

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. J. Deckert

**Akustische EKP-Untersuchung von Aufmerksamkeits-
prozessen (Mismatch Negativity / Negative difference)
bei Patienten mit zyklischer Psychose**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Kathrin Eschrich
aus Leipzig

Würzburg, Juni 2006

Referent: Prof. Dr. med. A. J. Fallgatter

Korreferent: Prof. Dr. med. K. Reiners

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 26.02.2007

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung und Überblick | 1 |
| 2 | Theoretischer Hintergrund | 3 |
| 2.1 | Schizophrene und Zyklotische Psychosen (ZP)..... | 3 |
| 2.2 | Aufmerksamkeitsprozesse..... | 6 |
| 2.3 | Elektroenzephalogramm (EEG)..... | 8 |
| 2.4 | Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)..... | 9 |
| 2.4.1 | N100 (N1)..... | 11 |
| 2.4.2 | P200 (P2)..... | 12 |
| 2.4.3 | N200 (N2)..... | 12 |
| 2.4.4 | P300-Gruppe (P3)..... | 13 |
| 2.4.5 | Mismatch Negativity (MMN)..... | 15 |
| 2.4.6 | Negative difference (Nd)..... | 16 |
| 2.5 | EKP-Befunde bei Schizophrenen und Patienten mit ZP..... | 17 |
| 3 | Fragestellung | 21 |
| 3.1 | Zielsetzung..... | 21 |
| 3.2 | Hypothesen..... | 21 |
| 4 | Material und Methoden | 23 |
| 4.1 | Probanden..... | 23 |
| 4.1.1 | Normpersonen..... | 23 |
| 4.1.2 | Patienten..... | 23 |
| 4.1.3 | Diagnostische Einordnung und Untersuchung durch den Arzt..... | 24 |
| 4.2 | Neuropsychologische Tests..... | 25 |
| 4.2.1 | Auswertung..... | 26 |
| 4.3 | Elektrophysiologische Untersuchung..... | 28 |
| 4.3.1 | Untersuchungsbedingungen..... | 28 |
| 4.3.2 | Paradigma..... | 28 |
| 4.3.3 | EEG-Messung..... | 29 |
| 4.3.4 | EEG-Auswertung..... | 30 |
| 4.3.5 | Analyse der Ereigniskorrelierten Potentiale..... | 30 |
| 4.4 | Statistische Auswertung der Daten..... | 32 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 5 | Ergebnisse | 33 |
| 5.1 | Soziodemographische und Klinische Daten..... | 33 |
| 5.2 | Ergebnisse der neuropsychologischen Tests..... | 35 |
| 5.3 | Verhaltensdaten..... | 36 |
| 5.4 | EKP-Daten..... | 38 |
| 5.4.1 | Mismatch Negativity (MMN)..... | 38 |
| 5.4.2 | Negative Difference (Nd)..... | 41 |
| 5.4.3 | EKP-Komponenten der passiven Bedingung..... | 43 |
| 5.4.4 | EKP-Komponenten der aktiven Bedingung..... | 45 |
| 5.5 | Korrelationsanalyse der erhobenen und gemessenen Daten..... | 49 |
| 5.5.1 | Korrelation elektrophysiologischer und klinischer Werte..... | 49 |
| 5.5.2 | Korrelation elektrophysiologischer und testpsychologischer Daten..... | 50 |
| 6 | Diskussion | 52 |
| 6.1 | Diskussion der EKP-Befunde..... | 53 |
| 6.1.1 | Ungerichtete Aufmerksamkeit und Mismatch Negativity (MMN)..... | 53 |
| 6.1.2 | Selektive Aufmerksamkeit, Negative Difference (Nd) und N2b..... | 55 |
| 6.1.3 | P3..... | 57 |
| 6.1.4 | Sonstige EKP-Komponenten..... | 58 |
| 6.2 | Einfluss der Medikation..... | 60 |
| 6.3 | Diskussion der Verhaltensdaten..... | 61 |
| 6.4 | Diskussion der neuropsychologischen Testergebnisse..... | 61 |
| 7 | Zusammenfassung | 64 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 66 |
| 9 | Anhang | 73 |
| | Curriculum vitae | 81 |
| | Danksagung | 83 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| A | Amplitude |
| AW | Allgemeinwissenstest, aus dem HAWIE-R |
| CGI | Clinical Global Impressions (Fremdbeurteilungs-Skala zum Klinischen Gesamteindruck) |
| CPZÄ | Chlorpromazin-Äquivalente |
| D | Dauerdeviant (Sinuston mit 800 Hz und 40 ms Dauer) |
| DS | Zahlen Nachsprechen (Digit Span), Test aus dem HAWIE-R |
| dB | Dezibel |
| d.f. | Freiheitsgrade |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| EKP | Ereigniskorreliertes Potential |
| EKP _D | Ereigniskorreliertes Potential des dauerdevianten Tones (D) |
| EKP _F | Ereigniskorreliertes Potential des frequenzdevianten Tones (F) |
| EKP _S | Ereigniskorreliertes Potential des Standardtones (S) |
| F | Frequenzdeviant (Sinuston mit 600 Hz und 80 ms Dauer) |
| FAS | Wortflüssigkeitstest mit den Buchstaben F, A, S (Yeudall, 1986) |
| GA | Grand Average, gemitteltes EKP über alle Personen einer Gruppe |
| GAF | Global Assessment of Functioning (Skala zur Beurteilung des generellen Funktionniveaus) |
| IQ | Intelligenz-Quotient |
| ISI | Interstimulusintervall |
| HAWIE-R | Hamburg-Wechsler-Intelligenztest, revidierte Fassung (Tewes, 1991) |
| Hz | Hertz |
| ICD | International Classification of Diseases, WHO-Diagnoseschlüssel, 10. Revision (2000) |
| kO | Kilo-Ohm |
| μV | Mikrovolt |
| m | männliche Probanden |

| | |
|-------------------|--|
| Max. | Maximum |
| Min. | Minimum |
| MMN | Mismatch Negativity |
| MT | Mosaiktest, aus dem HAWIE-R |
| MW | Mittelwert |
| Nd | Negative Difference |
| Nd _{e/l} | early / late Negative Difference |
| NL | Neuroleptika |
| n.s. | nicht signifikant |
| p | Wahrscheinlichkeit |
| RD | Rechnerisches Denken, Test aus dem HAWIE-R |
| s | Sekunde |
| S | Standardton (Sinuston mit 800 Hz und 80 ms Dauer) |
| SANS | Scale for Assessment of Negative Symptoms |
| SAPS | Scale for Assessment of Positive Symptoms |
| T | T-Wert eines t-Tests |
| TMT | Trail-Making-Test (Reitan, 1958) |
| w | weibliche Probanden |
| WMSR | Wechsler-Memory-Scale, revidierte Fassung (Wechsler, 1987) |
| ZNS | Zentralnervensystem |
| ZP | Patient mit Zykloider Psychose |
| ZS | Zahlen-Symbol-Test aus dem HAWIE-R |

1 Einleitung und Überblick

Die vorgestellte Doktorarbeit basiert auf Ergebnissen aus Patientenstudien und akustischen Elektroenzephalogrammstudien (EEG) zu automatischen und gerichteten Aufmerksamkeitsprozessen, die an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg durchgeführt wurden.

Wie in verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten nachgewiesen wurde (Shelly, 1991; Javitt, 1993; Pekkonen, 2002), weisen Patienten mit schizophrener Psychose konstante Abweichungen der automatischen Aufmerksamkeitsprozesse auf, die im EEG sichtbar sind. Die Befunde sind mehrfach repliziert worden und können als gesichert angenommen werden. Nach der internationalen Klassifikation ICD-10 (Internationale Klassifikation psychischer Störungen, WHO, 2000) werden die zykliden Psychosen nicht als eigenständige Psychoseform von den schizophrenen Psychosen abgegrenzt. Nach der Klassifikation von Leonhard (Leonhard, 1995, siehe Kapitel 1.1) jedoch handelt es sich um völlig unabhängige Krankheitsbilder mit unterschiedlicher Vererbung, Verlauf und erforderlicher Therapie. Eine differenzierte Untersuchung zu den elektrophysiologischen Befunden bei Patienten mit zyklöider Psychose steht noch aus. Ziel dieser Arbeit war daher die elektrophysiologische Untersuchung der Aufmerksamkeitsprozesse dieser Patientengruppe und die Erfassung der Abhängigkeit der Befunde von klinischen Merkmalen. Dabei kommt ein bereits an der Universität Essen etabliertes Paradigma zum Einsatz, so dass eine Metaanalyse des Studiendesigns nicht notwendig war.

Zur thematischen Einführung werden im folgenden Kapitel zunächst einige theoretische Hintergründe zu den Krankheitsbildern Schizophrenie und zyklöide Psychosen sowie zur Klassifikation der endogenen Psychosen von Karl Leonhard dargestellt. Anschließend wird das Konstrukt „Aufmerksamkeit“ definiert und es werden kurz einige grundlegende Annahmen zu Aufmerksamkeitsprozessen angeführt.

Kapitel 2.3 und 2.4 sind der Erläuterung wichtiger Grundlagen der Elektrophysiologie gewidmet, da diese Untersuchungsmethode den Schwerpunkt der vorliegenden Dissertation bildet. Dabei folgt einer knappen Erklärung des EEG die ausführliche

Besprechung der ereigniskorrelierten Potentiale (EKP), wobei speziell auf die in dieser Untersuchung relevanten frühen EKP eingegangen wird.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Schizophrene und Zyклоide Psychosen (ZP)

Schizophrenien bilden eine Gruppe psychiatrischer Erkrankungen, deren Prävalenzrate in der Weltbevölkerung bei 0,5-1% liegt. Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen, das Haupterkrankungsalter liegt zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr. Unter Schizophrenien werden nach dem international gültigen Diagnoseschlüssel ICD-10 (Internationale Klassifikation psychischer Störungen, WHO, 2000) alle endogenen Psychosen zusammengefasst, die zu einem Defekt führen. Psychose ist ein Oberbegriff für psychische Erkrankungen, die mit Realitätsverlust, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Bewusstseinsstörungen, Störungen des Denkens und der Gefühlswelt verbunden sind. Es gab verschiedene Versuche, die vielgestaltige Symptomatik der Schizophrenien zu gliedern. Nach dem klinischen Aspekt der Psychose ist eine Unterscheidung von Positiv- und Negativsymptomen gebräuchlich. Zur Positivsymptomatik gehören im Wesentlichen psychische Neubildungen wie Wahn und Halluzinationen, formale Denkstörungen und inadäquater Affekt. Zur Negativsymptomatik rechnet man emotionale Verflachung, Interessenverlust und Antriebslosigkeit. Diese Negativsymptome lassen sich durch die, überwiegend auf Neuroleptika basierende, Pharmakotherapie oft deutlich schlechter beeinflussen als die produktiven Symptome und können als schizophrenea Residuum bestehen bleiben.

Im ICD-10 wird unter der Diagnose „Schizophrenie“ ein sehr breites Spektrum von Erkrankungen zusammengefasst, die sich hinsichtlich ihrer Symptomatik, dem Verlauf und der Prognose unterscheiden und deren Ursachen noch weitgehend ungeklärt sind. Möglicherweise handelt es sich um verschiedene Krankheitsbilder unterschiedlicher Genese und Pathophysiologie. Schon in der Mitte des vorigen Jahrhunderts bemühte sich Karl Leonhard um eine differenzierte Einteilung der endogenen Psychosen. Er unterteilte sie in vier große Gruppen: phasische Psychosen, Zyклоide Psychosen (ZP), systematische und unsystematische Schizophrenien. In dieser Gliederung finden sowohl

die Psychopathologie als auch ätiologische Gesichtspunkte Berücksichtigung, allerdings hat sich dieses Modell nicht international durchsetzen können. Dabei ist eine differenzierte Diagnose in Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen und die Prognose besonders für die Betroffenen bedeutsam. Es gibt eine Reihe von Beobachtungen und objektivierbaren Befunden, die eine Einteilung der Psychosen nach Leonhard rechtfertigen. Die weitere Aufklärung von Charakteristika und Genese der verschiedenen Unterformen ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Die vorliegende Arbeit basiert auf der Klassifikation der ZP nach Leonhard und beschäftigt sich mit Aufmerksamkeitsprozessen bei dieser Patientengruppe. Daher werden wesentliche Punkte der Leonhardschen Klassifikation im folgenden Abschnitt kurz skizziert.

Definition der Zyklische Psychosen (ZP) nach Leonhard und Abgrenzung zu Schizophrenien

Die zyklischen Psychosen gehören zu den phasischen endogenen Psychosen. Leonhard grenzte die ZP von den systematischen und unsystematischen Schizophrenien ab und unterschied drei Unterformen: die Angst-Glücks-Psychose, die erregt-gehemmte Verwirrtheitspsychose und die hyperkinetisch-akinetische Motilitätspsychose (Leonhard, 1995). Gemeinsames Kennzeichen dieser Erkrankungen sind der phasische Verlauf, die bipolare polymorphe Symptomatik und das völlige Ausheilen jeder Phase. Chronische Verläufe sind sehr selten. Bei allen zyklischen Psychosen kann es in schweren Verlaufsformen zu Bewusstseinsstörungen mit Sinnestäuschungen und traumhaften Zuständen kommen.

Bildgebende Verfahren zeigten bei Patienten mit ZP kaum spezifische Veränderungen, während bei Schizophrenen strukturelle Anomalien des Gehirns, wie zum Beispiel eine Erweiterung des dritten Ventrikels, bekannt sind. In kranialen Computertomogrammen konnten bei ZP dagegen gehäuft unspezifische Normabweichungen gefunden werden, die am ehesten durch prä- oder perinatale Hirnschädigungen erklärt werden können (Franzek, 1996).

Die ZP weisen, wie die systematischen Schizophrenien, nur eine geringe Erbllichkeit auf, dafür sind sie mit Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen assoziiert (Franzek und Beckmann, 1992, 1998, 1999). Hierbei wurden vor allem niedriges Geburtsgewicht und maternale virale Infektionen im ersten Trimenon als

prädisponierende Faktoren hervorgehoben. Das klinische Bild Zyklorder Psychosen weist Ähnlichkeit zur Symptomatik unsystematischer Schizophrenien auf. Diese zeichnen sich aber durch eine hohe Erblichkeit aus, so dass genetisch eine Trennung als gesichert gilt (Leonhard, 1995). Die Diagnose der Zykliden Psychosen ist trotz der vielfältigen klinischen Ausprägungen meist gut möglich, wenn man die Gesamtheit der Symptome mit ihrer Gegensinnigkeit und den postakuten Verlauf mit einbezieht. Zu anderen Formen der Schizophrenie besteht keine Verwandtschaft im Krankheitsbild oder -verlauf.

Da die Abgrenzung der ZP von den Schizophrenien nur in wenigen Forschungsarbeiten Berücksichtigung findet, ist die Datenlage zu dieser Patientengruppe begrenzt. Schizophrene Erkrankungen allgemein stehen hingegen aufgrund ihrer gesellschaftlichen Bedeutung, die sich durch die Häufigkeit und Schwere der Krankheit ergibt, im Fokus wissenschaftlicher Arbeiten der Psychiatrie. Es wurden zahlreiche Studien zu verschiedenen Defiziten schizophrener Patienten durchgeführt, wobei elektrophysiologische Untersuchungen einen großen Stellenwert einnehmen. Neben strukturellen Auffälligkeiten des Zentralnervensystems (ZNS) sind bei psychiatrischen Erkrankungen vor allem die weniger greifbaren Alterationen der elektrischen Prozesse des Gehirns von großem Interesse, da diese einen Hinweis auf die den klinischen Symptomen zugrunde liegenden Störungen geben können. Vor allem die ereigniskorrelierten Potentiale (EKP) bieten ein objektives und sehr sensibles Instrumentarium, um neurokognitive Defizite zu untersuchen, und finden daher breite Anwendung.

Ein klinisch auffälliges Symptom schizophrener Patienten ist ein Defizit bei Konzentrationsleistungen und aufmerksamkeitsabhängigen Aufgaben. Dieses Phänomen ist bereits vielfach bei Schizophrenen, nicht jedoch bei Patienten mit ZP untersucht worden, bei denen Aufmerksamkeitsstörungen ebenfalls zu den klinisch auffälligen Symptomen gehören. Die vorliegende Doktorarbeit hat sich daher die Untersuchung der Aufmerksamkeitsprozesse bei der letzteren Patientengruppe zum Ziel gesetzt. Vorab sollen kurz einige grundlegende Annahmen zur Aufmerksamkeit dargelegt werden.

2.2 Aufmerksamkeitsprozesse

Der Begriff „Aufmerksamkeit“ bezeichnet ein elementares kognitives Instrument, das uns befähigt, trotz der unzähligen Sinneseindrücke, die zu jedem Zeitpunkt aufgenommen werden, den Überblick zu behalten und ausgewählte Reize bewusst wahrzunehmen. Eine Definition der Aufmerksamkeit ist sehr schwierig. Zusammenfassend versteht man darunter den Zustand gerichteter Wachheit (Vigilanz) und dadurch bedingter Auffassungs- und Aktionsbereitschaft des Menschen (Fachlexikon ABC Psychologie, 1995). Hauptfunktion der Aufmerksamkeit ist die Selektion von perzeptiver Information zur Verhaltenssteuerung. Ein intaktes Aufmerksamkeitssystem bildet die Grundlage für die kognitive Leistungsfähigkeit eines Systems. Dabei geht mit Aufmerksamkeit an sich noch keine Verarbeitung einher, aber sie fördert die bevorzugte Weiterverarbeitung einer Wahrnehmung auf Kosten anderer aufgenommener Informationen.

Man unterscheidet zwei Aufmerksamkeitsformen: gerichtete und ungerichtete Aufmerksamkeit. Diese lassen sich vor allem durch ihren zeitlichen Verlauf voneinander abgrenzen (Fischer, Internet). Die automatische Aufmerksamkeitszuwendung erfolgt schnell, aber bleibt nur für Bruchteile von Sekunden bestehen, während die bewusste Aufmerksamkeitsausrichtung langsam verläuft und längere Zeit aufrecht gehalten werden kann. Ungerichtete oder unwillkürliche Aufmerksamkeit tritt unabhängig von der Konzentration auf und wird vor allem durch auffällige Reize hervorgerufen. Diese führen in Abhängigkeit von ihren Eigenschaften (Reizintensität, -größe, -bewegung, -farbigkeit, u.s.w.) zu einer Orientierungsreaktion, die mit einer Steigerung der Aufmerksamkeit einhergeht. Gerichtete oder aktive Aufmerksamkeit bedeutet dagegen die absichtliche Konzentration auf einen Gegenstand oder ein Geschehen. Diese selektive Aufmerksamkeit bezeichnet also die Fähigkeit eines Subjekts, gezielt bestimmte Informationen aufzunehmen und dabei andere auszuschließen.

Früher galt die Annahme, dass sich die Aufmerksamkeit nur jeweils einem Inhalt zuwenden kann. Diese Einschränkung wurde als „Enge des Bewusstseins“ bezeichnet. Mehrfachleistungen wurden mit einem schnellen Wechsel der Aufmerksamkeitszuwendung zu verschiedenen Aufgaben erklärt, der anstrengend ist und schnell zu

Ermüdung führt (Fachlexikon ABC Psychologie, 1995). Neuere Studien belegen hingegen, dass Aufmerksamkeit weder streng modalitätsspezifisch noch vollständig supra-modal ist (Driver&Spence, 1998). So existieren beispielsweise starke cross-modale Verbindungen zwischen Sehen und Hören.

Ein Aspekt, der hier nur angedeutet werden soll, ist die Beziehung zwischen Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Einerseits kontrolliert die Aufmerksamkeit den Zugang von Informationen zum Arbeitsgedächtnis. Andererseits ist gerichtete Aufmerksamkeit davon abhängig, dass eine Repräsentation des Zielreizes im Arbeitsgedächtnis vorliegt. Sowohl Aufmerksamkeit als auch Arbeitsgedächtnisleistung haben vor allem Einfluss auf die Generierung der P300-Komponente in EKPs (siehe Kapitel 2.4) und sind bei schizophrenen Patienten beeinträchtigt (Kok, 2001).

Schizophrene Menschen haben häufig Probleme, wichtige von unwichtigen Dingen in ihrer Umgebung zu differenzieren. Voraussetzung für diese Unterscheidung ist die aufmerksamkeitsabhängige Erfassung der Umgebungsreize und ihre Beurteilung als „relevant“ oder „irrelevant“. Dieser Prozess scheint bei der Schizophrenie gestört zu sein. Bisher ist aber weder Art und Lokalisation noch pathophysiologische Ursache der Störung genau bekannt (Oades, 2003). Die Untersuchung dieser Vorgänge ist schwierig, weil die Aufmerksamkeitsprozesse außerordentlich rasch ablaufen. Automatische Reaktionen des Gehirns sind schon nach 50 ms feststellbar, die bewusste, willkürliche Registrierung eines Reizes erfolgt aber frühestens nach 150 ms. Eine Möglichkeit, diese schnellen Aufmerksamkeitsreaktionen zu messen, bietet die Ableitung von EKPs. Der Ursprung der frühen, bei schizophrenen Patienten veränderten EKP-Komponenten auditorischer Aufmerksamkeitsreaktionen konnte im Frontal- und Temporallappen lokalisiert werden (Oades, 2003).

Auch Patienten mit Zykloider Psychose weisen Störungen der Aufmerksamkeit und Konzentration, vor allem während der akuten Krankheitsphasen, auf. Allerdings liegen zu dieser Personengruppe noch keine Untersuchungen der elektrophysiologischen Phänomene der Aufmerksamkeitsprozesse vor. Daher soll im Rahmen dieser Dissertation die gerichtete und ungerichtete Aufmerksamkeitsreaktion auf auditorische Stimuli bei ZP untersucht werden.

Zum besseren Verständnis der elektrophysiologischen Aspekte dieser Dissertation sollen nachfolgend einige grundlegende Fakten zur Elektroenzephalographie und den für diese Studie wichtigen EKP-Komponenten erläutert werden.

2.3 Elektroenzephalogramm (EEG)

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist die Aufzeichnung hirnelektrischer Vorgänge an der Schädeloberfläche und beruht auf den elektrischen Zellmembranpotentialen und ihren Veränderungen durch dort stattfindende elektrochemische Vorgänge. Dabei können nicht die Potentiale einzelner Zellen gemessen werden, sondern nur die Summe der Potentialänderungen eines sich synchron verhaltenden Neuronenverbandes. Diese synchron aktive Neuronenpopulation wirkt als Dipol, dessen elektrisches Feld sich bis an die Schädeloberfläche ausbreitet und dort messbar wird (Schandry, Biologische Psychologie, 2003). Die Methode wurde in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts durch Berger in Jena entwickelt und wird seit dem in stetig verfeinerter Form als Diagnostikum in der Neurologie und Psychiatrie sowie zur Analyse der zerebralen Aktivierung in der Psychophysiologie vielfältig eingesetzt. So wird das EEG auch bei der Untersuchung von Aufmerksamkeitsprozessen oder Ereigniskorrelierten Potentialen (EKPs) angewendet, um durch die Darstellung des Spannungsverlaufes über die Zeit die Ausprägung und zeitliche Verteilung lokalisierter Hirnaktivität aufzuklären. Eine genauere Betrachtung der zugrunde liegenden elektrophysiologischen Phänomene, die hier nicht dargestellt werden sollen, macht verständlich, dass eine Negativierung im EEG als Indikator für die Mobilisierung des betreffenden Hirnareals gewertet wird, während eine Positivierung eher auf eine Hemmung hinweist.

Zunächst aber ist es wichtig, zwischen Spontanaktivität und evozierter Aktivität zu unterscheiden.

Die Spontanaktivität des Gehirns zeigt sich im EEG durch kontinuierliche Spannungsänderungen unterschiedlicher Frequenz und Amplitude und ist abhängig vom Aktivitätszustand des Individuums. Die Frequenzverteilung des Spontan-EEG ist intraindividuell äußerst stabil und weist Potentialschwankungen zwischen 1-200 μ V auf. Ereigniskorrelierte Potentiale sind dagegen eigenständige, ereignisbezogene

hirnelektrische Erscheinungen, die zur vorhandenen Spontanaktivität hinzutreten (Schandry, Biologische Psychologie, 2003).

2.4 Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)

Ereigniskorrelierte Potentiale eignen sich zur Erfassung kognitiver Operationen, da sie die elektrophysiologischen Korrelate komplexer Informationsverarbeitungsprozesse darstellen. Sie erlauben eine kontinuierliche Messung kognitiver Prozesse in der Abwesenheit irrelevanter Aufgabenanforderungen. Das EKP als die Aktivität einer verhältnismäßig kleinen, synchron entladenden Neuronengruppe hat aber mit 1-30 μV nur eine kleine Amplitude, die von der spontanen Hintergrundaktivität überlagert wird. Durch das reizgebundene, stabile Auftreten der EKPs ist jedoch mit Hilfe der Mittelungstechnik eine Separation von der reizungebundenen, zufälligen Spontanaktivität möglich (Coulson, King und Kutas, 1998). Zu diesem Zweck werden kurze EEG-Abschnitte, die von gleichen Stimuli eingeleitet werden, übereinander gelegt und gemittelt. Das Ergebnis besteht in einer Wellenform, die eine Reihe auf- und abwärtsgerichteter Spitzen (Peaks) enthält, die entsprechend ihrer Spannungspolarität als „positive Peaks“ oder „negative Peaks“ bezeichnet werden. Die Einzelsegmente eines EKP bezeichnet man als Komponenten. Diese können jeweils durch eine Amplitude in μV , eine Latenz in ms und eine zeitliche und räumliche Verteilung über dem Kopf charakterisiert werden. Die Amplitude wurde in dieser Arbeit als Spannungsdifferenz zwischen Grundlinie („Baseline“) und Peak gemessen, wird aber in anderen Arbeiten zum Teil auch als Differenz zwischen den Spitzenwerten zweier Peaks angegeben. Sie wird durch fast alle physikalischen Reizeigenschaften (Intensität, Dauer, etc.) beeinflusst. Die Latenzzeit einer EKP-Komponente ist definiert als die Zeitspanne vom Beginn des Stimulus bis zum Extrempunkt eines Wellenberges oder -tales. Sie wird zur Klassifikation der Einzelkomponenten herangezogen.

Mit Hilfe von EKP ist vor allem eine zeitliche Differenzierung kognitiver Prozesse und bedingt eine räumliche Lokalisation von Komponenten möglich. Auf diese Weise können Interaktion und Reihenfolge der beteiligten Subprozesse untersucht werden.

Donchin et al. (1978) und Rösler (1982) unterteilten Ereigniskorrelierte Potentiale in endogene und exogene Komponenten.

Potentiale mit einer Latenz bis 100 ms werden per definitionem den exogenen Komponenten zugeordnet. Ihre Ausprägung wird von den physikalischen Eigenschaften des Stimulus bedingt und ist unabhängig vom Bewusstseinszustand (Birbaumer, Schmidt, Biopsychologie, 2002). Die topographische Verteilung exogener EKPs ist vor allem abhängig von der Modalität des Reizes, da diese überwiegend in spezifischen Projektionsarealen des Neokortex entstehen. Der psychologische Kontext der Versuchsperson (Aufmerksamkeit, Bedeutung des Stimulus, Interpretation) hat hingegen keinen Einfluss. Die Bedeutung der exogenen Komponenten für die Informationsverarbeitung ist noch nicht abschließend geklärt.

Wellen, die mehr als 100 ms nach Reizbeginn auftreten, bezeichnet man als endogene Komponenten eines EKP. Diese werden durch kognitive Ereignisse verursacht und sind somit abhängig von der Interaktion des Probanden mit dem auslösenden Stimulus. Endogene Komponenten variieren in Abhängigkeit von Aufmerksamkeit und Aufgabenrelevanz und einige können sogar bei fehlender Stimulierung gefunden werden, zum Beispiel, wenn ein erwarteter Reiz nicht auftritt. Diese Wellen zeigen eine eher unspezifische topographische Verteilung und unterscheiden sich bei verschiedenen sensorischen Stimuli kaum. Endogene Wellen im engeren Sinne sind, im Gegensatz zu exogenen, stark abhängig vom verwendeten Paradigma und treten nur unter bestimmten Versuchsbedingungen auf. Sie werden daher auch als nicht-obligatorische Komponenten der EKPs bezeichnet (Näätänen, 1990).

Allerdings ist diese Dichotomie der EKP-Komponenten nur ein vereinfachendes Hilfsmittel für den Umgang mit den vielfältigen registrierbaren elektrischen Phänomenen. In Wirklichkeit ist der Übergang fließend und fast jede frühe sensorische Komponente wird auch durch kognitive Faktoren beeinflusst, während viele spätere in Abhängigkeit von physikalischen Reizeigenschaften variieren (Jossiasen et al., 1990).

Die Komponenten N100 und P200 tragen Kennzeichen von exogenen und endogenen Potentialen und nehmen somit eine Zwischenstellung ein. Sie weisen auf der einen

Seite eine sinnesspezifische Verteilung auf der Schädeloberfläche auf, zeigen auf der anderen Seite aber eine Amplitudenveränderungen bei erhöhter Aufmerksamkeit.

Insgesamt unterliegen EKPs zahlreichen Einflussfaktoren und haben damit schon physiologischerweise eine große intra- und interindividuelle Variationsbreite. Da Gruppenvergleiche und Definition von Normwerten sehr schwierig sind, ist die klinische Anwendbarkeit der EKP-Untersuchungen beschränkt. Manche Komponenten sind zudem altersabhängig. Hinzu kommt, dass jedes EKP aus mehreren zeitlich und räumlich überlappenden Komponenten besteht. Deren Interpretation und Zuordnung zu einzelnen Informationsverarbeitungsschritten ist schwer, wodurch auch die Spezifität gering wird (Stöhr, 1996).

2.4.1 N100 (N1)

Die N1 ist eine frühe negative Komponente, die 90-200 ms nach Reizbeginn als Korrelat einer „Orientierungsreaktion“ auftritt (Sokolov, 1975). Diese kommt durch den Vergleich eines neu eintreffenden Reizes mit schon früher gespeicherten Reizmerkmalen zustande. Sie kann durch jeden neuartigen Reiz, unabhängig von dessen Modalität, ausgelöst werden und befindet sich über dem jeweiligen primären sensorischen Projektionsareal. Sie reflektiert überwiegend physikalische Reizeigenschaften, unterliegt aber auch dem Einfluss der Aufmerksamkeit (Eimer, 1994). Ihre Amplitude steigt mit zunehmender Reizintensität und verringert sich mit der Länge des Interstimulusintervalls (ISI), bis sie bei sehr langen Abständen zwischen zwei Reizen ganz verschwindet (Levänen, 1993). Die N1-Amplitude habituieret bei Wiederholung des gleichen Reizes (Stöhr, 1996), während sie sich proportional zur Aufmerksamkeitsleistung erhöht („N1-Effekt“, Hillyard, 1973). Diesen Effekt kann man quantifizieren, indem man die Differenzkurve der Potentialantworten auf einen akustischen Reiz bildet, der einmal beachtet und einmal nicht beachtet wurde. Diese Welle wird nach Hansen und Hillyard (1980, siehe Stöhr, 1996) als „Negative Difference“ (Nd) bezeichnet. Hegerl beschrieb 1996 einen negativen Zusammenhang zwischen der Intensitätsabhängigkeit der N1-Amplitude und der serotonergen Aktivität der Raphekerne, der hier beispielhaft angeführt werden soll, um zu verdeutlichen, dass

verschiedenste Faktoren auf das EKP Einfluss nehmen und die Interpretation erschweren.

2.4.2 P200 (P2)

Die P200 ist ein bisher nur wenig beachtetes positives Potential, das auf die N1 folgt und wahrscheinlich mit ihr im Zusammenhang steht. Daher werden beide Komponenten auch als N1-P2-Komplex zusammengefasst (Rockstroh, 1989).

Bei auditorisch dargebotenen Reizen liegt sie eher frontal (Hillyard, 1987). Sie wird als exogen betrachtet, ihre funktionale Bedeutung ist jedoch kaum untersucht. Die Daten sprechen für eine Kovariation von P200-Amplitude und früher transdimensionaler Merkmalsdetektion.

2.4.3 N200 (N2)

Die N200 entsteht nach Stöhr (1996) bei der Bewertung eines Reizes durch das Individuum und ist damit eine endogene Komponente. Sie kann in Abhängigkeit von der Versuchsbedingung, der EKP-Topographie und Latenz in drei verschiedene Subkomponenten unterteilt werden. Die N2a tritt, unabhängig von der Aufmerksamkeitslenkung, auf, wenn in einer raschen Folge gleicher Reize plötzlich ein seltener abweichender Stimulus erscheint. Sie wird als passiver Diskriminierungsprozeß gedeutet (Näätänen, 1990) und entspricht der „Mismatch Negativity“ (MMN), auf die im Weiteren noch näher eingegangen werden soll.

Die N2b hat ihr Maximum frontozentral und ist durch eine längere Latenz als die N2a gekennzeichnet. Sie tritt auf, wenn sich die Versuchsperson in der gegebenen Aufgabe auf den Devianten konzentriert und ist deshalb meist von einer P3, als Zeichen der bewussten Wahrnehmung des Reizes, gefolgt. Beide zusammen werden auch als N2b-P3-Komplex bezeichnet. Näätänen interpretierte die N2b als aktiven Diskriminierungsprozess, der die Voraussetzung für eine bewusste Verarbeitung und Reaktion darstellt.

Die parietal betonte N2c soll durch die Kategorisierung unterschiedlicher Reize ausgelöst werden (Näätänen, 1990).

2.4.4 P300-Gruppe (P3)

Die P3 als eine positive, langsame Welle mit einem Amplitudenmaximum über dem zentroparietalen Kortex wurde erstmals von Sutton et al. 1965 beschrieben. Dabei sollte die Versuchsperson einen seltenen, abweichenden Reiz vor dem Hintergrund von regelmäßigen, bedeutungslosen Stimuli erkennen. Mit diesem inzwischen weit verbreiteten Zwei-Stimulus-Diskriminations-Paradigma, besser bekannt als „Oddball-Paradigma“, ist die „klassische“ Teilkomponente P3b schon vielfach repliziert worden. Obwohl sie die am besten untersuchte späte EKP-Komponente darstellt, herrscht noch keine Einigung über die ihr zugrunde liegenden Generatoren, ihre psychologische Bedeutung und ihre klinische Wertigkeit. Sie zählt zu den rein endogenen Potentialen, da ihre Amplitude unabhängig von der Modalität und den physikalischen Eigenschaften des dargebotenen Reizes erscheint, dafür aber die selektive Aufmerksamkeitslenkung auf diesen Stimulus voraussetzt und durch psychologische und kognitive Faktoren wie Salienz und Aufgabenrelevanz moduliert wird (Johnson, 1986; Pritchard, 1981). Die P3b spiegelt somit nicht direkt die Eigenschaften der Stimuli wider, sondern die Wahrnehmung dieser Dimensionen (Coulson, 1998). Es wird allgemein angenommen, dass es sich bei der P3 nicht um ein einzelnes Hirnpotential handelt, sondern um die Summenaktivität von verschiedenen, weit verteilten Hirnarealen (Kok, 2001).

Einen bedeutsamen Einfluss auf die Ausprägung der P3b-Amplitude hat die Auftretenswahrscheinlichkeit der aufgabenrelevanten Stimuli, die als Zielreize definiert sind. Dabei erhöht sich die Amplitude vor allem mit der steigenden subjektiven Überraschung, weniger mit der objektiven Seltenheit des Devianten (Pritchard, 1981). Die Amplitude nimmt auch zu, wenn dem Stimulus ein größerer subjektiver Wert (z. B. durch eine Belohnung) oder ein erhöhter Informationsgehalt zugerechnet wird. Der Schwierigkeitsgrad der Kategorisierungsaufgabe beeinflusst hingegen die Latenzzeit der P3b. Diese ist zudem abhängig von der Auslösemodalität (300-700 ms) und vom Alter, wobei Jugendliche im Alter von 15-20 Jahren die kürzesten Latenzen aufweisen. Die P300-Latenz wird als Maß für die Klassifikationsgeschwindigkeit von Stimuli interpretiert und korreliert negativ mit der kognitiven Leistung. Sie nimmt systematisch zu, wenn im Rahmen dementieller Erkrankungen die kognitiven Fähigkeiten und Gedächtnisleistungen abnehmen.

Donchin deutete die P3b als Ausdruck der Aktualisierung eines jeweiligen Umweltkonzeptes (sog. „context updating“, Donchin 1978). Rösler (1982) war dagegen der Ansicht, dass die P3b jede Form der kontrollierten, nicht automatisierten Informationsverarbeitung widerspiegeln. Verleger (1988) interpretierte diese Komponente als Ausdruck kortikaler Deaktivierung im Anschluss an eine „perzeptive Epoche“. Nach dieser Theorie, die durch die Befunde von Deecke und Lang (1988) unterstützt wird, führt die Folge von Standardtönen zum Aufbau einer langsamen negativen Potentialverschiebung, die durch den Devianten gelöscht wird, wodurch ein positives Potential resultiert.

Neben der P3b lässt sich unter bestimmten Versuchsbedingungen auch eine P3a-Subkomponente beobachten, die früher (250-350ms) und mehr frontozentral auftritt. Voraussetzung sind Zielreize mit jeweils unterschiedlichen Reizmerkmalen, eine Beachtung dieser Reize im Sinne selektiver Aufmerksamkeit ist dagegen nicht erforderlich. Die P3a wird daher ähnlich der N1 als Korrelat einer automatischen Orientierungsreaktion aufgefasst (Squires et al, 1975).

Als „slow wave“ werden Positivierungen zwischen 600-1400 ms bezeichnet, die beobachtet werden können, wenn der präsentierte Zielreiz für die Lösung einer anspruchsvollen Aufgabe von Bedeutung ist.

Bei der Untersuchung von Aufmerksamkeitsprozessen unterscheidet man, wie in Kapitel 2.2 erwähnt, zwischen gerichteter und ungerichteter Aufmerksamkeit. Die Aufmerksamkeitslenkung auf einen Reiz führt zu einer Zunahme der Amplituden der EKP-Komponenten die später als 50 ms post stimulus auftreten. Manche Komponenten sind überhaupt nur unter dieser Bedingung zu finden, andere erscheinen unabhängig von der Beachtung des Reizes. Meist werden aber auch diese durch selektive Aufmerksamkeit in ihrer Ausprägung moduliert. Zu den automatischen, das heißt aufmerksamkeitsunabhängigen, EKP-Komponenten gehört die Mismatch Negativity, während die Nd im Rahmen selektiver Aufmerksamkeitsprozesse auftritt.

2.4.5 Mismatch Negativity (MMN)

Ein klassisches Paradigma zur Auslösung der MMN ist die Präsentation einer Folge von homologen Stimuli, die durch seltene, in ihren Merkmalen abweichende oder fehlende Reize unterbrochen wird. Dabei konzentriert sich die Versuchsperson auf eine andere, meist visuelle Aufgabe, so dass die Aufmerksamkeit von den Tönen abgelenkt ist. Stellt man nun die Differenzkurve aus dem EKP des Standardtons subtrahiert vom EKP des Devianten ($EKP_{\text{Deviant}} - EKP_{\text{Standard}}$) dar, so findet man eine Negativierung um 200 ms post stimulus. Dieses frontozentrale negative Potential wird als „Mismatch Negativity“ oder auch N2a bezeichnet, da es die mangelnde Übereinstimmung des Devianten mit der Vorlage repetitiver Standardtöne reflektiert. Dessen EKP ist im Vergleich zu dem des Standardtons nach Negativ verschoben. Die MMN ist also das neuronale Korrelat eines Vergleichsprozesses des ankommenden Reizes mit vorher gespeicherten Reizen derselben Modalität. Je größer dabei die Stimulusdifferenz, desto höher die MMN-Amplitude und desto kürzer die Peak-Latenz und -dauer. Dafür ist die MMN insensitiv auf Änderungen der willentlichen, gerichteten Aufmerksamkeit und ist damit unabhängig von der Relevanz des Stimulus für das Individuum. Näätänen (1990) interpretierte sie als automatischen, vorbewußten kortikalen Verarbeitungsschritt. Nach Oades (1999) stellt die MMN ein Maß für eine neuronale Erregung und eine Spur des akustischen Arbeitsgedächtnisses für eine Reizverarbeitung dar. Die MMN gibt einen Hinweis für die Menge und Genauigkeit der spezifischen extrahierten und weitergeleiteten Stimulusinformationen. Sie ist für die passive Oddball-Bedingung am besten untersucht und bildet hier den einzigen bedeutenden Unterschied der EKPs von Standardton und Deviant (Näätänen, 1990). Sie tritt aber auch bei der aktiven Bedingung auf, wenn die Probanden sich auf den Zielton konzentrieren sollen, nur kommt es hier zu Überlappungen mit der N2b. Woods wies eine Reduktion der MMN-Amplitude mit zunehmendem Alter nach und schloss auf eine Beeinträchtigung der automatische Detektion von Stimulusabweichungen im Alter (Woods, 1992).

Die Generatoren der MMN befinden sich in den primären und sekundären sensorischen Arealen (Sams und Näätänen 1991) sowie im Frontallappen (Giard et al, 1991), dessen Beitrag zur MMN als Orientierungsreaktion auf den seltenen Reiz gedeutet wird.

Näätänen diskutiert zwei mögliche Erklärungen der MMN (Näätänen, 1990). Die *Refraktionstheorie* geht von einer sensorischen Ermüdung frequenzspezifischer kortikaler Neurone aus, die durch ihre Refraktärzeit nach Erregung Informationen des Stimulus speichern und so einen Vergleich mit nachfolgenden Reizen ermöglichen (Thompson, 1979). Die zweite Theorie postuliert einen separaten MMN-Generator, der nur auf die Unterschiede zweier Stimuli, nicht auf den Einzelreiz reagiert. Dies setzt eine exakte Gedächtnisvorlage des Standardtones voraus („*memory-trace explanation*“), da schon kleinste Unterschiede eine MMN hervorrufen. Dies würde erklären, dass die MMN umso größer und früher erscheint, je stärker sich zwei aufeinander folgende Reize unterscheiden.

2.4.6 Negative difference (Nd)

Die Nd tritt im Rahmen kontrollierter Verarbeitungsprozesse auf und wird als ein Marker für die selektive Aufmerksamkeitslenkung auf einen speziellen Reiz und als ein Maß für die Leistungsfähigkeit der Reizunterscheidung gedeutet (Oades, 1999). Man erhält die Nd, wenn man die Differenz der EKPs eines devianten Tones bildet, der einmal beachtet und einmal nicht beachtet wurde ($EKP_{\text{Deviant beachtet}} - EKP_{\text{Deviant unbeachtet}}$). Bei der Nd handelt es sich also um ein negatives Potential, das durch die Aufmerksamkeitslenkung auf einen aus der Reihe fallenden Stimulus zu Stande kommt. Sie erreicht ihre maximale Amplitude zwischen 100 und 200 ms post stimulus über dem primären Projektionsareal der jeweiligen Reizmodalität. Ursache der Nd ist das „negative displacement“ des EKP des relevanten Tons, also die Verschiebung der Amplituden nach Negativ im Vergleich zur neuronalen Antwort auf den gleichen Reiz, wenn dieser nicht beachtet wird (Näätänen, 1990).

Einige Autoren unterscheiden Subkomponenten der Nd (Hansen and Hillyard, 1980; Szymanski, 1999; Singhal, 2002). Die frühe Nd-Komponente („early Nd“, Nd_e) fällt mit ihrer Latenzzeit von 80 – 200 ms in das Zeitfenster der N1 und ist mehr frontal verteilt. Sie ist modalitätsspezifisch und kann durch akustische Reize über dem primären auditorischen Kortex hervorgerufen werden. Amplitude und Latenz der Nd_e variieren in Abhängigkeit vom Grad der Diskriminierbarkeit des Zieltons von irrelevanten Tönen und der Länge des ISI. Dafür wird sie nicht vom Schwierigkeitsgrad einer ablenkenden

visuellen Aufgabe bei einem „dual-task“-Paradigma beeinflusst (Singhal, 2002). Singhal führte sie auf den Vergleich der physikalischen Eigenschaften des aktuell eintreffenden Stimulus mit einer gespeicherten Vorlage des vorher festgelegten Zieltons zurück. Dieser Prozess dauert umso länger, je ähnlicher der neue Reiz dem Zielton ist, was sich in einer größeren Amplitude und einer verlängerten Latenz der Nd_e ausdrückt. Die späte Teilkomponente („late Nd “, Nd_l) ist mehr frontal und tendenziell eher links-hemisphärisch akzentuiert, ihre Latenzzeit variiert zwischen 200-800 ms (Hansen and Hillyard, 1980). Die Herkunft und Bedeutung der Nd_l ist noch wenig verstanden, ihre Generatoren werden im Frontallappen vermutet (Näätänen, 1992). Sie wird im Zusammenhang mit der P3 interpretiert. Beide Komponenten treten im gleichen Zeitfenster auf und scheinen mit Bewusstseins- und Gedächtnisfunktionen assoziiert zu sein. Sie reagieren bei Ablenkung der Aufmerksamkeit durch eine visuelle Aufgabe gleichsinnig mit Amplitudenabnahme. Über die Bedeutung der Nd_l wurde von verschiedenen Autoren spekuliert. Näätänen zum Beispiel vermutete aus der beobachteten Abhängigkeit der Nd_l vom Grad der Differenz relevanter und irrelevanter Töne, dass die Nd_l die weitere Verarbeitung des Stimulus reflektieren könnte, nachdem dieser als Zielton erkannt wurde. Die Nd_l könnte aber auch durch die gerichtete Wiederholung des Zieltons induziert werden. Alternativ zog er in Betracht, dass die Nd_l die Weiterleitung der Information über den Zielton an exekutive Zentren widerspiegeln könnte (Näätänen, 1990). Kasai bringt die Nd_l mit der Aufrechterhaltung der Gedächtnisspur des Zieltons in Zusammenhang, die für eine erfolgreiche Diskriminierung des Zieltons von irrelevanten Stimuli nötig ist (Kasai, 2001).

2.5 EKP-Befunde bei Schizophrenen und Patienten mit ZP

P300

Ein Beispiel für ein gut untersuchtes Phänomen ist die P_{300} -Komponente. Sie zeigt bei Patienten mit ZP größere Amplituden im Vergleich zu alters- und geschlechtsparallelierten Kontrollen (Strik et al. 1996). Bei beiden Personengruppen liegt das Maximum der P_{300} -Komponente linkshemisphärisch, während die P3 bei schizophrenen Patienten über der rechten Hemisphäre dominiert. Auch ist die P_{300} -Amplitude bei Schizophrenen signifikant reduziert im Vergleich zu den Werten von Patienten mit

zykloider Psychose und gering vermindert im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die Rechtslateralisierung bei schizophrenen Patienten wird auf strukturelle und funktionelle Veränderungen im linken Temporallappen zurückgeführt (Strik 1996).

Bezüglich der P3-Latenz bei schizophrenen Patienten liegen verschiedene Veröffentlichungen vor. Einige Arbeitsgruppen beschrieben eine Latenzverlängerung unabhängig von der Medikation (Blackwood, 1987; Roxborough, 1993), andere führten die P3-Verzögerung auf Neuroleptika-Einnahme zurück (Pfefferbaum, 1989). Eine Zwillingsstudie von 1992 (Condray, 1992) konnte einen positiven Zusammenhang zwischen der Latenzzunahme der P300 und der Schwere der schizophrenen Erkrankung nachweisen. Es wurde spekuliert, dass die P300-Anomalien als Marker für genetische Vulnerabilität gegenüber Schizophrenie dienen könnten (Roxborough, 1993).

MMN

Auch die MMN und Nd als EKP-Marker für Aufmerksamkeitsprozesse wurden bei schizophrenen Patienten wiederholt untersucht, da Aufmerksamkeitsstörungen zur Klinik dieser Erkrankung gehören. Die Mechanismen, die diese neurokognitiven Dysfunktionen hervorrufen, sind noch weitgehend unbekannt. Wie in verschiedenen Arbeiten (Shelley, 1991; Javitt, 1993) nachgewiesen wurde, ist die MMN-Amplitude bei schizophrenen Patienten reduziert. Dies weist auf eine Beeinträchtigung automatischer Informationsverarbeitungsprozesse hin. Es wird vermutet, dass verminderte Hemmungsfunktionen eine zentrale Rolle bei der Aufmerksamkeitsstörung schizophrener Patienten spielen. Nach einer neuen Arbeit von Baldeweg (2002) zeigen allerdings nur die Ableitungen frontaler Elektroden eine deutliche Verminderung der MMN, während das Potential der temporal abgeleiteten MMN bei Schizophrenen dem der gesunden Kontrollen entspricht. Dieses dissoziative Verhalten erklärt Baldeweg mit der Existenz mehrerer, bislang nicht identifizierter Generatoren der MMN mit unterschiedlicher Empfindlichkeit (Baldeweg, 2002).

Wible und Mitarbeiter (2001) führten eine Vergleichsstudie zur MMN mit schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) durch. Sie wiesen den linken Gyrus temporalis superior (dieser umfasst den primären auditorischen Kortex („Heschl'sche Windung“) sowie verbale Sprachverarbeitungsregionen) als Ort der höchsten Aktivität während der

Tonpräsentation nach. Beide Personengruppen zeigten gleiche Aktivitätsmuster für die Standardton-Bedingung. Bei Normpersonen konnte aber im Vergleich zu den Patienten eine signifikant größere Aktivität für die Durchgänge mit Standardton und intermittierendem deviantem Ton (MMN-Bedingung) gemessen werden. Obwohl dieser fMRT-Befund gut mit den EEG-Befunden zur MMN vereinbar wäre, kann anhand dieser Studie die Aktivitätsminderung im Gyrus temporalis superiores nicht mit Sicherheit als Quelle der MMN-Reduktion bei schizophrenen Patienten angenommen werden. In einer kombinierten EKP-/fMRT-Studie von Opitz und Mitarbeitern (1999) wurde mit Hilfe einer inversen Quellenanalyse des MMN-Signals die obere Temporalwindung als wesentlicher Ursprungsort der MMN im Zeitfenster zwischen 100-160 ms identifiziert. Daher werden funktionelle und strukturelle Anomalien des Gyrus temporalis superiores als Ursache einiger der charakteristischen Symptome der Schizophrenie diskutiert.

Die Reduktion der MMN-Amplitude bei schizophrenen Patienten ist ein sehr robuster Befund, der trotz Einsatz unterschiedlicher devianter Stimuli (abweichend in Frequenz, Dauer, Intensität oder Lokalisation) von der Mehrheit aller diesbezüglichen Studien beschrieben wird (Zusammenstellung bei Rosburg, 2004). Nur wenige Autoren konnten eine Verminderung der MMN bei Schizophrenen nicht bestätigen (z.B. Kirino 1999, Jessen 2001). Es muss aber beachtet werden, dass verschiedene Faktoren die MMN beeinflussen. Schwere Formen der Schizophrenie und lange Krankheitsdauer führen zu einer deutlichen MMN-Reduktion, während sie bei Patienten mit Erstmanifestationen nicht nachgewiesen werden konnte (Salisbury, 2002). Der Einfluss der neuroleptischen Medikation wird nach heutigem Erkenntnisstand bei der MMN als eher gering beurteilt (Rosburg, 2004).

Nd

Oades (1994) untersuchte mit einem 3-Ton-Oddball-Paradigma (siehe Kapitell 2.4.4) die Nd bei paranoiden und nicht-paranoiden schizophrenen Patienten im Vergleich zu Normpersonen. Im Gegensatz zu den Kontrollpersonen, die eine symmetrische, frontoparietal verteilte Nd um 240 ms post stimulus zeigten, wurde eine asymmetrische Reduktion der Nd-Amplitude bei den schizophrenen Patienten gefunden. Dabei war die Nd bei paranoiden Patienten links frontal und rechts temporoparietal vermindert,

während nicht-paranoide Patienten ein entgegengesetztes Seitenmuster aufwiesen. Die MMN-Amplitude war bei psychotischen Patienten symmetrisch reduziert. Der Autor schlussfolgerte, dass die Erfassung der Stimulusbedeutung im Gehirn bei Schizophrenen anders verläuft als bei Gesunden, wobei der Unterschied in Abhängigkeit von der Art und der Aktivität der klinischen Symptomatik variiert. Die frontotemporalen Asymmetrien deutete er als Ausdruck der Präsenz bzw. Absenz von Realitätsstörungen. Auch in anderen Arbeiten war eine frontotemporale Dysfunktion als Hinweis für paranoide Symptome gewertet worden (Liddle, 1992; McCarley, 1994).

Brockhaus veröffentlichte eine Studie zur Nd bei medizierten und nicht-medizierten schizophrenen Patienten (Brockhaus, 2000). Auch er fand eine signifikante Reduktion der Nd-Amplitude bei den Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Diese Amplitudendifferenz konnte mit post hoc Tests auf einen Effekt der Medikation zurückgeführt werden. Nur die Untergruppe der Patienten, die eine Pharmakotherapie erhielt, zeigte deutlich erniedrigte Nd-Amplituden und war somit für den signifikanten Unterschied verantwortlich. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte einen signifikanten Effekt der Medikation auf die aufmerksamkeitsabhängige auditorische Informationsverarbeitung.

Eine auditorische Studie zur selektiven Aufmerksamkeit mit Kindern schizophrener Patienten zeigte verminderte frontale Nd-Amplituden bei Kindern mit hohem Risiko für eine schizophrene Erkrankung (Schreiber et al., 1992). Daneben war auch die P300-Amplitude, wie erwartet, verringert. Für die MMN konnten hingegen keine Unterschiede zu altersgleichen gesunden Kindern gefunden werden. Die vorbewußten Verarbeitungsschritte scheinen also bei Hochrisikopersonen noch intakt zu sein, während für die kontrollierten selektiven Aufmerksamkeitsprozesse bereits Defizite nachweisbar sind.

Für Patienten mit ZP liegen bislang keine EKP-Untersuchungen der Aufmerksamkeitsprozesse vor.

3 Fragestellung

3.1 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Doktorarbeit soll daher der Zusammenhang zwischen klinischen, testpsychologischen und elektrophysiologischen Parametern von Aufmerksamkeitsprozessen bei Patienten mit zyklischer Psychose und Normprobanden vergleichend untersucht werden. Dafür war zunächst das bereits etablierte 3-Ton-Oddball-Paradigma (siehe Kapitel 2.4.4) in der Abteilung für Elektroenzephalographie und Klinische Neurophysiologie an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg einzuführen. Anhand dessen sollten die in Kapitel 2.4 erläuterten frühen EKP-Komponenten (N1, P2, N2 und P3) analysiert und die MMN als Hinweis auf ungerichtete Aufmerksamkeit sowie Nd als Ausdruck für gerichtete Aufmerksamkeit bestimmt werden. Alle erhobenen Daten wurden auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen „Normpersonen“ (N) und „Patienten mit Zyklischer Psychose“ (ZP) geprüft. Dabei sollten vor allem die MMN und Nd in Amplitude, Latenz und Topographie genauer analysiert und mit den Werten von schizophrenen Patienten aus der Literatur verglichen werden. Außerdem sollte eine Korrelation der elektrophysiologischen Effekte mit klinischen Symptomen und testpsychologischen Untersuchungsbefunden überprüft werden.

3.2 Hypothesen

Zyklische Psychosen sind phasische Erkrankungen, die im Gegensatz zu den Schizophrenien vollständig ausheilen. Da die Erkrankung passager ist und keinen Defekt hinterlässt, sind fest konstituierte, dauerhafte Störungen kognitiver Prozesse nicht zu erwarten. Daher ist anzunehmen, dass sich die MMN und Nd der Patienten nicht von denen der Normpersonen unterscheiden.

Allerdings werden die ZP nach internationaler Klassifikation (ICD-10 und DSM IV) nicht als eigenständige Krankheitsgruppe behandelt, sondern zu den schizophrenen Psychosen gezählt. Beide Krankheitsbilder weisen klinisch Gemeinsamkeiten auf,

denen möglicherweise gleiche elektrophysiologische Phänomene zugrunde liegen. Es wäre also denkbar, auch bei ZP elektrophysiologische Korrelate der klinisch nachweisbaren Aufmerksamkeitsdefizite in Form einer reduzierten MMN- und Nd-Amplitude zu finden.

Bei schizophrenen Patienten konnte außerdem eine Abhängigkeit elektrophysiologischer Befunde von der aktuellen Symptomatik nachgewiesen werden (siehe Kapitel 2.4.6). Auch bei den ZP wäre demnach eine Variation der EKP-Parameter im Zusammenhang mit dem klinischen Bild des Patienten möglich. Dabei würde man mit zunehmender Schwere der psychotischen Symptome eine Abnahme der MMN- und P3-Amplitude wie bei den schizophrenen Patienten erwarten. Auch eine Asymmetrie der Nd mit links frontaler und rechts temporoparietaler Amplitudenreduktion könnte dann zu finden sein. Im teilremittierten Zustand, in dem sich die meisten Patienten dieser Studie befanden, ist eine deutliche Normabweichung der EKP-Komponenten aber eher nicht wahrscheinlich.

Alternativ könnten sich die MMN- und Nd-Amplituden ähnlich der P300-Komponente verhalten und sogar gegenüber den Normwerten erhöht sein, wie dies für die P3 bei ZP durch Strik nachgewiesen wurde (Strik, 1993 und 1996).

4 Material und Methoden

4.1 Probanden

4.1.1 Normpersonen

Als Kontrollgruppe wurden 15 freiwillige, psychiatrisch und neurologisch gesunde Normpersonen (9 Männer, 6 Frauen) ausgewählt, deren Alters- und Geschlechtsverteilung denen der Patientengruppe entsprach. Das mittlere Alter lag bei $31,3 \pm 8,7$ Jahren. Die Händigkeit der Probanden wurde mit dem "Edinburgh Händigkeitsinventar" (Oldfield, 1971) geprüft. Sowohl alle Kontrollpersonen als auch alle Patienten waren Rechtshänder.

Die elektrophysiologische und testpsychologische Untersuchung fand von November 2003 bis Mai 2004 im Labor für Klinische Neurophysiologie (Leiter Professor Dr. Fallgatter) der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg statt. Alle Normpersonen gaben ihr informiertes Einverständnis zur Untersuchung. Ausschlusskriterien waren psychische, neurologische und internistische Erkrankungen und aktuelle Medikamenteneinnahme (ausgenommen Kontrazeptiva), sowie psychische Erkrankungen in der Anamnese oder bei Verwandten ersten Grades.

4.1.2 Patienten

Im Zeitraum von November 2003 bis Januar 2004 wurden insgesamt 11 Patienten untersucht, die sich ambulant, teilstationär oder stationär in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg in Behandlung befanden. Bei den Patienten waren im Sinne der Klassifikation der Psychosen nach Karl Leonhard (Leonhard, 1995) Zyklotische Psychosen diagnostiziert worden. Das Alter der sechs männlichen und fünf weiblichen Patienten lag zwischen 18 und 55 Jahren, das mittlere Alter bei $32 \pm 10,7$ Jahren. Die Patienten wurden über die Zielsetzung und den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr informiertes Einverständnis.

Ausschlusskriterien waren Komorbiditäten der Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, neurologische und schwere internistische Zusatzerkrankungen, Minderbegabung ($IQ < 65$) sowie Vorbehandlung mit Elektrokrampftherapie.

4.1.3 Diagnostische Einordnung und Untersuchung durch den Arzt

Die psychopathologische Untersuchung und diagnostische Einordnung der Patienten erfolgte durch einen erfahrenen Psychiater der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg ohne Kenntnis der Ergebnisse der elektrophysiologischen und neuropsychologischen Untersuchungen. Dabei fanden das ICD-10 (Internationale Klassifikation psychischer Störungen, WHO, 2000) und das Klassifikationssystem der Psychosen nach Karl Leonhard (Leonhard, 1995) Anwendung. Nach ICD-10 entsprechen alle Diagnosen der Zykliden Psychosen den akut polymorphen psychotischen Störungen (F23). Der psychopathologische Befund wurde anhand des SANS ("Scale for Assessment of Negative Symptoms", Andreasen, 1990) und SAPS ("Scale for Assessment of Positive Symptoms", Andreasen, 1990), zur Erfassung der Negativ- und Positivsymptomatik, quantifiziert. Des Weiteren wurden Schweregrad der Krankheit, Heilungsverlauf und Wirksamkeit der Therapie mit Hilfe der "Clinical Global Impression"-Skala (CGI, National Institute of Mental Health, 1976) eingeschätzt. Zur Gesamtbeurteilung des Funktionsniveaus des Patienten diente die "Global Assessment of Functioning"-Skala (GAF, in DSM IV, APA 1994), welche die psychische, soziale und berufliche Leistungsfähigkeit des Patienten zum Zeitpunkt des Beginns und der Remission der Erkrankung erfasst. Außerdem wurden die Beschwerden am Untersuchungstag und die aktuelle Medikation anhand eines semistrukturierten Interviews (siehe Anhang, Abbildung A1) und Aktenangaben erfasst. Die Neuroleptika wurden nach Laux, Dietmaier & König (Pharmakopsychiatrie, 1997) in Chlorpromazinäquivalente umgerechnet (siehe Anhang, Tabelle A1). Andere Pharmaka wurden bei der Korrelationsanalyse nicht berücksichtigt, sind aber in Tabelle A2 (siehe Anhang) vollständig aufgeführt.

Darüber hinaus wurden soziodemographische Eckdaten sowie Daten zu Krankheitsdauer und -verlauf durch die Autorin mit Hilfe eines Interviews und aus den

Krankenakten erhoben. Die Erkrankungsdauer in Monaten wurde anhand der subjektiven Angaben und der Aktenlage errechnet.

Für die Untersuchung von Störungen der Aufmerksamkeit bei an Psychosen erkrankten Patienten wurden testpsychologische und neurophysiologische Verfahren verwendet.

4.2 Neuropsychologische Tests

Kognitive Leistungen wurden mit Hilfe einer selbst zusammengestellten Testbatterie erfasst. Diese sollte sowohl eine Einschätzung des allgemeinen Intelligenzniveaus erlauben als auch spezifisch Konzentrations- und Gedächtnistests beinhalten. Dabei wurden fünf Untertests der revidierten Fassung des "Hamburg-Wechsler-Intelligenztests" (HAWIE-R, Tewes, 1991), zwei Gedächtnistests aus der "Revidierten Wechsler Memory Scale" (WMS-R Manual, Wechsler, 1987), der "Trail-Making-Test" (TMT, Reitan RM 1958) und der "FAS-Test auf Wortflüssigkeit" (FAS, Yeudall 1986, Boone 1990) durchgeführt. Ziel war die Erhebung von repräsentativen kognitiven Parametern zur genauen Charakterisierung der untersuchten Stichprobe und deren Korrelation mit den elektrophysiologischen Daten.

Die Tests "Allgemeinwissen" (AW), "Rechnerisches Denken" (RD) und "Zahlen-Nachsprechen" (Digit Span, DS) aus dem Verbalteil des HAWIE-R sowie der "Zahlen-Symbol-Test" (ZS) und der "Mosaiktest" (MT) aus dem Handlungsteil des HAWIE-R erlaubten für jede Person die Berechnung von Teil-Intelligenzquotienten (IQ) und eines Gesamt-IQ. Der Reproduktionstest für Bilder und Texte aus dem WMSR ermöglicht eine Einschätzung der Gedächtnisleistung des Probanden und findet aufgrund seiner einfachen Durchführung weite Verbreitung im klinischen Alltag. Anhand des TMT kann die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie die Aufmerksamkeit und visumotorische Suchgeschwindigkeit gemessen werden. Der phonemische Wortflüssigkeitstest FAS ist ein Maß für die vorhandenen sprachlichen Fertigkeiten und ein klassischer Test für Frontalhirnfunktionen.

4.2.1 Auswertung

Die Tests wurden mit Hilfe standardisierter Vorgaben und Tabellen ausgewertet.

a) HAWIE-R

Die numerischen Ergebnisse der einzelnen Untertests des Hamburg-Wechsler Intelligenztests (Tewes, 1991) wurden anhand der Normtabellen der revidierten Fassung von 1991 in altersspezifische Wertpunktäquivalente umgerechnet. Diese können in Teil-IQ-Werte umgewandelt werden, wobei 10 Wertpunkte einem IQ von 100 entsprechen und jeder weitere Wertpunkt 5 IQ-Punkten. Durch einfache Mittelung der Teil-IQs der Einzeltests des Verbal- und des Handlungsteils erhält man einen Gesamt-IQ, der zumindest eine orientierende Einordnung in unterdurchschnittliche ($IQ < 85$), normale ($IQ 85-114$) und überdurchschnittliche Leistung ($IQ > 114$) erlaubt (HAWIE-R, 1991). Dieses verkürzte IQ-Berechnungsverfahren ist nicht so exakt wie die Ergebnisse des vollständigen HAWIE, aber unter Berücksichtigung des in dieser Arbeit auf die Elektrophysiologie gelegten Schwerpunktes ausreichend.

b) WMSR

Die Wechsler-Memory-Scale (Wechsler, 1987, deutsch: Härtling, 2000) ermöglicht die getrennte Untersuchung von sofortigem (I) und verzögertem (II) visuellem (geometrische Muster) und logischem (Text) Erinnerungsvermögen. Anhand einer Tabelle wurden die Rohwerte in alterskorrigierte Perzentiläquivalente umgewandelt. Diese können in IQ-Werte übertragen werden, die einen Vergleich mit den Ergebnissen des HAWIE erlauben. Dabei entspricht der Prozentrang 50 einem IQ von 100.

c) TMT

Der "Trail-Making Test" (Reitan, 1958) erfasst die allgemeine kognitive Leistungsgeschwindigkeit und Flexibilität sowie Aufmerksamkeit und visumotorische Suchgeschwindigkeit. Dabei wird die Zeit gemessen, die der Proband zur Erfüllung der Aufgabe benötigt. Im Trail A sind die Zahlen 1 bis 25 ungeordnet auf einem DIN A4-Blatt verteilt. Der Proband soll diese so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge verbinden, ohne einen Fehler zu machen. Im Trail B befinden sich Zahlen

und Buchstaben auf dem Blatt, die abwechselnd (1-A-2-B-...) verbunden werden sollen. Der Test gibt einen Hinweis auf die globale Hirnfunktion, ist aber nicht sehr spezifisch. Die Ergebnisse des TMT (benötigte Zeit in Sekunden) können für jeden Trail einzeln den vier, von Reitan empirisch definierten, Gruppen von perfekter bis schwer beeinträchtigter Reaktionszeit zugeordnet werden (siehe Tabelle 1). Zusätzlich kann der Quotient aus den Zeiten von Trail B und Trail A (B/A) berechnet werden. Dieser stellt ein Maß für die Aufmerksamkeit und die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses dar.

Tabelle 1: Zuordnung der für Trail A und B benötigten Zeit zu den von Reitan definierten Gruppen unterschiedlichen Beeinträchtigungsgrades

| | perfect (p) | normal (n) | mild impaired (m) | severe impaired (s) |
|---------|-------------|------------|-------------------|---------------------|
| Trail A | 0 – 26 s | 27 – 39 s | 40 – 51 s | > 52 s |
| Trail B | 0 – 65 s | 66 – 85 s | 86 – 120 s | > 120 s |

d) FAS

Der Wortflüssigkeitstest FAS (Yeudall 1986, Boone 1990) zeigt verminderte Punktwerte bei Läsionen im frontalen Kortex. Er kann in verschiedenen Versionen durchgeführt werden. In dieser Studie hatten die Probanden jeweils 45 Sekunden Zeit, so viele Wörter wie möglich mit dem Anfangsbuchstaben F, A bzw. S aufzuschreiben. Dabei waren nur Substantive erlaubt, Wortstammwiederholungen im zusammengesetzten Substantiv und Eigennamen wurden ausgeschlossen. Die Anzahl der gefundenen Wörter wurde addiert und die Zahl der Fehler erfasst. Da eine Vergleichbarkeit mit den Daten anderer Studien sehr schwierig ist (unterschiedlicher Schwierigkeitsgrad abhängig von der Sprache, unterschiedliche Zeitvorgaben und Einschlusskriterien), können die erhaltenen Ergebnisse nur zu einem Vergleich von Patienten und Kontrollen innerhalb dieser Arbeit herangezogen werden.

4.3 Elektrophysiologische Untersuchung

4.3.1 Untersuchungsbedingungen

Die neurophysiologische Untersuchung fand im Labor für Klinische Neurophysiologie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg in einem ruhigen, leicht abgedunkelten Raum statt. Die zu untersuchende Person saß bequem auf einem Stuhl und fixierte den 100 cm entfernten Computerbildschirm.

4.3.2 Paradigma

Während auf einem Computerbildschirm in zufälliger Reihenfolge ein roter oder grüner Kreis erschien, wurden über Kopfhörer binaural 3 Töne unterschiedlicher Frequenz und Dauer in Bernoulli-Sequenz dargeboten (siehe Tabelle 2). Dabei wurde kontinuierlich ein 21-Kanal-EEG abgeleitet. Es wurden zwei Bedingungen mit jeweils vier Blöcken von je 5 Minuten Dauer durchgeführt. In der passiven Bedingung sollte der Proband sich auf die Kreise konzentrieren, in der aktiven hingegen auf die Töne. Die jeweils gleichzeitig präsentierten Sinnesreize der anderen Modalität sollten ignoriert werden. In beiden Fällen interessierte die Reaktion des Gehirns auf die vom Standardton in Frequenz bzw. Dauer abweichenden akustischen Stimuli (Devianten). Die EKP-Daten der passiven Bedingung ermöglichen dabei die Berechnung der MMN. Aus der Differenz der akustisch evozierten Potentiale der aktiven und passiven Bedingung lässt sich die Nd berechnen.

Tabelle 2: Frequenz, Dauer und Häufigkeit der akustischen Stimuli

| | <u>Frequenz, Dauer</u> | <u>Häufigkeit</u> |
|-------------------|------------------------|-------------------|
| S Standardton | 800 Hz, 80 ms | 80 % |
| D Dauerdeviant | 800 Hz, 40 ms | 10 % |
| F Frequenzdeviant | 600 Hz, 80 ms | 10 % |

Die Tonpräsentation erfolgte mit einer Lautstärke von etwa 80 dB, das Interstimulusintervall (ISI) betrug jeweils 750 ± 200 ms, wobei auf jeden Devianten mindestens ein Standardton folgen musste.

a) passive Bedingung

Es wurden vier Blöcke mit einer Dauer von je fünf Minuten durchgeführt, in denen jeweils 200 Töne präsentiert wurden. Zwischen den Blöcken wurden Pausen von mindestens einer Minute eingelegt, um die Konzentrationsfähigkeit aufrecht zu erhalten. Während über Kopfhörer binaural die akustischen Signale in einer Bernoulli-Sequenz dargeboten wurden, erschien auf dem Computerbildschirm in gleicher Häufigkeit ein roter oder grüner Kreis. Der Proband sollte dabei die Töne nicht beachten und sich nur auf die visuellen Reize konzentrieren. Die Aufgabe lautete, bei Erscheinen des grünen Kreises sofort die linke Maustaste zu betätigen.

b) aktive Bedingung

Auch hier wurden vier Blöcke von je fünf Minuten mit jeweils 200 akustischen Signalen durchgeführt, wobei wiederum Pausen eingehalten wurden.

Bei gleicher Versuchsanordnung wurde der Proband diesmal angewiesen, die visuellen Stimuli zu ignorieren und sich auf die akustischen Reize zu konzentrieren. Dabei sollte bei den seltenen, tiefen Tönen (Zielton F, Tabelle 2) so schnell wie möglich die Leertaste gedrückt werden. Auf die hellen kurzen Tönen (Dauerdeviant D, Tabelle 2) sollte keine Reaktion erfolgen. Die motorischen Antwortreaktionen wurden registriert und die Reaktionszeit gemessen. Tastendruck nach einem anderen Ton wurde als falsche Reaktion bewertet und ebenfalls aufgezeichnet. Anschließend wurde die Anzahl der richtigen und falschen Antworten jeder Person ausgewertet und die mittlere Reaktionszeit errechnet.

4.3.3 EEG-Messung

Das EEG wurde mittels 21 Oberflächenelektroden (Silbercup; 3mm) aufgezeichnet, die gemäß des internationalen 10-20-Systems auf der Kopfhaut nach genauer Vermessung fixiert wurden (siehe Anhang, Abbildung A2). Referenzelektroden waren rechts und links am Os mastoideum angebracht (Widerstand < 10 k Ω). Zusätzlich wurden drei weitere Elektroden seitlich der Augen und unter das rechte Auge für ein Elektrookulogramm zur Erfassung von Artefakten durch Augenbewegungen angebracht.

Nach dem Aufrauen und Entfetten der Kopfhaut (EVERI conductive and abrasive paste, Spes Medica) erfolgte die Befestigung der Elektroden mit Hilfe einer selbstklebenden, wasserlöslichen Paste (Elektroden-Klebepaste, Schwind). Die Impedanzen der Elektroden lagen stets unter 5 k Ω . Es wurden ein 0,1 Hz "high pass"- und ein 100 Hz "low pass"-Filter, ausserdem ein 50 Hz Notch-Filter gegen Störungen durch elektrische Geräte, verwendet. Die analogen Daten wurden mit einer Abtastfrequenz von 1000 Hz digitalisiert und mit dem "Brain Vision Recorder" (Version 1.01b, Brain Products GmbH) aufgezeichnet. Für die Aufnahme wurde ein 32-Kanal-Verstärker (BrainAmp MR, Brain Products GmbH) und für die Weiterverarbeitung eine spezielle Software des gleichen Herstellers (Brain Vision Analyzer, Version 1.05) verwendet. Während der kontinuierlichen EEG-Ableitung wurden die Marker für das Setzen der Stimuli und für die Bedienung der Tasten registriert.

4.3.4 EEG-Auswertung

Die EEG-Daten wurde mit Hilfe der "Brain Vision Analyzer"-Software ausgewertet (Brain Products GmbH). Zuerst wurden eine neue Referenz durch Mittelung der Signale von Kanal TP9 und TP10 gebildet sowie die Augenelektroden horizontal (EOGL – EOGR) und vertikal (Fp2 – EOGRU) bipolar verschaltet. Dann wurde das EEG anhand der eingetragenen Marker in Epochen eingeteilt, wobei ein Zeitfenster von 100 ms prä stimulus zur Berechnung der Grundlinie und ein Zeitfenster von 500 ms post stimulus zur Erfassung des EKP gewählt wurden. Bei der anschließenden Artefaktkorrektur wurden alle Epochen mit Amplituden über $\pm 100 \mu\text{V}$ ausgeschlossen. Die verbliebenen Epochen wurden gemittelt, wobei immer mindestens 40 Epochen je Marker zur Verfügung stehen mussten. Zuletzt wurde offline mit 0,1-30 Hz nachgefiltert. Dadurch wurden hohe, für das EKP bedeutungslose, Frequenzen, die das Signal verrauschen, herausgerechnet. So erhält man für jeden Probanden ein gemittelttes EKP für den Standardton, den Frequenz- und den Dauerdevianten in der passiven und in der aktiven Bedingung.

4.3.5 Analyse der Ereigniskorrelierten Potentiale

Die EKPs der drei Töne (siehe Tabelle 2) wurden hinsichtlich ihrer in Tabelle 3 zusammengestellten wesentlichen Komponenten untersucht. Damit sollte festgestellt

werden, ob die akustisch evozierten Potentiale, wie in der Literatur beschrieben (Näätänen, 1990), bei allen Probanden gefunden werden können und ob Unterschiede in Latenz, Amplitude und Verteilung dieser Komponenten zwischen Normpersonen und Patienten nachweisbar sind. Die untersuchten Zeitfenster jeder Komponente wurden mit Hilfe der Daten aus der Literatur (Oades, 1996; Tata, 2001; Singhal, 2002) festgelegt. Dann wurde anhand des Grand-Average-EKP der Normen (gemittelt über alle Normpersonen) geprüft, ob diese Latenzfenster die zu untersuchenden Komponenten auch im vorliegenden Fall einschließen.

In der passiven Bedingung wurden die Amplituden und Latenzzeiten der N1, P2 und MMN über den Elektroden Fpz, Fz, Cz, Pz, C3 und C4 bestimmt.

Tabelle 3: Untersuchte EKP-Komponenten mit Potentialpolarität und Latenzfenster

| Bedingung | EKP-Komponente | Amplitude | untersuchtes Zeitfenster |
|-----------|----------------|-----------|--------------------------|
| passiv | N1 | - | 50 – 150 ms |
| | P2 | + | 150 – 250 ms |
| | MMN | - | 100 – 250 ms |
| aktiv | N1 | - | 50 – 150 ms |
| | N2 | - | 200 – 300 ms |
| | P3 | + | 300 – 450 ms |
| | early Nd | - | 50 – 150 ms |
| | late Nd | - | 200 – 320 ms |

Die aktive Bedingung wurde auf die Komponenten N1, N2, P3 und Nd untersucht. Dabei wurden für die Berechnung die gleichen Elektroden wie bei den Komponenten der passiven Bedingung betrachtet. Lediglich die Komponente P3, deren Maximum mehr okzipital erwartet wurde (Sutton, 1965), wurde über den Elektroden Fz, Cz, Pz, Oz, P3 und P4 bestimmt.

Nach dem in Kapitel 2.4.5 beschriebenen Verfahren ($EKP_D - EKP_S$) wurde für den frequenz- und dauerdevianten Ton getrennt eine MMN-f-Analyse bzw. MMN-d-Analyse in einem Zeitfenster von 100-250 ms post stimulus durchgeführt.

Die Differenzkurve ($EKP_{D_{akt}} - EKP_{D_{pas}}$) der EKPs des Frequenzdevianten in der aktiven (beachtet) und der passiven Bedingung (nicht-beachtet) wurde auf die Nd untersucht. Die Amplitude und Latenz der frühen Nd_e -Komponente wurde in einem

Zeitfenster von 50 – 150 ms, die der späten Nd₁ zwischen 200-320 ms post stimulus ermittelt.

4.4 Statistische Auswertung der Daten

Die Datensätze der Amplituden und Latenzzeiten der einzelnen Komponenten für die ausgewählten Elektroden jedes Probanden wurden in das Statistikprogramm SPSS (Version 12.0.2, SPSS Inc. 1989-2003) eingelesen. Zunächst wurden alle Daten mit dem nicht-parametrischen Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung geprüft sowie ein t-Test auf Amplitudendifferenz von 0 ausgeführt. Da alle Latenzen und Amplituden normalverteilt waren ($p > 0,2$), konnten im weiteren Verlauf parametrische Tests verwendet werden. Mit Hilfe einer messwiederholten zweifaktoriellen ANOVA wurden die Amplituden und Latenzen getrennt auf Unterschiede zwischen den Gruppen Normen (N) und Patienten mit Zykloider Psychose (ZP), den betrachteten Elektrodenpositionen sowie auf Interaktionen beider Faktoren geprüft. Bei signifikanter Sphärizität der Daten (Mauchly-Test, $p < 0,05$) wurde mit dem Greenhouse-Geisser-Faktor korrigiert. P-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant (**fett**), p-Werte bis 0,1 als tendenziell signifikant (*kursiv*) bewertet. Signifikante und tendenziell signifikante Ergebnisse wurden mit post-hoc t-Tests weiter untersucht. In einem zweiten Schritt wurde jeweils der Kanal mit maximaler Ausprägung der EKP-Komponenten in jeder Bedingung ausgewählt. Nachfolgend wurden für Normpersonen und Patienten getrennt bivariate Zusammenhänge der Amplitude und Latenz der MMN bzw. Nd mit den erhobenen klinischen und soziodemographischen Daten sowie Ergebnissen ausgewählter psychologischer Tests mit Hilfe der Produkt-Moment-Korrelationsanalyse nach Pearson geprüft.

5 Ergebnisse

5.1 Soziodemographische und Klinische Daten

Die Normgruppe (N) bestand aus 15 Personen (6 Frauen) im Alter von 20 - 47 Jahren. Die 11 in die Auswertung einbezogenen Patienten (4 Frauen) mit der Diagnose Zyklische Psychose (Patientengruppe ZP) waren zwischen 20 - 52 Jahre alt. Die Alters- und Geschlechtsverteilung beider Gruppen war nicht signifikant verschieden: $p > 0,5$. Alle Teilnehmer waren Rechtshänder.

Bei den Kontrollpersonen wurden in zwei Fällen Depressionen bei einem Elternteil angegeben, ansonsten waren die Familienanamnesen frei von psychischen Erkrankungen. Es wurde aktuell von keinem Normprobanden Medikamente eingenommen, außer Kontrazeptiva und von einem Teilnehmer Iodthyrox. Bestehende Sehfehler (Myopie) waren korrigiert, weitere somatische Krankheiten wurden nicht angegeben. Auffällig in der Patientengruppe war eine stärkere familiäre Belastung mit bipolaren affektiven Erkrankungen (4 Fälle von Depressionen bei Verwandten ersten Grades) und das niedrigere Bildungsniveau (nur 2 Akademiker). Allerdings muss kritisch angemerkt werden, dass sich die Kontrollpersonen überwiegend aus dem universitären Bereich rekrutierten und nur begrenzt den Bevölkerungsdurchschnitt repräsentieren.

Tabelle 4: Personenbezogene Daten der Versuchsteilnehmer

| | Kontrollen | Zyklische Psychosen |
|---|---------------------------------|--|
| Anzahl | 15 | 11 |
| Alter (in Jahren) | 20 – 47 | 20 – 52 |
| Altersmittelwert \pm Standardabweichung | 32 \pm 10,7 | 31,3 \pm 8,7 |
| Altervergleich | T[24] = -0,22; p = 0,83 | |
| Geschlecht m : w | 9 / 6 | 6 / 5 |
| Geschlechtsverteilung (Fischer-Test) | einseitige Signifikanz p = 0,55 | |
| Rechts- / Linkshänder | 15 / 0 | 11 / 0 |
| Familienstand: ledig / verheiratet | 10 / 5 | 9 / 2 |
| Familiäre Belastung | 2 x Depressionen | 4 x Depressionen |
| Raucher | 0 | 4 (10-20 Zigaretten/d) |
| Ausbildung | 12 x Studium 3 x Lehre | 2 x Studium 7 x Lehre 2 x Realschule |

Bei den eingeschlossenen Patienten lagen keine neurologischen oder organischen Erkrankungen vor. Die laborchemische und elektrophysiologische Diagnostik, Dopplersonographie und bildgebende Verfahren zeigten, soweit durchgeführt, keine Auffälligkeiten. Neben der psychiatrischen Erkrankung lagen nur in zwei Fällen noch zusätzlich somatische Erkrankungen vor (Diabetes mellitus Typ I bzw. arterielle Hypertonie).

Die mittlere Krankheitsdauer betrug 5 Jahre und 5 Monate (1 bis 192 Monate), wobei sowohl gerade diagnostizierte als auch langjährig bekannte Patienten teilnahmen. Die neuroleptische Medikation lag bei durchschnittlich 465 mg Chlorpromazinäquivalenten (CPZÄ) pro Tag. Die zusätzlich verordneten Pharmaka anderer Wirkstoffgruppen sind detailliert in Tabelle A2 (siehe Anhang) aufgeführt. Klinisch war die hier untersuchte Patientengruppe durch dominierende Negativsymptome (mittlerer SANS von 43 Punkte) bei geringer ausgeprägter Postivsymptomatik (SAPS-Mittelwert 18 Punkte) gekennzeichnet. Der Schweregrad der Krankheit insgesamt wurde mit der CGI-Skala eingeschätzt und lag bei der untersuchten Stichprobe zwischen mäßig und deutlich krank (Mittelwert 5,6 Punkte auf einer Skala von 1-8). Das Globale Funktionsniveau aller Patienten betrug im Mittel 47 Punkte. Diese Skala beurteilt psychische, soziale und berufliche Leistungsfähigkeit. Dabei bedeuten 90 Punkte keine Symptome und 1 Punkt ständige Unfähigkeit. Die Einzelpunktwerte der Patienten mit zyklischer Psychose und die Gruppenmittelwerte sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Darstellung der erhobenen klinischen Daten: Krankheitsdauer in Monaten, Chlorpromazinäquivalent-Dosis (CPZÄ) in mg pro Tag, Score der Negativ- (SANS) und Positivsymptome (SAPS), klinischer Gesamteindruck (CGI) sowie globales Funktionsniveau (GAF)

| Pat. | Krankheitsdauer in Mon. | CPZÄ in mg | SANS | SAPS | CGI | GAF |
|-----------|-------------------------|------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| 1 | 4 | 700 | 35 | 10 | 6 | 50 |
| 2 | 4 | 250 | 24 | 6 | 4 | 80 |
| 3 | 2 | 1025 | 57 | 42 | 7 | 10 |
| 4 | 132 | 587,5 | 31 | 10 | 4 | 70 |
| 5 | 8 | 0 | 27 | 6 | 5 | 50 |
| 6 | 1 | 300 | 72 | 12 | 5 | 50 |
| 7 | 180 | 500 | 7 | 5 | 4 | 80 |
| 8 | 10 | 225 | 42 | 18 | 6 | 60 |
| 9 | 192 | 600 | 49 | 39 | 7 | 20 |
| 10 | 84 | 400 | 61 | 25 | 7 | 20 |
| 11 | 100 | 512,5 | 68 | 26 | 7 | 30 |
| MW | 65 | 465 | 43 | 18 | 5,6 | 47 |

5.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Tests

Bei allen Studienteilnehmern wurden zusätzlich zur elektrophysiologischen Untersuchung die in Kapitel 4.2 vorgestellten neuropsychologischen Tests durchgeführt. Ziel der Erhebung individueller Leistungsmaße war einerseits die möglichst exakte Charakterisierung der untersuchten Stichproben. Andererseits sollte auf eine mögliche Korrelation der in den neuropsychologischen Testergebnissen gefundenen Gruppendifferenzen mit den möglichen Unterschieden der elektrophysiologischen Werte geprüft werden (siehe Kapitel 5.5.2).

Wie zu erwarten war, schneiden die Kontrollpersonen in allen Tests besser ab. Die Leistungsdifferenz wird für alle Testergebnisse signifikant, nur bei der verzögerten visuellen Reproduktion aus dem WMSR bleibt der Gruppenvergleich tendenziell signifikant ($p < 0,1$). Auch der aus den beiden Teilen des Trail-Making-Test (TMT) errechnete Quotient (B/A) verfehlt das Signifikanzniveau, p bleibt aber unter 0,1. Die in den Einzeltest erreichten Mittelwerte sind mit den entsprechenden Standardabweichungen und den Werten des statistischen Vergleichs beider Versuchsgruppen in Tabelle 6 angegeben. Eine Auflistung der Rohwerte der Einzeltests ist für Normen und ZP getrennt in Tabelle A3 und A4 im Anhang beigelegt.

Tabelle 6: Vergleich der Norm- und Patientengruppe bezüglich der aus den neuropsychologischen Tests errechneten IQ-Werte: Angabe von Mittelwert und Standardabweichung jeder Gruppe sowie der T-Werte und des Signifikanzniveaus

| | MW und SD | | T | d.f. | p < |
|---------------------|-------------|-------------|------|------|--------------|
| | Norm | ZP | | | |
| Verbal-IQ | 120 ± 10,2 | 106 ± 12,2 | 3,3 | 24 | 0,003 |
| Handlungs-IQ | 122 ± 10,6 | 99 ± 5,2 | 7,3 | 21,4 | 0,000 |
| Gesamt-IQ | 120 ± 8,4 | 103 ± 7,7 | 5,5 | 24 | 0,000 |
| visuelle Reprod. I | 113 ± 11,4 | 101 ± 15,7 | 2,2 | 24 | 0,034 |
| visuelle Reprod. II | 107 ± 14,7 | 97 ± 11,3 | 1,9 | 24 | <i>0,072</i> |
| Textreproduktion I | 116 ± 12,0 | 97 ± 12,8 | 3,9 | 24 | 0,001 |
| Textreproduktion II | 116 ± 16,7 | 96 ± 17,2 | 3,1 | 24 | 0,005 |
| Trail A | 24 s ± 5,5 | 34 s ± 12,3 | -2,9 | 24 | 0,009 |
| Trail B | 55 s ± 16,3 | 94 s ± 32,7 | -3,9 | 24 | 0,001 |
| Quotient B / A | 2,4 ± 0,7 | 2,8 ± 0,4 | -1,7 | 24 | <i>0,096</i> |
| FAS | 28 ± 6,7 | 20 ± 4,9 | 3,4 | 24 | 0,002 |

Der aus den HAWIE-Untertests errechnete Gesamt-IQ beträgt bei den Kontrollpersonen im Mittel 120 Punkte, bei den ZP dagegen nur 103 Punkte ($p < 0,01$). Auch die Teil-IQ-Punkte der beiden WMSR-Gedächtnistests unterscheiden sich jeweils um etwa 10 Punkte für die visuellen Reproduktionsaufgaben ($p < 0,1$) und um etwa 20 Punkte für die Textreproduktionen ($p < 0,01$). In den beiden Subtests des TMT, die kognitive und motorische Geschwindigkeit erfassen, erwiesen sich die Normpersonen als signifikant schneller, besonders im Trail B (N im Mittel 40 s schneller als ZP, $p < 0,01$). Der Quotient aus Trail B und Trail A unterscheidet sich bei beiden Gruppen jedoch nicht so deutlich wie die Einzelaufgaben ($2,8 > 2,4$), der Vergleich erreicht nur tendenzielle Signifikanz ($p < 0,1$).

Im Wortfindungstest FAS fielen den Normpersonen in der vorgegebenen Zeit (45 s je Buchstabe) durchschnittlich 8 Wörter mehr ein als den Patienten ($p < 0,01$). In der Normgruppe wurden dabei durchschnittlich 1,2 Fehler gemacht, in der ZP-Gruppe wurden dagegen 2,2 falsche Wörter je Person genannt.

5.3 Verhaltensdaten

In der aktiven Versuchsbedingung des EKP-Paradigmas sollten die Probanden bei Erscheinen des seltenen tiefen Tones so schnell wie möglich die Leertaste der Computertastatur bedienen. Wie erwartet ist die Leistung der Patienten schlechter, das

heißt, sie machen signifikant mehr Fehler und reagieren langsamer ($p < 0,05$) als die Kontrollgruppe. Die Leistung der Normpersonen und Patienten ist vergleichend in Abbildung 1 dargestellt. Im linken Balkendiagramm ist die mittlere Anzahl der richtigen und falschen Antwortreaktionen jeder Gruppe mit den zugehörigen Standardabweichungen dargestellt. Das rechte Diagramm zeigt die mittleren Reaktionszeiten beider Personengruppen bei richtigem und falschem Tastendruck.

Insgesamt wurden nur wenige Fehler gemacht, so dass die Standardabweichung der Reaktionszeiten der falschen Antworten sehr groß ist.

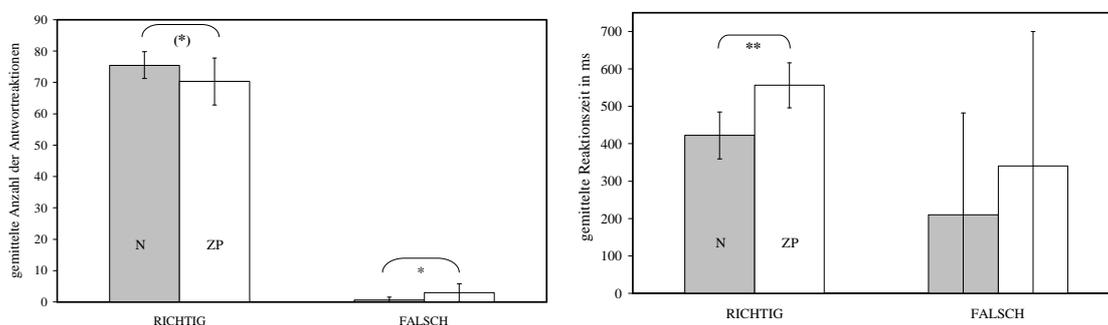


Abbildung 1: Graphische Darstellung der behavioralen Performanz der ZP (weiß) im Vergleich zu den N (grau)
Signifikanzen: ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; (*) $p < 0,1$

Die Ergebnisse des statistischen Vergleichs beider Gruppe sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Die Differenz der Anzahl der richtigen Reaktionen wird nur tendenziell signifikant, die mittlere Reaktionszeit bei falschem Tastendruck unterscheidet sich bei Kontrollpersonen und ZP nicht signifikant.

Tabelle 7: Statistischer Vergleich der Verhaltensdaten der Normen und ZP

| Gruppenvergleich N / ZP | MW | | T | d.f. | p < |
|--|------|------|-------|------|--------------|
| | N | ZP | | | |
| Anzahl richtiger Reaktionen | 75,5 | 70,3 | 1,88 | 11,5 | 0,085 |
| mittlere Reaktionszeit (in ms) | 422 | 556 | -5,08 | 21 | 0,000 |
| Anzahl falscher Reaktionen | 0,6 | 3 | -2,45 | 9,16 | 0,036 |
| mittlere Reaktionszeit der falschen Reaktionen (in ms) | 210 | 340 | -0,98 | 21 | 0,34 |

Die behavioralen Leistungsmaße wurden darüber hinaus auf Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Probanden geprüft. Männer und Frauen unterschieden sich weder

signifikant in der Anzahl der richtigen und falschen Reaktionen noch in den Reaktionszeiten ($p > 0,1$). Eine Korrelation der Performanz mit dem Alter wurde ebenfalls nicht signifikant.

Die bivariate Korrelation (nach Pearson) der Verhaltensdaten mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests ergab einen signifikanten, negativen Zusammenhang zwischen mittlerer Reaktionszeit der richtigen Antworten und dem Gesamt-IQ ($r = -0,55$, $p = 0,006$) sowie mit der Anzahl der Wörter im FAS ($r = -0,5$, $p = 0,016$). Eine bessere Leistung in den HAWIE-Untertests und im Verbal-Fluency-Test (FAS) korrelierte also über beide Personengruppen hinweg mit einer schnelleren Reaktion in der aktiven Bedingung des Oddball-Paradigmas.

5.4 EKP-Daten

Alle Versuchsteilnehmer wurden mit dem 3-Ton-Oddball-Paradigma untersucht und das aufgezeichnete EEG wie in Kapitel 4.3.4 und 4.3.5 beschrieben ausgewertet. Die EKPs der Einzelpersonen jeder Gruppe wurden für die drei Stimuli getrennt gemittelt und die EKP-Komponenten in ihrem jeweiligen Zeitfenster bestimmt (siehe Tabelle 2, Kapitel 4.3.5). Die Auswertung der verschiedenen Komponenten erfolgte nach einem einheitlichen Schema vergleichend für Normen und ZP. Es wurden jeweils die Latenzzeiten und Amplituden über den ausgewählten Elektroden (siehe Kapitel 4.3.5) bestimmt und auf Unterschiede zwischen den verschiedenen Elektrodenpositionen (Innersubjektfaktor) sowie zwischen beiden Gruppen (Zwischensubjektfaktor) geprüft. Dabei wurde auf Differenzen in anterior-posteriorer Richtung (für die 4 zentralen Elektroden ((Fpz), Fz, Cz, Pz, (Oz)) und auf Seitenasymmetrien (links = C3 bzw. P3, rechts = C4 bzw. P4) geachtet.

Die über alle Normpersonen gemittelten EKP jedes Stimulus wurden als Grand-Average (GA) für die beiden Bedingungen „passiv“ und „aktiv“ dargestellt (siehe Abbildung 2 und 7).

5.4.1 Mismatch Negativity (MMN)

In Abbildung 2 sind die Grand Average Kurven der EKPs aller drei Stimuli der passiven Bedingung für die Normpersonen dargestellt. Dazu ist die MMN des Frequenzdevianten

beispielhaft eingetragen, um zu verdeutlichen, wie diese errechnete Differenzwelle zustande kommt und wie sie sich zeitlich zu den abgeleiteten Potentialen verhält.

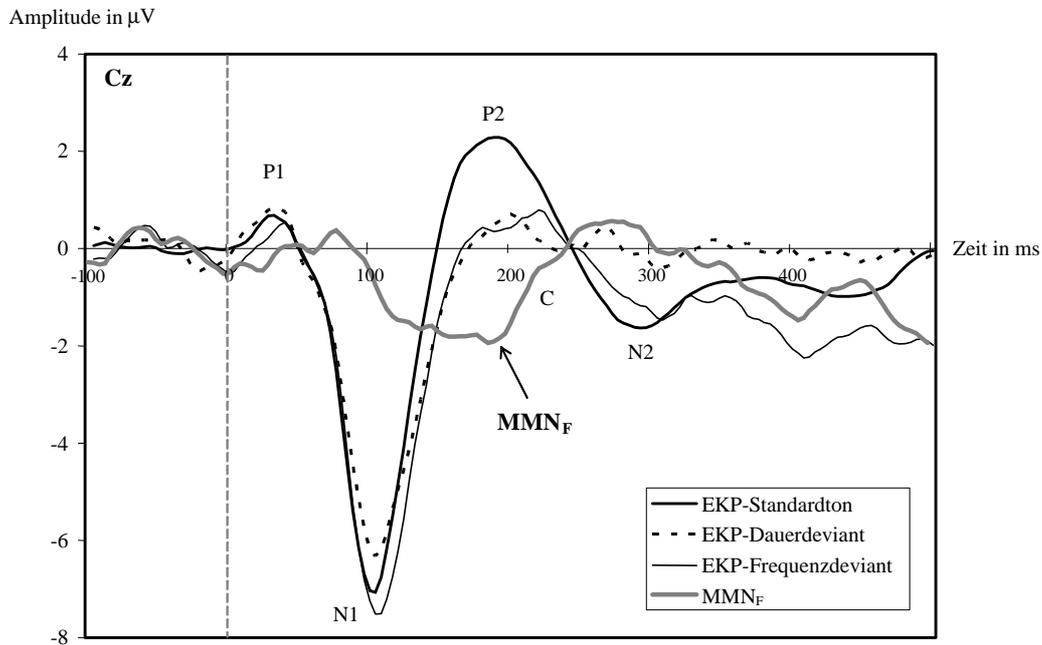


Abbildung 2: Graphische Darstellung der EKPs der 3 akustischen Stimuli in der passiven Bedingung als Grand Average der Normpersonen. Dazu beispielhaft die MMN_F, die sich als Differenzkurve aus (EKP_F – EKP_S) ergibt (grau).

Die MMN wurde in einem Zeitfenster von 100-250 ms post stimulus in der Differenzwelle bestimmt, die sich durch Subtraktion des EKP des Standardtons von dem abweichenden Ton in der passiven Bedingung ergibt. So erhält man für jede Person eine MMN_F für den Frequenzdevianten in der Differenzwelle (EKP_F – EKP_S) und eine MMN_D für den Dauerdevianten in der Differenzwelle (EKP_D – EKP_S). Die graphische Darstellung der MMN_D ist in Abbildung A3 (siehe Anhang) nachzusehen.

Die Amplituden und Latenzzeiten der MMN wurden für beide Stimuli getrennt auf Gruppenunterschiede und Unterschiede für die betrachteten Elektrodenpositionen (Fpz, Fz, Cz, Pz, C3 und C4) mit Hilfe einer ANOVA mit Messwiederholungen geprüft. Wie Tabelle 8 zu entnehmen ist, konnten keine statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede zwischen Normen und ZP nachgewiesen werden. Lediglich für die MMN_F wurde der Vergleich der Latenzzeiten beider Personengruppen tendenziell signifikant

($p = 0,10$). Dabei war der MMN_F -Peak bei den ZP gegenüber den Normen leicht verzögert (im Mittel $173 \text{ ms} > 163 \text{ ms}$).

Tabelle 8: Vergleich der MMN_F und MMN_D über der Elektrode Fz der gesunden Kontrollen und der Patienten mit zyklolder Psychose.

| Stimulus | Faktor | Normen | ZP | F[1;24] | p < |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|---------|------|
| Frequenzdeviant MMN_F | Latenz (ms) | $163 \pm 34,4$ | $173 \pm 38,2$ | 2,89 | 0,10 |
| | Amplitude (μV) | $-4,24 \pm 1,8$ | $-4,16 \pm 2,3$ | 0,94 | 0,34 |
| Dauerdeviant MMN_D | Latenz (ms) | $173 \pm 30,3$ | $168 \pm 32,8$ | 0,017 | 0,89 |
| | Amplitude (μV) | $-3,7 \pm 2,0$ | $-4,1 \pm 1,3$ | 0,14 | 0,72 |

Die MMN_F und MMN_D sind vergleichend für die Normen und Patienten in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt. Beide sind symmetrisch über den Schädel verteilt (MMN -Amplitude über $C3 = C4$). Dabei hat die MMN_F ihr Maximum zentral über Fz / Cz, während die MMN_D ihre maximale Amplitude mehr frontal über Fpz / Fz ausprägt. Die Amplituden ($T[25] = -0,48$; $p = 0,64$) und Latenzzeiten ($T[25] = -0,68$; $p = 0,5$) der MMN_F und MMN_D waren nicht signifikant verschieden.

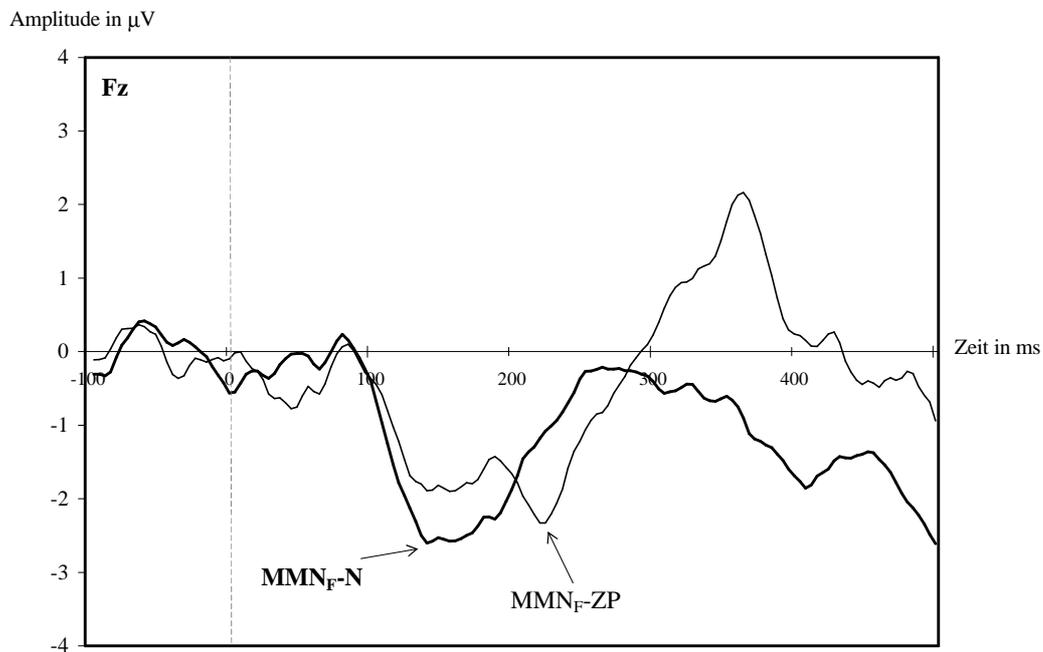


Abbildung 3: MMN_F der Patienten (ZP) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (N) über der Elektrode Fz

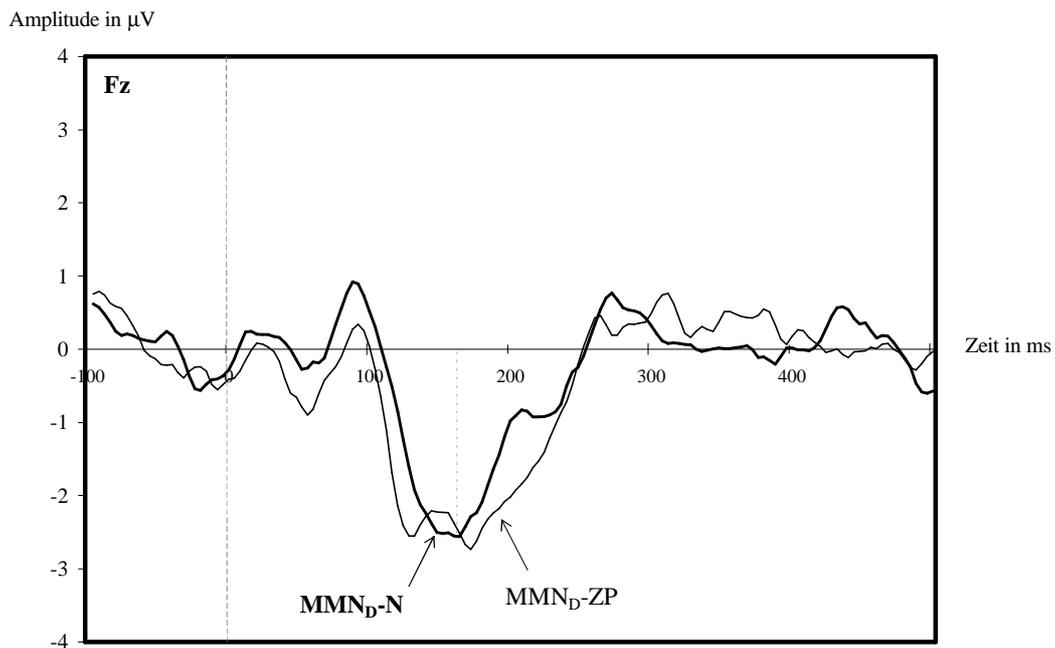


Abbildung 4: MMN_D der Patienten (ZP) im Vergleich zu den Normen (N) über der Fz

5.4.2 Negative Difference (Nd)

Die Nd findet man in der Differenzwelle des EKP des frequenzdevianten Stimulus der passiven Bedingung subtrahiert vom EKP des gleichen Stimulus, wenn dieser in der aktiven Bedingung als Zielton definiert war ($\text{EKP}_{\text{Fakt}} - \text{EKP}_{\text{Fpas}}$). Damit reflektiert die Nd den Unterschied in der Verarbeitung des Stimulus, der durch die Aufmerksamkeitslenkung auf diesen Reiz verursacht wird. Um zu demonstrieren, wie sich die Differenzwelle graphisch ergibt, ist sie zusammen mit dem EKP des Frequenzdevianten der aktiven und passiven Bedingung in Abbildung 5 dargestellt.

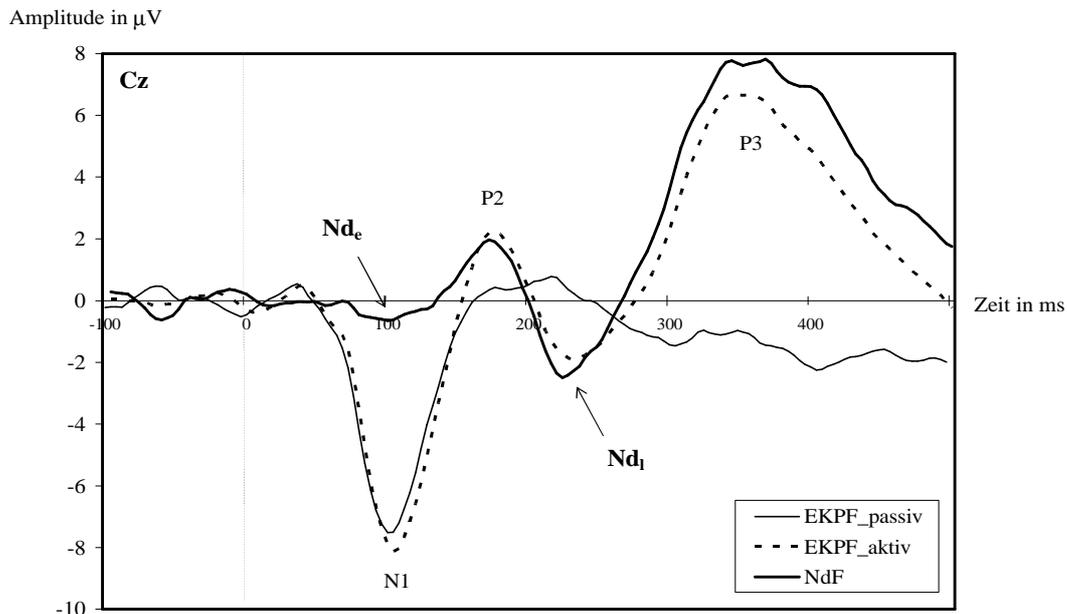


Abbildung 5: Nd-Differenzwelle (dick) der EKP des frequenzdevianten Tons in der aktiven Bedingung (gestrichelt) und der passiven Bedingung (dünn) als GA der Normen über der Elektrode Cz.

Die Nd_e wurde als negativer Ausschlag dieser Kurve in einem Latenzfenster von 50-150 ms, die Nd_i zwischen 200-320ms post stimulus bestimmt. Die frühe Nd spiegelt die Potentialdifferenz der N1 beider EKPs wider. Sie war bei beiden Versuchgruppen symmetrisch verteilt mit maximaler Amplitude über Cz und einer mittleren Latenz von ca. 100 ms. Es konnten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede für die Nd_e gefunden werden.

Die Nd_i trat bei den ZP signifikant später auf als bei den N ($261 > 234$ ms; $F[1;24] = 8,5$; $p = 0,008$). Insgesamt war die Peak-Latenz der Nd_i parietal kleiner als frontal. Die Amplitude der Nd_i war symmetrisch verteilt mit zentralem Maximum über Fz / Cz. Die mittlere Nd_i -Amplitude über der Cz war bei beiden Gruppen gleich und betrug im Mittel $-3,8 \mu V$.

Die Ergebnisse der ANOVA für den Vergleich der beiden Nd-Subkomponenten zwischen Normen und Patienten ist in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Überblick über die Amplitude und Latenz der frühen und späten Nd-Subkomponenten der Normen vergleichend zu den ZP mit den Standardabweichungen und den statistischen Ergebnissen der Varianzanalyse (Werte von Cz)

| Subkomponente | Faktor | Normen | ZP | F[1;24] | p < |
|-----------------|----------------|------------|------------|---------|--------------|
| Nd _e | Latenz (ms) | 104 ± 26,5 | 95 ± 28,3 | 0,04 | 0,84 |
| | Amplitude (µV) | -1,8 ± 1,6 | -2,4 ± 2,6 | 1,53 | 0,23 |
| Nd _i | Latenz (ms) | 234 ± 25,5 | 261 ± 36,1 | 8,5 | 0,008 |
| | Amplitude (µV) | -3,8 ± 2,3 | -3,8 ± 4,1 | 0,036 | 0,85 |

Die Nd ist vergleichend für Normen und Patienten in Abbildung 6 dargestellt.

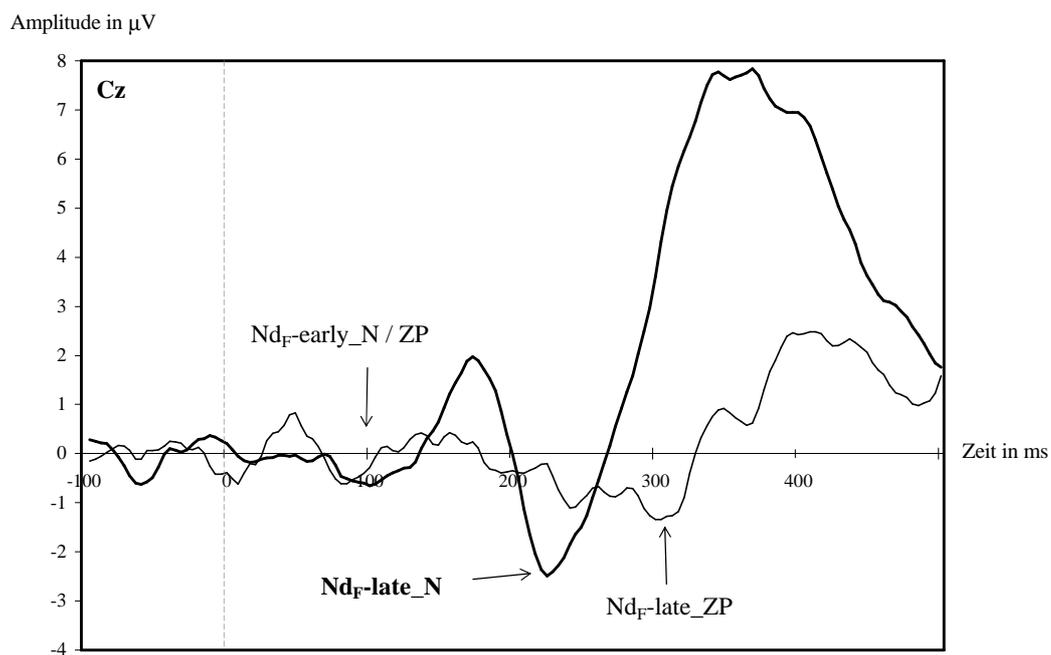


Abbildung 6: Graphischer Vergleich der Nd der Normen und ZP

5.4.3 EKP-Komponenten der passiven Bedingung

In diesen Versuchsdurchgängen sollten die Probanden, wie in Kapitel 4.3.2 ausführlich beschrieben, eine visuelle Aufgabe erfüllen, während die gleichzeitig binaural präsentierten Töne ignoriert werden sollten.

Das EKP aller drei Stimuli (Standardton (EKP_S), Dauer- (EKP_D) und Frequenzdeviant (EKP_F)) zeigt einen ähnlichen Wellenverlauf, der Abbildung 2 zu entnehmen ist. Zwischen 0-50 ms findet man eine kleinamplitudige, positive Welle (P1), um 100 ms den negativen Ausschlag der N1 und um 200 ms die positive Welle der P2. Alle EKP-Komponenten konnten mit ihren typischen Latenzzeiten nachgewiesen werden und sind

in Abbildung 2 für den Grand Average der einzelnen Stimuli der Normpersonen dargestellt. Die ermittelten Daten der Komponenten und der jeweilige Vergleich von Normen und Patienten sind in Tabelle 11 und 12 wieder gegeben.

Vorangestellt ist Tabelle 10, die die statistisch signifikanten und tendenziell signifikanten Ergebnisse des Vergleichs der EKP-Subkomponenten der verschiedenen Stimuli untereinander sowie der $MMN_{F \text{ und } D}$ beinhaltet.

Tabelle 10: Vergleich der Amplituden und Latenzzeiten der untersuchten EKP-Komponenten der passiven Bedingung für die drei Stimuli (S = Standardton, F = Frequenzdeviant, D = Dauerdeviant).

| EKP-Komponente | Stimuli-Vergleich | T | Freiheitsgrade | p |
|----------------|-------------------|-------|----------------|--------------|
| N1-Latenz | S < D | -2,0 | 25 | 0,056 |
| N1-Amplitude | F > S | 2,91 | 25 | 0,008 |
| P2-Latenz | S < F | -1,75 | 25 | 0,092 |
| P2-Amplitude | S > D | 2,14 | 25 | 0,042 |
| MMN-Latenz | F = D | -0,48 | 25 | 0,64 |
| MMN-Amplitude | F = D | -0,68 | 25 | 0,5 |

Die Auswertung der **N100** über den Elektroden Fpz, Fz, Cz, Pz, C3 und C4 ergab eine mittlere Latenzzeit von 100 ms. Dabei ist die N1 für S zeitlich eher frontal als zentral nachweisbar (Latenzen über Fpz / Fz < Cz, $T[25] = -1,8$; $p = 0,084$). Die N1-Amplitude ist symmetrisch verteilt und weist das Maximum für S und F zentral (Cz > Fz, $T[25] > 2$; $p < 0,05$), für D frontozentral (Cz = Fz, $T[25] = 0,7$; $p = 0,5$) auf.

Tabelle 11: Vergleich der N1-Amplitude (A) und -Latenz (L) der N und ZP für die 3 akustischen Stimuli über der Elektrode Cz

| | | N | ZP | F[1;24] | p < |
|---------------------|--------|------------|-------------|---------|------|
| Standardton (S) | L (ms) | 99 ± 6,0 | 96,5 ± 16,5 | 0,32 | 0,58 |
| | A (µV) | -7,2 ± 4,2 | -5,3 ± 3,4 | 2,3 | 0,14 |
| Frequenzdeviant (F) | L (ms) | 99,1 ± 14 | 104 ± 13,7 | 0,17 | 0,68 |
| | A (µV) | -8,1 ± 4,7 | -6,2 ± 3,6 | 1,5 | 0,23 |
| Dauerdeviant (D) | L (ms) | 103 ± 13,1 | 98 ± 19,6 | 2,05 | 0,17 |
| | A (µV) | -6,9 ± 4,3 | -5,7 ± 3,6 | 1,37 | 0,25 |

Die **P200** des EKP_S weist eine kürzere Latenz (etwa 190 ms) und eine größere Amplitude (+3,3 µV) auf als die P2 der $EKP_{F \text{ und } D}$ (im Mittel 200 ms und 2,4 µV). Dieses positive Potential ist symmetrisch verteilt (C3 = C4, $T[25] < 1$; $p > 0,5$) und

erreicht sein Maximum für S über Cz ($Cz > Pz$, $T[25] = 3,5$; $p = 0,002$), für die devianten Stimuli F und D mehr zentroparietal ($Cz = Pz$, $T[25] \sim 1$; $p > 0,2$).

Tabelle 12: Vergleich der A und L der P2 der N und ZP für die 3 Stimuli über der Elektrode Cz

| | | N | ZP | F[1;24] | p < |
|---------------------|--------|------------|--------------|---------|------|
| Standardton (S) | L (ms) | 187,3 ± 27 | 194,6 ± 24,3 | 0,27 | 0,6 |
| | A (µV) | 3,2 ± 2,0 | 3,3 ± 2,4 | 0,72 | 0,4 |
| Frequenzdeviant (F) | L (ms) | 203,3 ± 31 | 200,7 ± 36,2 | 0,034 | 0,86 |
| | A (µV) | 2,4 ± 2,4 | 2,8 ± 3,8 | 0,03 | 0,87 |
| Dauerdeviant (D) | L (ms) | 199 ± 24,2 | 196 ± 30 | 0,11 | 0,74 |
| | A (µV) | 1,8 ± 3,3 | 2,7 ± 2,3 | 0,04 | 0,84 |

Weder für die N1 noch für die P2 konnten signifikante Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit zyklischer Psychose und Normpersonen festgestellt werden. Zwar finden sich für alle Stimuli größere N1-Amplituden bei den Kontrollpersonen als bei den Patienten, allerdings wird dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p > 0,1$).

Die Amplituden beider Komponenten variieren in Abhängigkeit vom Stimulus, wobei der Standardton die größte P2-Amplitude auslöst, während der negativste N1-Ausschlag durch den Frequenzdevianten induziert wird. Sowohl der in Dauer als auch der in Frequenz abweichende Ton führen zu einer deutlich reduzierten P2-Amplitude.

Das EKP der abweichenden Stimuli ist also insgesamt nach Negativ verschoben. Dies findet in der Differenzwelle der EKPs von Deviant und Standardton als MMN Ausdruck.

5.4.4 EKP-Komponenten der aktiven Bedingung

Aufgabe der aktiven Bedingung war die Beachtung der auditorischen Stimuli und das Ignorieren der ablenkenden visuellen Reize. Die Probanden waren angewiesen, auf den in der Frequenz abweichenden, tiefen Ton (Zielton) so schnell wie möglich mit Tastendruck zu reagieren. Die dabei abgeleiteten EKPs jedes Stimulus sind in Abbildung 7 als Grand-Average aller Normpersonen dargestellt. Die einzelnen Komponenten sind beschriftet.

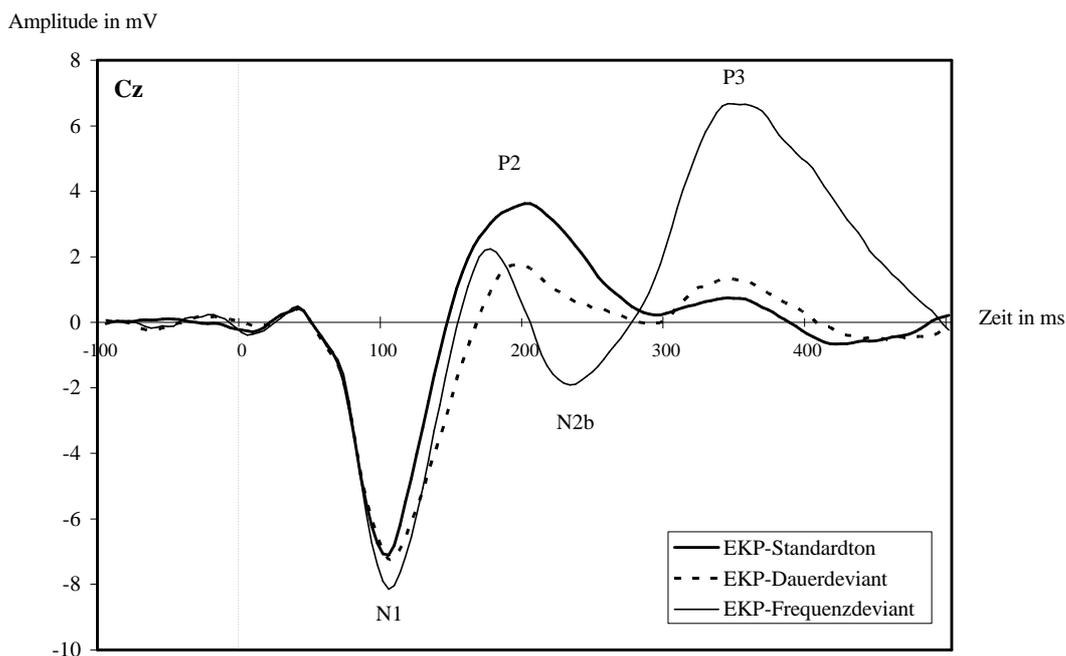


Abbildung 7: EKP der aktiven Bedingung als GA der Normpersonen für den Standardton, den Dauer- und den Frequenzdevianten über der Elektrode Cz mit Beschriftung der EKP-Komponenten

Wie die Graphik verdeutlicht, sind die EKPs beider abweichender Stimuli anfangs sehr ähnlich, unterscheiden sich aber zunehmend im weiteren Verlauf. Beide weisen eine ausgeprägte N1 auf. Der frequenzdeviante Zielton führt dann nach einem spitzen P2-Ausschlag zu einer deutlichen N2b auf die als großes positives Potential die P3 folgt. Gemäß den Ausführungen in Kapitel 2.4 wird die P3 als kontrollierte Weiterverarbeitung eines bewusst wahrgenommenen Sinnesreizes gedeutet. Daher kann bei einer ausgeprägten P3-Welle geschlussfolgert werden, dass die Probanden den Stimulus bewusst wahrgenommen und als vereinbarten Zielton erkannt haben.

Der Dauerdeviant, der sich weniger stark vom Standardton unterschied und auf den nicht reagiert werden sollte, löste dagegen kaum eine N2b und nur eine kleine P3 aus.

Der Vergleich der EKP-Komponenten der verschiedenen Stimuli untereinander zeigte signifikante Unterschiede für die Amplituden der Komponenten. So ist die N1-Amplitude des frequenzdevianten Tons (F) signifikant größer als die N1 des S oder D ($T[25] > 2,7$, $p < 0,01$). Die Amplitudendifferenz zwischen der N2b des F und D wird dagegen nur tendenziell signifikant ($T[25] = -1,8$; $p = 0,084$). Die P3-Amplituden der beiden devianten Stimuli sind hoch signifikant verschieden mit deutlich größeren

Werten für den Zielton ($12,4 \mu\text{V} \gg 3,7 \mu\text{V}$). Die Latenzzeiten hingegen scheinen unabhängig von der Stimulusbedeutung (Zielton / nicht Zielton) zu sein. Sie unterscheiden sich für die verschiedenen Stimuli nicht.

Das EKP des Zieltons zeichnet sich somit durch die signifikant größten Amplituden für alle drei analysierten Komponenten (N1, N2 und P3) aus. Die größte P2-Amplitude wird hingegen auch in der aktiven Bedingung durch den Standardton hervorgerufen.

In den Tabellen 13, 14 und 15 sind die drei untersuchten EKP-Komponenten für jeden Stimulus mit mittlerer Amplitude und Latenz vergleichend für Kontrollpersonen und Patienten zusammengefasst.

Die **N1** tritt wie in der passiven Bedingung nach einer mittleren Latenzzeit von 100 ms auf und zeigt gleich große Amplituden (um $6 \mu\text{V}$) für die nicht-beachteten Stimuli, während der Zielton signifikant größere N1-Amplituden induziert ($p < 0,05$). Die N1-Amplitude ist für den Standardton tendenziell ($p = 0,064$), für den Dauerdevianten signifikant ($p = 0,039$) kleiner bei den ZP im Vergleich zu den Normen. Für den Frequenzdevianten finden sich bezüglich der N1 keine Gruppenunterschiede.

Tabelle 13: Vergleich der N und ZP bezüglich der A und L der N1 der aktiven Bedingung für die 3 akustischen Stimuli über der Elektrode Cz

| Stimulus | Faktor | N | ZP | F[1;24] | p |
|---------------------|---------------------|----------------|-----------------|---------|--------------|
| Standardton (S) | L (ms) | $98,2 \pm 9,5$ | $99,6 \pm 11,8$ | 0,035 | 0,85 |
| | A (μV) | $-7,4 \pm 4,7$ | $-4,5 \pm 2,5$ | 3,78 | 0,064 |
| Frequenzdeviant (F) | L (ms) | $102 \pm 11,3$ | 101 ± 22 | 0,12 | 0,73 |
| | A (μV) | $-8,7 \pm 5$ | $-6,3 \pm 3,1$ | 2,5 | 0,13 |
| Dauerdeviant (D) | L (ms) | $102 \pm 12,4$ | $98,2 \pm 20,6$ | 1,88 | 0,18 |
| | A (μV) | $-7,9 \pm 4,4$ | $-4,7 \pm 2,5$ | 4,8 | 0,039 |

Die **N2b** wird nur durch abweichende Stimuli ausgelöst, sie kann im EKP des Standardtons nicht nachgewiesen werden. Übereinstimmend mit bisherigen Untersuchungsergebnissen (siehe Kapitel 2.4) konnte die N2b auch in dieser Studie als frontozentrales negatives Potential mit einer Latenz von etwa 250 ms ermittelt werden. Sie ist besonders deutlich im EKP des Zieltons sichtbar, während der Dauerdeviant, der nicht beachtet werden sollte, nur eine geringe, weiter frontal lokalisierte N2b induziert

(siehe Abbildung 7). Wie aus Tabelle 14 ersichtlich, konnten für die N2b keine Gruppenunterschiede zwischen ZP und Kontrollpersonen gefunden werden.

Tabelle 14: Vergleich der N2b-Amplitude und -Latenz der N und ZP für die 2 devianten Stimuli über der Elektrode Cz

| Stimulus | Faktor | N | ZP | F[1;24] | p |
|---------------------|--------|------------|-------------|---------|------|
| Frequenzdeviant (F) | L (ms) | 242 ± 23,5 | 254 ± 37 | 1,05 | 0,32 |
| | A (µV) | -3,3 ± 4,3 | -3,2 ± 3,9 | 0,00 | 0,99 |
| Dauerdeviant (D) | L (ms) | 256,7 ± 25 | 251 ± 31 | 0,005 | 0,94 |
| | A (µV) | -1,5 ± 1,9 | -1,65 ± 2,6 | 0,007 | 0,94 |

Das parietal verteilte, positive **P3**-Potential ist ebenfalls nur für die vom Standardton abweichenden akustischen Stimuli nachweisbar und weist deutliche Unterschiede für den Frequenz- und Dauerdevianten auf (siehe oben). Voll ausgeprägt ist die P300 demnach nur im EKP des frequenzdevianten Zieltons. Für diese EKP-Komponente konnten signifikante Unterschiede zwischen den ZP und N gefunden werden. Dabei zeichneten sich die ZP durch längere P3-Latenzen ($p = 0,004$) und kleinere Amplituden ($p = 0,029$) im Vergleich zu den Normen aus (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleich der A und L der P3 der N und ZP für die 2 devianten Stimuli über der Elektrode Pz

| Stimulus | Faktor | N | ZP | F[1;24] | p |
|---------------------|--------|------------|------------|---------|--------------|
| Frequenzdeviant (F) | L (ms) | 361 ± 32,5 | 399 ± 28,1 | 10,3 | 0,004 |
| | A (µV) | 12,4 ± 5,9 | 8,2 ± 3,2 | 5,4 | 0,029 |
| Dauerdeviant (D) | L (ms) | 365 ± 37,5 | 367 ± 44,4 | 0,115 | 0,74 |
| | A (µV) | 3,7 ± 2,4 | 2,3 ± 2,0 | 2,4 | 0,14 |

5.5 Korrelationsanalyse der erhobenen und gemessenen Daten

5.5.1 Korrelation elektrophysiologischer und klinischer Werte

Alle im vorangehenden Kapitel 5.4 besprochenen EKP-Komponenten der aktiven und passiven Bedingung sowie die berechneten Differenzwellen MMN und Nd wurden auf Korrelationen mit den in Kapitel 5.1 vorgestellten klinischen Daten der zyklischen Patienten geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Zunehmende Krankheitsdauer (in Monaten) korreliert mit längerer Latenz der MMN und steigender Amplitude der P300 im EKP_F. Dagegen nimmt die N2b-Latenz des Dauerdevianten mit zunehmender Krankheitsdauer ab. Die neuroleptische Medikation, ausgedrückt in Chlorpromazinäquivalenten (CPZÄ), weist einen positiven Zusammenhang mit der N2b-Amplitude auf, während die Latenz der P300 im EKP_F mit steigender Neuroleptikaeinnahme abnimmt.

Verschlechterung des klinischen Zustandes, d.h. Zunahme der negativen oder positiven Symptome, höherer Punktwert bei der globalen klinischen Beurteilung (CGI) bzw. abnehmender Punktwert bei der Abschätzung des globalen Funktionsniveaus gehen alle mit einer signifikanten ($p = 0,05$) Abnahme der Nd_I-Latenz einher. Der Einfluss dieser Parameter auf andere EKP-Komponenten wird dagegen nicht signifikant, lässt sich aber tendenziell mit gleicher Richtung auch für die Latenz der N1 der aktiven Bedingung nachweisen.

Tabelle 16: Korrelation der erhobenen klinischen Daten der ZP und einzelner EKP-Komponenten

| EKP-Komponente | Krankheitsdauer | CPZÄ | SANS | SAPS | CGI | GAF |
|-----------------------------|-----------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| MMN _F -Latenz | -0,62 | 0,27 | 0,25 | -0,09 | -0,015 | 0,06 |
| Nd _I -Latenz | 0,075 | 0,009 | -0,6 | -0,63 | -0,66 | 0,73 |
| N1 _{aktiv} -Latenz | 0,09 | -0,28 | -0,58 | -0,37 | -0,51 | 0,56 |
| N2b _D -Latenz | 0,62 | 0,1 | 0,2 | -0,1 | -0,17 | 0,12 |
| N2b _D -Amplitude | -0,074 | 0,62 | 0,18 | 0,47 | 0,52 | -0,48 |
| P3 _F -Latenz | 0,05 | -0,6 | -0,31 | -0,21 | -0,35 | 0,3 |
| P3 _F -Amplitude | -0,67 | -0,25 | 0,24 | -0,32 | -0,25 | 0,28 |

Für die EKP-Daten der Komponenten der passiven Versuchsbedingung (N1_passiv und P2) konnte keine Korrelation mit den klinischen Daten gefunden werden. Auch zwischen den klinischen Parametern und den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests bestanden keine Zusammenhänge.

5.5.2 Korrelation elektrophysiologischer und testpsychologischer Daten

Mit Hilfe der Korrelationsanalyse der SPSS-Software wurden die gemessenen elektrophysiologischen Daten mit den Werten der neuropsychologischen Tests für die beiden untersuchten Personengruppen getrennt auf Zusammenhänge geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 für die Kontrollen und in Tabelle 18 für die zykliden Psychosen zusammengefasst.

Normpersonen

Eine hoch signifikante ($p < 0,01$) negative Korrelation findet sich für die Latenzzeit der MMN des Dauerdevianten mit den Teil-IQs des sofortigen und verzögerten Textwiedergabetests des WMSR. Auch der sofortige visuelle Gedächtnistest zeigt einen Zusammenhang zur MMN-Latenz, der für den Frequenzdevianten signifikant ($p < 0,05$), für den Dauerdevianten nur tendenziell signifikant ($p = 0,079$) wird. Gutes Erinnerungsvermögen geht also mit kürzerer MMN-Latenz einher. Die MMN-Amplitude weist keine Korrelation mit den erhobenen kognitiven Daten auf.

Bei der Nd-Latenz findet sich nur für die frühe Subkomponente (Nd_e) ein Zusammenhang mit kognitiven Werten. Die signifikant positive Korrelation mit dem Gesamt-IQ bedeutet, dass hier statistisch ein höherer IQ mit längeren Latenzzeiten einhergeht. Die Amplitude der gleichen Subkomponente korreliert dagegen positiv mit der Anzahl der gefunden Wörter im FAS-Test. Die Amplitude der späten Nd-Teilkomponente (Nd_l) korreliert positiv mit der Leistung in der visuellen Reproduktionsaufgabe des WMSR.

Tabelle 17: Korrelation neuropsychologischer Testergebnisse und elektrophysiologischer EKP-Werte der **Normpersonen** unter Angabe der Korrelationskoeffizienten r nach Pearson

| | MMN _F - L | MMN _F - -A | MMN _D - L | MMN _D - A | Nd _e -L | Nd _e - A | Nd _i -L | Nd _i -A |
|---------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|--------------------|
| Gesamt-IQ | 0,15 | -0,24 | -0,12 | -0,17 | 0,56 | 0,12 | 0,33 | -0,42 |
| vis. Repro I | -0,6 | 0,12 | -0,47 | 0,25 | -0,05 | 0,06 | -0,09 | 0,52 |
| vis. Repro II | 0,16 | 0,072 | -0,08 | -0,12 | -0,02 | -0,05 | 0,13 | 0,05 |
| Text Repro I | -0,51 | 0,33 | -0,71 | 0,26 | -0,08 | 0,29 | 0,16 | 0,29 |
| Text Repro II | -0,41 | 0,19 | -0,74 | 0,11 | 0,009 | 0,33 | 0,03 | 0,21 |
| TMT-Quotient | -0,05 | 0,065 | 0,25 | 0,06 | -0,39 | -0,01 | -0,02 | 0,41 |
| FAS | -0,12 | 0,03 | -0,19 | 0,05 | -0,05 | 0,55 | -0,26 | 0,015 |

Zykloide Psychosen

Bei den Patienten konnte weder für die Latenz noch für die Amplitude der MMN_D eine Korrelation mit den kognitiven Parametern gefunden werden. Die MMN_F-Latenz zeigt eine hoch signifikante ($p < 0,01$) Korrelation mit der verzögerten Textreproduktion sowie eine tendenziell signifikante Korrelation ($p = 0,069$) mit der sofortigen Textwiedergabe. Die Amplitude der MMN_F nimmt zusammen mit dem Gesamt-IQ des HAWIE-R ($p = 0,075$) und mit steigendem Teil-IQ der verzögerten Textreproduktion des WMSR zu ($p = 0,02$).

Für die Nd der ZP fand sich eine positive Korrelation der Latenz der frühen Subkomponente mit der verzögerten visuellen Reproduktion. Die Amplitude der Nd_e korreliert wie bei den Normpersonen positiv mit dem Ergebnis des FAS-Test ($p = 0,09$). Die ZP zeigen ein gegensätzliches Verhalten von Nd_i-Latenz und Gesamt-IQ sowie eine tendenziell signifikante ($p = 0,057$), positive Korrelation von Nd_i-Amplitude und Teil-IQ der visuellen Wiedergabe II (verzögert).

Tabelle 18: Korrelation neuropsychologischer Testergebnisse und elektrophysiologischer EKP-Werte der **ZP** unter Angabe der Korrelationskoeffizienten r nach Pearson

| | MMN _F - L | MMN _F - A | MMN _D - L | MMN _D - A | Nd _e -L | Nd _e -A | Nd _i -L | Nd _i - A |
|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| Gesamt-IQ | -0,3 | 0,56 | -0,02 | 0,25 | 0,23 | -0,22 | -0,63 | 0,5 |
| vis. Repro I | 0,46 | 0,08 | 0,13 | -0,16 | 0,4 | 0,18 | -0,14 | 0,29 |
| vis. Repro II | 0,4 | 0,084 | 0,28 | 0,17 | 0,66 | 0,02 | -0,16 | 0,59 |
| Text Repro I | -0,57 | 0,46 | 0,19 | 0,13 | -0,02 | -0,28 | -0,28 | 0,11 |
| Text Repro II | -0,73 | 0,7 | 0,05 | 0,37 | -0,16 | -0,28 | -0,19 | -0,07 |
| TMT-Quotient | 0,024 | 0,3 | 0,07 | 0,32 | 0,14 | 0,32 | 0,27 | -0,43 |
| FAS | 0,15 | -0,51 | 0,13 | -0,17 | 0,27 | 0,53 | 0,3 | -0,08 |

6 Diskussion

Den Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit bildeten die in EKP-Studien wiederholt nachgewiesenen charakteristischen Alterationen der Aufmerksamkeitsprozesse schizophrener Patienten (Shelly, 1991; Javitt, 1993, 1995, 1998; Pekkonen, 2002; Oades, 1994, 2003 u.a.). Schon vor Jahren konnte dem klinischen Symptom der Aufmerksamkeitsstörung schizophrener Patienten der elektrophysiologische Befund reduzierter Amplituden der MMN und Nd im akustischen Oddball-Paradigma zugeordnet werden. Auch eine verminderte P300-Amplitude ist bei Schizophrenen schon lange bekannt, während die Datenlage bezüglich der Latenzveränderungen der EKP-Komponenten uneinheitlich ist.

Vor dem Hintergrund der anhaltenden Diskussionen über die differenzierte Einteilung der endogenen Psychosen, und hier vor allem über die Gültigkeit der Klassifikation von Karl Leonhard, sollte in dieser Arbeit geprüft werden, ob die bei schizophrenen Patienten gefundenen Veränderungen auch bei Patienten mit zykliden Psychosen repliziert werden können.

Dafür wurde in der vorliegenden Arbeit ein Kollektiv aus 11 Patienten der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg untersucht, bei denen nach der ICD-10 Klassifikation eine akute polymorphe psychotische Störung (F23) und nach der Leonhard-Klassifikation eine zyklide Psychose diagnostiziert worden war. Dieser Gruppe wurden 15 gesunde Kontrollpersonen gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung gegenübergestellt. Mit allen Versuchsteilnehmern wurde ein akustisches Oddball-Paradigma mit einer passiven Bedingung zur Erfassung ungerichteter Aufmerksamkeitsprozesse und einer aktiven Bedingung zur Messung der selektiven Aufmerksamkeit durchgeführt. Zusätzlich erfolgte bei allen Probanden eine testpsychologische Erhebung zur Beurteilung kognitiver Leistungen und Teilleistungsstörungen. Die Schwere der Erkrankung und die aktuelle Symptomatik wurden bei den Patienten von einem erfahrenen Facharzt anhand standardisierter Skalen eingeschätzt.

Die beiden untersuchten Personengruppen fallen durch kleine Fallzahlen auf. Diese sind zum einen durch das zeitaufwendige und vor allem für die Patienten anstrengende

Studiendesign bedingt. Zum anderen mussten gerade im Patientenkollektiv nachträglich Personen aus der Auswertung ausgeschlossen werden, weil Unklarheiten in der Diagnose auftraten oder die EEG-Ableitung aufgrund von motorischer Unruhe der Versuchspersonen (z.T. medikamentös bedingt) zu viele Artefakte aufwies. Aus den geringen Fallzahlen resultieren breite Streuungen mit großen Standardabweichungen für alle Messergebnisse, die sicher maßgeblich daran beteiligt sind, dass nur wenige Gruppenvergleiche statistische Signifikanz erreichen.

6.1 Diskussion der EKP-Befunde

6.1.1 Ungerichtete Aufmerksamkeit und Mismatch Negativity (MMN)

Die MMN ist ein Maß für den Unterschied in der Verarbeitung eines wiederholt präsentierten Reizes gegenüber einem unerwartet auftretenden andersartigen Stimulus. Sie wird aufmerksamkeitsunabhängig induziert, denn sie kann auch nachgewiesen werden, wenn sich die Versuchsperson auf eine andere Aufgabe konzentriert und die akustischen Signale nicht beachtet. Die MMN wird als „vorbewusste“ Aufmerksamkeits- und Orientierungsreaktion aufgefasst, die zur Beachtung eines unerwarteten neuen Umgebungsereignisses führt (Gene-Cos, 1999; siehe Kapitel 2.4.5).

Für Patienten mit zyklischer Psychose konnte in dieser Studie keine Anomalie der MMN im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefunden werden. Sowohl die durch den frequenz- (MMN_F) als auch durch den dauerdevianten Ton (MMN_D) ausgelöste MMN wies keinen Amplitudenunterschied zwischen beiden Gruppen auf. Auch die MMN_F und MMN_D unterschieden sich weder in Amplitude noch Latenz signifikant voneinander. Das frontozentrale negative Potential erreichte zwischen 163 und 173 ms (± 35 ms) seinen Spitzenwert von etwa $-4 \mu V$ (Cz) und war symmetrisch über dem Schädel verteilt. Einzige Auffälligkeit war die tendenziell signifikant verlängerte Latenzzeit der MMN_F bei den ZP im Vergleich zu den Normpersonen ($p = 0,1$). Dies basiert überwiegend auf einer signifikanten Latenzverzögerung über den lateralen Elektroden C3 und C4 ($p < 0,05$). Dabei zeigen sowohl Normen als auch ZP links längere Latenzen als rechts. Eine Latenzverlängerung könnte auf eine schwierigere Diskrimination von Standardton und Deviant hinweisen, da normalerweise die MMN

umso eher und größer ausgeprägt ist, je stärker die Differenzen zweier aufeinander folgende Stimuli sind (Näätänen, 1990).

Die Befunde der Normpersonen stimmen gut mit den allgemeinen Daten zur MMN aus der Literatur überein (Näätänen, 1990 und 2004; Javitt, 2000; Todd, 2003). Dies zeigt, dass das Paradigma zur Induktion der MMN geeignet war und die MMN im abgeleiteten EKP richtig bestimmt wurde. Die fehlende Abweichung der MMN-Amplitude der ZP von den Werten der Kontrollgruppe legt eine Bestätigung der eingangs vertretenen Hypothese nahe, nach der erwartet wurde, dass sich ZP wie Gesunde und damit anders als Schizophrene verhalten. Dies wäre mit dem Verlauf der Zyklischen Psychose (völliges Ausheilen jeder Phase) und der fehlenden genetischen Komponente (geringe Erbllichkeit) gut vereinbar. Die MMN-Reduktion konnte bislang nur bei schizophrenen Patienten, aber nicht bei schizoaffektiven Störungen, bipolaren Erkrankungen oder Depressionen nachgewiesen werden (Umbricht, 2003). Damit galt der Befund als relativ spezifisch für schizophrene Psychosen, bei denen er sehr konstant zu finden ist. Er tritt sogar bei Verwandten ersten Grades schizophrener Patienten auf (Michie, 2001). Die ZP werden entsprechend der ICD-10 international unter den Schizophrenien subsumiert. Für die hier untersuchte Stichprobe von Patienten mit ZP konnte aber keine Verminderung der MMN-Amplitude nachgewiesen werden. Dies unterstützt die Ausgliederung der diagnostischen Gruppe der ZP nach der Klassifikation von Karl Leonhard, die sich auch in anderen morphologischen (Jabs, 2002) und elektrophysiologischen Parametern von den schizophrenen Psychosen unterscheidet (Ringel, 2001: normale P50-Suppression bei ZP gegenüber fehlender P50-Suppression bei Schizophrenen).

In dieser Studie konnte keine Korrelation der MMN-Amplitude mit klinischen Daten festgestellt werden. Für Schizophrene war eine Korrelation der MMN-Reduktion mit der Schwere der Negativsymptomatik beschrieben worden (Javitt, 2000). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit für ZP nicht bestätigt werden, obwohl auch bei der hier untersuchten Patientengruppe Negativsymptome das klinische Bild prägten. Lediglich für die Latenzzeit der MMN_F fand sich eine signifikante, negative Korrelation mit der Krankheitsdauer ($p < 0,05$), deren Bedeutung aber insbesondere im Zusammenhang mit der generell verlängerten Latenz der MMN_F bei den ZP schwer interpretierbar ist. In der Literatur wird die Latenzzeit der MMN wenig beachtet, und es finden sich keine

Beschreibungen von diesbezüglichen Auffälligkeiten bei Schizophrenen. Möglicherweise ist die Latenz der MMN in der akuten Krankheitsphase der ZP verlängert, während sie sich im Laufe der Behandlungszeit wieder normalisiert. Es ist aber auch zu bedenken, dass bei der Berechnung der Korrelationen immer auch ein Prozentsatz zufälliger Signifikanzen zu erwarten ist.

Die Korrelation der elektrophysiologischen mit den neuropsychologischen Daten zeigte bei der Kontrollgruppe einen signifikanten, negativen Zusammenhang der MMN-Latenz mit der Leistung bei den Reproduktionsaufgaben des WMSR. Dabei wurde vor allem die Korrelation von sofortiger und verzögerter Textwiedergabe und MMN_D-Latenzzeit hoch signifikant, während für die MMN-Amplitude kein Zusammenhang mit den erhobenen kognitiven Parametern gefunden werden konnte. Eine bessere Gedächtnisleistung geht demnach mit einer kürzeren MMN-Latenz, also einer früheren Orientierungsreaktion einher. Bei den ZP fand sich dagegen kein Zusammenhang der MMN_D mit den Leistungen der durchgeführten neuropsychologischen Tests, dafür korrelierte die MMN_F-Latenz und Amplitude mit den Ergebnissen der WMSR-Gedächtnistests. Bei den Patienten resultieren statistisch kürzere MMN_F-Latenzen und größere MMN_F-Amplituden, wenn höhere Punktzahlen in den Testwiedergabetests und tendenziell auch wenn eine höhere Gesamt-IQ-Punktzahl erzielt werden. Auch hier lässt sich ein Zusammenhang zwischen unspezifischen Orientierungsreaktionen und Gedächtnisleistung bzw. intellektuellen Fähigkeiten vermuten.

6.1.2 Selektive Aufmerksamkeit, Negative Difference (Nd) und N2b

Die Nd ergibt sich durch Differenzbildung aus dem EKP des Stimulus wenn dieser einmal beachtet (als Zielton) und einmal unbeachtet (ignoriert) wahrgenommen wurde. Die Konzentrationslenkung auf den Stimulus hin oder von ihm weg bildet den einzigen Unterschied beider Bedingungen. Die Nd reflektiert also den Einfluss der Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung des physikalisch gleichen Reizes und gilt damit als Maß für selektive Aufmerksamkeit. Das Auffinden des Zieltons in einer Reihe von irrelevanten Stimuli setzt aber nicht nur die Konzentration auf diese Sinnesreize voraus. Es ist auch eine Gedächtnisspur des Zieltons nötig, mit der jeder ankommende Reiz verglichen wird (siehe Kapitel 2.4.6).

Die frühe Subkomponente Nd_e ergibt sich aus der Differenz der $N1$ der aktiven und passiven Bedingung, deren Amplitude aufmerksamkeitsabhängig zunimmt („ $N1$ -Effekt“, Hillyard, 1973). Die Nd_i spiegelt dagegen den Unterschied beider EKPs im Zeitfenster der $N2b$ wider.

Beide Nd -Potentiale konnten für das Normkollektiv innerhalb ihrer charakteristischen Latenzfenster und mit ihrer typischen Verteilung nachgewiesen werden. Die Nd_e trat nach etwa 105 ms mit einer zentralen maximalen Amplitude von $-1,8 \mu V$ (Cz) und einer symmetrischen Verteilung über dem Schädel auf. Die Nd_i war ebenfalls symmetrisch, aber mehr frontal verteilt mit einem Maximum von $-3,8 \mu V$ und einer Latenz von etwa 235 ms (über Cz). Dies stimmt mit den Angaben anderer Autoren überein (Szymanski, 1999; Tata, 2001; Singhal, 2002; Jemel, 2003).

Für die ZP konnten in dieser Studie keine signifikanten Abweichungen der Amplituden beider Nd -Subkomponenten nachgewiesen werden. Die Nd_e der ZP und der Normpersonen stimmten in Latenz, Amplitude und Verteilung überein. Da die Latenzzeit der Nd_e , die als ein Hinweis auf die Diskriminierbarkeit des Zieltons von irrelevanten Stimuli (siehe Kapitel 2.4.6) verstanden wird (Näätänen, 1990), bei den ZP nicht verlängert ist, scheint die Erkennung des Zielton nicht gestört zu sein.

Demgegenüber wies die Nd_i bei den Patienten eine signifikant längere Latenz auf als bei den Kontrollen ($p = 0,008$). Die Bedeutung der späten Nd -Komponente ist allerdings umstritten (siehe Kapitel 2.4.6). Singhal diskutiert die Nd_i als Reflexion der weiteren Verarbeitung des als relevant erkannten Reizes oder als den Transfer der Information über den Zielton an einen Exekutivmechanismus (Singhal, 2002). Damit bildet die Nd_i die Voraussetzung für die darauf folgenden Vorgänge, wie die $P3$. Der zugrunde liegende Prozess der Nd_i scheint bei den ZP zwar nicht gestört zu sein, da die Amplitude nicht reduziert ist, aber offenbar ist er verlangsamt. Die in dieser Arbeit gefundenen Defizite der $P3$ bei den ZP sind möglicherweise im Zusammenhang mit der Nd_i -Verzögerung zu sehen (siehe Kapitel 6.1.3).

Wie man in Abbildung 5 (Kapitel 5.4.2) gut erkennen kann, kommt die Nd_i überwiegend durch das aufmerksamkeitsabhängige, negative $N2b$ -Potential zustande, das nur in der aktiven Bedingung ausgelöst wird. Allerdings wird die Latenzverzögerung der $N2b$ bei den ZP im Vergleich zu den Normen nicht statistisch signifikant, was auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein könnte. Die $N2b$ steht in

engem Zusammenhang mit der P300, die ebenfalls im EKP des Zieltons in der aktiven Bedingung am stärksten ausgeprägt ist. Beide werden als Hinweis für Reizevaluation und Reizbewertung angesehen.

Die N2b weist keinen Unterschied in Latenz oder Amplitude für die ZP verglichen mit den Normen auf. Sie ist in der aktiven Bedingung für den Zielton, wie erwartet, tendenziell signifikant größer als für den irrelevanten Dauerdevianten ($p = 0,084$). Die N2b ist also stark aufmerksamkeitsabhängig und wird nach Näätänen als aktiver Diskriminierungsprozess verstanden (Näätänen, 1990). Die Befunde bei Schizophrenen sind uneinheitlich. Während Oades eine erhöhte N2b-Amplitude in dieser Gruppe fand (Oades, 1996), konnte Mathalon bei Schizophrenen keinen Unterschied zwischen passiver und aktiver Bedingung feststellen und konstatierte bei ihnen ein Fehlen der N2 (Mathalon, 2004). Die damit kontrastierenden unauffälligen Werte der ZP dieser Studie lassen schließen, dass die Reizverarbeitung und Differenzierung bis zu diesem Punkt ungestört verläuft.

Die Nd₁-Latenz korrelierte bei den ZP signifikant mit den klinischen Parametern SANS, SAPS, CGI und GAF. Dabei geht ein schwereres Krankheitsbild mit abnehmender Nd₁-Latenz einher (siehe Kapitel 5.5.2).

6.1.3 P3

Das positive späte P3-Potential war für den Zielton signifikant größer als für den Dauerdevianten ($p < 0,001$). Für den Standardton war es nicht nachweisbar. Die P3 des Zieltons war bei den ZP signifikant kleiner ($p = 0,03$) und verspätet ($p = 0,004$) als die P3 der Kontrollgruppe. Dabei korreliert die P3-Reduktion signifikant mit einer Zunahme der Erkrankungsdauer.

Von verschiedenen Autoren (Roxborough, 1993; Shajahan, 1997) wurde eine Verminderung der P3-Amplitude und eine Verlängerung der P3-Latenz für schizophrene Patienten berichtet. Für ZP konnte Strik aber eine Erhöhung der P3-Amplitude nachweisen (Strik, 1993 und 1996). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Hier zeigten die Patienten mit ZP bezüglich der P3 ein schizophrenie-ähnliches Verhalten mit verminderter Amplitude und verlängerter Latenz. Dies ist unter Umständen auf die Verzögerung der Stimulusverarbeitung zurückzuführen, die sich bereits bei der Nd₁ findet. Wenn es sich bei der Nd₁ tatsächlich

um einen für die P3 notwendigen, vorgeschalteten Verarbeitungs- oder Transferprozess handelt, wäre eine geminderte Ausprägung der P3 angesichts der bereits verzögerten Nd_i nicht unverständlich.

Außer der Korrelation zwischen P3-Amplitude und Krankheitsdauer sowie P3-Latenz und Medikation (siehe Kapitel 6.2) fand sich kein Zusammenhang der P3 mit anderen klinischen Daten. Es konnte keine Latenzverlängerung der P3 im Zusammenhang mit schlechteren Leistungen im Verbal Fluency Test (FAS), wie sie von Roxborough beschrieben wurde, festgestellt werden (Roxborough, 1993).

Die Interpretation der P3 ist umstritten. Es wird angenommen, dass es sich um ein Summenpotential von verschiedenen Hirnaktivitäten handelt, welches mit der Bewusstwerdung eines ankommenden Signals in Zusammenhang steht. Es ist bekannt, dass die P3 abhängig von der Aufgabenrelevanz des Stimulus sowie von der Anstrengung, die die Aufgabe erfordert, ist (Stöhr, 1996). Die verringerte P3-Amplitude der ZP könnte zum einen daran liegen, dass die Patienten dem Zielreiz weniger Bedeutung beimessen, weil sie zum Beispiel weniger auf die akustische Aufgabe konzentriert sind und mehr von der visuellen Präsentation abgelenkt werden. Zum anderen könnte das Verhalten der P3 damit erklärt werden, dass die Patienten von der Diskriminationsaufgabe übermäßig gefordert werden.

6.1.4 Sonstige EKP-Komponenten

Neben den Differenzpotentialen MMN und Nd wurden auch die ihnen zugrunde liegenden Komponenten der abgeleiteten EKPs der passiven und aktiven Versuchsbedingung bestimmt und auf Unterschiede zwischen Normen und ZP geprüft.

Die Latenzen, Amplituden und Verteilungen der N1 und P2 der unbeachteten Stimuli zeigen keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Gruppen. Dafür unterscheiden sich die EKP-Komponenten innerhalb der Gruppen für die verschiedenen Stimuli signifikant. Die EKPs der abweichenden Stimuli (F und D) sind gegenüber dem EKP_s des Standardtones insgesamt nach Negativ verschoben und weisen größere N1- und kleinere P2-Amplituden auf. Da Negativierung im EEG im Allgemeinen eine Aktivierung von Hirnarealen anzeigt (vgl. Kapitel 2.3), kann man schlussfolgern, dass die abweichenden Stimuli zu einer stärkeren kortikalen Erregung führen als der repetitive Standardton.

In der aktiven Bedingung wurde die N1 für alle drei Stimuli bestimmt, während die N2b und P3 nur durch die abweichenden Töne (F und D) ausgelöst werden und für den Standardton nicht bestimmt wurden. Die N2b und P3 wurden bereits besprochen.

Die N1-Amplitude der ZP war für alle beachteten akustischen Reize kleiner als die der Kontrollpersonen. Dies wurde für den Dauerdevianten statistisch signifikant ($p = 0,04$), für den Standardton tendenziell signifikant ($p = 0,064$). Auch für den Frequenzdevianten zeichnet sich die gleiche Richtung ab ($p = 0,13$). Die Latenzzeiten der N1 der verschiedenen Stimuli sind hingegen für beide Personengruppen gleich. Der für gesunde Probanden beschriebene „N1-Effekt“ (Hillyard, 1973, siehe Kapitel 2.4.1), der die Zunahme der N1-Amplitude durch selektive Aufmerksamkeit beschreibt, scheint bei den ZP nicht in gleichem Ausmaß vorhanden zu sein. Andererseits ist die Nd_e -Amplitude, die sich im Wesentlichen aus der Differenz der N1 der aktiven und passiven Bedingung ergibt, bei beiden Gruppen nicht verschieden. Dies ist durch die bei den ZP bereits in der passiven Bedingung reduzierten N1-Amplituden erklärbar, dort wird der Gruppenvergleich aber nicht signifikant. Die N1-Amplitude ist auch in der aktiven Bedingung für die devianten Stimuli größer als für den Standardton. Die größte N1 wird durch den frequenzdevianten Zielton ausgelöst. Den gleichen Befund beschrieb Oades in einer akustischen EKP-Studie, in der paranoide (PH) und nicht-paranoide (NP) Schizophrene sowie Zwangserkrankte (OCD) mit Normpersonen verglichen wurden (Oades, 1996). In dieser Studie wurden bei allen Gruppen vergrößerte frontozentrale N1-Amplituden für die devianten Stimuli gefunden, allerdings waren diese bei den schizophrenen Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen reduziert. Latenzveränderungen konnten nur für PH und OCD, nicht für NP, nachgewiesen werden. Auch in der vorliegenden Doktorarbeit zeigten die nicht akut psychotischen Patienten mit ZP keine Latenzanomalien.

Die N1 ist ein exogenes Potential, zeigt aber auch Merkmale endogener Potentiale, da sie durch den kognitiven Zustand beeinflusst wird (vgl. Kapitel 2.4). Die N1-Reduktion bei schizophrenen Patienten wurde von verschiedenen Autoren berichtet (Pfefferbaum, 1989; O'Donnell, 1994; Oades, 1996) und unterschiedlich interpretiert. Oades nimmt an, dass die N1 sowohl die Wahrnehmung des Reizes im primären auditorischen Kortex als auch den Beginn der weiteren Verarbeitung reflektiert, deren Kapazität bei Schizophrenen eingeschränkt ist (Oades, 1996). Die hier gefundene Reduktion der N1

bei Patienten mit ZP könnte also eine leichte Beeinträchtigung der generellen Perzeption und besonders der aufmerksamkeitsabhängigen Wahrnehmung nahe legen.

6.2 Einfluss der Medikation

Die eingeschlossenen Patienten zeigen sehr unterschiedliche Anamnesen bezüglich Erkrankungsbeginn und -dauer sowie in Bezug auf die Medikation. Fast alle Teilnehmer der Patientengruppe nahmen aktuell Neuroleptika (NL) ein, oft zusätzlich noch Benzodiazepine und Antidepressiva (siehe Tabelle 5 und Tabelle A1 im Anhang). Dagegen nahm keine der Normpersonen aktuell Medikamente aus einer der genannten Wirkstoffgruppen ein.

Der Einfluss der Medikation, und hier vor allem der neuroleptischen, auf die EKP-Komponenten des Oddball-Paradigama, wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Die MMN-Reduktion bei schizophrenen Patienten gilt als unabhängig von Neuroleptikaeinnahme (Michie, 2001). Für die Amplitudenreduktion der Nd bei Schizophrenen allerdings werden nach Brockhaus die NL verantwortlich gemacht (Brockhaus, 1999 und 2000). Über den Einfluss der NL auf die Latenz der P300 wird kontrovers diskutiert (siehe Kapitel 2.5).

Bei den bis auf eine Ausnahme neuroleptisch behandelten ZP dieser Studie wurde keine Verminderung der Nd gefunden, womit die Aussage von Brockhaus bezüglich der NL-Abhängigkeit der Nd-Reduktion nicht bestätigt werden konnte. Es wurde im Gegenteil eine positive signifikante Korrelation der CPZÄ mit der N2b-Amplitude festgestellt. Dies müsste eher zu einer Erhöhung der Nd_i-Amplitude führen. Im Gegensatz dazu wurde eine Verlängerung der Latenz der P3 in dieser Arbeit bei den Patienten signifikant. Diese korreliert aber signifikant negativ mit der Dosis der NL, so dass auch hier der postulierte Effekt der Medikation als latenzverlängernd nicht bestätigt werden kann.

Insgesamt ist der Einfluss der Medikation auf die vorliegenden Untersuchungsergebnisse schwer einzuschätzen, da zu zykliden Psychosen diesbezüglich noch keine Studien vorliegen und eine unmedizierte Patientengruppe als Vergleichskollektiv fehlt.

6.3 Diskussion der Verhaltensdaten

Die während des EKP-Paradigmas ermittelten Verhaltensdaten sind kongruent zu den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests: die Patienten zeichnen sich durch weniger richtige und mehr falsche Antwortreaktionen sowie signifikant langsamere Reaktionszeiten aus. Die Reaktionszeit korreliert negativ mit dem HAWIER-Gesamt-IQ und den FAS-Punktwerten, weist aber keinen Zusammenhang mit dem Alter oder dem Geschlecht auf. Die Reaktionszeit ist umso kleiner, je besser sich der Proband auf die Aufgabe konzentriert und je leichter die Aufgabe ist. Der subjektive Schweregrad einer Aufgabe steht sicher im Zusammenhang mit der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit, die sich auch im IQ des HAWIER ausdrückt. Damit könnte eine kürzere Reaktionszeit bei höheren IQ-Punkten erklärt werden. Die selektive Aufmerksamkeit ist ein vom Frontalhirn initiiertes Prozess, der eine Repräsentation des Zielreizes im Arbeitsgedächtnis voraussetzt und unter Anstrengung gegen Ablenkung durch andere Sinnesreize aufrechterhalten werden muss. Die Korrelation schlechterer Ergebnisse des FAS, der die Leistungsfähigkeit des linken Frontallappens messen soll, und verlängerter Reaktionszeiten ist somit über verminderte Konzentrationsleistung nachvollziehbar.

6.4 Diskussion der neuropsychologischen Testergebnisse

Unter der Einbeziehung der Alternativhypothese, dass sich Patienten mit zyklischer Psychose wie schizophrene Patienten verhalten, war eine Abweichung der aufmerksamsamkeitsabhängigen EKP-Parameter MMN und Nd von den Normwerten für die Patientengruppe denkbar. Mögliche Auffälligkeiten in den elektrophysiologischen Befunden sollten auf Zusammenhänge mit kognitiven Parametern geprüft werden. Dafür wurden aus der Fülle neuropsychologischer Evaluationsmöglichkeiten solche Tests ausgewählt, die bei einem angemessenen zeitlichen Aufwand der Testung einen Überblick sowohl über allgemeine kognitive Leistungen (HAWIE), als auch Hinweise auf spezielle Leistungen wie Frontalhirnfunktion (FAS) und Arbeitsgedächtnis (TMT-Quotient) geben können. Allerdings ist die Auswertung der erhobenen Daten durch uneinheitliche Untersuchungsbedingungen in der Literatur und fehlende Normtabellen für den FAS-Test und TMT erschwert. Allgemein sind die Vergleichbarkeit von Testergebnissen verschiedener Studien und der Rückschluss von den Resultaten auf

zugrunde liegende Störungen schwierig. Mit dem Ziel der Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten mit Ergebnissen anderer Studien, wurde das Studiendesign und die Auswahl der Tests mit der multizentrischen Studie von Prof. Dr. Oades von der Universität Essen abgestimmt. Diese untersucht Aufmerksamkeitsprozesse (MMN und Nd) bei schizophrenen Patienten im 2-Jahres-Verlauf.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss beachtet werden, dass die Patienten ausschließlich aus dem stationären und ambulanten Bereich der Klinik rekrutiert wurden und sich durch einen insgesamt mittleren Ausbildungsstatus und durchschnittliche Gesamt-IQ-Werte (um 100) auszeichneten. Die auf unentgeltlicher Basis rekrutierten Normpersonen entstammten dagegen überwiegend dem akademischen Bereich und fallen durch einen überdurchschnittlich hohen IQ (um 120) in den durchgeführten HAWIE-Tests auf. Damit ist die hier untersuchte Kontrollgruppe nur eingeschränkt repräsentativ für den Bevölkerungsdurchschnitt und der Bildungsstand beider Gruppen ist nicht gut vergleichbar.

In der vorliegenden Arbeit finden sich bei den Patienten für alle Tests signifikant schlechtere Ergebnisse (siehe Tabelle 6). Das unterschiedliche Bildungsniveau beider Gruppen (gemessen am höchsten erreichten Ausbildungsabschluss) ist sicher wesentlich mit für die Differenz der aus den HAWIE-R-Untertests berechneten Gesamt-IQs verantwortlich. Aber neben den bildungsabhängigen Wissens-Tests des HAWIE-R (AW und RD) wurden vor allem Konzentrations- (DS, ZS) und Gedächtnistests (visuelle und Text-Reproduktionsaufgaben aus dem WMSR) durchgeführt. Das schlechtere Ergebnis der ZP kann also nicht allein auf die unterschiedliche Bildung zurückgeführt werden, sondern impliziert eine Störung der Konzentration und Aufmerksamkeit. Beide Fähigkeiten sind Voraussetzung aller Tests und beeinflussen damit deren Ergebnisse nicht unwesentlich. Inwieweit Konzentrationsmangel oder tatsächliche Gedächtnisdefizite für die geringeren Leistungen der Patienten bei den durchgeführten Tests aus dem WMSR verantwortlich sind, ist schwer beurteilbar. Allerdings legt das schlechtere Abschneiden schon bei der sofortigen Reproduktion des Bildes bzw. dem Nacherzählen der Geschichte nahe, dass es sich eher um ein Aufmerksamkeitsproblem handelt.

Der Verbal-Fluency-Test FAS soll einen Hinweis auf die Funktion des linken Frontallappens geben. Allerdings müssen die Ergebnisse zurückhaltend beurteilt werden, da der FAS auch vom Wortschatz der Versuchsperson und damit vom

Wissensstand abhängig ist. Die verminderte Leistung der ZP im FAS kann also nur bedingt auf eine beeinträchtigte Frontalhirnfunktion, verbunden mit gestörter Aufmerksamkeitsleistung, zurückgeführt werden.

Der TMT misst allgemeine kognitive Leistungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und visumotorische Suchgeschwindigkeit und ist damit relativ unabhängig vom Bildungsniveau. Von besonderem Interesse ist im hier untersuchten Zusammenhang der Quotient beider Teilaufgaben (B/A). Dieser bildet ein Maß für die Aufmerksamkeit und die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses, da der Einfluss der motorischen Geschwindigkeit (bei beiden Aufgaben gleich) durch die Quotientenbildung herausgerechnet wird. Auch hier wiesen die Patienten durchschnittlich höhere Werte, also schlechtere Ergebnisse auf, wobei der Vergleich mit den Kontrollen für die Einzeltests hoch signifikant ($p < 0,01$), für den Quotienten aber nur tendenziell signifikant ($p < 0,1$) wurde. Das Leistungsdefizit der Patienten lässt sich also teilweise auf verminderte motorische Geschwindigkeit zurückführen, zum anderen lässt dieses Ergebnis aber auch eine Störung der Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisleistung annehmen.

Insgesamt ist der Einfluss der Erkrankung auf die erhobenen Leistungsmaße schwer quantifizierbar.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die bei Schizophrenen bereits wiederholt beschriebenen elektrophysiologischen Defizite aufmerksamkeitsabhängiger EKP-Komponenten nun auch bei Patienten mit Zyklotider Psychose vergleichend mit gesunden Kontrollpersonen zu untersuchen. Dafür wurde ein akustisches 3-Ton-Oddball-Paradigma durchgeführt. In den abgeleiteten EKPs konnten alle untersuchten Komponenten innerhalb ihrer typischen Latenzfenster bei den Normen und Patienten nachgewiesen werden. Die Studienkonzeption lehnt an die multizentrische, aktuell noch durchgeführte Längsschnittuntersuchung von Prof. Dr. Oades an der Universität Essen an, die Aufmerksamkeitsprozesse (MMN und Nd) bei schizophrenen Patienten im 2-Jahres-Verlauf untersucht. So wurde auch das bei Oades verwendete umfangreiche Programm neuropsychologischer Tests in diese Studie integriert, um eine hohe Vergleichbarkeit der Studiendesigns zu erzielen.

Hauptbefund der Studie bildet die Übereinstimmung der Amplituden der MMN und Nd der ZP mit denen der Normpersonen. Es konnte weder die bei Schizophrenen typische Reduktion der MMN noch der Nd nachgewiesen werden, so dass angenommen werden kann, dass die durch diese Komponenten reflektierten Prozesse ungerichteter und gerichteter Aufmerksamkeit bei Patienten mit ZP nicht beeinträchtigt sind. Dieser Befund unterstützt die Abgrenzung der Zyklotiden Psychosen von den schizophrenen Psychosen im Sinne Karl Leonhards, wie er auch schon von anderen Studien nahe gelegt wurde (Strik, 1996; Ringel, 2001; Jabs, 2002).

Signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich nur für die Latenz der Nd₁, die bei den ZP verlängert ist. Auch die Latenz der MMN des Frequenzdevianten ist bei den Patienten tendenziell länger als bei den Kontrollen. Dies könnte auf eine geringe Beeinträchtigung der zugrunde liegenden elektrophysiologischen Prozesse hinweisen, die zwar nicht zu einer Amplitudenreduktion, aber doch zu einer Verzögerung des Potentials führen. Es ist aber zu bedenken, dass Latenzdifferenzen eher statistische

Signifikanz erreichen als Amplitudenunterschiede, da den großen Zahlenwerten der Latenzzeiten verhältnismäßig kleine Standardabweichungen gegenüberstehen, während das Verhältnis bei den Amplituden genau umgekehrt ist. Insgesamt war die Streuung der Daten aufgrund der kleinen Fallzahlen sehr hoch.

Neben den Differenzpotentialen MMN und Nd wurden auch die ihnen zugrunde liegenden Komponenten der EKPs der aktiven und passiven Versuchsbedingung im Zeitfenster bis 500 ms post stimulus bestimmt und vergleichend für ZP und Normen analysiert. Dabei fanden sich nur für die N1 und P3 der aktiven Bedingung Gruppenunterschiede mit kleineren Amplituden (N1 und P3) und längeren Latenzen (P3) bei den ZP. Dies widerspricht den Ergebnissen von Strik, der für ZP eine vergrößerte P3-Amplitude fand (Strik, 1996) und stimmt eher mit Befunden für schizophrene Patienten überein.

Insgesamt legen die Befunde dieser Arbeit nahe, dass die Prozesse ungerichteter und gerichteter Aufmerksamkeit bei Patienten mit zyklischer Psychose im Gegensatz zu Patienten mit schizophrener Psychose nicht gestört sind. Allerdings weisen die Potentiale der MMN und Nd eine verlängerte Latenz auf, die auf Schwierigkeiten bei der Reizdiskrimination hinweisen könnten. Normabweichungen der Amplitude finden sich erst in dem späten positiven P3-Potential. Hier zeigen ZP eine reduzierte Amplitude und eine verzögerte Latenz gegenüber der Kontrollgruppe. Dieser Befund entspricht den P3-Defiziten, die für schizophrene Patienten beschrieben wurden. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit sind also die frühen Reizverarbeitungsprozesse bei den ZP unauffällig. Erst die späte, kontrollierte Informationsverarbeitung, die der P3 zugrunde liegt, ist bei dieser Patientengruppe beeinträchtigt. Dabei sei aber auf die hohe intraindividuelle Variabilität und die Anfälligkeit der P3 für Artefakte hingewiesen, die ohne Replikation des Befundes keine sichere Interpretation der Daten zulassen. Auch die hier mit tendenzieller Signifikanz nachgewiesenen Latenzverzögerungen der MMN und Nd für Patienten mit zyklischer Psychose sollten in folgenden Studien mit größerer Fallzahl und unmedizierter Vergleichsgruppe wiederholt werden.

8 Literaturverzeichnis

- Alain C, Hargrave R, Woods DL: Processing of auditory stimuli during visual attention in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44 (1998) 1151-59
- Andreasen, NC: Schizophrenia: Positive and Negative Symptoms and Syndromes. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. Basel, Karger. vol 24 (1990) 1-42
- American Psychiatric Association (APA):
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM IV).
American Psychiatric Press, Washington DC (1994)
- Baldeweg T, Klugmann A, Gruzelier J, Hirsch S: Impairment in frontal but not temporal components of mismatch negativity in schizophrenia.
Int J Psychophysiology 43 (2002) 111-122
- Birbaumer N, Schmidt R: *Biologische Psychologie*. 5. Auflage, Berlin: Springer (2002)
- Blackwood DH, Whalley LJ, Christie JE, Blackburn IM, St Clair DM und McInnes A:
Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression.
The British Journal of Psychiatry 150 (1987) 154-160
- Bleuler, E: *Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*.
Deuticke, Leipzig (1911)
- Brockhaus A, Ruhrmann S, Tendolkar I, Bertsch A, Pukrop R, Klosterkötter J:
Effects of medication on Nd in schizophrenics – an ERP study.
Pharmacopsychiatry (1999), Thieme Journals, Stuttgart, New York
- Brockhaus A, Ruhrmann S, Tendolkar I, Bertsch A, Pukrop R, Klosterkötter J:
Nd findings in schizophrenia patients and healthy controls.
Brain Topography 12 (2000) 301-302
- Condray R, Steinhauer SR, van Kammen DP, Zubin J: Dissociation of neurocognitive deficits in a monozygotic twin pair concordant for schizophrenia.
J Neuropsychiatry & Clin Neuroscience 4 (1992) 449-453
- Coulson, S., King, J.W. und Kutas, M. (1998): Expect the Unexpected:
Event-related Brain Response to Morphosyntactic Violations.
Language and Cognitive Processes, 13 (1), 21-58.
- Deecke L, Lang W: P300 as the resolution of negative cortical DC-shifts.
Behavioural Brain Science 11 (1988) 379 – 81

- Donchin E, Ritter W, McCallum WC:
Cognitive Psychophysiology: The endogenous components of the ERP.
In: Callaway E, Tueting P, Koslow S (Eds) Event-related brain potentials in man. Academic Press, New York (1978) 349-412
- Driver J, Spence C: Crossmodal attention.
Current Opinion in Neurobiology, 8 (1998) 245-253
- DSM IV: (siehe American Psychiatric Association)
- Eimer, M: An ERP study on visual spatial priming with peripheral onsets.
Psychophysiology, 31 (1994) 154-163.
- Fachlexikon ABC Psychologie, Hrsg. Günter Clauss, 5. Auflage, Deutsch-Verlag Thun, Frankfurt am Main (1995)
- Franzek E, Beckmann H: Season-of-birth effect reveals the existence of etiologically different groups of schizophrenia. Biol Psychiatry 32 (1992) 375-378
- Franzek E, Becker T, Hofmann E, Flöhl W, Stöber G, Beckmann H:
Is computerized tomography ventricular abnormality related to cycloid psychosis? Biol Psychiatry 40 (1996) 1255-66
- Franzek E, Beckmann H : The different genetic background of schizophrenic spectrum psychoses. A twin study. Am J Psychiatry 155 (1998) 76-83
- Franzek E, Beckmann H : Psychoses of the schizophrenic spectrum in twins. Springer, Wien New York (1999)
- Gene-Cos N, Ring HA, Pottinger RC, Barrett G:
Possible roles for mismatch negativity in neuropsychiatry.
Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 12 (1999) 17-27
- Giard MH, Perrin F, Pernier J: Scalp topographies dissociate attentional ERP components during auditory information processing.
Acta-Otolaryngol-Suppl. 491 (1991) 168-74
- Hansen JC, Hillyard SA:
Endogenous brain potentials associated with selective auditory attention.
Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 49 (1980) 277-290
- Härtling C, Markowitch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K & Kessler J:
Wechsler-Gedächtnis-Test, revidierte Fassung: Testmanual. Bern: Huber (2000)
- HAWIE-R: (siehe Tewes)

- Hegerl, U: Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale als Indikatoren neurochemischer Dysfunktionen bei psychiatrischen Patienten. *Nervenarzt* 67 (1996) 360-368
- Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, Picton TW: Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science* 182 (1973) 177-180
- Hillyard SA, Woldorff M, Mangun GR, Hansen JC:
Mechanisms of early selective attention in auditory and visual modalities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 39 (1987) 317-324
- Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10, Kapitel V (F), WHO, 4. Auflage, Hrsg. Dilling, Horst, Verlag Hans Huber (2000)
- Jabs BE, Pfuhlmann B, Bartsch AJ, Cetkovich-Bakmas MG, Stöber G:
Cycloid psychoses - from clinical concepts to biological foundations. *J Neural Transm* 109 (2002) 907-19
- Jahn T, Mussgay L: Die Statistische Kontrolle möglicher Medikamenteneinflüsse in experimentalpsychologischen Schizophreniestudien: Ein Vorschlag zur Berechnung von Chlorpromazinäquivalenten. *Zeitschrift für Klinische Psychologie* (1989), Band XVIII, Heft 3, 257-267, Verlag für Psychologie, Dr. Hogrefe CJ
- Javitt DC: Intracortical mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Audiol Neurootol* 5 (2000) 207-215
- Javitt DC, Shelley A, et al.: Associated deficits in mismatch negativity generation and tone matching in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 111 (2000) 1733-37
- Jemel B, Oades RD, et al.: Frontal and temporal lobe sources for a marker of controlled auditory attention: the negative difference (Nd) event-related potential. *Brain Topogr* 15 (2003) 249-62
- Jessen F, Fries T, Kucharski C et al.: Amplitude reduction of the mismatch negativity in first degree relatives of patients with schizophrenia. *Neuroscience Lett* 309 (2001) 185-188
- Johnson R, Jr: A triarchic model of P300 amplitude. *Psychophysiology*, 23 (1986) 367-384
- Jossiasen RC, Shagass C, Roemer RA, Slepner S, Czartorysky B:
Early cognitive components of somatosensory event-related potentials. *Int J Psychophysiol* 9 (1990) 139-149
- Kasai K, Nakagome K, Iwanami A, Fukuda M:
Neuropsychiatry and the auditory selective attention process. *Curr. Opin. Psychiatry* 14 (2001) 219-225

- Kirino E, Inoue R: The relationship of mismatch negativity to quantitative EEG and morphological findings in schizophrenia. *J Psychiatry* 37 (1999) 445-456
- Kok A: On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology* 38 (2001) 557-577
- Laux, Dietmaier, König: *Pharmakopsychiatrie*. 2. Auflage, München: Urban&Fischer (1997)
- Leonhard K: *Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie*. 7. Aufl., Hrsg. Beckmann H., Thieme Verlag Stuttgart, New York (1995)
- Levänen S, Hari R, McEvoy L, Sams M: Responses of the human auditory cortex to changes in one versus two stimulus features. *Experimental Brain Research* 97 (1993) 177
- Liddle P, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR: Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 160 (1992) 179-186
- Mathalon D, Heinks T, Ford J: Selective attention in schizophrenia: sparing and loss of executive control. *Am J Psychiatry* 161 (2004) 872-881
- McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF, Faux SF, Kikinis R: P300 asymmetry in schizophrenia: association with left posterior superior temporal gyrus volume reduction. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (1994)
- Michie PT: What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia? *Int J Psychophysiol* 42 (2001) 177-94
- Näätänen R: The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behavioral and Brain Sciences* 13 (1990) 201-288
- Näätänen R: *Attention and brain function*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum (1992)
- Näätänen R, Pakarinen S, Rine T, Takegata R: The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clinical Neurophysiology* 115 (2004) 140-144
- National Institute of Mental Health: 12-CGI : Clinical Global Impression.
In: GUY, W. and Bonato, R.R. (Eds.): *Manual for the ECDEU Assessment Battery*, 2.rev.Ed.Chevy Chase, Maryland 1970, 12-1-12-6
- Oades RD, Zerbin D, Eggers C: Negative Difference (Nd), an ERP marker of stimulus relevance: different lateral asymmetries for paranoid and nonparanoid schizophrenics. *Pharmacopsychiatry* 27 (1994) 65-67

- Oades RD, Zerbin D, Dittmann-Balcar A, Eggers C: Auditory event-related potential (ERP) and difference wave topography in schizophrenic patients with / without active hallucinations and delusions: a comparison with young obsessive-compulsive disorder (OCD) and healthy subjects.
Internat J Psychophysiol 22 (1996) 185-214
- Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory.
Neuropsychologia 9 (1971) 97-113
- Opitz B, Mecklinger A, Friederici AD, von Cramon DY: The functional neuroanatomy of novelty processing: integrating ERP and fMRI results.
Cereb Cortex 9 (1999) 379-391
- Pekkonen E, Katila H, et al.: Impaired temporal lobe processing of preattentive auditory discrimination in schizophrenia. *Schizophr Bull* 28 (2002) 467-74
- Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, Roth WT: P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, medication status and negative symptoms.
Arch Gen Psychiatry 46 (1989) 1035-1044
- Pihlajamaeki M, Tanila H, Ka-Snninen T, Koenonen M, Laakso M, Partanen K, Sioninen H, & Aronen, HJ: Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: functional magnetic resonance imaging study.
Annals of Neurology, 47 (2000) 470-476
- Pritchard WS: Psychophysiology of P300: A review.
Psychological Bulletin, 89 (1981) 506-540
- Reitan RM: The validity of the Trail Making Test (TMT) as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8 (1958) 271-276
- Ringel TM: Neurophysiologie des Sensory Gating bei endogenen Psychosen. Doktorarbeit. Universität Würzburg (2001)
- Ringel TM, Heidrich A, et al.: Sensory gating deficit in a subtype of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 125 (2004) 237-45
- Rockstroh B, Elbert T, Canavan A, Lutzenberger W, Birbaumer N: Slow cortical potentials and behaviour.
2nd edn., Urban&Schwarzenberg, Baltimore, Munich, Vienna (1989)
- Rosburg T, Kreitschmann-Anermahr I, Sauer H: Die Mismatch-Negativität (MMN) in der Schizophrenieforschung. *Nervenarzt* 75 (2004) 633-641
- Rösler F: Hirnelektrische Korrelate kognitiver Prozesse. Springer, Berlin, 1982.

- Roxborough HM, Muir WJ, Blackwood DHR, Walker MT, Blackburn IM: Neuropsychological and P300 abnormalities in schizophrenics and their relatives. *Psychol Med* 23 (1993) 305-314
- Salisbury DF, Shenton ME, et al.: Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59 (2002) 686-94
- Sams M, Kaukoranta E, Hamalainen M, Naatanen R: Cortical activity elicited by changes in auditory stimuli: different sources for the magnetic N100m and mismatch responses. *Psychophysiology* 28 (1991) 21-29
- Schandry R: *Biologische Psychologie*. 1. Auflage, Weinheim, Basel: Beltz (2003)
- Schneider K: *Klinische Psychopathologie*. 13. Auflage. Stuttgart, Thieme (1987)
- Schreiber H, Stolz-Born G, Kornhuber HH, Born J: Event-related potential correlates of impaired selective attention in children at high risk for schizophrenia. *Biological Psychiatry* 32 (1992) 634-6511
- Singhal A, Doerfling P, Fowler B: Effects of a dual task on the N100-P200 complex and the early and late Nd attention waveforms. *Psychophysiology* 39 (2002) 236-245
- Shajahan P, O'Carroll RE, Glabus MF, Ebmeier KP, Blackwood DHR: Correlation of auditory "oddball" P300 with verbal memory deficits in schizophrenia. *Psychological Medicine* 27 (1997) 579-586
- Shelley AM, Ward PB, et al.: Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 30 (1991) 1059-62
- Squires NK, Squires KC, Hillyard SA: Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38 (1975) 387-401
- Stöhr M, Dichgans J, Buettner UW, Hess CW, Altenmüller E: *Evozierte Potentiale*. 3. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg (1996) 561-583
- Strik WK, Dierks T, Franzek E, Maurer K, Beckmann H: Differences in P300 amplitudes and topography between cycloid psychosis and schizophrenia in Leonhard's classification. *Acta Psychiatrica Scand* 87 (1993) 179-183
- Strik WK, Fallgatter AJ, Stoeber G, Franzek E, Beckmann H: Specific P300 features in patients with cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 94 (1996) 471-476
- Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER: Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150 (1965) 1187-1188
- Szymanski MD, Yund W, Woods DL: Human brain specialization for phonetic attention. *NeuroReport* 10 (1999) 1605-08

- Tata MS, Prime DJ, et al.: Transient spatial attention modulates distinct components of the auditory ERP. *NeuroReport* 12 (2001) 3679-82
- Tewes U: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991 (HAWIE-R). Göttingen: Hogrefe (1991)
- Todd J, Michie PT, Jablensky AV: Auditory sensory memory in schizophrenia: inadequate trace formation? *Psychiatry Res* 96 (2000) 99-115
- Umbricht D, Koller R, et al.: How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biol Psychiatry* 53 (2003) 1120-31
- Verleger, R: Event-related potentials and cognition: A critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behavioral and Brain Sciences*, 11 (1988) 343–356.
- Wechsler D: Wechsler Memory Scale – Revised Test Manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation (1987)
- Wible CG, Kubicki MD, Salisbury DF, Shenton M, Hirayasu Y: A functional Magnetic Resonance Imaging Study of auditory Mismatch in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158 (2001) 938-943
- Woods, DL : Auditory selective attention in middle-aged and elderly subjects: an event related brain potential study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 84 (1992) 456-468
- Woods DL, Alain C: Conjoining three auditory features: an event-related brain potential study. *J Cogn Neurosci* 13 (2001) 492-509
- Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Störungen, 10. Revision. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg.) Bern: Hans-Huber (1991)
- Yeudall LT, Fromm D, Reddon JR, Stefanyk WO: Normative data stratified by age and sex for 12 neuropsychological tests. *Journal of Clinical Psychology* 42 (1986) 918-946

Verzeichnis der benutzten Internetquellen:

- Fischer, Burkhardt: <http://www.heise.de/tp/r4/artikel/2/2077/1.html>
- Oades, RD: Internationales Symposium: Entstehung, Verlauf und Behandlung der Schizophrenie, Universität Essen (2003)
<http://idw-online.de/pages/de/news69232>

9 Anhang

| | | |
|---|----------|----------------------------|
| Name: | Vorname: | Code: |
| Geburtsdatum: | | |
| Händigkeit: | | |
| EEG-Ableitungstermin: | | |
| Diagnose: | | |
| Zweitdiagnosen, Komorbidität: | | |
| Krankheitsbeginn: | | |
| Familienanamnese: | | |
| Aktuelle Beschwerden: | | |
| ? Sinnestäuschungen | | ? Wahn und Ich-Störung |
| ? Depressiver Affekt | | ? Angst |
| ? Antriebsstörung | | ? Psychomotorische Störung |
| ? Qualitative Denkstörung | | ? Zwänge |
| ? Kognitive und mnestiche Störung | | ? Residuum |
| Beschreibung qualitativ: | | |
| Neurologische Auffälligkeiten und soft signs: | | |
| Aktuelle Medikation: | | |
| Vormedikation: | | |
| Alkohol- und Zigarettenkonsum: | | |
| Andere Drogen: | | |
| Laborschemische Diagnostik: | | |
| Elektrophysiologische Diagnostik: | | |
| Doppler- / Duplexsonographie: | | |
| cCT, cMRT, PER, SPECT: | | |
| Testpsychologie: | | |

Abbildung A1: Interviewfragebogen

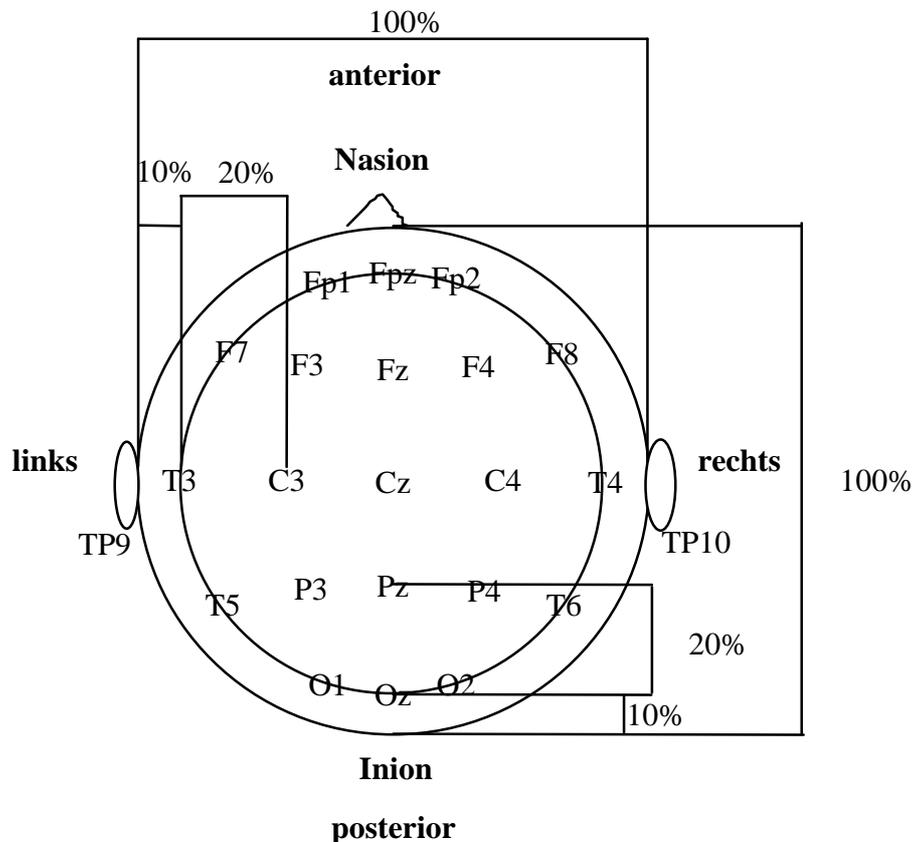


Abbildung A2: Schema der Elektrodenanordnung des 21-Kanal-EEGs auf dem Schädel nach dem internationalen 10-20-System

Tabelle A1: Klinisch-empirische Äquivalenzdosen von Neuroleptika (in mg)

| Neuroleptika- gruppe | Handelsname | Wirkstoff | Dosis in mg | Umrechnungs- faktor |
|-------------------------|-------------|----------------------|-------------|------------------------|
| Bezugssubstanz | Propaphenin | Chlorpromazin | 300 | 1 |
| typische NL | Fluanxol | Flupentixol | 6 | 50 |
| | Taxilan | Perazin | 200 | 1,5 |
| atypische NL | Risperdal | Risperidon | 2-3 | 100 |
| | Leponex | Clozapin | 200 | 1,5 |
| | Zyprexa | Olanzapin | 10 | 30 |

aus: Laux, Dietmaier, König: Pharmakopsychiatrie, 4.Aufl.,
München: Urban&Fischer (2001)

Tabelle A2: Detaillierte Angabe der verordneten Medikamente der untersuchten

Patienten

| Pat. | Neuroleptika | Anitepi- leptika | Antide- pressiva | Benzodiazepine |
|------|---------------------------------|---------------------|---------------------|--|
| 1 | 4mg Risperdal, 200mg Leponex | | | 2,5mg Tavor, 10mg Planum, 50mg Gasbozepam |
| 2 | 5mg Fluanxol | | | |
| 3 | 10mg Fluanxol, 350mg Taxilan | | | 2mg Tavor |
| 4 | 225mg Leponex, 5mg Fluanxol | Valproat | Li | |
| 5 | | | 175mg Saroten | 2,5mg Tavor |
| 6 | - | - | - | - |
| 7 | 10mg Fluanxol | Valproat | 75mg Saroten | |
| 8 | 150mg Taxilan | | 20mg Cipramil | 1mg Tavor |
| 9 | 20mg Zyprexa | Valproat | | 2mg Tavor |
| 10 | 4mg Risperdal | | 150mg Saroten | |
| 11 | 4mg Risperdal, 75mg Taxilan | | | 1mg Tavor |

Tabelle A3: Zusammenstellung der Ergebnisse (Rohwerte) der neuropsychologischen Tests der Normen (Seite 78) und ZP (Seite 79), Auswertung der TMT-Trails nach Tabelle 1

| Normen | Geschlecht | Alter | Allgemeinwissen | Rechnen | Zahlen-Symbol-Test | Mosaik-Test | Zahlen nachsprechen | | Summe | Trail-Making-Test | | | FAS | | visuelle Reproduktion | | Text-Reproduktion | |
|-----------------------------|------------|-----------|-----------------|-----------|--------------------|-------------|---------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------------------|-----------|-------------------|-----------|
| | | | | | | | vorwärts | rückwärts | | Trail A | Trail B | Ratio B/A | Wörter | Fehler | sofort | verzögert | sofort | verzögert |
| 1 | m | 27 | 23 | 16 | 65 | 39 | 13 | 11 | 24 | 32 | 51 | 1,6 | 28 | 1 | 38 | 37 | 41 | 41 |
| 2 | m | 26 | 21 | 18 | 83 | 49 | 13 | 12 | 25 | 22 | 50 | 2,2 | 33 | 0 | 41 | 41 | 37 | 35 |
| 3 | m | 35 | 23 | 19 | 68 | 49 | 10 | 8 | 18 | 20 | 38 | 1,9 | 18 | 0 | 39 | 40 | 40 | 37 |
| 4 | w | 23 | 19 | 13 | 69 | 37 | 13 | 8 | 21 | 38 | 71 | 1,86 | 34 | 0 | 39 | 33 | 46 | 46 |
| 5 | m | 27 | 23 | 17 | 77 | 44 | 8 | 8 | 16 | 30 | 45 | 1,5 | 27 | 4 | 39 | 37 | 36 | 38 |
| 6 | m | 40 | 23 | 19 | 45 | 47 | 8 | 9 | 17 | 20 | 55 | 2,75 | 21 | 3 | 37 | 34 | 32 | 27 |
| 7 | w | 43 | 18 | 15 | 66 | 38 | 10 | 8 | 18 | 25 | 100 | 4 | 32 | 0 | 41 | 41 | 46 | 39 |
| 8 | m | 27 | 21 | 17 | 72 | 50 | 11 | 12 | 23 | 22 | 32 | 1,45 | 44 | 0 | 39 | 39 | 47 | 43 |
| 9 | w | 20 | 18 | 11 | 78 | 50 | 11 | 10 | 21 | 23 | 66 | 2,8 | 33 | 0 | 41 | 34 | 39 | 39 |
| 10 | w | 24 | 14 | 5 | 63 | 37 | 9 | 7 | 16 | 20 | 63 | 3,15 | 24 | 5 | 38 | 37 | 32 | 22 |
| 11 | m | 21 | 22 | 16 | 56 | 47 | 10 | 8 | 18 | 20 | 50 | 2,5 | 18 | 0 | 39 | 39 | 39 | 37 |
| 12 | w | 33 | 20 | 15 | 77 | 46 | 9 | 7 | 16 | 20 | 52 | 2,6 | 28 | 0 | 40 | 37 | 39 | 38 |
| 13 | w | 47 | 21 | 17 | 66 | 46 | 10 | 8 | 18 | 20 | 63 | 3,15 | 27 | 1 | 38 | 40 | 28 | 21 |
| 14 | m | 43 | 21 | 18 | 65 | 44 | 7 | 8 | 15 | 20 | 45 | 2,25 | 27 | 1 | 41 | 40 | 34 | 31 |
| 15 | m | 33 | 21 | 15 | 63 | 39 | 14 | 11 | 25 | 23 | 45 | 1,96 | 27 | 3 | 33 | 32 | 22 | 19 |
| MW | | 31 | 20 | 15 | 68 | 44 | 10 | 9 | 19 | 24 | 55 | 2,4 | 28 | 1,2 | 39 | 37 | 37 | 34 |
| max. erreichbare Punktzahl: | | | 24 | 19 | 93 | 51 | 14 | 14 | 28 | - | - | - | - | - | 41 | 41 | 50 | 50 |

| Normen | Geschlecht | Alter | Allgemeinwissen | Rechnen | Zahlen-Symbol-Test | Mosaik-Test | Zahlen nachsprechen | | Summe | Trail-Making-Test | | | FAS | | visuelle Reproduktion | | Text-Reproduktion | |
|-----------------------------|------------|-----------|-----------------|-----------|--------------------|-------------|---------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------|------------|-----------|----------|-----------------------|-----------|-------------------|-----------|
| | | | | | | | vorwärts | rückwärts | | Trail A | Trail B | Ratio B/A | Wörter | Fehler | sofort | verzögert | sofort | verzögert |
| 1 | m | 21 | 12 | 9 | 42 | 34 | 10 | 8 | 18 | 35 | 85 | 2,4 | 21 | 0 | 36 | 34 | 28 | 19 |
| 2 | m | 21 | 21 | 15 | 43 | 41 | 10 | 9 | 19 | 20 | 63 | 3,1 | 22 | 2 | 37 | 38 | 25 | 22 |
| 3 | m | 33 | 16 | 15 | 43 | 43 | 9 | 6 | 15 | 25 | 85 | 3,4 | 25 | 2 | 40 | 38 | 30 | 25 |
| 4 | m | 39 | 10 | 11 | 38 | 41 | 9 | 6 | 15 | 32 | 110 | 3,4 | 16 | 12 | 39 | 33 | 27 | 21 |
| 5 | m | 22 | 17 | 17 | 52 | 38 | 11 | 9 | 20 | 23 | 65 | 2,8 | 22 | 6 | 35 | 35 | 37 | 33 |
| 6 | w | 20 | 14 | 9 | 39 | 43 | 5 | 6 | 11 | 40 | 100 | 2,5 | 14 | 1 | 40 | 40 | 28 | 16 |
| 7 | w | 35 | 16 | 13 | 36 | 28 | 5 | 6 | 11 | 30 | 90 | 3 | 18 | 0 | 34 | 35 | 26 | 27 |
| 8 | w | 52 | 5 | 7 | 37 | 26 | 11 | 11 | 22 | 65 | 180 | 2,77 | 18 | 1 | 23 | 24 | 27 | 22 |
| 9 | m | 38 | 24 | 16 | 37 | 36 | 12 | 11 | 23 | 35 | 75 | 2,14 | 28 | 0 | 36 | 34 | 42 | 36 |
| 10 | w | 28 | 16 | 12 | 53 | 44 | 10 | 9 | 19 | 27 | 70 | 2,59 | 24 | 0 | 33 | 33 | 28 | 24 |
| 11 | w | 44 | 13 | 12 | 33 | 31 | 11 | 6 | 17 | 40 | 105 | 2,625 | 12 | 0 | 38 | 34 | 22 | 11 |
| MW | | 32 | 15 | 12 | 41 | 37 | 9 | 8 | 17 | 34 | 94 | 2,8 | 20 | 2 | 36 | 34 | 29 | 23 |
| max. erreichbare Punktzahl: | | | 24 | 19 | 93 | 51 | 14 | 14 | 28 | - | - | - | - | - | 41 | 41 | 50 | 50 |

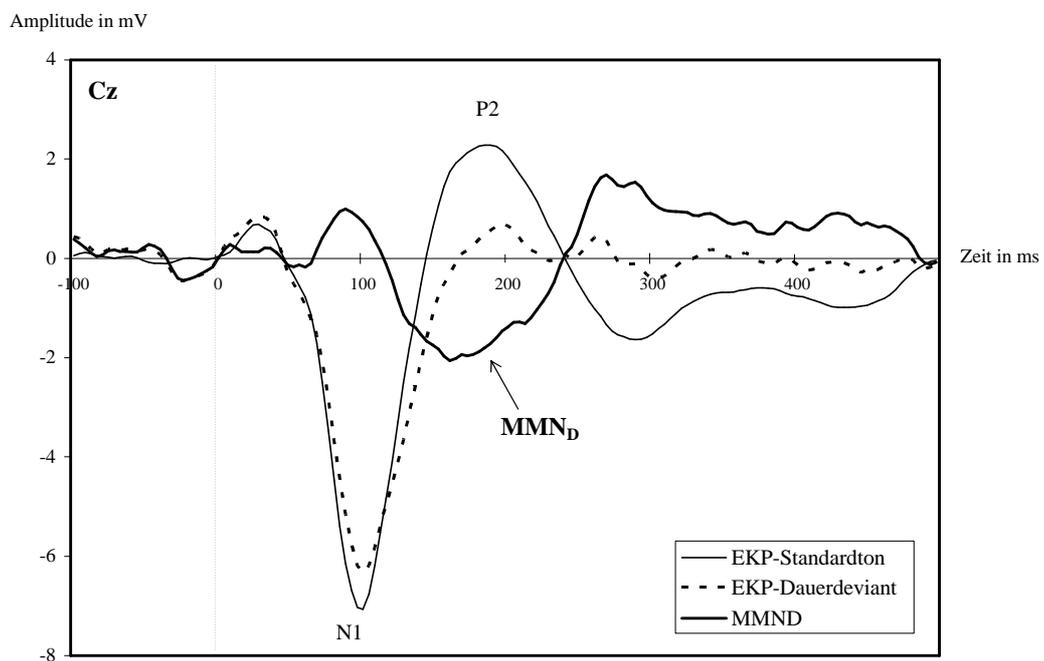


Abbildung A3: Grand Average EKPs der Normpersonen für die Elektrode Cz: MMN_D als Differenzwelle (dick) von EKP_D (gepunktet) - EKP_S (dünn)

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Kathrin Eschrich
Geburtsdatum: 09.05.1981
Geburtsort: Leipzig
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulische Ausbildung:

1987 - 1992 Grundschule Ernst-Schneller, Leipzig
1990 - 1991 Pieck School, Wageningen, Niederlande
1992 - 1999 Immanuel-Kant-Gymnasium Leipzig
1999 Abitur (Notendurchschnitt 1,1)

Studium:

1999 - 2002 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
2001 Ärztliche Vorprüfung (Note 1,6)
2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2,0)
seit WS 02/ 03 Fortsetzung des Studiums an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 1,6)
10.05.2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 1,0)
22.05.2006 Erteilung der Approbation

Beruflicher Werdegang:

seit 08/2006 Assistenzärztin für Chirurgie an der Main-Klinik
Ochsenfurt

Wissenschaftliche Arbeiten:

Februar 2002 Beginn der experimentellen Teils der Promotion an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Würzburg
Oktober 2004 - März 2005 Analyse und Auswertung der erhobenen Daten
April 2005 Fertigstellung der Dissertationsschrift

Danksagung

Herrn Professor Dr. Andreas Fallgatter möchte ich für die gute Betreuung und die mit der Korrektur verbundenen Mühen dieser Dissertation danken. Herrn Prof. Dr. K. Reiners danke ich für die Übernahme des Korreferates. Ebenso bedanke ich mich bei Professor Dr. Oades von der Universität Essen für die Bereitstellung der Unterlagen der neuropsychologischen Testbatterie sowie der Computerprogramme des Oddball-Paradigmas.

Für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und -untersuchung sowie die Betreuung des klinischen Teils der Arbeit bedanke ich mich ganz herzlich bei Dr. Thomas Ringel. Bei allen technischen und methodischen Fragen konnte ich mich immer mit an den Dipl.-Psychologen Dr. Martin Herrmann wenden, vielen Dank! Auch den Dipl.-Psychologen Christina Bähne, Melanie Richter und Michael Plichta möchte ich meinen Dank aussprechen. Sie haben mit mir nicht nur den Arbeitsraum geteilt, sondern haben mir auch stets geduldig mit Rat und Zuspruch bei den vielen kleinen Schwierigkeiten und Problemen zur Seite gestanden und mit ihrem Humor und Geist das Arbeiten belebt.

Für die moralische Unterstützung während der Arbeit bedanke ich mich bei meinen Freunden Katharina Rey und Hannah Attinger. Bei allen computertechnischen Fragen war mir mein Freund Matthias Roosz eine unverzichtbare Hilfe.

Mein überaus großer Dank gilt meiner Schwester Susann und meinen Eltern, die mit geduldigem Korrekturlesen und konstruktiver Kritik zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben und mich auf meinem bisherigen Lebensweg beständig unterstützten.