppe zeigte sich im Verlauf der 12 Wochen weder ein Auf- noch ein Abbau von Gehirnvolumen. Dass in den bildgebenden Verfahren keinerlei Veränderungen über die Studiendauer gefunden wurden, zeigt, dass potentielle Veränderungen, die Erythropoietin in den morphologischen Strukturen des Gehirns bringen kann, eindeutig mehr Zeit brauchen. Gleichzeitig zeigt es auch, dass der Volumenabbau, der oft mit Schizophrenie einhergeht, zumindest in dem sehr späten Stadium, in dem sich die Studienteilnehmer befanden, sehr langsam vor sich geht, so dass er über den Zeitraum von 12 Wochen nicht erkennbar ist.

7.8. Placebo-Effekt: Verbesserung aller Patienten

Interessanterweise zeigten auch die Patienten der Placebogruppe Verbesserungen in den kognitiven Maßen über die gesamte Studienzeit hinweg. Dieser studienbezogene, EPO-unabhängige Effekt auf die Kognition geht Hand in Hand mit dem EPO-unabhängigen Effekt auf Negativsymptomatik und allgemeine Psychopathologie. Hervorgerufen worden sein könnte dieser Effekt bis zu einem gewissen Grad durch die positive Veränderung im meist eher monoton verlaufenden Leben dieser chronisch kranken Patienten durch zusätzliche regelmäßige therapeutische Kontakte und umsorgende soziale Interaktionen. Allgemeine Faktoren wie soziale Kontakte, mehr Struktur, Motivation und Erwartung, sowie Anerkennung und Wichtigkeit der Person (wodurch das Selbstbewusstsein gestärkt wird), könnten eine Rolle gespielt haben.

Obwohl die RBANS, eine Batterie, die sich durch die zwei vorhandenen Versionen durch ihre gute Wiederholbarkeit auszeichnet, benutzt wurde, kann ein neuropsychologischer Trainingseffekt nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Auf jeden Fall übertrifft jedoch die EPO-Gruppe die Placebo-Gruppe in Bezug auf das Outcome in den kognitiven Verfahren.

Es bleibt die vielleicht wichtigste Erkenntnis, dass **alle** Patienten, die an unserer Langzeitstudie teilnahmen, sich im Verlauf von drei Monaten kognitiv verbesserten. Schon Hegarty (81) stellte in den sechziger Jahren fest, dass, obwohl das von ihm verwendete Nialamid keinen Effekt auf die Patienten hatte, alle teilnehmenden Patienten von der Teilnahme an der Studie profitierten und sich ihre Antriebslosigkeit verbesserte. Seiner Meinung nach profitierten die Patienten von der Aufmerksamkeit, die ihnen während der Studienzeit geschenkt wurde.

8. Implikationen für die Versorgung an chronischer Schizophrenie Erkrankter

Schizophrenie geht in vielen Fällen mit überdauernder Negativsymptomatik, einem Abbau kognitiver Funktionen und Einschränkungen der sozialen Funktionsfähigkeit einher. Dies führt häufig zu einem starken Verlust der Lebensqualität der Patienten. Dazu kommt, dass Patienten mit chronischer Schizophrenie oft vernachlässigt werden. Da die Krankheit im Laufe der Zeit oft an Dynamik einbüßt, die eindrucksvollen positiven Symptome nachlassen und es seltener zu aggressiven Durchbrüchen und Fremdgefährdung kommt, scheint keine so starke Notwendigkeit zu bestehen, sich weiter mit der Krankheit auseinanderzusetzen. Viele der Patienten der vorliegenden Studie – besonders diejenigen mit den längsten Krankengeschichten – waren vor langer Zeit soweit medikamentös eingestellt worden, dass die Positivsymptomatik erträglich und die Patienten selbst leicht zu „managen“ waren. Sie leben seitdem mit wenig Zuspruch und sozialen Kontakten „vor sich hin“, entweder bei den eigenen Eltern oder allein. Freundschaften gingen größtenteils verloren. Sie waren entweder langzeitarbeitslos, in Frührente oder arbeiteten in Behindertenwerkstätten. Die meisten Patienten dieser Diagnosegruppe haben auch keine Partnerschaften, und das oft seit Jugendzeiten.

Fast alle Patienten, die an der Studie teilnahmen, auch die der Placebogruppe, reagierten sehr positiv auf die erhöhten Anforderungen und die regelmäßigen Kontakte innerhalb der Studiendauer. Schon allein daraus können ganz klare Forderungen an die Versorgung chronischer Schizophreniepatienten gestellt werden: Die Patienten benötigen eine intensivere Anbindung und größere Fürsorge, und dies in einem Setting, in dem sie ernst genommen und respektiert werden. Auch kognitive Trainings, bei denen die Patienten selbständig daran arbeiten können, dass sich der häufig stattfindende kognitive Abbau nicht noch weiter verstärkt, sind vermutlich förderlich.

Aus der Tatsache, dass diejenigen Studienteilnehmer, die Erythropoietin bekamen, sich in umschriebenen kognitiven Maßen stärker verbesserten als die, bei denen das nicht der Fall war, leitet sich ab, dass es mit neuroprotektiven Strategien, wie zum Beispiel der Gabe von Erythropoietin, durchaus möglich ist, abgebaute Fähigkeiten zu verbessern und vielleicht auch in früheren Krankheitsstadien einen Abbau überhaupt gar nicht erst – oder zumindest in geringerem Umfang – geschehen zu lassen. In der bisherigen Behandlung von Schizophrenie liegt der größte Schwerpunkt auf der Bekämpfung der Positivsymptomatik, und darin, den Patienten zu ermöglichen, „normal“ mit der Umwelt zu interagieren. Dies ist ein notwendiges Ziel, und die Behandlung mit Antipsychotika ist absolut notwendig, um überhaupt einen „normalen“ Umgang mit den Patienten, eine therapeutische Allianz und eine weiterführende Therapiefähigkeit zu schaffen. Darüber hinaus ist es aber

dringend an der Zeit, mit Strategien, die die Negativsymptomatik und den kognitiven Abbau angehen, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Für diesen Ansatz zeigte sich die Behandlung mit Erythropoietin zumindest in Bezug auf die kognitive Leistungsfähigkeit, hier vor allem auf die Aufmerksamkeit, als viel versprechend. Wenn weitere Studien die Ergebnisse der hier vorliegenden bestätigen und eine Optimierung der Dosierung gefunden wird, ist es wünschenswert, Erythropoietin in der Behandlung von Schizophrenie zuzulassen. Vorstellbar wäre zum Beispiel eine Intervallbehandlung, die während der ersten Episode begonnen und in regelmäßigen Abständen wiederholt wird, in der niedrigsten möglichen wirksamen Dosierung. Auch wenn die Behandlung mit Erythropoietin teuer ist, besteht die Chance, dass es bei frühzeitiger Behandlung in vielen Fällen mit dazu beitragen kann, einen Abbau kognitiver Leistungen zu verhindern.

Da bei einer langfristigen Behandlung mit Erythropoietin durchaus das Problem der verstärkten Hämatopoiese als unerwünschte Wirkung besteht, wäre für die genannte therapeutische Strategie auch der Einsatz der neu entwickelten Erythropoietin-Derivate Asialoerythropoietin (136) oder Carbamyltem EPO (CEPO) (159-161) möglich, die beide keine hämatopoietische Wirkung mehr aufweisen.

Schließlich wären alle neuroprotektiven Ansätze vermutlich noch effektiver, wenn sie mit Trainingsprogrammen kombiniert würden.

9. Forschungsausblick

Trotz der Tatsache, dass sowohl die Patientenstichprobe als auch der Effekt auf die Kognition eher klein waren, sind wir der Meinung, dass diese Arbeit neue Behandlungsmöglichkeiten bei Schizophrenie aufgezeigt, allerdings nicht, ohne auch eine ganze Reihe von weiteren Fragen und Herausforderungen zu eröffnen:

Die in der vorliegenden Studie verwendete Dosierung ist um ein Vielfaches höher als zum Beispiel die in der Behandlung renaler Erkrankungen. Da Erythropoietin ein sehr teures Medikament ist, wäre es als einer der nächsten Schritte wichtig, festzustellen, ob eine niedrigere Dosierung dieselbe Wirkung hätte, um die Realisierung einer Behandlung mit Erythropoietin bei Schizophrenie aus finanziellen Gesichtspunkten möglich zu machen. Ebenso bestünde aufgrund der relativ geringen hämatopoietischen Reaktion der Patienten auf EPO die Möglichkeit, zu überprüfen, ob eine höhere Gabe stärkere Wirkung auf die kognitiven Fähigkeiten mit sich bringt.

Zukünftige Studien sollten länger als 12 Wochen dauern, um festzustellen, wie weit Verbesserungen möglich sind, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass das Limit einer kognitiven Verbesserung nach drei Monaten Behandlung bereits erreicht ist. Eher besteht die Möglichkeit, dass die Patienten gegen Ende der vorliegenden Studie ein erstes Plateau erreicht haben. Allerdings kann man davon ausgehen, dass sich durch die weitergehende neurogenetische und antiapoptotische Wirkung des Erythropoietin bei Fortführung der Medikation weitere Verbesserungen ergeben hätten. Auch eine folgende Verbesserung der sozialen Behinderung wäre möglich, da es möglich ist, dass die Patienten gegen Ende der Studie durch die bis dahin stattgefundenen kognitiven Verbesserungen gerade erst in die Situation gekommen sind, Verbesserungen ihrer sozialen Situation überhaupt ernsthaft in Angriff zu nehmen.

Eine weitere untersuchenswerte Möglichkeit besteht in der Kombination einer Erythropoietin-Behandlung mit einem regelmäßigen kognitiven und physischen Training. Auch Sportler, die sich mit EPO oder anderen Medikamenten dopen, gehen schließlich nicht davon aus, dass Verbesserungen ihrer Leistungsfähigkeit allein durch die Einnahme der Medikamente entstehen, sondern kombinieren diese mit Training. Eine Verstärkung der Neurogenese allein wird nicht allzu viele kognitive Veränderungen bringen, wenn das Gehirn nicht gleichzeitig Stimulationen erhält, die zur Bildung von Verbindungen und Training von Funktionen anregen. Dieser Hypothese, dass EPO besonders hilfreich in Situationen mit großer funktioneller Herausforderung sein wird, sollte nachgegangen werden.

Schließlich stellt sich die Frage, ob EPO auch genutzt werden kann, um bei weniger chronifizierten Patienten den kognitiven Abbau zu verringern oder sogar aufzuhalten. Um diese Frage zu beantworten sind Studien an Patienten, die erst

seit relativ kurzer Zeit erkrankt sind, notwendig. Wegen der schwierigen Prognosestellung bei Schizophrenie bestünde hier die Notwendigkeit für große Stichproben, eine lange Studiendauer und einen sehr langen Zeitraum von Nachuntersuchungen nach Ende der EPO-Gabe. Hierzu müssten sehr große Gruppen von Patienten über Jahre hinweg – möglicherweise mit Intervallbehandlung – behandelt und beobachtet werden. Oder man interveniert bei einer großen Zahl von Ersterkrankten kurzfristig mit Erythropoietin, und beobachtet dann über lange Zeit hinweg, ob der Verlauf der behandelten Gruppe sich von dem der nicht behandelten unterscheidet.

Genau wie in der Behandlung der Schizophrenie wäre auch bei den hier vorgeschlagenen weiterführenden Studien die Wahl von Erythropoietin-Derivaten, in denen die neuroprotektiven Fähigkeiten von den hämatopoietischen getrennt wurden – Asialoerythropoietin (136) oder Carbamyltem EPO (CEPO) (159-161) – denkbar, um Aderlässe überflüssig zu machen und das Risiko thromboembolischer und kardiovaskulärer Ereignisse zu minimieren.

Ihren Anspruch als „Proof-of-Principle“-Studie hat die vorliegende Studie erfüllt; es wurde gezeigt, dass Erythropoietin in der Lage ist, bei an Schizophrenie leidenden Menschen die Leistungen in Verfahren zur Aufmerksamkeit zu verbessern. Auch der von uns zusammengestellte kognitive Kompositscore verbesserte sich statistisch signifikant.

10. Literatur

1. Hafner H. Epidemiology of schizophrenia. A thriving discipline at the turn of the century. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(6):271-3.
2. Horan WP, Blanchard JJ. Neurocognitive, social, and emotional dysfunction in deficit syndrome schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003 Dec 15;65(2-3):125-37.
3. Shields J, Gottesman, II. Cross-national diagnosis of schizophrenia in twins. The heritability and specificity of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1972 Dec;27(6):725-30.
4. Kraepelin E. Dementia Praecox and Paraphrenia. In: Robertson GM, editor. Edinburgh: E&S Livingstone; 1919.
5. Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000 Mar;31(2-3):106-12.
6. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2002 Nov;47(9):833-43.
7. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep 15;46(6):729-39.
8. Meltzer HY. Cognitive factors in schizophrenia: causes, impact, and treatment. *CNS Spectr*. 2004 Oct;9(10 Suppl 11):15-24.
9. Stip E. Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*. 2000 Mar;25(2):137-53.
10. Day JC, Bentall RP, Roberts C, Randall F, Rogers A, Cattell D, et al. Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jul;62(7):717-24.
11. Carpenter WT, Gold JM. Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2002 Jun 15;51(12):969-71.
12. Flashman LA, Green MF. Review of cognition and brain structure in schizophrenia: profiles, longitudinal course, and effects of treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 2004 Mar;27(1):1-18, vii.
13. Green MF, Marder SR, Glynn SM, McGurk SR, Wirshing WC, Wirshing DA, et al. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry*. 2002 Jun 15;51(12):972-8.
14. Harvey PD, Green MF, Keefe RS, Velligan DI. Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *J Clin Psychiatry*. 2004 Mar;65(3):361-72.
15. Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RS, Leon AC, et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2005 Jan;31(1):5-19.
16. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Nov;59(11):1002-10.
17. Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 Mar 15;49(6):487-99.
18. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 25;98(20):11650-5.
19. Benes FM. Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000 Mar;31(2-3):251-69.
20. Ehrenreich H, Siren AL. Neuroprotection--what does it mean?--What means do we have? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001 Aug;251(4):149-51.
21. Hanson DR, Gottesman, II. Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. *BMC Med Genet*. 2005 Feb 11;6:7.
22. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:409-32.

23. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang JT, Griffin JL, et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry*. 2004 Jul;9(7):684-97, 43.
24. Ehrenreich H, Degner D, Meller J, Brines M, Behe M, Hasselblatt M, et al. Erythropoietin: a candidate compound for neuroprotection in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2004 Jan;9(1):42-54.
25. Brines M, Cerami A. Emerging biological roles for erythropoietin in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Jun;6(6):484-94.
26. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med*. 2002 Aug;8(8):495-505.
27. Ehrenreich H. Medicine. A boost for translational neuroscience. *Science*. 2004 Jul 9;305(5681):184-5.
28. Ehrenreich H, Aust C, Krampe H, Jahn H, Jacob S, Herrmann M, et al. Erythropoietin: novel approaches to neuroprotection in human brain disease. *Metab Brain Dis*. 2004 Dec;19(3-4):195-206.
29. Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S, Masuda S, Morishita E, Nagao M, et al. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Apr 14;95(8):4635-40.
30. Weber A, Maier RF, Hoffmann U, Grips M, Hoppenz M, Aktas AG, et al. Erythropoietin improves synaptic transmission during and following ischemia in rat hippocampal slice cultures. *Brain Res*. 2002 Dec 27;958(2):305-11.
31. Velligan DI, Bow-Thomas CC. Executive function in schizophrenia. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1999 Jan;4(1):24-33.
32. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*. 2004 Dec 15;72(1):41-51.
33. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec 15;72(1):29-39.
34. Sharma T, Antonova L. Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 2003 Mar;26(1):25-40.
35. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Feb;51(2):124-31.
36. Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res*. 2005 Apr 1;74(1):15-26.
37. Kern RS, Green MF, Nuechterlein KH, Deng BH. NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec 15;72(1):11-9.
38. Marder SR, Fenton W. Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec 15;72(1):5-9.
39. Kahlbaum K. Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen. Danzig; 1863.
40. ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
Band 1 - Systematisches Verzeichnis
Kapitel V. 2. Auflage 2001 ed: Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 1994.
41. Saß H, Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Houben, I. (Deutsche Bearbeitung). Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (DSM-IV): Hogrefe Verlag; 1998.
42. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig und Wien: F. Deuticke; 1911.
43. Schneider K. Klinische Psychopathologie. 8 ed; 1967.

44. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1988 Sep;1(3):179-86.
45. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 Jul;39(7):789-94.
46. Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Tsuang MT. Intelligence quotient and neuropsychological profiles in patients with schizophrenia and in normal volunteers. *Biol Psychiatry*. 2001 Sep 15;50(6):453-62.
47. Hafner H, Hambrecht M, Löffler W, Munk-Jorgensen P, Riecher-Rössler A. Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle. *Psychol Med*. 1998 Mar;28(2):351-65.
48. Henn FA, Braus DF. Structural neuroimaging in schizophrenia. An integrative view of neuromorphology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249 Suppl 4:48-56.
49. Vogeley K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, Tepest R, Bayer TA, Bogerts B, et al. Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: A morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):34-9.
50. McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Jul;57(7):637-48.
51. Mirnics K, Middleton FA, Lewis DA, Levitt P. Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci*. 2001 Aug;24(8):479-86.
52. Illia M, Beasley C, Meijer D, Kerwin R, Cotter D, Everall I, et al. Expression of Oct-6, a POU III domain transcription factor, in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1174-82.
53. Mimmack ML, Ryan M, Baba H, Navarro-Ruiz J, Iritani S, Faull RL, et al. Gene expression analysis in schizophrenia: reproducible up-regulation of several members of the apolipoprotein L family located in a high-susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 22. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 2;99(7):4680-5.
54. Achte K, Jarho L, Kyykka T, Vesterinen E. Paranoid disorders following war brain damage. Preliminary report. *Psychopathology*. 1991;24(5):309-15.
55. Malaspina D, Goetz RR, Friedman JH, Kaufmann CA, Faraone SV, Tsuang M, et al. Traumatic brain injury and schizophrenia in members of schizophrenia and bipolar disorder pedigrees. *Am J Psychiatry*. 2001 Mar;158(3):440-6.
56. McAllister TW. Traumatic Brain Injury and Psychosis: What Is the Connection? *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1998 Jul;3(3):211-23.
57. Marenco S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol*. 2000 Summer;12(3):501-27.
58. Velakoulis D, Wood SJ, McGorry PD, Pantelis C. Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000 Nov;34 Suppl:S113-26.
59. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
60. Häfner H. *Das Rätsel Schizophrenie*. Eine Krankheit wird entschlüsselt. Munich: C.H. Beck oHG; 2005.
61. Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Ball P, Carpenter WT, Jr. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry*. 1998 Jun;155(6):751-60.
62. Dixon LB, Lehman AF, Levine J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1995;21(4):567-77.
63. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec 15;72(1):21-8.
64. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, et al. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Jul;48(7):618-24.

65. Wilk CM, Gold JM, Humber K, Dickerson F, Fenton WS, Buchanan RW. Brief cognitive assessment in schizophrenia: normative data for the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Schizophr Res.* 2004 Oct 1;70(2-3):175-86.
66. Honey GD, Bullmore ET, Soni W, Varatheesan M, Williams SC, Sharma T. Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Nov 9;96(23):13432-7.
67. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1999;25(2):233-55.
68. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res.* 2001 Mar 1;48(1):17-28.
69. Chua L, Chong SA, Pang E, Ng VP, Chan YH. The effect of risperidone on cognitive functioning in a sample of Asian patients with schizophrenia in Singapore. *Singapore Med J.* 2001 Jun;42(6):243-6.
70. Purdon SE. Cognitive improvement in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *Schizophr Res.* 1999 Mar 1;35 Suppl:S51-60.
71. Edwards RA, Medicott RW. Advantages and disadvantages of benzodiazepine prescription. *N Z Med J.* 1980 Nov 12;92(671):357-9.
72. Hinrichs JV, Mewaldt SP, Ghoneim MM, Berie JL. Diazepam and learning: assessment of acquisition deficits. *Pharmacol Biochem Behav.* 1982 Jul;17(1):165-70.
73. Kotzan JA. Effect of diazepam on cognition via pupillometry. *J Pharm Sci.* 1978 Jul;67(7):956-8.
74. Bond AJ, Lader MH. Comparative effects of diazepam and buspirone on subjective feelings, psychological tests and the EEG. *Int Pharmacopsychiatry.* 1981;16(4):212-20.
75. Hendler N, Cimini C, Ma T, Long D. A comparison of cognitive impairment due to benzodiazepines and to narcotics. *Am J Psychiatry.* 1980 Jul;137(7):828-30.
76. Kleinknecht RA, Donaldson D. A review of the effects of diazepam on cognitive and psychomotor performance. *J Nerv Ment Dis.* 1975 Dec;161(6):399-414.
77. Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S. Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004 Jan;161(1):116-24.
78. Katz IR, Greenberg WM, Barr GA, Garbarino C, Buckley P, Smith D. Screening for cognitive toxicity of anticholinergic drugs. *J Clin Psychiatry.* 1985 Aug;46(8):323-6.
79. Spohn HE, Strauss ME. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 1989 Nov;98(4):367-80.
80. Tune LE, Strauss ME, Lew MF, Breitlinger E, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1982 Nov;139(11):1460-2.
81. Hegarty JG, Dabbs AR, St Blaize-Molony RT. A controlled study of the effectiveness of nialamide ("Niamid") in schizophrenia. *J Ment Sci.* 1961 May;107:572-4.
82. Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S, Yamashita I, Kurachi M, Sumiyoshi C, et al. Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry.* 2001 Oct;158(10):1722-5.
83. Gallagher P, Watson S, Smith MS, Ferrier IN, Young AH. Effects of adjunctive mifepristone (RU-486) administration on neurocognitive function and symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2005 Jan 15;57(2):155-61.
84. Muller N, Riedel M, Schwarz MJ. Psychotropic effects of COX-2 inhibitors--a possible new approach for the treatment of psychiatric disorders. *Pharmacopsychiatry.* 2004 Nov;37(6):266-9.

85. Hallonquist JD, Seeman MV, Lang M, Rector NA. Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1993 Feb 1;33(3):207-9.
86. Akhondzadeh S, Nejatisafa AA, Amini H, Mohammadi MR, Larijani B, Kashani L, et al. Adjunctive estrogen treatment in women with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Sep;27(6):1007-12.
87. Green PS, Simpkins JW. Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. *Int J Dev Neurosci*. 2000 Jul-Aug;18(4-5):347-58.
88. Hoff AL, Kremen WS, Wieneke MH, Lauriello J, Blankfeld HM, Faustman WO, et al. Association of estrogen levels with neuropsychological performance in women with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001 Jul;158(7):1134-9.
89. Kulkarni J, de Castella A, Smith D, Taffe J, Keks N, Copolov D. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr Res*. 1996 Jul 5;20(3):247-52.
90. Moller HJ. Non-neuroleptic approaches to treating negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 Apr;254(2):108-16.
91. Rao ML, Kolsch H. Effects of estrogen on brain development and neuroprotection--implications for negative symptoms in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Apr;28 Suppl 2:83-96.
92. Riecher-Rossler A. [Estrogens and the gonadal axis. Implications for women with schizophrenia]. *Nervenarzt*. 2003 May;74(5):398-405.
93. Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 1996 Mar;21(2):123-7.
94. Louza MR, Marques AP, Elkis H, Bassitt D, Diegoli M, Gattaz WF. Conjugated estrogens as adjuvant therapy in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind study. *Schizophr Res*. 2004 Feb 1;66(2-3):97-100.
95. Hogarty GE, Flesher S, Ulrich R, Carter M, Greenwald D, Pogue-Geile M, et al. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Sep;61(9):866-76.
96. Fiszdon JM, Choi J, Bryson GJ, Bell MD. Impact of intellectual status on response to cognitive task training in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Oct;87(1-3):261-9.
97. Turkington D, Dudley R, Warman DM, Beck AT. Cognitive-behavioral therapy for schizophrenia: a review. *J Psychiatr Pract*. 2004 Jan;10(1):5-16.
98. Bell M, Bryson G, Wexler BE. Cognitive remediation of working memory deficits: durability of training effects in severely impaired and less severely impaired schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2003 Aug;108(2):101-9.
99. Davalos DB, Green M, Rial D. Enhancement of executive functioning skills: an additional tier in the treatment of schizophrenia. *Community Ment Health J*. 2002 Oct;38(5):403-12.
100. Jelkmann W. Use of recombinant human erythropoietin as an antianemic and performance enhancing drug. *Curr Pharm Biotechnol*. 2000 Jul;1(1):11-31.
101. Sasaki R, Masuda S, Nagao M. Pleiotropic functions and tissue-specific expression of erythropoietin. *News Physiol Sci*. 2001 Jun;16:110-3.
102. Siren AL, Ehrenreich H. Erythropoietin--a novel concept for neuroprotection. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001 Aug;251(4):179-84.
103. Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, de Lanerolle NC, Cerami C, et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Sep 12;97(19):10526-31.
104. Lewczuk P, Hasselblatt M, Kamrowski-Kruck H, Heyer A, Unzicker C, Siren AL, et al. Survival of hippocampal neurons in culture upon hypoxia: effect of erythropoietin. *Neuroreport*. 2000 Nov 9;11(16):3485-8.
105. Marti HH, Wenger RH, Rivas LA, Straumann U, Digicaylioglu M, Henn V, et al. Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci*. 1996 Apr;8(4):666-76.

106. Masuda S, Nagao M, Takahata K, Konishi Y, Gallyas F, Jr., Tabira T, et al. Functional erythropoietin receptor of the cells with neural characteristics. Comparison with receptor properties of erythroid cells. *J Biol Chem*. 1993 May 25;268(15):11208-16.
107. Morishita E, Masuda S, Nagao M, Yasuda Y, Sasaki R. Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death. *Neuroscience*. 1997 Jan;76(1):105-16.
108. Siren AL, Fratelli M, Brines M, Goemans C, Casagrande S, Lewczuk P, et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Mar 27;98(7):4044-9.
109. Siren AL, Knerlich F, Poser W, Gleiter CH, Bruck W, Ehrenreich H. Erythropoietin and erythropoietin receptor in human ischemic/hypoxic brain. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001 Mar;101(3):271-6.
110. Cai Z, Manalo DJ, Wei G, Rodriguez ER, Fox-Talbot K, Lu H, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation*. 2003 Jul 8;108(1):79-85.
111. Calvillo L, Latini R, Kajstura J, Leri A, Anversa P, Ghezzi P, et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Apr 15;100(8):4802-6.
112. Digicaylioglu M, Lipton SA. Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between Jak2 and NF-kappaB signalling cascades. *Nature*. 2001 Aug 9;412(6847):641-7.
113. Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J, Riel RU, Pascal LS, Walton GB, et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest*. 2003 Oct;112(7):999-1007.
114. Ruscher K, Freyer D, Karsch M, Isaev N, Megow D, Sawitzki B, et al. Erythropoietin is a paracrine mediator of ischemic tolerance in the brain: evidence from an in vitro model. *J Neurosci*. 2002 Dec 1;22(23):10291-301.
115. Stuckmann I, Evans S, Lassar AB. Erythropoietin and retinoic acid, secreted from the epicardium, are required for cardiac myocyte proliferation. *Dev Biol*. 2003 Mar 15;255(2):334-49.
116. Tramontano AF, Muniyappa R, Black AD, Blendea MC, Cohen I, Deng L, et al. Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through an Akt-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Sep 5;308(4):990-4.
117. Wu H, Lee SH, Gao J, Liu X, Iruela-Arispe ML. Inactivation of erythropoietin leads to defects in cardiac morphogenesis. *Development*. 1999 Aug;126(16):3597-605.
118. Knabe W, Knerlich F, Washausen S, Kietzmann T, Siren AL, Brunnett G, et al. Expression patterns of erythropoietin and its receptor in the developing midbrain. *Anat Embryol (Berl)*. 2004 Mar;207(6):503-12.
119. Shingo T, Sorokan ST, Shimazaki T, Weiss S. Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. *J Neurosci*. 2001 Dec 15;21(24):9733-43.
120. Yu X, Shacka JJ, Eells JB, Suarez-Quian C, Przygodzki RM, Beleslin-Cokic B, et al. Erythropoietin receptor signalling is required for normal brain development. *Development*. 2002 Jan;129(2):505-16.
121. Chattopadhyay A, Choudhury TD, Bandyopadhyay D, Datta AG. Protective effect of erythropoietin on the oxidative damage of erythrocyte membrane by hydroxyl radical. *Biochem Pharmacol*. 2000 Feb 15;59(4):419-25.
122. Genc S, Akhisaroglu M, Kuralay F, Genc K. Erythropoietin restores glutathione peroxidase activity in 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in C57BL mice and stimulates murine astroglial glutathione peroxidase production in vitro. *Neurosci Lett*. 2002 Mar 15;321(1-2):73-6.
123. Agnello D, Bigini P, Villa P, Mennini T, Cerami A, Brines ML, et al. Erythropoietin exerts an anti-inflammatory effect on the CNS in a model of

- experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res.* 2002 Oct 11;952(1):128-34.
124. Villa P, Bigini P, Mennini T, Agnello D, Laragione T, Cagnotto A, et al. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis. *J Exp Med.* 2003 Sep 15;198(6):971-5.
125. Kawakami M, Sekiguchi M, Sato K, Kozaki S, Takahashi M. Erythropoietin receptor-mediated inhibition of exocytotic glutamate release confers neuroprotection during chemical ischemia. *J Biol Chem.* 2001 Oct 19;276(42):39469-75.
126. Campana WM, Myers RR. Erythropoietin and erythropoietin receptors in the peripheral nervous system: changes after nerve injury. *Faseb J.* 2001 Aug;15(10):1804-6.
127. Nakano T, Kodama H, Honjo T. In vitro development of primitive and definitive erythrocytes from different precursors. *Science.* 1996 May 3;272(5262):722-4.
128. Ebert BL, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene. *Blood.* 1999 Sep 15;94(6):1864-77.
129. Jelkmann W. Biology of erythropoietin. *Clin Investig.* 1994;72(6 Suppl):S3-10.
130. Chikuma M, Masuda S, Kobayashi T, Nagao M, Sasaki R. Tissue-specific regulation of erythropoietin production in the murine kidney, brain, and uterus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 Dec;279(6):E1242-8.
131. Wise PM, Dubal DB, Wilson ME, Rau SW, Liu Y. Estrogens: trophic and protective factors in the adult brain. *Front Neuroendocrinol.* 2001 Jan;22(1):33-66.
132. Juul SE, Yachnis AT, Rojiani AM, Christensen RD. Immunohistochemical localization of erythropoietin and its receptor in the developing human brain. *Pediatr Dev Pathol.* 1999 Mar-Apr;2(2):148-58.
133. Bernaudin M, Marti HH, Roussel S, Divoux D, Nouvelot A, MacKenzie ET, et al. A potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999 Jun;19(6):643-51.
134. Sadamoto Y, Igase K, Sakanaka M, Sato K, Otsuka H, Sakaki S, et al. Erythropoietin prevents place navigation disability and cortical infarction in rats with permanent occlusion of the middle cerebral artery. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 Dec 9;253(1):26-32.
135. Genc S, Kuralay F, Genc K, Akhisaroglu M, Fadiloglu S, Yorukoglu K, et al. Erythropoietin exerts neuroprotection in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated C57/BL mice via increasing nitric oxide production. *Neurosci Lett.* 2001 Feb 2;298(2):139-41.
136. Erbayraktar S, Grasso G, Sfacteria A, Xie QW, Coleman T, Kreilgaard M, et al. Asialoerythropoietin is a nonerythropoietic cytokine with broad neuroprotective activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 May 27;100(11):6741-6.
137. Junk AK, Mammis A, Savitz SI, Singh M, Roth S, Malhotra S, et al. Erythropoietin administration protects retinal neurons from acute ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Aug 6;99(16):10659-64.
138. Aydin A, Genc K, Akhisaroglu M, Yorukoglu K, Gokmen N, Gonullu E. Erythropoietin exerts neuroprotective effect in neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Dev.* 2003 Oct;25(7):494-8.
139. Bernaudin M, Nedelec AS, Divoux D, MacKenzie ET, Petit E, Schumann-Bard P. Normobaric hypoxia induces tolerance to focal permanent cerebral ischemia in association with an increased expression of hypoxia-inducible factor-1 and its target genes, erythropoietin and VEGF, in the adult mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002 Apr;22(4):393-403.
140. Celik M, Gokmen N, Erbayraktar S, Akhisaroglu M, Konak S, Ulukus C, et al. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Feb 19;99(4):2258-63.

141. Chong ZZ, Lin SH, Kang JQ, Maiese K. Erythropoietin prevents early and late neuronal demise through modulation of Akt1 and induction of caspase 1, 3, and 8. *J Neurosci Res.* 2003 Mar 1;71(5):659-69.
142. Grimm C, Wenzel A, Groszer M, Mayser H, Seeliger M, Samardzija M, et al. HIF-1-induced erythropoietin in the hypoxic retina protects against light-induced retinal degeneration. *Nat Med.* 2002 Jul;8(7):718-24.
143. Koshimura K, Murakami Y, Sohmiya M, Tanaka J, Kato Y. Effects of erythropoietin on neuronal activity. *J Neurochem.* 1999 Jun;72(6):2565-72.
144. Prass K, Scharff A, Ruscher K, Lowl D, Muselmann C, Victorov I, et al. Hypoxia-induced stroke tolerance in the mouse is mediated by erythropoietin. *Stroke.* 2003 Aug;34(8):1981-6.
145. Lipska BK, Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology.* 2000 Sep;23(3):223-39.
146. Conti LH, Palmer AA, Vanella JJ, Printz MP. Latent inhibition and conditioning in rat strains which show differential prepulse inhibition. *Behav Genet.* 2001 May;31(3):325-33.
147. Ellenbroek BA, Budde S, Cools AR. Prepulse inhibition and latent inhibition: the role of dopamine in the medial prefrontal cortex. *Neuroscience.* 1996 Nov;75(2):535-42.
148. Turgeon SM, Kegel G, Davis MM. Electrolytic lesions of the medial septum enhance latent inhibition in a conditioned taste aversion paradigm. *Brain Res.* 2001 Feb 2;890(2):333-7.
149. Fenu S, Bassareo V, Di Chiara G. A role for dopamine D1 receptors of the nucleus accumbens shell in conditioned taste aversion learning. *J Neurosci.* 2001 Sep 1;21(17):6897-904.
150. Weiner I. The "two-headed" latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology (Berl).* 2003 Sep;169(3-4):257-97.
151. Nissenson AR. Epoetin and cognitive function. *Am J Kidney Dis.* 1992 Jul;20(1 Suppl 1):21-4.
152. Milward EA, Grayson DA, Creasey H, Janu MR, Brooks WS, Broe GA. Evidence for association of anaemia with vascular dementia. *Neuroreport.* 1999 Aug 2;10(11):2377-81.
153. Beard CM, Kokmen E, O'Brien PC, Ania BJ, Melton LJ, 3rd. Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County, Minnesota. *Ann Epidemiol.* 1997 Apr;7(3):219-24.
154. McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, et al. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology.* 1993 Nov;43(11):2245-52.
155. Elwood PC, Pickering J, Gallacher JE. Cognitive function and blood rheology: results from the Caerphilly cohort of older men. *Age Ageing.* 2001 Mar;30(2):135-9.
156. Di Paolo B, Di Liberato L, Fiederling B, Catucci G, Bucciarelli S, Paolantonio L, et al. Effects of uremia and dialysis on brain electrophysiology after recombinant erythropoietin treatment. *Asaio J.* 1992 Jul-Sep;38(3):M477-80.
157. Pickett JL, Theberge DC, Brown WS, Schweitzer SU, Nissenson AR. Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *Am J Kidney Dis.* 1999 Jun;33(6):1122-30.
158. Evers S, Tepel M, Obladen M, Suhr B, Husstedt IW, Grottemeyer KH, et al. Influence of end-stage renal failure and hemodialysis on event-related potentials. *J Clin Neurophysiol.* 1998 Jan;15(1):58-63.
159. Doggrell SA. A neuroprotective derivative of erythropoietin that is not erythropoietic. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004 Nov;13(11):1517-9.
160. Fiordaliso F, Chimenti S, Staszewsky L, Bai A, Carlo E, Cuccovillo I, et al. A nonerythropoietic derivative of erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Feb 8;102(6):2046-51.

161. Leist M, Ghezzi P, Grasso G, Bianchi R, Villa P, Fratelli M, et al. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. *Science*. 2004 Jul 9;305(5681):239-42.
162. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 14;346(7):469-75.
163. Lambert M, Moritz S, Naber D. Pharmakotherapie der Schizophrenie. *Schizophrenie*. 2004:69-106.
164. MacQuarrie T. *MacQuarrie Test for Mechanical Ability*. Monterey, CA: CTB/McGraw-Hill; 1925, 1953.
165. Häfner H, Löffler, W., Maurer, K., Riecher-Rössler, A., Stein, A. Interview für die retrospektive Erfassung des Erkrankungsbeginns und -Verlaufs bei Schizophrenie und anderen Psychosen. Bern: Verlag Hans Huber; 1999.
166. Randolph C. *RBANS Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status: The Psychological Corporation*; 1998.
167. 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*. 1999 Dec;156(12):1951-7.
168. Dickerson F, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Cole SK, Yolken RH. Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatry Res*. 2004 Nov 30;129(1):45-53.
169. Lehrl S. Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest MWT-B
4. überarbeitete Auflage. Balingen: Spitta Verlag GmbH; 1999.
170. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*. 1958;8:271-6.
171. Kongs S, Thompson L, Iverson G, Heaton RK. *WCST-64: Wisconsin Card Sorting Test - 64 Carl Version*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 2000.
172. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004 Mar;19(2):203-14.
173. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale - Third Edition*. London: The Psychological Corporation Limited; 1997.
174. Kay SR. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Manual*. Toronto, ON: Multi-Health Systems Inc. ; 2000.
175. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989 Nov(7):59-67.
176. Guy W. *Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised (DHEW Publ No ADM 76-338)*. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976. p. 218-22.
177. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Jun;33(6):766-71.
178. Naber D. A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995 Sep;10 Suppl 3:133-8.
179. Naber D, Karow A, Lambert M. Subjective well-being under the neuroleptic treatment and its relevance for compliance. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2005(427):29-34.
180. Jung E, Krumm, B., Biehl, H., Maurer, K., Bauer-Schubart, C. *Mannheimer Skala zur Einschätzung sozialer Behinderung (DAS-M)*: Beltz Test; 1989.

11. Anhang

Anhang I: Berechnung des Kompositscore

Anhang II: Daten und Graphen der RBANS

Anhang III: Material

Neuropsychologische Verfahren

Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status

Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest

Dotting Test

Finger Tapping Test

Trail-Making-Test Teil A

Trail Making-Test Teil B

Verbale Flüssigkeit Teil 1

Psychopathologische Verfahren

Positive and Negative Syndrome Scale

Clinical Global Impression Scale

General Assessment of Functioning Scale

Skala zur Erfassung subjektiven Wohlbefindens unter Neuroleptika (SWN-K)

Labordaten

Erfassungsbogen

Anhang I

Berechnung des Schizophrenie-Kompositscores

1. Schritt:

- z-Transformation der t_1 -Variablen (Rohwerte) durch SPSS
- dann Berechnung der z-Werte für t_2 , t_4 und t_{12} auf der Grundlage der t_1 Mittelwerte und Standardabweichungen:

Formel:

$$Z_{t_2, t_4, t_{12}} = \frac{t_{2, t_4, t_{12}} - M_{t_1}}{S_{t_1}}$$

2. Schritt:

Summenbildung aus den z-Werten der eingehenden Tests:

„kognitiver Schizophrenie Summenscore“

- RBANS Language (ohne Picture Naming)
- RBANS Attention (beide Subtests)
- RBANS Delayed Memory (alle vier Subtests)
- WCST Perseverative Errors (invertiert)

3. Schritt:

IQ-Transformation des Summenwertes für alle vier Zeitpunkte auf der Grundlage des t_1 Mittelwertes und der Standardabweichung:

Formel:

$$IQ_{t_1, t_2, t_4, t_{12}} = 100 + 15 \times \frac{\text{z-Wert (Summenscore)}_{t_1, t_2, t_4, t_{12}} - M_{t_1}}{S_{t_1}}$$

4. Schritt:

Umrechnung der IQ-Werte in Prozent:

Formel:

$$\% t_1 = 100\%$$

$$\% t_{2, t_4, t_{12}} = \frac{\text{IQ-Wert (Summenscore)}_{t_2, t_4, t_{12}}}{\text{IQ-Wert (Summenscore)}_{t_1}} \times 100$$

Anhang II

Daten und Graphen der RBANS

Tabelle 1: Mittelwerte und Standardabweichungen in der RBANS (Prozentwert)

Subtest	W1 M (±SD)	W2 M (±SD)	W4 M (±SD)	W12 M (±SD)
RBANS Immediate Memory				
EPO (N=20)	100 (0)	106,75 (17,04)	110,87 (18,19)	112,03 (21,10)
Placebo (N=19)	100 (0)	104,62 (15,55)	116,23 (17,50)	119,23 (21,83)
df	37	37	37	37
RBANS Visuospatial Functioning				
EPO (N=20)	100 (0)	111,21 (23,49)	111,65 (19,82)	110,87 (23,68)
Placebo (N=19)	100 (0)	108,29 (18,46)	107,47 (16,91)	109,43 (19,11)
df	37	37	37	37
RBANS Language				
EPO (N=20)	100 (0)	110,78 (12,45)	103,84 (7,21)	110,12 (10,53)
Placebo (N=19)	100 (0)	106,78 (16,92)	102,72 (7,94)	107,38 (15,81)
df	37	37	37	37
RBANS Attention				
EPO (N=20)	100 (0)	109,44 (20,94)	111,30 (22,19)	116,33 (23,27)
Placebo (N=19)	100 (0)	104,61 (16,02)	107,25 (9,90)	104,07 (12,47)
df	37	37	37	37
RBANS Delayed Memory				
EPO (N=20)	100 (0)	112,96 (32,97)	118,01 (27,57)	113,14 (45,49)
Placebo (N=19)	100 (0)	102,89 (8,28)	107,13 (14,72)	104,71 (16,26)
df	37	37	37	37
RBANS Gesamt				
EPO (N=20)	100 (0)	111,35 (14,14)	113,21 (10,87)	114,13 (17,31)
Placebo (N=19)	100 (0)	106,26 (9,00)	110,04 (8,71)	110,74 (13,31)
df	37	37	37	37

Abbildung 1: Veränderungen RBANS Immediate Memory

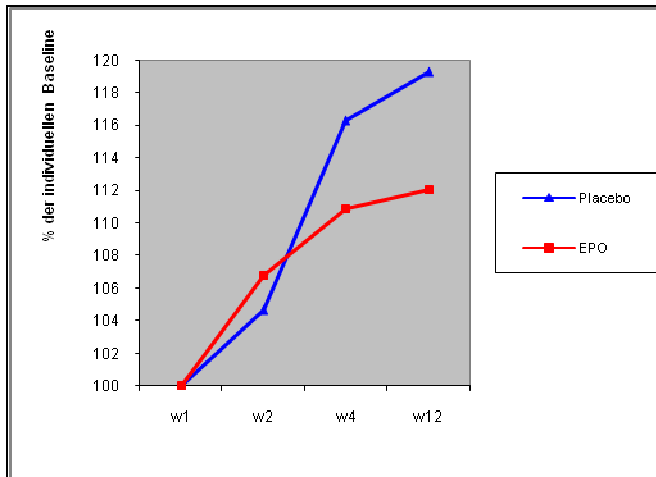


Abbildung 2: Veränderungen RBANS Visuospatial Functioning

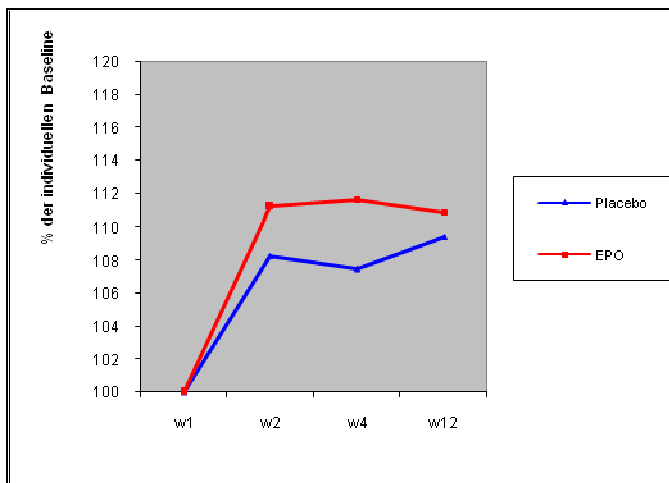


Abbildung 3: Veränderungen RBANS Language

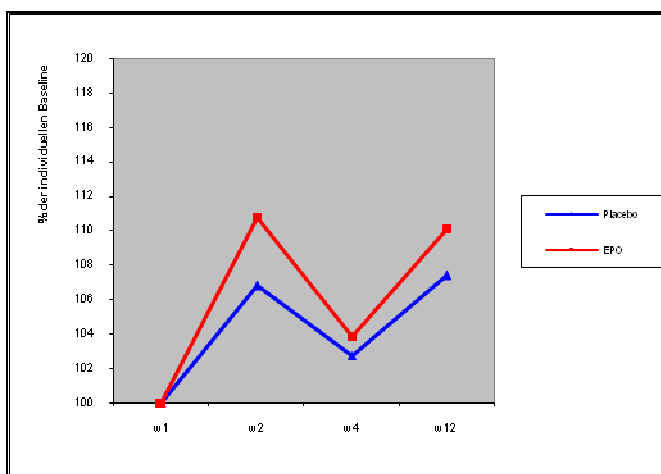


Abbildung 4: Veränderungen RBANS Attention

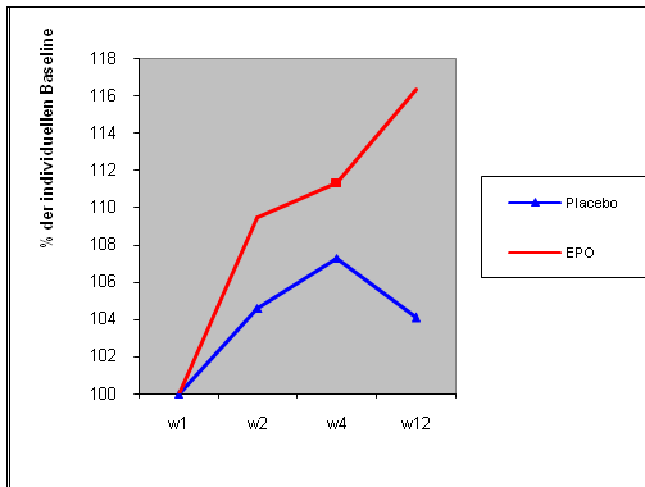


Abbildung 5: Veränderungen RBANS Delayed Memory

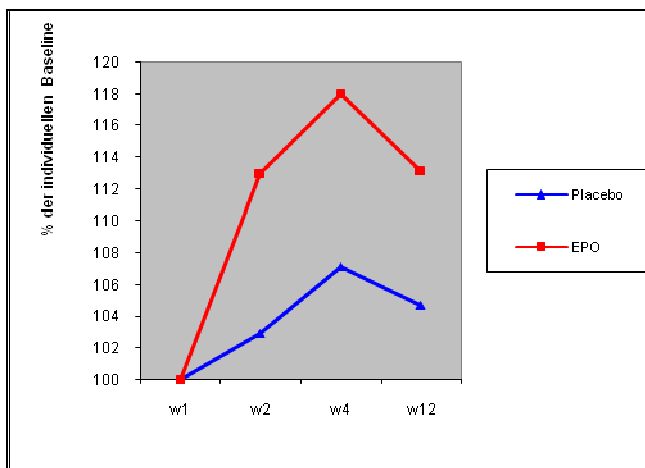
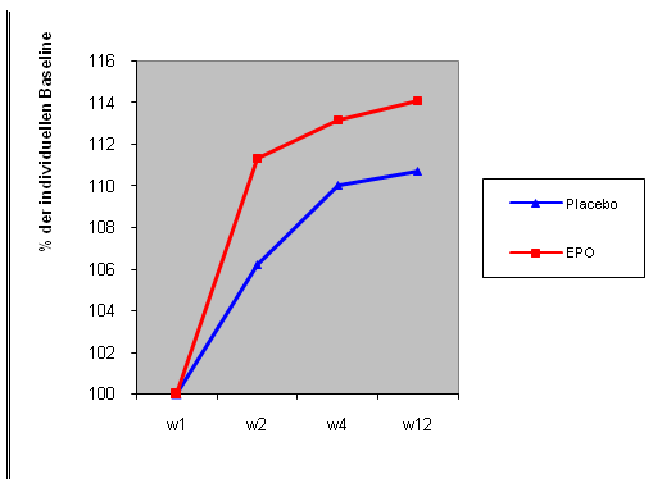


Abbildung 6: Veränderungen RBANS Gesamtwert



Anhang III

Material

1. Wortliste A

1. Versuch

Ich werde Ihnen jetzt eine Liste von Wörtern vorlesen. Ich möchte Sie bitten, mir gut zuzuhören und, wenn ich fertig bin, so viele Wörter zu wiederholen wie Sie erinnern können. Die Reihenfolge ist dabei egal. In Ordnung?

2.-4. Versuch

Ich werde die Liste jetzt noch einmal vorlesen. Wenn ich fertig bin, wiederholen Sie bitte so viele der Wörter wie möglich, auch wenn Sie sie schon vorher gesagt haben. In Ordnung?

Liste	1. Versuch	2.Versuch	3.Versuch	4.Versuch
Markt				
Päckchen				
Ellbogen				
Apfel				
Geschichte				
Teppich				
Blase				
Autobahn				
Sattel				
Puder				

Anzahl genannter Wörter		+	+	+	=
-------------------------	--	---	---	---	---

Gesamtsumme

2. Geschichte erinnern A

1. Versuch

Ich werde Ihnen eine kurze Geschichte vorlesen. Ich möchte Sie bitten, mir gut zuzuhören und, wenn ich fertig bin, so viel von dieser Geschichte zu wiederholen, wie Sie erinnern können.

Versuchen Sie dabei den Wortlaut beizubehalten, wenn Sie können. In Ordnung?

2. Versuch

Ich werde Ihnen die gleiche Geschichte noch einmal vorlesen. Wenn ich fertig bin, wiederholen Sie bitte wieder so viel davon, wie Sie erinnern können. Versuchen Sie sie so exakt nachzuerzählen, wie Sie können.

Geschichte noch einmal vorlesen, dann:

Wiederholen Sie jetzt bitte so viel von der Geschichte, wie Sie können.

Geschichte	Antworten	1. Versuch (0/1 Punkt)	Antworten	2.Versuch (0/2 Punkte)	Insgesamt (0,1,2 Punkte)
1. Am <i>Dienstag</i> ,					
2. dem <i>vierten</i>					
3. <i>Mai</i>					
4. brach in <i>Frankfurt am Main</i>					
5. ein <i>Feuer</i>					
6. der <i>Alarmstufe drei</i> aus.					
7. <i>Zwei</i>					
8. <i>Hotels</i>					
9. und ein <i>Restaurant</i>					
10. wurden <i>zerstört</i>					
11. bevor die <i>Feuerwehr</i>					
12. den Brand <i>löschen</i> konnte.					

Gesamtsumme

3. Figur abzeichnen A

Zeitbegrenzung: 4 Minuten

Zeichnen Sie bitte diese Figur auf dem Blatt Papier ab, das ich Ihnen gebe. Sie haben 4 Minuten Zeit. Bemühen Sie sich bitte, die Figur so exakt wie möglich wiederzugeben

Item	Element (0/1 Punkte)	Plazierung (0/1 Punkte)	Gesamt (0/1/2)	Kriterien
1. Rechteck				E: Linien nicht unterbrochen und gerade, Winkel 90°, Seiten um 25% kürzer als Grundlinie P: nicht mehr als 15° gedreht
2. Diagonales Kreuz				E: Linien nicht unterbrochen und gerade, teilen sich in etwa P: Enden der Linien sollten die Ecken des Rechtecks treffen, ohne darüber hinaus zu sehen oder daneben zu liegen
3. horizontale Linie				E: Linie nicht unterbrochen und gerade, sollte nicht länger als 1/2 des Rechtecks sein P: sollte richtige Seite des Rechtecks in etwa rechtem Winkel treffen und das diagonale Kreuz in der Mitte treffen
4. Kreis				E: rund, nicht unterbrochen, geschlossen, Durchmesser (Radius) sollte ca. 1/3 der Höhe des Rechtecks haben P: im richtigen Segment, ohne einen anderen Teil der Figur zu berühren
5. 3 kleine Kreise				E: rund, nicht unterbrochen, geschlossen, gleich groß, im Dreieck angeordnet, berühren sich nicht gegenseitig P: im richtigen Segment, ohne Figur zu berühren, Dreiecksanordnung nicht um mehr als 15° gedreht
6. Quadrat				E: muss geschlossen sein, 90°-Winkel, Linien gerade, nicht unterbrochen, Höhe ca. 1/3 des Rechtecks P: im richtigen Segment, ohne einen anderen Teil der Figur zu berühren, nicht mehr als 15° gedreht
7. Wellenlinie				E: 2 Wellen, ca. gleich lang und symmetrisch, richtige Richtung der Kurven P: Enden der Linien berühren Diagonale, aber nicht die Ecken
8. Kreuz außerhalb				E: vertikale Linie des Kreuzes ist parallel zum Rechteck, länger als die Hälfte der Seite, horizontale ca. 90° zur Vertikalen, 20-50% ihrer Länge P: horizontale berührt Rechteck höher als bei 2/3, aber unter Oberkante, ragt nicht in Rechteck hinein
9. Dreieck				E: Winkel: 60-100°, Seiten sind gerade, nicht unterbrochen, treffen sich in einem Punkt, nimmt ca. 50% der Rechteckseite ein P: oberes Ende des Dreiecks berührt Ecke des Rechtecks
10. Pfeil				E: gerade, nicht unterbrochen, den Pfeil formende Linien ca. gleich lang und nicht länger als 1/3 der anderen Linie P: muss so aus dem Rechteck herausragen, dass Pfeil Verlängerung der Diagonalen zu sein scheint.

Gesamtsumme

4. Linien A

Diese zwei Linien hier unten passen genau zu zwei der Linien dort oben. Können Sie mir die Nummern dieser Linien sagen oder auf die Linien deuten, zu denen sie passen?

Item	Antworten	Richtige	Punkte (0/1/2)	Item	Antworten	Richtige	Punkte (0/1/2)
Beispiel		1,7	-----	6.		1,6	
1.		10,12		7.		3,10	
2.		4,11		8.		5,8	
3.		6,9		9.		1,3	
4.		8,13		10.		11,13	
5.		2,4					

5. Bilder benennen A

Item	Hinweis	Antworten	Punkte
1. Stuhl	Möbelstück		
2. Bleistift	Benutzt man zum Schreiben		
3. Brunnen	Von dort bekommt man Wasser		
4. Giraffe	Tier		
5. Segelboot	Wird auf dem Wasser benutzt (wenn „Boot“, nachfragen „welche Art Boot?“)		
6. Kanone	Waffe, wird im Krieg benutzt		
7. Zange	Werkzeug		
8. Trompete	Musikinstrument („Horn“ ist auch richtig)		
9. Wäscheklammer	Wird benutzt, um Wäsche auf der Leine festzumachen		
10. Drachen	Kann man in der Luft fliegen / steigen lassen		

Gesamtsumme

6. Wortflüssigkeit A

Jetzt möchte ich Sie bitten, mir die Namen von allem möglichem Obst und Gemüse aufzuzählen, das Ihnen einfällt. Sie haben eine Minute Zeit, um so viele wie möglich zu nennen. In Ordnung?

1.	11.	21.	31.
2.	12.	22.	32.
3.	13.	23.	33.
4.	14.	24.	34.
5.	15.	25.	35.
6.	16.	26.	36.
7.	17.	27.	37.
8.	18.	28.	38.
9.	19.	29.	39.
10.	20.	30.	40.

Gesamtsumme

7. Zahlen nachsprechen A

Ich werde Ihnen einige Zahlen sagen und möchte Sie bitten, sie mir jeweils im Anschluss daran nachzusprechen. In Ordnung?

Zweiter Durchgang wird nur vorgelesen, wenn Patient im ersten versagt. Abbruch: wenn zwei Reihen der gleichen Länge nicht wiederholt werden können

Erster Durchgang	Punkte (0 oder 2)	Zweiter Durchgang	Punkte (0 oder 1)	Gesamt (0/1/2)
1. 4-9		5-3		
2. 8-3-5		2-4-1		
3. 7-2-4-6		1-6-3-8		
4. 5-3-9-2-4		3-8-4-9-1		
5. 6-4-2-9-3-5		9-1-5-3-7-6		
6. 2-8-5-1-9-3-7		5-3-1-7-4-9-2		
7. 8-3-7-9-5-2-4-1		9-5-1-4-2-7-3-8		
8. 1-5-9-2-3-8-7-4-6		5-1-9-7-6-2-3-6-5		

Gesamtsumme

8. Zahlen-Symbol-Test A

Schauen Sie sich diese Kästchen an. Zu jedem dieser Symbole gibt es eine dazugehörige Zahl. Hier unten sind auch Zeichen, aber keine Zahlen. Ich möchte Sie bitten, die Zahl einzusetzen, die zum jeweiligen Symbol gehört.

Wenn Sie jetzt bitte zur Übung die restlichen Kästchen bis zur Doppellinie hin ausfüllen. Jetzt möchte ich Sie bitten, weiterzumachen und die jeweiligen Zahlen in die Kästchen zu setzen. Arbeiten Sie so schnell wie möglich, ohne ein Kästchen auszulassen. Wenn Sie das Ende einer Zeile erreicht haben, machen Sie in der nächsten weiter. Sie haben 90 Sekunden Zeit. Fertig? Los.

Gesamtsumme

\subset	\wedge	$=$	\perp	\vee	\supset	$+$	\perp	\vdash
1	2	3	4	5	6	7	8	9

SAMPLE _____

$=$	\vdash	\subset	\wedge	$+$	\perp	\perp	\supset	\vee	$=$	\vdash	\wedge	\supset	$+$

\perp	\supset	\vee	\vdash	$=$	\wedge	\subset	$+$	\perp	\wedge	\perp	\subset	$+$	\perp

\supset	\vdash	\wedge	$=$	\vee	\subset	\perp	$+$	\perp	$=$	\supset	\wedge	\vdash	\subset

$+$	\subset	\vdash	\perp	$=$	\vdash	$+$	\wedge	\supset	\subset	\perp	\perp	$+$	\vdash

\subset	$+$	\vdash	\supset	\wedge	$=$	\perp	\perp	\subset	$=$	$+$	\vee	\perp	\wedge

\wedge	$=$	\perp	\vdash	$+$	\vee	\perp	\perp	\wedge	\supset	\vee	\perp	\subset	\perp

$+$	\subset	\perp	\supset	\wedge	$=$	\subset	$+$	\perp	\vee	\perp	\wedge	\supset	$=$

9. Wortliste abrufen A

Erinnern Sie sich noch an die Wortliste, die ich Ihnen ganz zu Anfang vorgelesen habe? Zählen Sie mir bitte so viele dieser Wörter auf, wie Sie noch erinnern können.

Liste (nicht vorlesen)	Antwort	Punkte
Markt		
Päckchen		
Ellbogen		
Apfel		
Geschichte		
Teppich		
Blase		
Autobahn		
Sattel		
Puder		

10. Wortliste wiedererkennen A

Ich werde Ihnen eine Reihe von Wörtern vorlesen. Einige davon waren auf der Liste, andere nicht. Ihre Aufgabe ist es, mir zu sagen, welche auf der Liste waren.

War _____ auf der Liste?

Liste	ankreuzen	
	ja	nein
Apfel		
Honig		
Markt		
Geschichte		
Stoff		
Seemann		
Samt		
Teppich		
Tal		
Ellbogen		

Blase	ja	nein
Wald		
Autobahn		
Auster		
Student		
Sattel		
Puder		
Engel		
Päckchen		
Rasen		

11. Geschichte abrufen A

*Erinnern Sie sich an die Geschichte mit dem Feuer, die ich Ihnen vorgelesen habe?
Erzählen Sie mir so viele Details davon, wie Sie erinnern können?*

Geschichte (nicht vorlesen)	Antworten	Punkte (0 oder 1)
1. Am <i>Dienstag</i> ,		
2. dem <i>vierten</i>		
3. <i>Mai</i>		
4. brach in <i>Frankfurt am Main</i>		
5. ein <i>Feuer</i>		
6. der <i>Alarmstufe drei</i> aus.		
7. <i>Zwei</i>		
8. <i>Hotels</i>		
9. und ein <i>Restaurant</i>		
10. wurden <i>zerstört</i>		
11. bevor die <i>Feuerwehr</i>		
12. den Brand <i>löschen</i> konnte.		

Gesamtsumme

12. Figur abrufen A

Erinnern Sie sich an die Figur, die Sie zeichnen sollten? Ich möchte Sie bitten, noch einmal so viel davon zu zeichnen, wie Sie können. Falls Sie sich an einen Teil erinnern können, aber nicht sicher sind, wo er hingehört, zeichnen Sie ihn irgendwo hin. Versuchen Sie, soviel davon zu zeichnen, wie Sie können.

Item	Element (0/1 Punkte)	Plazierung (0/1 Punkte)	Gesamt (0/1 / 2)	Kriterien
1. Rechteck				E: Linien nicht unterbrochen und gerade, Winkel 90° , Seiten um 25% kürzer als Grundlinie P: nicht mehr als 15° gedreht
2. Diagonales Kreuz				E: Linien nicht unterbrochen und gerade, teilen sich in etwa P: Enden der Linien sollten die Ecken des Rechtecks treffen, ohne darüber hinaus zu sehen oder daneben zu liegen
3. horizontale Linie				E: Linie nicht unterbrochen und gerade, sollte nicht länger als $\frac{1}{2}$ des Rechtecks sein P: Sollte richtige Seite des Rechtecks in etwa rechtem Winkel treffen und diagonale Kreuz in der Mitte treffen
4. Kreis				E: rund, nicht unterbrochen, geschlossen, Durchmesser (Radius) sollte ca. $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ der Höhe des Rechtecks haben P: im richtigen Segment, ohne einen anderen Teil der Figur zu berühren
5. 3 kleine Kreise				E: rund, nicht unterbrochen, geschlossen, gleich groß, im Dreieck angeordnet, berühren sich nicht gegenseitig P: im richtigen Segment, ohne Figur zu berühren, Dreiecksanordnung nicht um mehr als 15° gedreht
6. Quadrat				E: muss geschlossen sein, 90° -Winkel, Linien gerade, nicht unterbrochen, Höhe ca. $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ des Rechtecks P: im richtigen Segment, ohne an deren Teil der Figur zu berühren, nicht mehr als 15° gedreht
7. Wellenlinie				E: 2 Wellen, ca. gleich lang und symmetrisch, richtige Richtung der Kurven P: Enden der Linien berühren diagonale, aber nicht die Ecken
8. Kreuz außerhalb				E: vertikale Linie des Kreuzes ist parallel zum Rechteck, länger als die Hälfte der Seite, Horizontale ca. 90° zur Vertikalen, 20% ihrer Länge
9. Dreieck				P: Horizontale berührt Rechteckhöhe rals bei $\frac{2}{3}$, aber unter Oberkante, ragt nicht in Rechteck hinein E: Winkel: 60 - 100° , Seiten sind gerade, nicht unterbrochen, treffen sich in einem Punkt, nimmt ca. 50% der Rechteckseite ein
10. Pfeil				P: oberes Ende des Dreiecks berührt Ecke des Rechtecks E: gerade, nicht unterbrochen, den Pfeil formende Linien ca. gleich lang und nicht länger als $\frac{1}{3}$ der anderen Linie P: muss so aus dem Rechteck herausragen, dass Pfeil Verlängerung der Diagonalen zu sein scheint.

Gesamtsumme

Name _____ Punkte _____
Beruf _____ Alter _____
Untersuchungsdatum _____ männlich – weiblich _____
Sonstiges _____

Anweisung:

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort**, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

1. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
2. Funktion – Kuntion – Finzahn – Tuntion – Tunkion
3. Struk – Streik – Sturk – Streck – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel -Gesonk – Kelume – Gelenk – Gelerge
6. siziol – salzahl – sozihl – sziam – sozial
7. Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
8. Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Amme
9. Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
10. Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11. Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14. Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium

bitte wenden

15. kentern – knerte – kanzen – kretern – trekern
16. Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara
17. schalieren – waschieren – wakieren – schackieren – kaschieren
18. Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid
19. Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodenz
20. Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio
21. Rilkiase – Kilister – Riliker – Klistier – Linkure
22. kurinesisch – kulinarisch – kumensisch – kulissarisch – kannastrisch
23. Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor
24. Kleiber- Beikel – Keibel – Reikler- Biekerl
25. Ralke – Korre – Ruckse – Recke – Ulte
26. Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte
27. Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta
28. Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – Kerosin
29. beralen – gerältet – anälteren – untären – verbrämen
30. Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran
31. Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber
32. Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane
33. Spirine – Saprin – Parsin – Purin – Asprint
34. Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus
35. Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped
36. Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar – Ringelaar
37. Berkizia – Brekzie – Birakize – Brikazie – Bakiria

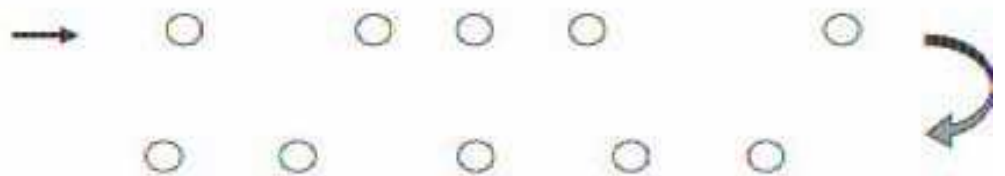
Dotting Test (nach MacQuarrie 1925, 1953, vgl. Lezak 1995, S. 707)

Aufgabe:

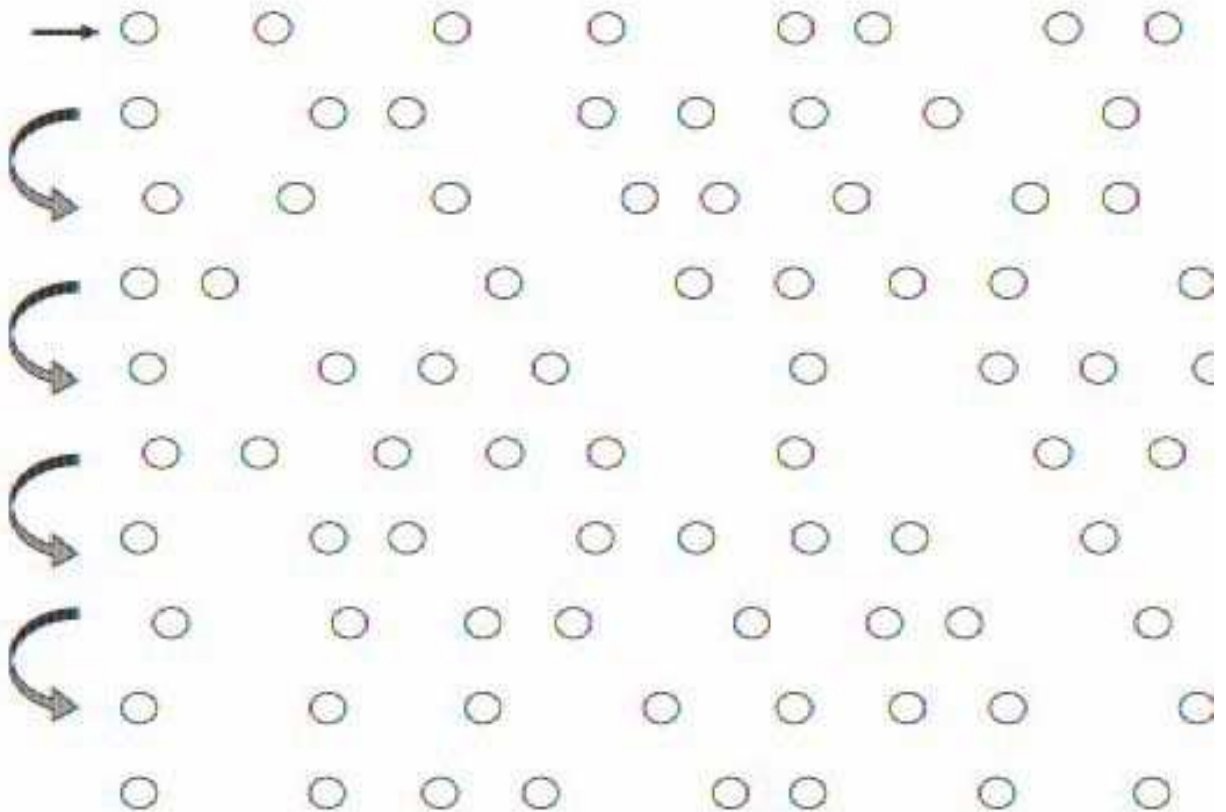
Markieren Sie **möglichst viele** Kreise der Reihe nach mit einem Punkt. Arbeiten Sie **genau und zügig**. Achten Sie darauf, **nicht neben die Kreise** kommen!

(Demonstration durch Testleiter in den ersten drei Kreisen des Übungsdurchgangs).

1. Übung:



2. Test (30 Sekunden). Rohwert: _____



Finger Tapping Test (nach MacQuarrie 1925, 1953, vgl. Lezak 1995, S. 707)

Aufgabe:

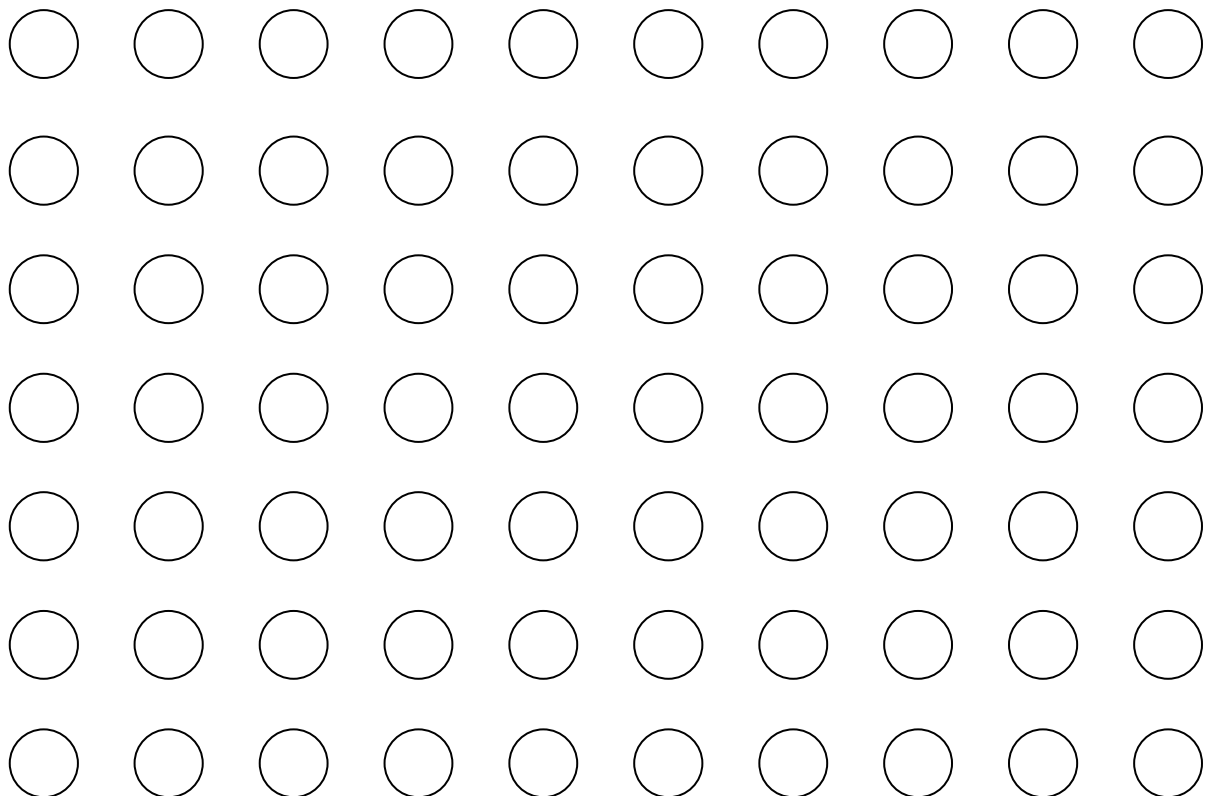
Markieren Sie **möglichst viele** der unten abgebildeten Kreise **so schnell wie möglich** mit jeweils drei Punkten. Es ist egal, wenn einmal ein Punkt daneben geht!

(Demonstration durch Testleiter in den ersten drei Kreisen des Übungsdurchgangs).

1. Übung:



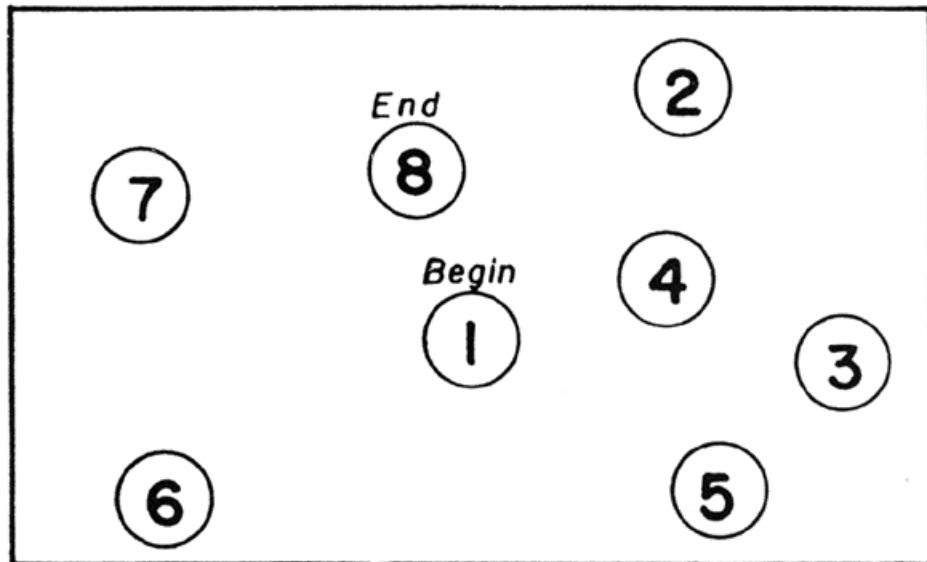
2. Test (30 Sekunden). Rohwert: _____

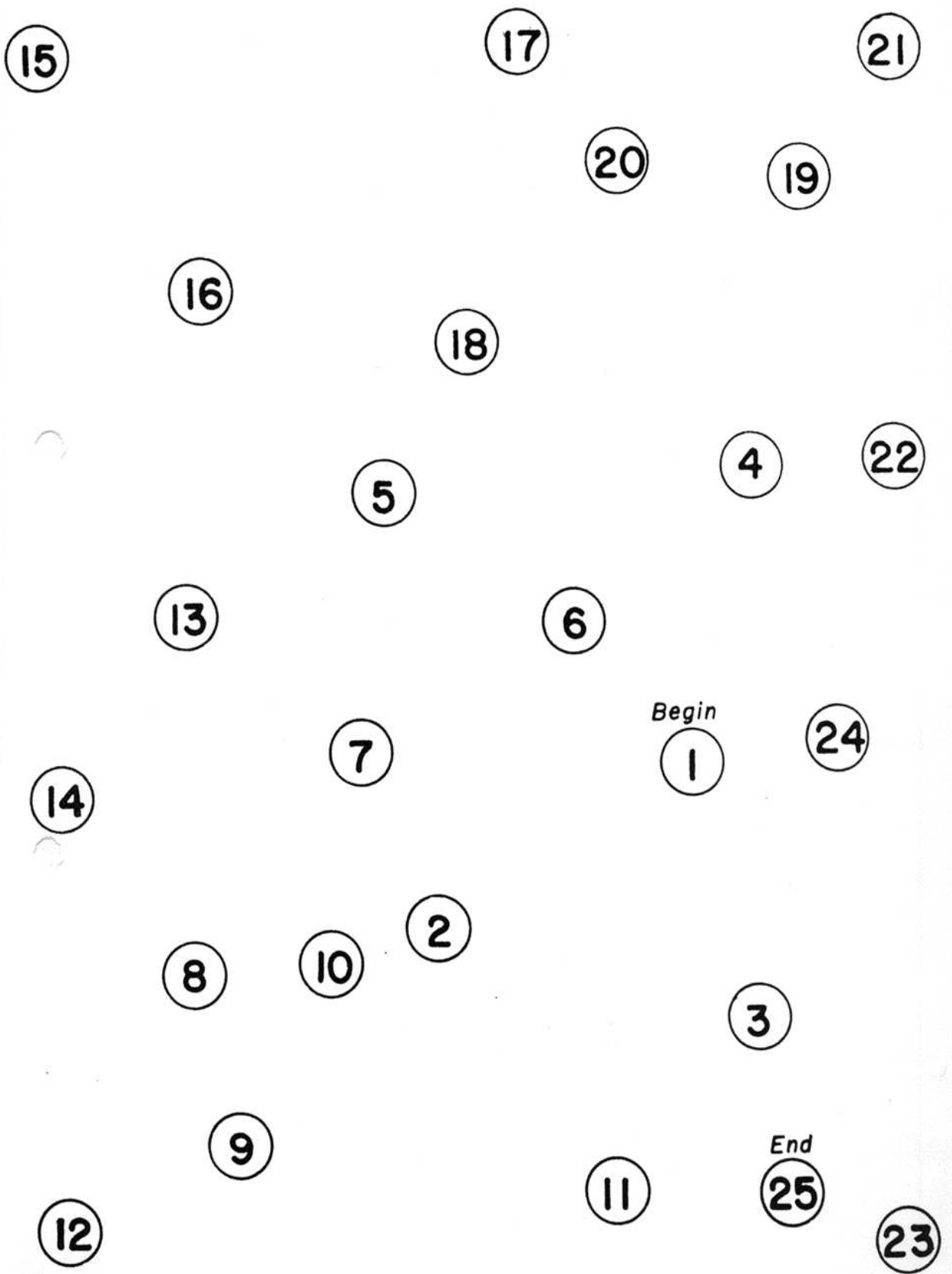


TRAIL MAKING

Part A

SAMPLE

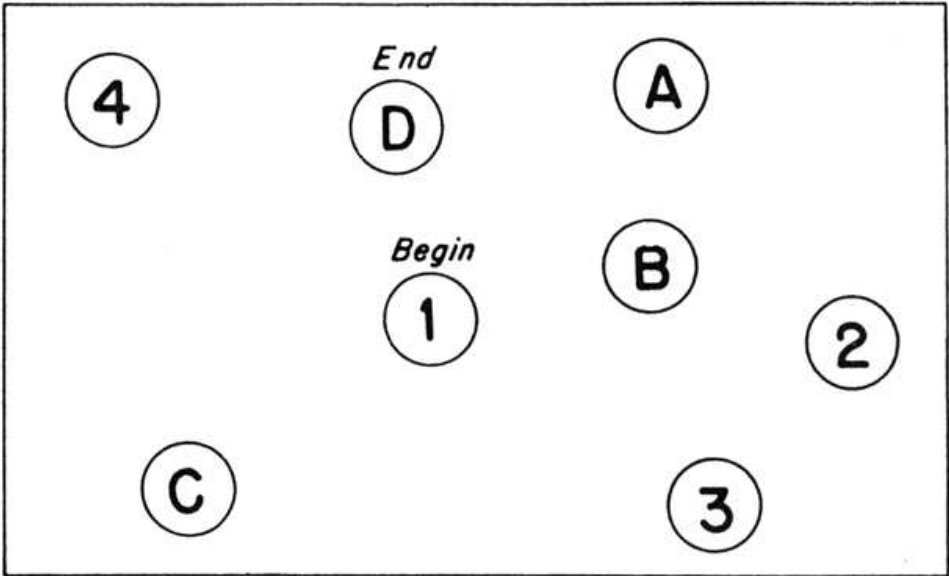


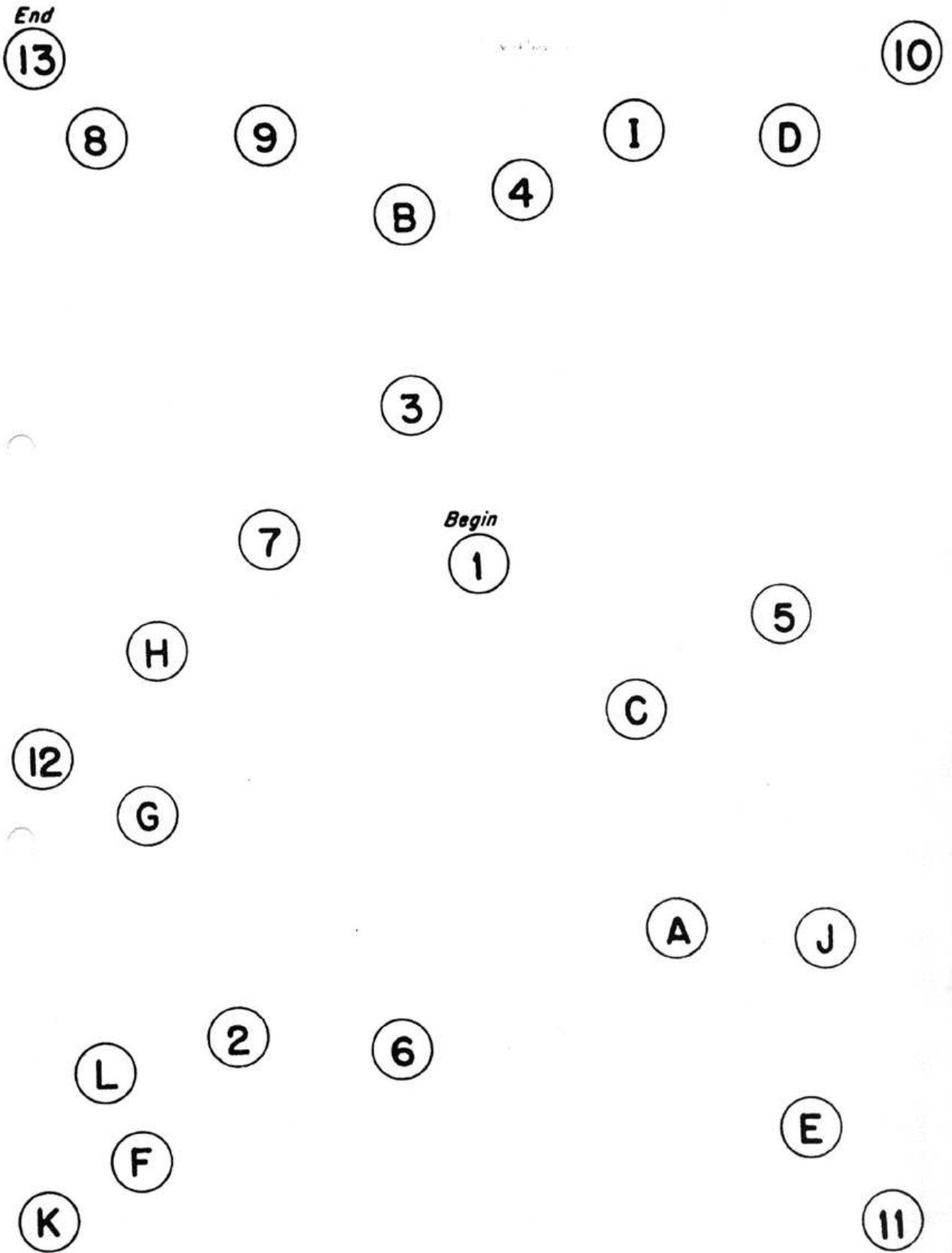


TRAIL MAKING

Part B

SAMPLE





Verbale Flüssigkeit Testung 1

S:

RW: _____ Wdh: _____

A:

RW: _____ Wdh: _____

B:

RW:_____ Wdh:_____

N:

RW:_____ Wdh:_____

RW(Gesamt):_____ Wdh (Gesamt):_____

I. PANSS: Beurteilen Sie den Patienten

Positive Subskala		nicht vorhanden	minimal	leicht	mittel	mittel bis stark	stark	extrem
1.	Wahn Ideen (Delusions, 'Wahnideen')	1	2	3	4	5	6	7
2.	Formale Denkstörungen (Conceptual disorganizations)	1	2	3	4	5	6	7
3.	Halluzinationen (Hallucinatory behavior)	1	2	3	4	5	6	7
4.	Erregung (Excitement)	1	2	3	4	5	6	7
5.	Größenwahn (Grandiosity)	1	2	3	4	5	6	7
6.	Mißtrauen/Verfolgungswahn (Suspiciousness/persecution)	1	2	3	4	5	6	7
7.	Feindseligkeit (Hostility)	1	2	3	4	5	6	7
Negative Subskala		nicht vorhanden	minimal	leicht	mittel	mittel bis stark	stark	extrem
1.	Affektverarmung (Blunted affect)	1	2	3	4	5	6	7
2.	Emotionaler Rückzug (Emotional withdrawal)	1	2	3	4	5	6	7
3.	Mangelnde Beziehungsfähigkeit (Poor rapport)	1	2	3	4	5	6	7
4.	Passiver/apathischer sozialer Rückzug (Passive/apathetic social withdrawal)	1	2	3	4	5	6	7
5.	Erschwertes abstraktes Denkvermögen (Difficulty in abstract thinking)	1	2	3	4	5	6	7
6.	Mangelnde Spontaneität und Redefluß (Lack of spontaneity and flow of conversation)	1	2	3	4	5	6	7
7.	Stereotypes Denken (Stereotyped thinking)	1	2	3	4	5	6	7

Allgemeine Psychopathologie Subskala		nicht vorhanden	minimal	leicht	mittel	mittel bis stark	stark	extrem
1.	Sorge um körperliche Integrität (Somatic concern)	1	2	3	4	5	6	7
2.	Angst (Anxiety)	1	2	3	4	5	6	7
3.	Schuldgefühle (Guilt feelings)	1	2	3	4	5	6	7
4.	Gespanntheit (Tension)	1	2	3	4	5	6	7
5.	Maniertheit/Haltungstereotypie (Mannerisms and posturing, 'Mannerisms und unnatürliche Körperhaltung')	1	2	3	4	5	6	7
6.	Depressivität (Depression)	1	2	3	4	5	6	7
7.	Motorische Verlangsamung (Motor retardation)	1	2	3	4	5	6	7
8.	Fehlende Kooperationsbereitschaft (Uncooperativeness)	1	2	3	4	5	6	7
9.	Ungewöhnliche Denkinhalte (Unusual thought content)	1	2	3	4	5	6	7
10.	Desorientiertheit (Disorientation)	1	2	3	4	5	6	7
11.	Aufmerksamkeitschwäche (Poor attention)	1	2	3	4	5	6	7
12.	Mangelnde Urteils- und Einsichtsfähigkeit (Lack of judgment and insight)	1	2	3	4	5	6	7
13.	Willensstörungen (Disturbance of volition)	1	2	3	4	5	6	7
14.	Verminderte Impulskontrolle (Poor impulse control)	1	2	3	4	5	6	7
15.	Selbstbezogenheit (Preoccupation)	1	2	3	4	5	6	7
16.	Aktiver sozialer Rückzug (Active social avoidance)	1	2	3	4	5	6	7

Clinical Global Impressions (CGI)

Teil 1, Schweregrad der Krankheit bei Aufnahme bzw. Entlassung

Codierung

- | | | |
|---|--|--------------------------|
| 1 | Nicht beurteilbar | <input type="checkbox"/> |
| 2 | Patient ist überhaupt nicht krank, sondern normal | <input type="checkbox"/> |
| 3 | Patient ist ein Grenzfall psychiatrischer Erkrankung | <input type="checkbox"/> |
| 4 | Patient ist nur leicht krank | <input type="checkbox"/> |
| 5 | Patient ist mäßig krank | <input type="checkbox"/> |
| 6 | Patient ist deutlich krank | <input type="checkbox"/> |
| 7 | Patient ist schwer krank | <input type="checkbox"/> |
| 8 | Patient gehört zu den extrem schwer Kranken | <input type="checkbox"/> |

Teil 2, Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung seit Aufnahme

Codierung

- | | | |
|---|----------------------------------|--------------------------|
| 1 | Nicht beurteilbar | <input type="checkbox"/> |
| 2 | Zustand ist sehr viel besser | <input type="checkbox"/> |
| 3 | Zustand ist viel besser | <input type="checkbox"/> |
| 4 | Zustand ist nur wenig besser | <input type="checkbox"/> |
| 5 | Zustand ist unverändert | <input type="checkbox"/> |
| 6 | Zustand ist etwas schlechter | <input type="checkbox"/> |
| 7 | Zustand ist viel schlechter | <input type="checkbox"/> |
| 8 | Zustand ist sehr viel schlechter | <input type="checkbox"/> |

Global Assessment of Functioning Scale (GAF)

Beurteilen Sie hier die psychische, soziale und berufliche Leistungsfähigkeit des Patienten auf einem hypothetischen Kontinuum zwischen seelischer Gesundheit und Krankheit. Beeinträchtigungen der Leistungsfähigkeit aufgrund körperlicher (oder durch Umweltbedingungen bedingter) Einschränkungen sind nicht mit einzubeziehen.

Benutzen Sie, wenn angemessen, auch Zwischenwerte, z.B. 45, 68 oder 72.

Code

- 90 Keine oder nur minimale Symptome (z.B. eine leichte Angst vor einer Prüfung), gute Leistungsfähigkeit in allen Gebieten, interessiert und eingebunden in ein breites Spektrum von Aktivitäten, sozial effektiv im Verhalten, im allgemeinen zufrieden mit dem Leben, übliche Alltagsprobleme oder –sorgen (z.B. nur gelegentlicher Streit mit einem Familienmitglied).
81
- 80 Wenn Symptome vorliegen, sind diese vorübergehend oder normale Reaktionen auf psychosoziale Stressoren (z.B. Konzentrationsschwierigkeiten nach einem Familienstreit): höchstens leichte Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen und schulischen Leistungsfähigkeit.
71
- 70 Einige leichte Symptome (z.B. depressive Stimmung oder leicht ausgeprägte Schlaflosigkeit) ODER einige leichte Beeinträchtigungen hinsichtlich sozialer, beruflicher und schulischer Leistungsfähigkeit (z. B. gelegentliches Schuleschwänzen oder Diebstahl im Haushalt), aber im allgemeinen relativ gute Leistungsfähigkeit, hat einige wichtige zwischenmenschliche Beziehungen.
61
- 60 Mäßig ausgeprägte Symptome (z.B. Affektverflachung, weitschweifige Sprache, gelegentliche Panikattacken) ODER mäßig ausgeprägte Schwierigkeiten bezüglich der sozialen, beruflichen oder schulischen Leistungsfähigkeit (z.B. wenige Freunde, Konflikte mit Arbeitskollegen).
51
- 50 Ernsthaftige Symptome (z.B. Suizidgedanken, schwere Zwangsrituale, häufige Ladendiebstähle) ODER jedwede ernste Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen oder schulischen Leistungsfähigkeit (z. B. keine Freunde, unfähig, eine Arbeitsstelle zu behalten).
41
- 40 Einige Beeinträchtigungen in der Realitätswahrnehmung oder der Kommunikation (z.B. Sprache zeitweise unlogisch, unverständlich oder belanglos) ODER starke Beeinträchtigungen in mehreren Bereichen, z. B. Arbeit, Schule, familiären Beziehungen, Urteilsvermögen, Denken oder der Stimmung (z.B. ein Mann mit einer Depression vermeidet Freunde, vernachlässigt seine Familie und ist unfähig, zu arbeiten; ein Kind schlägt häufig jüngere Kinder, ist zuhause trotzig und versagt in der Schule).
31
- 30 Das Verhalten ist ernsthaft durch Wahngedanken oder Halluzinationen beeinflusst ODER ernsthafte Beeinträchtigungen der Kommunikation und des Urteilsvermögens (z.B. manchmal inkohärent, handelt weithin inadäquat ausgeprägte Beschäftigung mit Selbstmordgedanken) ODER Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit in fast allen Bereichen (z.B. bleibt den ganzen Tag im Bett, hat keine Arbeit, kein Zuhause und keine Freunde).
21
- 20 Selbst- und Fremdgefährlichkeit (z.B. Selbstmordversuche ohne eindeutige Todesabsicht, häufig gewalttätig, manische Erregung) ODER ist manchmal nicht in der Lage, minimale persönliche Hygiene aufrechtzuerhalten (z.B. schmiert mit Kot) ODER weitgehende Beeinträchtigung der Kommunikation (größtenteils inkohärent oder stumm).
11
- 10 Ständige Gefahr, sich oder andere schwer zu schädigen (z.B. wiederholte Gewaltanwendung) ODER anhaltende Unfähigkeit die minimale persönliche Hygiene aufrechtzuerhalten ODER ernsthafter Selbstmordversuch mit eindeutiger Tötungsabsicht.
1

Score

Subjektive Befindlichkeit unter Neuroleptika

Bitte beachten:

Alle Aussagen beziehen sich auf die vergangenen 7 Tage;
entsprechende Beurteilung bitte ankreuzen.

		über- haupt nicht	sehr wenig	wenig	deutlich	stark	sehr stark
1	Ich bin voller Energie und Leben.						
2	Ich fühle mich sicher und geborgen.						
3	Meine Gedanken sind sprunghaft und ungerichtet, ein geordnetes Denken fällt mir schwer.						
4	Ich fühle mich in meinem Körper sehr wohl.						
5	Ich habe keine Hoffnung, sehe meine Zukunft schwarz.						
6	ich kann meine Einfälle und Ideen gut verwirklichen.						
7	Ich empfinde meinen Körper als mir zugehörig und vertraut.						
8	Ich habe große Hemmungen, Menschen anzusprechen und Kontakt mit ihnen aufzunehmen.						
9	Ich fühle mich kraftlos und erschöpft.						
10	Ich bin einfallsreich und voller Phantasie.						
11	Ich fühle mich alleine und verloren.						
12	Mein Denken ist mühsam und zäh.						
13	Ich kann meine Gedanken und Einfälle leicht ordnen und kann zielgerichtet denken.						
14	Ich empfinde meinen Körper als fremd.						
15	Der Kontakt zu Menschen in meiner Umwelt fällt mir leicht.						
16	Ich bin ideenarm und phantasielos.						
17	Meinen Körper empfinde ich als Last.						
18	Das Denken fällt mir leicht.						
19	Meine Ideen und Einfälle bleiben unverwirklicht. Ich kann sie nicht ausleben.						
20	Ich habe große Zuversicht, alles wird gut.						

Erythropoietin-Schizophrenie-Studie

Datum:	
Tag:	
Zeit:	

Untersucher:	
--------------	--

Laborparameter

Kleines Blutbild

Parameter	Wert	Referenzwerte	Bemerkung
Hämoglobin		13,5 (11,5)-17,5 (15,0) g/dl	
Hämatokrit		39 (35)-51 (46) %	
Erythrozyten		4,4 (3,9)-5,9 (5,1) Mio/ μ l	
MCV		81-95 fl	
MCH		26-32 pg	
Thrombozyten		150-350 Tsd/ μ l	
Leukozyten		4,0-11,0 Tsd/ μ l	
Retikulozyten		<25 ‰	

Differential-Blutbild

Parameter	Wert	Referenzwerte	Bemerkung
Neutrophile		40,0-76,0 %	
Lymphozyten		20,0-45,0 %	
Monozyten		3,0-13,0 %	
Eosinophile		\leq 8,0 %	
Basophile		\leq 2,0 %	

Laborparameter II

Gerinnung

Parameter	Wert	Referenzwerte	Bemerkung
Quick		70-130 %	
aPTT		30-42 sec	
TZ		15-22 sec	
AT III		80-130 %	

Spezialanalysen

Parameter	Wert	Referenzwerte	Bemerkung
Eisen		65-175 µg/dl	
Transferrin		168-336 mg/dl	
Ferritin		20-250 ng/ml	
BKS		≤ 10 mm/1.h	

Spezialbestimmungen

Parameter	Wert	Referenzwerte	Bemerkung
S-100		0,00-0,12 µg/l	
EPO		3-16 U/l	
EPO-AK			
Zytokine			

Laborparameter III

Klinische Chemie

Parameter	Wert	Referenzwerte	Bemerkung
Natrium		136-145 mmol/l	
Kalium		3,5-4,8 mmol/l	
Calcium		8,8-10,6 mg/dl	
Chlorid		97-108 mmol/l	
Cholesterol		140-240 mg/dl	
Gesamtprotein		6,6-8,3 g/dl	
Kreatinin		0,6-1,2 mg/dl	
Harnstoff-N		8-21 mg/dl	
Harnsäure		3,5-7,4mg/dl	
Glucose		60-100 mg/dl	
CRP		< 8 mg/l	
Bilirubin ges		≤ 1,2 mg/dl	
GOT		≤ 17 U/l	
GPT		m ≤ 22 w ≤ 17 U/l	
AP		60-180 U/l	
Gamma-GT		m ≤ 29 w ≤ 19 U/l	
LDH		90-200 u/l	

Laborparameter IV

Urinanalyse

Parameter	Wert	Referenzwerte	Bemerkung
Protein			
Glucose			
Blut			
Leukozyten			
Erythrozyten			
Zylinder			
Drogenscreening			
Cannabinoide			
Opioide			
Benzodiazepine			
Barbiturate			
Cocain			
Amphetamine			

Publikationsverzeichnis

Originalartikel

*: Die Autoren trugen zu gleichen Anteilen zu der Arbeit bei.

Krampe, H, Wagner, T, Stawicki, S, Reinhold, J, Galwas, C, **Aust, C**, Soyka, M, Kröner-Herwig, B, Kűfner, H, Ehrenreich, H (2003). Chronisch mehrfach beeinträchtigte Abhängigkeitskranke" - Überprüfung des Konstrukts CMA im Rahmen der Ambulanten Langzeit-Intensivtherapie für Alkoholranke (ALITA) [Chronic multimorbid addicts (CMA): evaluation of the construct CMA in the context of the outpatient long-term intensive therapy for alcoholics (OLITA)]. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 5: 221-236.

Wagner, T, Krampe, H, Stawicki, S, Reinhold, J, Jahn, H, Mahlke, K, Barth, U, Sieg, S, Maul, O, Galwas, C, **Aust, C**, Kröner-Herwig, B, Brunner, E, Poser, W, Henn, F, Rűther, E, Ehrenreich, H (2004). Substantial decrease of psychiatric comorbidity in chronic alcoholics upon integrated outpatient treatment - results of a prospective study. *Journal of Psychiatric Research* 38 (6): 619-635.

Krampe, H, Stawicki, S, Wagner, T, Bartels, C, **Aust, C**, Rűther, E, Poser, W, Ehrenreich, H (2006). Follow-up of 180 alcoholic patients for up to seven years after outpatient treatment: Impact of alcohol deterrents on outcome. *Alcoholism Clinical & Experimental Research* 30 (1): 86-95.

Krampe, H, Wagner, T, Stawicki, S, Bartels, C, **Aust, C**, Kröner-Herwig, B, Kűfner, H, Ehrenreich, H (2006). Personality disorder and chronicity of addiction as independent outcome predictors in alcoholism treatment. *Psychiatric Services* 57 (5): 708-712.

Ehrenreich, H, Hinze-Selch, D, Stawicki, S, **Aust, C**, Knolle-Veentjer, S, Wilms, S, Heinz, G, Erdag, S, Jahn, H, Degner, D, Ritzen, M, Mohr, A, Wagner, M, Schneider, U, Bohn, M, Huber, M, Czernik, A, Pollmächer, T, Maier, W, Siren, A-L, Klosterkötter, J, Falkai, P, Rűther, E, Aldenhoff, JB, Krampe, H (2006). Improvement of cognitive functions in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin. *Molecular Psychiatry* 12(2): 206-20

Übersichtsarbeiten, Bücher, Buchkapitel

Krampe, H, Wagner, T, Reinhold, J, Stawicki, S, Mahlke, K, Galwas, C, Barth, U, **Aust, C**, Haase, A, Jahn, H, Kröner-Herwig, B, Ehrenreich, H (2003). Therapieprozesse bei ALITA (Ambulante Langzeit- Intensiv-therapie für Alkoholranke): Multiple Beziehungsgestaltung in der integrativen Therapie

chronisch psychisch kranker Menschen [Therapeutic processes in OLITA: multiple development of therapeutic alliance during integrated treatment of chronically mental ill individuals]. *Gesprächspsychotherapie und Personzentrierte Beratung* 34: 75-84.

Reinhold, J, Stawicki, S, Krampe, H, Wagner, T, Galwas, C, **Aust, C**, Ehrenreich, H (2004). ALITA – Eine Alternative nicht nur für schwerstabhängige, prognostisch benachteiligte Alkoholranke [OLITA - not only an alternative for severely affected and prognostically handicapped alcoholics]. *Abhängigkeiten* 10 (3): 78-89.

Publizierte Abstracts, Poster

Krampe, H, Wagner, T, Stawicki, S, Reinhold, J, Jahn, H, Mahlke, K, Galwas, C, Barth, U, **Aust, C**, Kröner-Herwig, B, Brunner, E, Ehrenreich, H (2003). The impact of comorbid personality disorder on abstinence of chronic alcoholics during integrated outpatient treatment. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 24 (3): 245-246.

Wagner, T, Krampe, H, Stawicki, S, Reinhold, J, Jahn, H, Mahlke, K, Galwas, C, Barth, U, **Aust, C**, Kröner-Herwig, B, Brunner, E, Ehrenreich, H (2003). The course of psychiatric comorbidity in chronic alcoholics and its impact on abstinence during 4-year follow-up of integrated outpatient treatment. *Pharmacopsychiatry* 36: 271.

Galwas, C, **Aust, C**, Kunert, HJ, Krampe, H, Reinhold, J, Stawicki, S, Ehrenreich, H (2004). Regeneration hippocampaler Funktionen Alkoholranke unter Langzeitabstinenz [Recovery of hippocampal function in chronic alcoholics upon long-term abstinence]. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 6 (2): 140-141.

Stawicki, S, Reinhold, J, Krampe, H, Wagner, T, Galwas, C, **Aust, C**, Soyka, M, Kröner-Herwig, B, Küfner, H, Ehrenreich, H (2004). Chronisch mehrfach beeinträchtigte Abhängigkeitsranke" - Überprüfung des Konstrukts CMA im Rahmen der Ambulanten Langzeit-Intensivtherapie für Alkoholranke (ALITA) [Chronic multimorbid addicts (CMA): evaluation of the construct CMA in the context of the outpatient long-term intensive therapy for alcoholics (OLITA)]. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 6 (2): 153.

Krampe, H, Stawicki, S, Wagner, T, Bartels, C, **Aust, C**, Rütther, E, Poser, W, Ehrenreich, H (2005) Longterm follow-up of 180 chronic alcoholics during and

after comprehensive integrated outpatient treatment: Relation of deterrent medication and outcome. *European Psychiatry* 20 (Suppl 1): S 22.

Krampe, H, Stawicki, S, Wagner, T, Bartels, C, Aust, C, R  ther, E, Poser, W, Ehrenreich, H (2005). Longterm follow-up of 180 chronic alcoholics during and after comprehensive integrated outpatient treatment: Relation of deterrent medication and outcome. *Pharmacopsychiatry* 38: 257.

Krampe, H, Stawicki, S, Wagner, T, Bartels, C, Aust, C, R  ther, E, Poser, W, Ehrenreich, H (2005). Longterm follow-up of 180 chronic alcoholics during and after comprehensive integrated outpatient treatment: Relation of deterrent medication and outcome. *Nervenarzt* 76 (Suppl 1): S 135.

Bartels, C, Kunert, HJ, Krampe, H, Aust, C, Stawicki, S, Ehrenreich, H (2005). Follow-up of hippocampus-related functions in chronic alcoholics. *Zeitschrift für Neuropsychologie*. 16 Jhg. (S1).

Lebenslauf

Persönliche Daten

Susanne Carlotta Aust, Diplom-Psychologin
Richard-Wagner-Str. 3
23968 Wismar
Tel.: 03841/387190
Email: carlotta.aust@web.de
Geboren am 12.05.1975 in Hildesheim
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig, keine Kinder

Schulische Ausbildung

8/1981 – 6/1987
Grundschule und Orientierungsstufe in Elze
8/1987 – 6/1991
Unterstufe Gymnasium Sarstedt
9/1991 – 5/1992
Amesbury High School, Massachusetts, USA
Abschluss: High School Diploma
8/1993 – 6/1995
Oberstufe Gymnasium Sarstedt
Abschluss: Abitur mit Gesamtnote 1,8

Universitätsausbildung

10/1995 – 9/2002 Psychologiestudium Universität Bremen
Schwerpunkte: Gesundheitswesen, Neuropsychologie
6/2001 – 9/2002
Empirische Diplomarbeit
“Untersuchung von Exekutivfunktionen bei Schizophrenie mit Hilfe des BADS“
Abschluss: Diplom-Psychologin 9/2002 mit der Note “Sehr Gut“

Beruflicher Werdegang

10/2002-10/2003 Therapeutische Mitarbeiterin bei *ALITA*
(Ambulante Langzeit-Intensiv-Therapie für Alkoholranke),
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Georg-August-Universität, Göttingen
04/2003 bis 09/2005
Durchführung und Auswertung der Erythropoietin- Schizophrenie-Studie
Forschergruppe Neurodegeneration,
Division Klinische Neurowissenschaften,
Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen
Seit 10/2005
Diplom-Psychologin im AHGTherapiezentrum Ravensruh

Datum

Unterschrift