

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,  
Psychosomatik und Psychotherapie  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jürgen Deckert

Handlungsüberwachung bei Schizophrenien  
und Zykloiden Psychosen –  
Ein Vergleich der diagnostischen Untergruppen  
anhand der „error-related negativity“ (ERN)

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Julia Caterine Marschelke  
aus Kassel

Hannover, März 2011

Referent: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter  
Korreferentin : Prof. Dr. med. Claudia Sommer

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:  
13.04.2012

Die Promovendin ist Ärztin

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND ÜBERBLICK .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>THEORETISCHE GRUNDLAGEN .....</b>	<b>3</b>
2.1	<b>Schizophrenien und Zyklische Psychosen – eine Zusammenfassung .....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Allgemeine Grundlagen zur Schizophrenie.....	3
2.1.2	Die Leonhard-Klassifikation der endogenen Psychosen .....	5
2.1.2.1	<i>Die klassische Schizophrenie .....</i>	<i>6</i>
2.1.2.2	<i>Die zyklischen Psychosen .....</i>	<i>7</i>
2.2	<b>Elektrophysiologische Grundlagen .....</b>	<b>8</b>
2.2.1	Das Elektroenzephalogramm .....	8
2.2.2	Ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs) .....	10
2.3	<b>Die „error-related negativity“ (ERN) .....</b>	<b>12</b>
2.3.1	Testverfahren .....	12
2.3.2	Elektrophysiologische Eigenschaften der ERN.....	13
2.3.3	Interpretationsansätze zur ERN.....	14
2.3.3.1	<i>„Error-detection“-Theorie .....</i>	<i>14</i>
2.3.3.2	<i>„Conflict-monitoring“-Theorie .....</i>	<i>14</i>
2.3.3.3	<i>„Reinforcement-learning“-Theorie.....</i>	<i>15</i>
2.4	<b>Der anteriore cinguläre Kortex (ACC).....</b>	<b>17</b>
2.4.1	Lokalisation und Anatomie.....	17
2.4.2	Der ACC und die ERN.....	17
2.4.3	Der ACC, die ERN und weitere Hirnstrukturen .....	19
2.4.4	Strukturelle Aspekte des ACC .....	21

<b>2.5</b>	<b>Weitere Fehlerpotentiale.....</b>	<b>23</b>
2.5.1	Die „error-positivity“ (Pe).....	23
2.5.1.1	<i>Elektrophysiologische und neuroanatomische Aspekte der Pe.....</i>	23
2.5.1.2	<i>Interpretationsansätze zur Pe.....</i>	24
2.5.2	Die „correct-response negativity“ (CRN).....	26
<b>2.6</b>	<b>Posterror-slowing.....</b>	<b>27</b>
2.6.1	ERN und posterror-slowing.....	29
<b>2.7</b>	<b>Der ACC und elektrophysiologische Veränderungen bei Schizophrenien.....</b>	<b>29</b>
2.7.1	Grundlagen zur Hypofrontalität.....	29
2.7.2	Hypofrontalität im ACC.....	30
2.7.3	Die ERN im Rahmen von Schizophrenien.....	33
2.7.4	„Error-positivity“ und „correct-response negativity“ bei Schizophrenien.....	35
2.7.5	Posterror-slowing bei schizophrenen Erkrankungen.....	36
2.7.6	Neue Aspekte der Hypofrontalität.....	37
<b>2.8</b>	<b>Zielsetzung dieser Arbeit.....</b>	<b>39</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>41</b>
<b>3.1</b>	<b>Elektrophysiologische Untersuchung.....</b>	<b>41</b>
3.1.1	Untersuchungsbedingungen.....	41
3.1.2	Paradigma.....	41
3.1.3	Elektroenzephalogramm.....	43
3.1.4	EEG-Auswertung.....	44
<b>3.2</b>	<b>Stichprobenbeschreibung.....</b>	<b>45</b>
<b>3.3</b>	<b>Stichprobencharakteristika.....</b>	<b>46</b>
<b>3.4</b>	<b>Statistische Auswertung der Daten.....</b>	<b>54</b>

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>57</b>
4.1	Ergebnisse der Verhaltensdaten.....	57
4.2	Ergebnisse der ERN-Daten.....	60
4.3	Pe-Auswertung .....	66
4.4	Latenzen.....	69
4.5	Kovarianz-Analysen .....	70
4.6	Korrelationen .....	71
4.6.1	Korrelationen elektrophysiologischer Daten mit den Verhaltensdaten .....	71
4.6.2	Korrelationen elektrophysiologischer Daten mit der Medikation .....	72
4.6.3	Korrelationen elektrophysiologischer Daten mit Angaben zur Krankheitsdauer .....	74
4.7	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	75
4.7.1	Verhaltensdaten .....	75
4.7.2	ERN.....	75
4.7.3	Pe.....	76
4.7.4	Kovarianzen und Korrelationen .....	76
 <b>5</b>	 <b>DISKUSSION .....</b>	 <b>78</b>
5.1	Diskussion der Verhaltensdaten.....	79
5.2	Diskussion der ERN-Daten.....	81
5.2.1	Allgemeine Aspekte der ERN-Daten .....	81
5.2.2	ERN-Daten – Ein Vergleich von klassischen Schizophre- nien und Zykliden Psychosen .....	83
5.2.3	Die ERN-Daten im Licht der theoretischen Grundlagen .....	84
5.2.4	Die ERN und Verhaltensdaten.....	87

5.2.5	Einfluss der Medikation.....	90
5.2.5.1	<i>Antipsychotische Therapie</i> .....	90
5.2.5.2	<i>Antidepressive Therapie</i> .....	96
<b>5.3</b>	<b>Diskussion der Pe-Daten .....</b>	<b>101</b>
5.3.1	Allgemeine Aspekte der Pe-Daten.....	101
5.3.2	Einfluss von Alter und Fehlerrate.....	101
5.3.3	Bedeutung einer reduzierten Pe-Amplitude im Rahmen von Schizophrenien und Zykliden Psychosen .....	104
5.3.4	Pe und posterror-slowing.....	106
5.3.5	Frühe und späte Pe .....	108
<b>5.4</b>	<b>Diskussion der CRN.....</b>	<b>109</b>
<b>5.5</b>	<b>Kritikpunkte dieser Arbeit .....</b>	<b>110</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>113</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>116</b>
<b>8</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>128</b>
<b>9</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>129</b>
<b>10</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>130</b>
	<b>DANKSAGUNG</b>	
	<b>LEBENS LAUF</b>	

# 1 EINLEITUNG UND ÜBERBLICK

Sowohl klassische Schizophrenien, als auch das Krankheitsbild der Zykloiden Psychose gehören zu häufigen Erkrankungen in der psychiatrischen Klinik. Beide Erkrankungen haben für die Betroffenen viele und schwerwiegende Auswirkungen auf ihr soziales und alltägliches Umfeld und dessen Anforderungen. Ziel der Forschung ist es, die zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen möglichst gut zu verstehen und so eine passende Therapie sowohl in pharmakologischer Hinsicht als auch mit Blick auf die Rolle des erkrankten Individuums in der Gesellschaft zu garantieren. Trotz langjähriger Forschung sind bis heute viele der Mechanismen nicht geklärt.

Von Interesse sind unter anderem veränderte Prozesse in der Kognition von Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis, zu denen auch Fehlerwahrnehmung und -verarbeitung gehören. Im weiteren Zusammenhang sind diese Vorgänge mit eingeschränkter Kontrolle und inadäquater Evaluation des eigenen Handelns zu sehen. Darüber hinaus gelten bei solchen Patienten auch die affektiv-besetzten Komponenten während dieser Prozesse als pathologisch verändert.

Zur Darstellung von pathologischen Abweichungen bei solchen Krankheiten werden heute hochentwickelte bildgebende Verfahren wie PET (Positronen-Emissions-Tomographie) und MRT (Magnetresonanz-Tomographie) eingesetzt. Daneben ist das EEG (Elektroenzephalogramm) nach wie vor eine Untersuchung, die helfen kann, bestimmte pathologische Abweichungen bei solchen Krankheiten zu verifizieren und mit klinischen Aspekten zu verknüpfen. Aufgrund seiner besonders guten zeitlichen Auflösung ist es, in Kombination mit den verschiedensten Testverfahren, geeignet, viele kognitive Prozesse und deren Veränderungen darzustellen.

In der vorliegenden Arbeit sollen nun die eben beschriebenen Einschränkungen bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis mittels

eines etablierten Testverfahrens, dem Eriksen Flanker Task (Eriksen & Eriksen, 1974), unter Zuhilfenahme der „error-related negativity“, dargestellt und im Licht der bisher gefundenen Forschungsergebnisse interpretiert werden. Die „error-related negativity“ ist ein bei solchen Patienten typischerweise verändertes elektrophysiologisches Potential (zum Beispiel: Alain et al., 2002; Bates et al., 2002; Mathalon et al., 2002). Auch weitere, bisher weniger berücksichtigte elektrophysiologische Parameter wie die „error-positivity“, sollen für den Nachweis einer möglicherweise zugrunde liegenden Schädigung sowie für den Vergleich schizophrener Patienten mit gesunden Kontrollpersonen herangezogen werden.

Darüber hinaus ist in dieser Studie, basierend auf der so genannten Leonhard-Klassifikation (Leonhard, 1991), die klinische Differenzierung innerhalb der Gruppe der von ihm so betitelten „Endogenen Psychosen“ Gegenstand der Untersuchung. Zu den „Endogenen Psychosen“ zählen unter anderem die Zyklotischen Psychosen und die Schizophrenien. Die Abgrenzung dieser beiden Entitäten spiegelt sich heute auch in den international gültigen Klassifikationssystemen (DSM-IV und ICD-10) wider.

Zur Verfeinerung der klinischen Differenzierung werden vermehrt auch bildgebende und andere diagnostische Hilfsmittel eingesetzt (Strik et al., 1996, Ehlis et al., 2005). Mit der „error-related negativity“ und weiteren elektrophysiologischen Parametern von Interesse werden durch die vorliegende Untersuchung die bisherigen Ergebnisse auf diesem Gebiet ergänzt.

Einleitend werden zunächst die verschiedenen Diagnosegruppen genauer vorgestellt sowie eine Übersicht über elektrophysiologische Grundlagen gegeben. Des Weiteren werden die verschiedenen Interpretationsansätze zu den kognitiven Prozessen erläutert, die hinter den einzelnen Potentialen vermutet werden. Dabei werden auch die neuroanatomisch zugrunde liegenden Strukturen berücksichtigt. In einem zusätzlichen Schritt wird deren Rolle für kognitive Veränderungen sowie für Abweichungen im Verhaltensmuster im Rahmen von schizophrenen Erkrankungen beschrieben.



## **2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN**

### **2.1 Schizophrenien und Zyklische Psychosen – eine Zusammenfassung**

#### **2.1.1 Allgemeine Grundlagen zur Schizophrenie**

Erstmals beschrieben wurde das Krankheitsbild der Schizophrenie 1886 von Emil Kraepelin (1856 – 1926); er bezeichnete es, unter besonderer Berücksichtigung des frühen Erkrankungsalters, des progredienten Verlaufes und der zu den allgemeinen Symptomen hinzu kommenden kognitiven Defizite, als „Dementia praecox“. Den eigentlichen Begriff der Schizophrenie prägte im Jahre 1911 Eugen Bleuler (1857 – 1939). Er stellte weniger den zeitlichen Verlauf und Ausgang, als vielmehr die zugrunde liegende Symptomatik in den Vordergrund (siehe auch unten).

Trotz einer Punktprävalenz (Häufigkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt) von ungefähr 0,3 %, einer Lebenszeitprävalenz (Wahrscheinlichkeit, mindestens einmal im Leben an einer Schizophrenie zu erkranken) von ca. 1 % und einer jährlichen Inzidenz von 0,2 – 0,6 pro 1000 Einwohner (0,05 %) handelt es sich bei der Schizophrenie um eine Erkrankung, die gemeinsam mit der unipolaren Depression und Alkoholerkrankungen zu den Krankheiten gehört, die in der Altersgruppe der 15 – 44-Jährigen durch die krankheitsbedingten Behinderungen zur im Vergleich stärksten Beeinträchtigung der Lebensqualität führen (Brunnhuber, Frauenknecht, Lieb, 2005).

Die Erkrankungshäufigkeit unter den beiden Geschlechtern ist ausgeglichen. Das bevorzugte Erkrankungsalter liegt bei Männern mit 21 Jahren jedoch etwas früher als bei Frauen mit 26 Jahren. Generell findet man die Erstmanifestation in 75 % der Fälle vor dem 40. Lebensjahr (Brunnhuber et al., 2005). Seltener ist das Bild einer so genannten Spätschizophrenie, die laut DSM-IV-Angaben eine Erstmanifestation nach dem 45. Lebensjahr aufweist.

Für die Erkrankung an einer Schizophrenie wird eine multi-faktorielle Genese angenommen, die heute noch nicht vollständig geklärt ist. So spielen genetische Faktoren und auch Veränderungen in den Neurotransmitter-Systemen (Dopamin, Glutamat, Serotonin) eine Rolle. Zusätzlich wird speziellen Umweltfaktoren und psychosozialen Komponenten eine erhebliche Bedeutung zugesprochen, letztere vor allem als Auslöser für die Erkrankung oder das Auftreten von Rezidiven. Zu den Umweltfaktoren gehören unter anderem pränatale Virusinfektionen und andere Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen (Brunnhuber et al., 2005).

Die Symptomatik bei einer schizophrenen Erkrankung ist äußerst vielfältig. Sie beinhaltet neben inhaltlichen und formalen Denkstörungen auch Halluzinationen, so genannte Ich-Störungen sowie Einschränkungen von Affekt und Antrieb. Des Weiteren können katatone Symptome beobachtet werden, die sich sowohl als psychomotorische Hyper- als auch Hypokinesien ausdrücken können. Teilweise wurde eine theoretische Hierarchisierung der Symptome vorgenommen. So ordnete zum Beispiel E. Bleuler nach 4 Grundsymptomen (Assoziationslockerung, Affektstörung, Autismus, Ambivalenz) und so genannten akzessorischen Symptomen (Wahrnehmungsstörungen, inhaltliche Störungen, katatone Störungen).

Von klinischer Bedeutung ist heutzutage jedoch die Einteilung in positive und negative Symptome. Positive Symptome, zu denen Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Ich-Störungen und auch formale Denkstörungen zählen, lassen sich im Allgemeinen durch eine neuroleptische Therapie gut beeinflussen. Sie treten vor allem während einer akuten Krankheitsphase auf. Die Negativsymptome hingegen gelten als medikamentös schwerer beeinflussbar und bleiben typischerweise nach einer akuten Krankheitsphase als Residuen zurück. Zu ihnen werden unter anderem Affektverflachung, Aufmerksamkeitsstörungen, sozialer Rückzug und Verarmung von Sprache, Mimik und Gestik gerechnet (Brunnhuber et al., 2005).

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine psychiatrische Erkrankung, die im triadischen System, welches von Kurt Schneider entwickelt wurde, zu den endogenen Psychosen gezählt wird. Hier wird sie von den psychogenen und den organisch bedingten Psychosen abgegrenzt. Durch diese Einordnung wird vor allem die Ätiologie der Erkrankung berücksichtigt. „Endogen“ beschreibt hier eine körperliche und heredo-konstitutionell begründbare Ursache, die aber noch nicht genauer geklärt wurde. Diese Form der Klassifikation wurde heute weitestgehend abgelöst von den international gültigen Klassifikationssystemen, der „International Statistical Classification of Diseases“ der WHO (ICD 10) und dem „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ der American Psychiatric Association (DSM-IV). Diese legen ihrer Einordnung vor allem Symptomatik, Verlauf und auch Schweregrad zugrunde (Brunnhuber et al., 2005).

Als psychiatrische Differentialdiagnose müssen im ICD 10-System von der Schizophrenie unter anderem die so genannten akuten vorübergehenden psychotischen Störungen (F23.X) abgegrenzt werden. Hierbei handelt es sich je nach Form um ein akut polymorphes psychotisches Krankheitsbild entweder mit oder ohne Symptome einer Schizophrenie (F23.0 oder F23.1) oder um eine akute schizophreniforme psychotische Störung (F23.2). Charakteristisch sind für diese Störungsbilder ein akuter Krankheitsbeginn innerhalb von weniger als 2 Wochen, häufig eine akute Belastung im Vorfeld, der gutartige Verlauf mit Vollremission sowie ein typisches schnelles Hin- und Herwechseln zwischen den auftretenden Symptomen (polymorph).

### **2.1.2 Die Leonhard-Klassifikation der endogenen Psychosen**

Eine andere differenzierte Unterscheidung und Klassifikation der schizophrenen Erkrankungen ist bekannt als die Leonhard-Klassifikation (1963). Karl Leonhard bietet in seiner „Differenzierten Diagnostik der endogenen Psychosen, abnormen Persönlichkeitsstrukturen und neurotischen Entwicklungen“ eine genaue Vorstellung von Symptomen, Verlauf und Endzustand der jeweiligen Unter-

gruppe an. Der vorliegenden Arbeit liegt eine Einteilung der teilnehmenden Patienten in das genannte Klassifikationssystem nach Leonhard zugrunde.

### **2.1.2.1 Die klassische Schizophrenie**

Mit den systematischen und den unsystematischen Schizophrenien nimmt Leonhard eine generelle Unterteilung der klassischen Schizophrenie in zwei Untergruppen vor. Der Hauptunterschied zwischen den beiden Untergruppen wird deutlich beim zeitlichen Beginn und der Ausprägtheit der Symptome. Ein schleichender Start der Symptome spricht eher für eine systematische Schizophrenie, im Gegensatz dazu ist für die unsystematischen Schizophrenien ein akuter Beginn der Erkrankung typisch. Auch wenn gerade zu Beginn einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis eine exakte Zuordnung schwierig ist, so lässt sich, laut Leonhard, feststellen, dass die systematischen Schizophrenien im Verlauf relativ klare Symptomkomplexe liefern, welche sich nach einer festen Ordnung richten und im Verlauf immer deutlicher ausgeprägt zu finden sind. Er fußt seine Theorie auf der Vermutung, dass bestimmte Teile des Gehirns bei dieser Erkrankungsform einem degenerativen Prozess unterliegen. Damit erkläre sich auch die Präsenz von Defektsymptomen, die als irreversibel und unheilbar anzusehen sind.

Patienten mit der unsystematischen Form zeigen keine klar definierte Kombination von Symptomen. Leonhard spricht von „weniger scharf umschriebenen Bildern“ und Überschneidungen zwischen den einzelnen Bildern. Neben dem oben erwähnten akuten Beginn zeichnet sich diese Untergruppe vor allem durch möglicherweise wiederkehrende akute Schübe aus. Auch bei den unsystematischen Schizophrenien finden sich Symptomresiduen; diese sind jedoch bedeutend schwerer vorherzusagen, gerade weil erneute Schübe nicht ausgeschlossen werden können und deshalb auch hier ein schwerer Defekt-Endzustand möglich ist.

Die beiden beschriebenen Gruppen der Schizophrenien enthalten jeweils drei Unterdiagnosen, die sich durch besondere Symptomkomplexe unterscheiden.

Zu den systematischen Schizophrenien gehören die systematische Paraphrenie, die Hebephrenie und die Katatonie. Bei Betrachtung der Endzustände ist die erstgenannte Form geprägt von Wahnvorstellungen, Denkstörungen und Halluzinationen, hebephrene Schizophrenien von starker Affektverflachung und die Katatonie durch psychomotorische Beeinträchtigungen. Die unsystematischen Schizophrenien werden als affektvolle Paraphrenie, Kataphasie oder periodische Katatonie bezeichnet. Eine genaue Trennung von den systematischen Formen ist laut Leonhard trotz zum Teil gleichlautender Benennung anhand genauer Symptombetrachtung möglich.

### **2.1.2.2 Die Zykliden Psychosen**

Die Zykliden Psychosen werden häufig mit zu den Schizophrenien gezählt, da sie ein ähnliches Symptommuster wie die unsystematischen Schizophrenien aufweisen. Auch bei den Psychosen liefert Leonhard eine Unterteilung in drei Kategorien: die Angst-Glücks-Psychose, die Verwirrtheitspsychose und die Motilitätspsychose. Die häufige Koinzidenz von Symptomen bei den verschiedenen Patienten macht eine exakte Differenzierung und Zuordnung von Patienten zu einer einzelnen Untergruppe oft schwer. Eine Separierung der Zykliden Psychosen generell von den oben beschriebenen Schizophrenien ist jedoch möglich und nötig. Zwar laufen auch die Zykliden Psychosen bei der Leonhard-Klassifikation unter den endogenen Psychosen, trotzdem bedarf es aufgrund einiger besonderer Merkmale dieser Erkrankungsform der Trennung von den klassischen, gerade aber von den unsystematischen Schizophrenien.

Der wahrscheinlich wichtigste Unterschied besteht in der Tatsache, dass bei Zykliden Psychosen nach einer Erkrankungsperiode mit einer vollen Remission der psychotischen Entwicklung ohne Auftreten von Residuen im Sinne einer Negativsymptomatik gerechnet werden kann, somit eine günstige Prognose für den Ausgang der Erkrankung besteht. Die Prognose für den Verlauf einer Schizophrenie gilt als ungünstig und nicht sicher einschätzbar, vor allem bei den unsystematischen Schizophrenien kann ein möglicher Defekt zwischen den

ersten akuten Schüben nicht immer sofort auffallen. Typisch für Patienten mit einer Zykloiden Psychose – und damit auch als Differenzierungsmerkmal zu den Schizophrenien anzusehen – ist eine stark ausgeprägte Neigung zu sehr raschem Hin- und Her-Fluktuieren zwischen den Symptomausprägungen der jeweiligen Psychose.

Gemeinsam ist den oben beschriebenen Krankheitsformen die therapeutische Vorgehensweise. Sowohl die Schizophrenien als auch die Zykloiden Psychosen werden vor allem mit Antipsychotika und unter Berücksichtigung individueller Bedürfnisse mit weiteren Psychopharmaka behandelt.

Das von Leonhard beschriebene Bild der Zykloiden Psychose ist im Rahmen der ICD-10-Klassifikation mit den vorübergehenden akuten psychotischen Störungen (F23.X) vergleichbar, welche weiter oben bereits beschrieben wurden. Im Bereich der Schizophrenien (F20.X) liefert die ICD-10 eine von Leonhard abweichende Nomenklatur. Sowohl die systematischen als auch die unsystematischen Schizophrenien können jedoch weitestgehend unter diese Gruppe subsumiert werden.

## **2.2 Elektrophysiologische Grundlagen**

### **2.2.1 Das Elektroenzephalogramm**

Bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts beschäftigte sich Hans Berger mit der Idee, im Gehirn messbare elektrische Aktivitäten zu untersuchen und zu visualisieren: „Ich glaube in der Tat, dass die von mir hier ausführlich geschilderte Kurve tatsächlich im Gehirn entsteht...“ (Berger, 1929, in A. Ebner und G. Deuschl, 2006).

Im weiteren Verlauf des Jahrhunderts gesellte sich zu verfeinerten Techniken in der Aufzeichnung auch die genauere Erkenntnis über die physiologischen Grundlagen des Elektroenzephalogramms (EEG).

Hierbei handelt es sich um die Ableitung von Hirnströmen von der Schädeloberfläche, die dadurch entstehen, dass es im Bereich von Nervenzell-Populationen durch synchrone Erregung oder deren Hemmung zu Potentialdifferenzen im Extrazellulärraum kommt und dadurch elektrische Ströme im Sinne eines gleichgerichteten Dipols entstehen. Diese können mittels Elektroden zum Beispiel über eine bipolare oder eine unipolare Ableitung gemessen, ihr zeitlicher Verlauf beurteilt und in begrenztem Rahmen der generierende Hirnabschnitt lokalisiert werden. Da die Begründung den Rahmen dieser Arbeit in diesem Zusammenhang überschreiten würde, soll an dieser Stelle lediglich festgestellt werden, dass im EEG im Wesentlichen die erregenden synaptischen Prozesse registriert werden (Ebner & Deuschl, 2006).

Die Potentialdifferenzen sind, allgemein gesprochen, das Korrelat von Ionenkonzentrationsveränderungen im Extrazellulärraum, das heißt von Verschiebungen geladener Teilchen. Hierbei kommt es typischerweise im Rahmen von Erregungen (Depolarisationen) der jeweiligen Nervenzellen durch solche Ionenkonzentrationsverschiebungen zu einer lokalen Negativierung des Extrazellulär-raumes, welche dann, in Abhängigkeit von der Lokalisation der aktiven Nervenzellen, mit Hilfe des EEG von der Kopfoberfläche abgeleitet werden kann (Ebner & Deuschl, 2006).

Die so im EEG gemessenen Potentialdifferenzen kommen vor allem durch die Potentialänderungen an den Dendriten der kortikalen Pyramidenzellen zustande (Silbernagel, Lang, 2005).

Im Rahmen dieser Arbeit werden diese Negativierungen (als Zeichen einer Erregung) im entsprechenden Diagramm nach unten aufgetragen.

Im EEG tritt typischerweise eine Spontanaktivität auf, die sich durch ständige Potentialänderungen und damit Amplitudenausschläge im EEG, die in unterschiedlicher Frequenz auftreten, auszeichnet. Die Frequenzen bewegen sich im Spontan-EEG im Bereich zwischen ca. 0,5 – 40 Hz und werden je nach Frequenz bestimmten Wellen zugeordnet: Alpha-Wellen (8 – 13 Hz), Beta-Wellen (14 – 40 Hz), Theta-Wellen (4 – 7 Hz) und Delta-Wellen (< 4 Hz) (Ebner & Deuschl, 2006).

Neben der Spontanaktivität lassen sich mit Hilfe des EEG auch solche Aktivitäten darstellen, die bewusst provoziert oder auch evoziert werden (Evozierte Potentiale, EVP). Die Stimulation einer solchen Aktivität kann zum Beispiel durch die Reizung eines peripheren Nervs oder eines Sinnesorgans erfolgen. Diese Reizung führt dann im Zuge ihrer Verarbeitung im zentralen Nervensystem zu einer dort messbaren Erregung (siehe dazu auch Kapitel 2.2.2).

Das EEG spielt in der heutigen neurophysiologischen Forschung in Psychiatrie und Neurologie bei zunehmender Verbesserung der zahlreichen bildgebenden Verfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine vermeintlich untergeordnete Rolle. Was aber immer wieder den Rückgriff auf diese Methode begründet, ist die bestmögliche zeitliche Auflösung der gemessenen Aktivitäten durch das EEG und die direkte Messung neuronaler Prozesse. Zusätzliche Vorteile sind, dass es sich außerdem um eine nicht-invasive Untersuchung handelt, die zudem kostengünstig ist.

### **2.2.2 Ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs)**

Die eben beschriebenen evozierten Potentiale befassen sich mit speziellen Nervenzellbahnen oder Nervenzellgruppen, die durch die Art der Provokation explizit angeregt werden. So eignen sich visuell evozierte Potentiale zur Prüfung des Sehnervs, akustisch evozierte zur Reizung der Hörbahn. Mittels somato-sensorisch evozierter Potentiale lassen sich periphere Nerven beurteilen. In ähnlicher Art und Weise lassen sich nun auch kognitive Prozesse stimulieren. Damit wird eine Einschätzung der Leistungen möglich, die mit der kognitiven und weniger mit der sensorischen oder motorischen Verarbeitung einer gestellten Aufgabe in Verbindung stehen. Im Allgemeinen teilt man die so erhaltenen ereignis-korrelierten Potentiale (EKPs) in solche ein, die an die Verarbeitung des gegebenen Reizes (stimulusbezogen) gebunden sind und auf der anderen Seite in solche, die mit kognitiven Prozessen im Zusammenhang mit der gegebenen Antwort bzw. Reaktion gekoppelt sind (reaktionsbezogen).



Zu den Aspekten der Kognition, die von Interesse sein könnten, zählen zum Beispiel Wahrnehmungs- und Evaluationsprozesse von Stimulus und Reaktion, aber auch im Vorfeld Erwartungs- und Vorbereitungsabläufe.

Im Elektroenzephalogramm bilden sich also fortlaufend die psychologischen Prozesse ab, die bei der Bearbeitung einer gestellten Aufgabe aktiv werden. Dadurch wird ein Potentialverlauf messbar, der sich durch Eigenschaften wie Polarität, Peak- (Spitzen-) Amplitude und Latenz beschreiben lässt.

Im Sinne der Idee, dass die Informationsverarbeitung im Gehirn Prozesse involviert, die gleichzeitig und überlappend ablaufen, kann man davon ausgehen, dass zu dem Potentialverlauf mehrere „Komponenten“ beitragen. Was den neuroanatomischen Ursprung dieser Komponenten angeht, so bestehen hier dieselben Limitationen, die sich generell beim Elektroenzephalogramm bei der Zuordnung von Potentialänderungen zu bestimmten Hirnarealen ergeben (sogenanntes „inverses Problem“).

Als Beispiel für die bekannteste stimulusbezogene Komponente ist an dieser Stelle die so genannte P3 oder P300 zu nennen, die ab ca. 300 ms nach der Reizdarbietung zu finden ist. Sie spiegelt Abläufe der bewussten Informationsverarbeitung und von Aufmerksamkeitsprozessen wider.

Eine ebenfalls prominente Komponente, die sich durch einen negativen Peak auszeichnet, ist die so genannte „error-related negativity“ (ERN), die Gegenstand dieser Arbeit ist. Bei ihr handelt es sich typischerweise um eine Komponente, die im Rahmen reaktionsbezogener Prozesse reproduzierbar ist, hier vor allem bei der Fehlerverarbeitung. Auf ihre Bedeutung wird im Folgenden noch näher eingegangen.

Da es sich bei den EKPs im Allgemeinen um (im Vergleich zum „Hintergrund-EEG“) niedrig-amplitudige Potentiale handelt, werden in der Verarbeitung des jeweiligen EEGs möglichst viele Epochen, die den relevanten Zeitraum um einen Stimulus oder eine Reaktion enthalten, gesammelt und gemittelt. Dadurch können die EKPs vom Spontan-EEG gelöst und sichtbar gemacht werden (vgl. z. B. Lopes da Silva, 1999).

## 2.3 Die „error-related negativity“ (ERN)

### 2.3.1 Testverfahren

In diversen Studien der vergangenen Jahre wurde in elektrophysiologischen Untersuchungen im Elektroenzephalogramm die so genannte „error-related negativity“ (Ne, Falkenstein et al., 1991; ERN, Gehring et al., 1993) als ein messbares Korrelat von Prozessen beschrieben, die mit Fehlerverarbeitung, Handlungskontrolle sowie Antwortverhalten und -verarbeitung in Zusammenhang zu sehen sind. Bei gesunden Individuen zeigt sich dieser negative Ausschlag im Elektroenzephalogramm typischerweise, nachdem zum Beispiel im Rahmen eines Antwort-Auswahl-Tests eine falsche Antwort gewählt wurde. Zu solchen Tests gehören einfache Verfahren mit zwei oder auch mehreren Antwortmöglichkeiten, bei denen die Antworten über Tastendruck durch zwei oder mehrere Finger vermittelt werden. Es kommen dabei Tests mit unterschiedlichen Präsentations-Modalitäten, sprich visuellen oder akustischen Stimuli, zum Einsatz, wobei gelegentlich auch innerhalb einer Aufgabe zwischen beiden Modalitäten gewechselt wird. Auch im Rahmen von Go/NoGo-Aufgaben (zum Beispiel beim Continuous Performance Test) ist die ERN reproduzierbar. Sie tritt hier auf, wenn unter NoGo-Konditionen auf den jeweiligen Stimulus fälschlicherweise eine Antwort gegeben wurde („false alarms“) und darüber hinaus auch, wenn unter Go-Bedingungen keine Antwort gegeben wurde („omission errors“; Falkenstein et al., 1999; Falkenstein et al., 2000; Vidal et al., 2000). Die ERN wurde auch in solchen Fällen gefunden, in denen einer letztlich richtig gegebenen Antwort eine unterschwellige Muskelreaktion vorausging, die zunächst die falsche Antwort nach sich gezogen hätte (partieller Fehler), also bei rechtzeitiger Korrektur eines begonnenen Fehlers (Vidal et al., 2000).

### 2.3.2 Elektrophysiologische Eigenschaften der ERN

Im Elektroenzephalogramm findet sich die ERN zeitlich gesehen ungefähr 100 – 150 ms nach dem elektromyographisch feststellbaren Beginn der motorischen Aktivität, die letztlich zum Fehler führt (zum Beispiel fehlerhafter Tastendruck). Ein anderer, einfacher anzuwendender Messzeitpunkt für die ERN ist die tatsächlich sichtbare gegebene falsche Antwort. Die Latenz ist dann etwas kürzer und meist zwischen 50 und 100 ms nach dem begangenen Fehler zu finden (Gehring et al., 1993; Falkenstein et al., 2000; Dehaene et al., 1994; Bernstein et al., 1995).

Die ERN weist in der Regel eine frontozentrale Lokalisation auf, wobei die Maximal-Amplitude sich meist im Bereich der Fz- bzw. Cz- Elektrode findet (Falkenstein et al., 2000; Dehaene et al., 1994; Gehring & Fencsik, 2001).

Die Amplitude der ERN, die bis zu 10  $\mu$ V erreichen kann, wird von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst, zu denen zum Beispiel das Bestehen von Zeitdruck, hohe Anforderungen bezüglich der Ausführungsqualität im Vorfeld des Versuches (Gehring et al., 1993) oder auch die Qualität des Fehlers zählen: Eine deutliche Diskrepanz zwischen erforderter Reaktion und letztlich ausgeführter Reaktion führt in diesem Sinne zu einer Zunahme der ERN-Amplitude (Falkenstein et al., 2000; Bernstein et al., 1995). Ebenso ist die Latenzzeit der ERN variabel. So zeigt sich bei einer Kombination von akustischer und visueller Stimulus-Darbietung eine verlängerte Latenz für die ERN nach Antworten auf akustische Reize (Falkenstein et al., 2000). In derselben Studie fanden sich außerdem verkürzte Latenzen der ERN nach „false alarms“ im Rahmen einer Go/NoGo-Aufgabe im Vergleich zu den ERN-Latenzen, die im Rahmen eines einfachen 2-Antwort-Auswahl-Verfahrens auftraten.

### **2.3.3 Interpretationsansätze zur ERN**

#### **2.3.3.1 „Error-detection“-Theorie**

Bei Betrachtung der Studien, die sich mit einer differenzierten Interpretation der kognitiven Bedeutung der ERN auseinandersetzen, findet sich eine auffallend detaillierte Unterteilung von Fehler- und Antwortverarbeitungsprozessen in verschiedene Schritte beziehungsweise Teilbereiche. Da die ERN nach inkorrekten Antworten eines Individuums auftritt und in diesem Rahmen zuverlässig reproduzierbar ist, vermuten einige Autoren in der ERN das Korrelat einer Form von Fehler-Erkennung („error-detection“, Gehring et al., 1993). Sie gehen weiter davon aus, dass eine Diskrepanz zwischen falsch gegebener Antwort und richtiger (geforderter) Antwort bzw. der Vergleich zwischen beabsichtigter Reaktion und auf der anderen Seite aktuell durchgeführter Reaktion zur Fehlerfindung und damit zur ERN im Elektroenzephalogramm führt (Scheffers et al., 1996; Coles et al., 1995). Diese Hypothese wurde unter anderem durch den Befund untermauert, dass das Ausmaß jener Diskrepanz mit der Amplitude der ERN korreliert, das heißt eine deutliche Inkongruenz zwischen ausgeführter Antwort und geforderter richtiger Antwort provoziert eine größere ERN (Falkenstein et al., 2000).

#### **2.3.3.2 „Conflict-monitoring“-Theorie**

Andere Autoren dagegen verfolgen die Theorie, dass die ERN ein neurophysiologisches Korrelat eines so genannten Antwort- oder Reaktionskonfliktes darstellt. Vordergründig ist hier, im Gegensatz zur oben genannten Theorie, weniger die eigentliche Feststellung eines Fehlers als vielmehr der interne Konflikt, der durch das Vorhandensein zweier konkurrierender Antwortmöglichkeiten entsteht („Conflict-monitoring-theory“, van Veen et al., 2002). Der Zwiespalt werde dabei durch folgende Konstellation ausgelöst: Nach einer fehlerhaften Reaktion dauert die Verarbeitung des gegebenen Stimulus weiterhin an. Im

Rahmen dieses Prozesses beginnt nun (verspätet) die Aktivierung der eigentlich korrekten Antwort. Dies ist der Zeitpunkt maximalen Konfliktes, da nun beide Antwortmöglichkeiten simultan „aktiviert“ sind und folglich miteinander konkurrieren. Dieser Augenblick findet, laut dieser Hypothese, sein elektrophysiologisches Korrelat in der ERN (van Veen et al., 2002). Ohne den Einsatz eines Elektroenzephalogramms hatten Carter et al. bereits 1998 einen solchen Vorgang, den sie als „response competition“ bezeichneten, mittels fMRT-Untersuchungen in demjenigen Hirnabschnitt visualisiert, der für die Generierung der ERN verantwortlich zu sehen ist (siehe dazu auch unten). Des Weiteren wird die Theorie von einer Studie von Gehring et al. (2001) unterstützt, da diese für Antwortmöglichkeiten mit hohem Konfliktpotential, hervorgerufen durch große Ähnlichkeit von geforderter richtiger Antwort und gegebener falscher Antwort, eine höhere ERN-Amplitude fanden, als für solche mit offensichtlichem Unterschied zwischen richtiger und gewählter Antwort, also geringem Konfliktpotential.

Auch Vidal et al. (2000) sehen in der ERN weniger ein direktes Korrelat von Fehlerverarbeitung, sondern allgemein von Prozessen, die zeitlich gesehen im Vorfeld der Fehlerfindung ablaufen, im Sinne einer allgemeinen Antwortevaluation. Die Fehlerfindung per se würde dann jedoch durch andere elektrophysiologische Potentiale repräsentiert, so dass die ERN letztendlich ein Konglomerat aus Antwortevaluations- und Fehlerverarbeitungsprozessen darstellen würde.

### **2.3.3.3 „Reinforcement-learning“-Theorie**

Eine neuere prominente Theorie bezüglich der Rolle der ERN basiert auf dem Konzept der so genannten „reinforcement-learning“-Theorie (Holroyd and Coles, 2002; Nieuwenhuis et al., 2004). Der eigentliche Generator für die ERN, nicht im Sinne des örtlichen Ursprungs als vielmehr im Sinne eines Auslösers, findet sich, laut Vertretern dieser Theorie, im dopaminergen System des Mesenzephalons. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Kernen, zu denen

die Pars compacta der Substantia nigra und Teile des ventralen Tegmentum gehören. Basierend auf Untersuchungen an Primaten wird auf Projektionsfelder dieser Struktur in verschiedenen Anteilen des Kortex geschlossen. Dazu zählen unter anderem weite Bereiche des medio-frontalen Kortex, in diesem Falle mit dem anterioren cingulären Kortex (ACC) als entscheidender Struktur, und die Basalganglien (Gaspar et al., 1989). Zusammenfassend basiert die Hypothese auf folgender Idee: Die Basalganglien, als System, das der Evaluation laufender Aktivitäten eines Individuums mittels externer Informationen und interner Effizienz-Kopien dient, beurteilen das mögliche Ergebnis einer Handlung als erfolgreich oder fehlerhaft oder auch als besser als erwartet respektive schlechter als erwartet. Durch Einflussnahme auf das oben beschriebene mesenzephal System wird eben dort eine dopaminerge Antwort induziert, die im zuletzt genannten Fall eines Misserfolges durch eine phasische Reduktion der Dopamin-Ausschüttung gekennzeichnet ist. Bei günstigem Ergebnis wiederum erfolgt ein Anstieg der Ausschüttung. Relevant sind diese Veränderungen der Transmitterkonzentration im Projektionsfeld, das heißt vor allem im anterioren cingulären Kortex, wo, laut dieser Theorie, durch das Abfallen der Dopaminkonzentration eine Potentialänderung, also die ERN hervorgerufen wird. Im Gegensatz zu den anderen herrschenden Theorien zur ERN spiegelt sie hier nicht eine allererste Beschäftigung und Einschätzung von fehlerhaftem oder erfolglosem Handeln wider, sondern ist das Ergebnis eben jener Abläufe. Weiterführender Gedanke der reinforcement-learning-Theorie ist dann die Implementierung der im jeweiligen Rahmen bestmöglichen motorischen Aktivität durch den ACC. Darüber hinaus werden die Informationen, die durch das dopaminerge mesenzephal System codiert werden, retrograd zu den Basalganglien geliefert, wo sie dann zu einer Verbesserung der Vorhersage im Bezug auf zukünftige Ereignisse führen können.

## **2.4 Der anteriore cinguläre Kortex (ACC)**

### **2.4.1 Lokalisation und Anatomie**

Trotz auseinander gehender Meinungen und Annahmen hinsichtlich der Bedeutung der ERN in der kognitiven Verarbeitung von Fehlern, besteht unter den Wissenschaftlern weitestgehend Einigung, wenn es um den Abschnitt des menschlichen Gehirns geht, der für die Generierung der negativen Potentialänderung verantwortlich ist.

Wie bereits oben beschrieben, findet sich die ERN im Elektroenzephalogramm am stärksten ausgeprägt im Feld der Fz- und der Cz-Elektrode (Falkenstein et al., 2000; Dehaene et al., 1994; Gehring & Fencsik, 2001). Diese Tatsache führte schon frühzeitig zu der Vermutung, dass die ERN die Aktivität frontal gelegener neuronaler Systeme repräsentiert, die sich im Bereich des anterioren cingulären Kortex (ACC) und/oder des supplementär-motorischen Kortex (Gehring et al., 1993) befinden, was sich nachfolgend bestätigte (Dehaene et al. 1994; Herrmann et al., 2004). Der ACC ist auf der medialen Oberfläche des frontalen Kortex lokalisiert. Anatomisch gesehen ist er Bestandteil des Gyrus cinguli, der allgemein zum Archikortex gezählt wird. Bei diesem Gyrus handelt es sich um eine Struktur, die sich bei Medialansicht des Gehirns dem Corpus callosum von vorne nach hinten auflagert. Nach unten läuft er im Bereich des Temporallappens als Isthmus gyri cinguli aus (M. Trepel, Neuroanatomie, 1999). Zusammen mit dem Hippocampus, dem Gyrus parahippocampalis und dem Uncus wird der Gyrus cinguli oft als Lobus limbicus zusammengefasst (M. Trepel, Neuroanatomie, 1999). Zu diesen Strukturen besteht auch eine anatomische Nähe.

### **2.4.2 Der ACC und die ERN**

Viele Autoren gehen davon aus, dass der anteriore cinguläre Kortex in die kognitiven Prozesse involviert ist, die durch die ERN widergespiegelt werden. Diese

Vermutung konnte in der Vergangenheit durch diverse bildgebende und elektro-physiologische Methoden belegt werden, welche die Hirnabschnitte detektieren, die im gefragten Zeitabschnitt die höchste elektrische oder stoffwechselbedingte Aktivität aufweisen. Zu diesen Methoden gehören unter anderem Brain Electric Source Analysis (BESA, Dehaene et al., 1994), Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA, Herrmann et al., 2004) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT, Kiehl et al., 2000). Besonders letzterer Methode wird eine hervorragende räumliche Auflösung zugesprochen, während die klassische Untersuchung mit dem Elektroenzephalogramm mit ereigniskorrelierten Potentialen eine exakte Darstellung der zeitlichen Komponente liefern kann.

Mit Blick auf die ERN, hervorgerufen durch die Aktivität des ACC, kann somit, im Rahmen ihrer zahlreichen Interpretationsmöglichkeiten, vom ACC unter anderem als einem wichtigen Ort für Fehler-Ermittlung, für das Wahrnehmen von Antwortkonflikten, Antwortauswahl sowie für Verhaltenskontrolle und -anpassung ausgegangen werden. Im Rahmen der „conflict-monitoring“-Theorie der ERN (siehe oben) fanden so zum Beispiel van Veen et al. (2002) eine starke Aktivierung des ACC in fMRT-Untersuchungen, wenn der Proband Aufgaben zu bewältigen hatte, die mit internem Konflikt, dessen Einschätzung und Bewältigung einhergingen. Eine solche Aktivierung trete genau dann auf, wenn zwei inkompatible Antwortmöglichkeiten simultan auftreten, und spiegele somit die Aufdeckung des dadurch entstehenden Konfliktes wider (Botvinick et al., 2001).

Mit Bezug auf die oben detailliert aufgeführte „reinforcement-learning“-Theorie zogen die Autoren Rückschlüsse auf eine Bedeutung des ACC bei Lernprozessen. Holroyd et al. (2002) zitieren hier Studien, die eine ACC-Aktivität in den frühen Stadien von Lernvorgängen fanden, welche bei zunehmender Internalisierung der geforderten Aufgabe, im Sinne von „gelernt“, abnahm (Jenkins et al., 1994; Raichle et al., 1994). In eigenen Studien bestätigen Holroyd et al. ihre weiterführende Hypothese, dass die Anpassungsfähigkeit des ACC, die für neue Aufgaben, also Lernen, erforderlich ist, durch Einflussnahme des dopa-



minergen mesenzephalen Systems getriggert und reguliert wird. Der ACC selbst habe dann die Funktion einer Instanz, die in der Lage ist, aus diversen Hirnregionen mit motorischen Kontrollfunktionen (Corpora amygdala, orbitofrontaler Kortex, dorsolateraler präfrontaler Kortex) diejenige herauszufiltern, die einen optimalen Lösungsansatz für die aktuell geforderte Aufgabe liefern könnte.

Eine strukturelle Unterteilung des ACC in verschiedene Teilbereiche sowie vielfältige Verknüpfungen mit anderen Hirnarealen liefern zusätzlich diverse Interpretationsmöglichkeiten zu seiner Funktion (siehe unten). Die in diesem Abschnitt beschriebenen Vermutungen zur Rolle des ACC speziell in Zusammenhang mit der Bedeutung der ERN, sind alle in Einklang mit bislang bestehenden Konzepten zu möglichen Funktionen des ACC im menschlichen Gehirn zu sehen. Der hier angedeutete Einfluss bei Lernprozessen, Informationsverarbeitung und Verhaltenssteuerung wurde zusammen mit der Regulierung zum Beispiel von Schmerzverarbeitung, Sozialverhalten oder auch von affektmoduliertem Handeln in verschiedensten Studien immer wieder als entscheidende Funktion des ACC herausgestellt (Review: Devinsky et al., 1995).

### **2.4.3 Der ACC, die ERN und weitere Hirnstrukturen**

Auch wenn der ACC als der wesentliche Fokus für die Generierung der ERN gilt, so gibt es doch Annahmen, dass weitere Hirnregionen zur Amplitude des Potentials beitragen könnten, so zum Beispiel der Gyrus postcentralis oder auch der supplementär-motorische Kortex (Herrmann et al., 2004). Im Rahmen von neuroanatomischen Untersuchungen konnten verschiedenste Interaktionen zwischen dem ACC und anderen Hirnarealen nachgewiesen werden, woraus weitere Funktionsbereiche des ACC abgeleitet werden können. Diese Interaktionen könnten dann auch das synchrone Auftreten von Aktivität solcher Areale zum Zeitpunkt der ACC-Aktivierung und somit der ERN erklären; eine direkte Beteiligung an der Entstehung der ERN wäre dann möglich, wenn auch nicht

zwingend. Die Verbindung des ACC zu den Basalganglien, dem supplementär-motorischen Kortex und dem Rückenmark (Dum & Strick, 1993; Van Hoesen et al., 1993) lassen auf eine entscheidende Rolle bei der Generierung, Programmierung und Ausführung von Bewegungen und motorischem Verhalten schließen, wohingegen eine starke Verknüpfung mit den anatomischen Korrelaten des limbischen Systems (Corpora amygdala, Hippocampus, orbitofrontaler Kortex) einen Einfluss bei emotions- und motivationsbedingtem Verhalten wahrscheinlich macht (Morecraft & Van Hoesen, 1998; Pandya et al., 1981).

Zusätzliche enge Verbindungen bestehen zu Bereichen im präfrontalen beziehungsweise dorsolateralen präfrontalen Kortex (PFC/DLPFC). Einige Autoren behaupten, die Aktivität des ACC sei eine Art Startpunkt für weitere Hirnaktivitäten im DLPFC, welcher dann im Folgenden für die Implementierung von feiner ausgearbeiteten, an neue Anforderungen adaptierten Strategien sorgt, mit dem Ziel, mögliche Konflikte zum Beispiel bezüglich Antwortfindung zu vermindern und zukünftigen Fehlern vorzubeugen (Carter et al., 2000; Cohen et al., 2000; MacDonald et al., 2000).

Umgekehrt existieren aber auch Theorien, die im DLPFC diejenige Struktur sehen, die dem ACC funktionell vorgeschaltet ist. Der DLPFC habe eine Rolle in der Kontrolle, Neuimplementierung und Adaptation motorischen Verhaltens, und im ACC sei eine nachgeschaltete Struktur zu sehen, die dem DLPFC zur letztendlichen Ausführung dieser Aufgaben dient (Bates & Goldman-Rakic, 1993; Morecraft & Van Hoesen, 1991; Paus et al., 1993, Van Hoesen et al., 1993).

In eine ähnliche Richtung argumentieren Gehring et al. (2000). Sie konnten bei Patienten mit Läsionen im Bereich des lateralen präfrontalen Kortex Defizite in der Fehlerwahrnehmung feststellen. Im EEG der betroffenen Personen zeigte sich zwar eine uneingeschränkte ERN nach fehlerhaften Leistungen, eine derartige Potentialänderung war jedoch mit gleich stark ausgeprägter Amplitude auch bei korrekten Antworten zu finden. Eine mögliche Erklärung wäre dann ein Einfluss des präfrontalen Kortex auf die Möglichkeiten des ACC, zwischen falsch und richtig zu unterscheiden. Defektzustände in jenem Bereich des Kor-

tex könnten dann eben diese Fähigkeit des ACC, zwischen falsch und richtig zu unterscheiden, einschränken.

#### **2.4.4 Strukturelle Aspekte des ACC**

Weitere Studien beschäftigten sich mit einer differenzierteren Unterteilung des ACC, der somit nicht grundsätzlich als komplette Struktur, sondern auch partiell aktiviert werden kann. Dabei kann neben einer funktionellen auch von einer strukturellen Unterteilung des ACC und daher auch der Prozesse ausgegangen werden, die mit Verhaltensteuerung im Allgemeinen verknüpft sind.

Kiehl et al. beleuchteten in einer Studie von 2000 das Verhältnis von neuroanatomischer Struktur und fehlerbezogener Hirnaktivität genauer und konnten in diesem Rahmen mittels fMRT-Untersuchungen zwei Unterregionen innerhalb des ACC separieren, welche vermutlich während zweier unterschiedlicher Schritte in der Fehlerverarbeitung aktiviert werden. Auf der einen Seite fanden sie einen kaudal gelegenen Teil, von dem angenommen wird, dass er für die rein kognitive Komponente bei fehlerhaftem Verhalten verantwortlich ist. Auf der anderen Seite beinhaltet der ACC einen rostralen Teil, der typischerweise dann aktiviert wird, wenn es um die Regulierung emotional-geprägter Prozesse und zielgerichteten Verhaltens geht (Devinsky et al., 1995). Interessanterweise konnten sowohl Kiehl et al. (2000) als auch Braver et al. (2001) eine Aktivierung des rostralen Parts in Zusammenhang mit Fehlern beobachten, was sie an eine möglicherweise emotionale Komponente der ERN denken ließ. Dass die ERN Elemente von Emotion und Motivation repräsentieren könnte, wäre auch für Vidal et al. (2000) vorstellbar, gerade wenn der ACC als Generator für dieses Potential zu sehen ist.

Bekräftigt wird die Hypothese der oben genannten Autoren durch die oben beschriebene enge Verbindung des ACC mit limbischen und paralimbischen Hirnarealen, wohingegen gerade der kaudale Anteil des ACC Verknüpfungen mit Regionen aufweist, die unter anderem mit motorisch-exekutiven Aufgaben be-

traut sind, wie zum Beispiel dem DLPFC sowie Abschnitten im prämotorischen, supplementär-motorischen und parietalen Kortex (Bush et al., 2000).

Ebenfalls basierend auf einer fMRT-Untersuchung beschreiben van Veen et al. (2002) eine solche Unterteilung. Ihre Schlussfolgerung ist jedoch, dass die ERN im kaudalen Bereich des ACC generiert werde. Dieser Bereich würde im Rahmen der Realisierung eines Antwortkonfliktes (Carter et al., 1998) maximal aktiviert. Der rostrale Teil hingegen werde zeitlich gesehen später aktiviert und sei daher eher im Zusammenhang mit anderen Teilprozessen der Fehlerverarbeitung und anderen Potentialabweichungen im EEG in Verbindung zu sehen (siehe auch unten, error-positivity). Eine weitere Studie von van Veen et al., die die Dipol-Methode BESA (siehe oben) nutzte, bestätigte ebenfalls diese Unterteilung im Licht der „conflict-monitoring“-Theorie (van Veen et al., 2002b).

Insgesamt stellen diese vielfältigen Vermutungen jedoch nicht die Hypothese in Frage, dass die ERN im ACC generiert wird. Letztendlich ungeklärt bleiben allerdings die genauen Abläufe, die zur Aktivierung des ACC oder Teilen des ACC führen und damit die ERN und auch weitere elektrophysiologisch relevante Potentiale hervorrufen. Bei der offensichtlichen Komplexität der Vorgänge, die Fehlerverarbeitung, Fehlereinschätzung, Verhaltensauswahl, -kontrolle und -verbesserung betreffen, ist es schwer vorstellbar, dass eine einzelne zerebrale Struktur verantwortlich ist. Dies bestätigt sich in den zahlreichen Studien, die den Einfluss verschiedenster Hirnareale auf die Funktion des ACC und wiederum dessen Einfluss auf verschiedenste Hirnareale belegen und somit die Idee von einem Informationsnetzwerk aufbringen, das es dem Menschen ermöglicht, sein Verhalten an äußere Bedingungen und Anforderungen anzupassen.

## 2.5 Weitere Fehlerpotentiale

### 2.5.1 Die „error-positivity“ (Pe)

#### *2.5.1.1 Elektrophysiologische und neuroanatomische Aspekte der Pe*

In Verbindung mit der ERN findet in der Literatur häufig noch ein weiteres, diesmal jedoch positives Potential im EEG Aufmerksamkeit. Diese sogenannte Fehler-Positivität („error-positivity“, Pe, Falkenstein et al., 1991) tritt im EEG typischerweise circa 200 – 500 ms nach einer fehlerhaften Antwort auf, also etwas später als die ERN.

Topographisch gesehen hat sie ihr Maximum in zentro-parietalen Bereichen (Ehlis et al., 2005; Leuthold et al., 1999), im Elektroenzephalogramm typischerweise im Bereich der Pz- und Cz-Elektrode (Falkenstein et al., 2000).

Falkenstein et al. (2000) haben sich ebenfalls ausführlicher mit dieser Potentialänderung auseinandergesetzt. Interessanterweise finden sie auch bei der Pe-Amplitude und -latenz eine gewisse Abhängigkeit von den Untersuchungs- und Ergebnis-Modalitäten. Anders als die ERN zeigt die Pe unter bestehendem Zeitdruck keine Amplitudendifferenzen, sie variiert jedoch in Abhängigkeit von der Fehlerrate. Die Untersuchung fand eine erniedrigte Amplitude bei Probanden mit einer hohen Fehlerrate im Vergleich zu solchen mit einer niedrigeren. Eine weitere Rolle spielte unter anderem auch das Alter der Teilnehmer. Die Gruppe mit älteren Probanden (55 – 65 Jahre) zeigte eine deutlich reduzierte Pe-Amplitude.

Auch hier wurden verschiedene bildgebende Methoden angewandt, um die neuronalen Strukturen, die als Quelle für die Pe in Frage kommen, genauer zu identifizieren. Herrmann et al. (2004) fanden mittels der so genannten LORETA-Methode (Low Resolution Electromagnetic Tomography) während des Auftretens der Pe gesteigerte zerebrale Aktivität in Bereichen des ACC, hier im Bereich der Brodman-Region 24. Die Vorstellung, dass die Pe im Bereich des ACC generiert wird, wurde bereits im Vorfeld durch van Veen et al. (2002b)

formuliert. Mittels einer Dipol-Methode (BESA) lokalisierten sie die maximale Aktivierung während der Pe im rostralen Teil des ACC. Damit lokalisierten sie die Quelle zwar deutlich weiter anterior, jedoch wie bei der oben genannten Brodman-Area 24 auch im ACC. Eine genaue Zuordnung zu einem Hirnbereich steht bei der Pe bis jetzt noch aus. Auch aktuelle Untersuchungen liefern keine eindeutigen Ergebnisse zu dieser Fragestellung. O`Connell et al. (2007) fanden ebenfalls einen im ACC anterior gelegenen Ursprung für die Pe, zusätzlich jedoch noch Hinweise für eine Beteiligung des posterioren Cingulums. Ein Erklärungsversuch im Rahmen dieser Studie lautet, dass aufgrund von individuellen Unterschieden in der Herangehensweise an die Fehlerverarbeitung bezüglich Emotion und Motivation auch automatisch individuelle Muster in der Aktivierung des ACC während der Fehlerverarbeitung gefunden werden. Jedoch fanden alle hier zitierten Studien für die ERN die höchste Aktivität in mehr kaudal gelegenen Bereichen des ACC. Daraus schlossen sie, dass, trotz durchaus vorhandener Überlappung der aktivierten neuroanatomischen Strukturen (Herrmann et al., 2004), durch die beiden Potentiale unterschiedliche kognitive Prozesse im Zusammenhang mit Fehlerverarbeitung und Antwortverhalten repräsentiert werden.

### ***2.5.1.2 Interpretationsansätze zur Pe***

Unter der Prämisse der von ihnen vertretenen „conflict-monitoring“-Theorie der ERN argumentieren van Veen et al. (2002), dass die ERN eben die Ermittlung eines solchen Konfliktes widerspiegelt, während die Pe kognitive Abläufe repräsentiert, die der emotionalen, subjektiven und bewusstseinsgeprägten Evaluation der aktuellen Vorgänge dienen. Herrmann et al. (2004) lokalisierten den neuroanatomischen Ursprungsort der Pe im Bereich der Brodman-Area 24. In Zusammenschau mit den Ergebnissen weiterer Studien, die diese Hirnregion mit der Verarbeitung von Belohnung, mit Motivation und dadurch bedingtem Verhalten verknüpfen (Bush et al., 2002; Mesulam et al., 1990; Knutson et al.,

2000), äußerten Herrmann et al. die Vermutung, dass die Pe möglicherweise ein elektrophysiologisches Korrelat solcher Aspekte ist.

Bezüglich der kognitiven Bedeutung der Pe äußern sich Falkenstein et al. (2000) im Rahmen der im Kapitel 2.6.1 erwähnten Studie nicht eindeutig und abschließend. Sie favorisieren jedoch auch die Hypothese, dass die Pe Prozesse der subjektiven Einschätzung von Fehlern widerspiegelt. In derselben Studie schlossen sie gleichzeitig aus, dass die Pe davon abhängt, ob der gemachte Fehler korrigiert wurde oder nicht. Sie war unter beiden Bedingungen präsent. Damit stelle sie kein direktes Korrelat von Korrektur-Prozessen dar (Falkenstein et al., 2000).

Dass dieses Potential bewusste Schritte in der Fehlerverarbeitung markiert, brachte Nieuwenhuis et al. (2001) auf die weiteren Hypothesen, dass die Pe entweder tatsächlich die Fehlererkennung per se widerspiegelt oder aber mit den Strategien verbunden ist, die nach der Fehlererkennung der Kontrolle und der Anpassung des weiteren Verhaltens dienen.

Eine neuere Hypothese zur kognitiven Bedeutung der Pe basiert auf der Unterscheidung zwischen zwei Arten von Fehlern. Auf der einen Seite existieren die bewussten Fehler, also solche, die von der Testperson wahrgenommen werden, auf der anderen Seite stehen die unbewussten Fehler, die im Verlauf eines Versuches nicht als Fehler realisiert werden. Eine deutlich reduzierte Amplitude der Pe nach unbewussten im Vergleich zu bewussten Fehlern ließ Nieuwenhuis et al. (2001) zu dem Schluss kommen, dass die Pe eben vermutlich den Prozess der Fehlererkennung repräsentiert. Die Unterscheidung zwischen bewusst und unbewusst gemachten Fehlern wurde in der jüngeren Vergangenheit durch verschiedene Autoren aufgegriffen. O`Connell et al. (2007) konnten das Ergebnis von Nieuwenhuis et al. replizieren. Letztgenannte Untersuchung hatte zunächst eine okulomotorisch orientierte Aufgabe gewählt, O`Connell et al. benutzten hingegen eine modifizierte Go/NoGo-Aufgabe, die die Gültigkeit dieser Hypothese auch auf solche manuell ausgeführten Aufgaben erweiterte. Anders als die ERN, die bei bewussten und auch unbemerkten Fehlern gleichermaßen auftritt, ist die Pe also bei bewusst wahrgenommenen Fehlern ausgeprägter. Vidal et al. (2000) stellten in ihren Untersuchungen fest, dass die Pe fehlerspe-

zifisch ist, also nur bedingt wird durch das Auftreten von fehlerhaften Antworten, nicht jedoch durch eine korrekte Antwort oder durch einen partiellen Fehler (elektromyographisch messbare unterschwellige Muskel-Aktivierung der falschen Antwort bei letztlich richtiger Antwort). Auch darin unterscheiden sich Pe und ERN, welche in modifizierter Form auch nach korrekten Antworten vermutet wird.

Die letztendliche Klärung des funktionellen Aspekts der Pe steht noch aus. Trotzdem bleibt zu vermerken, dass es sich bei ihr, wie auch bei der ERN, um ein Phänomen handelt, das dazu dienen könnte, die kognitiven Schritte, die Relevanz für Fehler, deren Bearbeitung und die daraus resultierenden Konsequenzen haben, genauer zu beleuchten. Ein möglichst genaues Verständnis ermöglicht dann auch eine Einschätzung möglicher pathologischer Mechanismen. Auf der Grundlage von Veränderungen der beiden beschriebenen Parameter ERN und Pe könnten Rückschlüsse auf Störungen in der Kognition eines Menschen gezogen werden. Umgekehrt könnten abweichende Verhaltensmuster eines Individuums durch Untersuchung dieser Parameter möglicherweise zum Teil visualisiert werden.

### **2.5.2 Die „correct-response negativity“ (CRN)**

Erwähnung sollte die Tatsache finden, dass ein ERN-ähnliches Potential in den jüngeren Forschungsarbeiten auch immer wieder nach Versuchen mit korrekter Beantwortung im Rahmen der gestellten Aufgabe zu finden war („correct-response negativity“, CRN). Frühere Forschungsergebnisse berichteten darüber, dass die ERN nach richtiger Antwort nicht präsent sei (Coles et al., 1992) und somit selektiv während fehlerhafter Durchgänge auftrete (Gehring et al., 1990). Allerdings stellten Vidal et al. (2000) in einer von ihnen durchgeführten Untersuchung eine negative Potentialabweichung dar, die der ERN in den Eigenschaften, die strukturellen Ursprung und zeitlichen Verlauf betreffen, sehr ähnlich ist, jedoch im Gegensatz zu der letztgenannten nach richtigen Antwort-



ten auftritt und insgesamt eine geringere Amplitude aufweist. Eine ebensolche Beobachtung machten Falkenstein et al. (2000). Die in dieser Studie benannte „ERN-ähnliche Negativierung“ (Ne-like negativity) hat laut den Autoren keine Verbindung zu einem möglicherweise bestehenden Antwortkonflikt, da sie sowohl unter Bedingungen auftritt, die einen solchen Konflikt mit sich bringen, als auch unter solchen ohne Konfliktpotential. Eine mögliche Hypothese der Autoren für die Bedeutung dieses Phänomens lautet daher, dass die ERN-ähnliche Negativierung den Vorgang des Vergleichens zwischen zwei Antwortmöglichkeiten repräsentiert und somit auch nach korrekten Antworten produziert wird. Die ERN liefere dann unter fehlerhaften Konditionen ein zu diesem Vergleichsvorgang zusätzliches Fehlersignal. Dies würde die Amplitudenunterschiede, aber auch die Gemeinsamkeit von anatomischem Ursprung und zeitlichem Verlauf erklären.

Ein anderer Erklärungsansatz beschreibt die CRN als Ergebnis davon, dass der Proband fälschlicherweise annimmt, er habe einen Fehler gemacht. Sie würde quasi auch dann hervorgerufen, wenn der Proband lediglich gedanklich einen Fehler macht, tatsächlich jedoch die richtige Antwort gegeben hat (Coles et al., 2001).

## **2.6 Posterror-slowing**

Neben den auf elektrophysiologischer Ebene messbaren Hinweisen auf ein „Fehlerverarbeitungssystem“ (vgl. z. B. ERN und Pe, s. o.) werden auf Verhaltensebene auch Phänomene beschrieben, die einen möglichen Versuch der Fehlerkorrektur repräsentieren und somit Prozesse der Fehlerverarbeitung widerspiegeln könnten. Ein Zeichen für eine beabsichtigte Korrektur kann zum Beispiel ein „Nachdrücken“ der richtigen Taste sein, nachdem man die fehlerhafte Taste bereits gedrückt hat, oder auch ein generell schwächerer Tastendruck bei fehlerhaften Versuchen in Relation zur Kraft, die beim richtigen Tastendruck ausgeübt wird (Gehring et al., 2000, Botvinick et al., 2001).

Von Interesse war in diesem Zusammenhang auch immer wieder das so genannte „posterror-slowing“, das sich in Reaktionsaufgaben, in denen die möglichst schnelle Antwortgebung betont wurde, wiederfindet. Betrachtet werden hierbei die Versuche, die auf einen Versuch folgen, bei dem eine fehlerhafte Antwort gegeben wurde. Diese „Posterror-Versuche“ zeichnen sich dadurch aus, dass die Reaktionszeiten des jeweiligen Individuums deutlich verlängert sind im Vergleich zu ihrer eigentlichen mittleren Reaktionszeit (Gehring et al., 2001) und so auch im Vergleich zur Reaktionszeit bei Versuchen, die auf einen vorgehenden, korrekt beantworteten Versuch folgen („post-correct“). Dieses Phänomen konnte in diversen Studien repliziert werden (Gehring et al., 2001; Botvinick et al., 2001, Nieuwenhuis et al., 2001). Nieuwenhuis et al. (2001) stellen in einer differenzierten Betrachtung darüber hinaus fest, dass dieses posterror-slowing sich lediglich bei bewussten Fehlern manifestiert, es jedoch nicht zu der verlangsamten Reaktionszeit kommt, wenn der Proband den vorhergehenden Fehler gar nicht bemerkt hat.

Interpretatorisch unterscheiden sich die Ansätze. Ursprünglich wurde das Phänomen von Rabbitt (1966) als strategische Maßnahme zur Anpassung bei fehlerhaftem Verhalten und damit zu dessen Vermeidung beschrieben. Ebenso argumentieren Botvinick et al. (2001), die das posterror-slowing im Licht der von ihnen vertretenen „conflict-monitoring“-Theorie sehen. Danach entsteht ein Fehler unter Bedingungen mit starkem Konflikt bei der Antwortfindung; um nun bestmögliche Qualität bei den Antworten zu liefern, verlangsamt das jeweilige Individuum seine Reaktionszeiten, um im Folgeversuch diese Qualität zu garantieren. Es handelt sich also um eine Reaktion auf den begangenen Fehler. Andere (Gehring et al., 2001) vermuten in diesen Posterror-Versuchen eine Fortsetzung der Störung im Informationsverarbeitungsprozess, die im vorhergehenden fehlerhaften Versuch bereits begonnen habe. Außerdem könne die eigentliche Verarbeitung des Fehlers bei solchen Aufgaben, die kurze Abstände zwischen den einzelnen Teilversuchen bieten, die Verarbeitung beim Posterror-Versuch beeinträchtigen und auf diesem Wege zu der verlängerten Reaktionszeit führen.

### **2.6.1 ERN und posterror-slowing**

Bezüglich eines Zusammenhanges zwischen ERN und dem posterror-slowing existieren unterschiedliche Ergebnisse. Vertreter der „conflict-monitoring“-Theorie gehen davon aus, dass das Ausmaß des posterror-slowing direkt mit der Ausprägung der ERN im vorhergehenden fehlerhaften Versuch korreliert (Coles et al., 1995; Botvinick et al., 2001). So demonstrierten Coles et al. (1995) in ihrer Untersuchung einen Zusammenhang dieser beiden Parameter in folgender Art: Je größer die ERN in einem fehlerhaften Versuch ist, desto langsamer zeigt sich die Reaktionszeit im nachfolgenden Versuch. Einen Erklärungsansatz liefern Botvinick et al. (2001), die eine vergrößerte ERN mit einem verstärkten internen Konflikt verbinden und somit auch mit einem ausgeprägteren posterror-slowing.

In einer anderen Überprüfung dieser Korrelation konnten jedoch Gehring et al. (2001) demonstrieren, dass ein solcher Zusammenhang nicht besteht. Sie konnten zeigen, dass die Amplitude der ERN unabhängig vom Ausmaß des posterror-slowing unverändert blieb. Die weiter oben genannte Untersuchung von Nieuwenhuis et al. (2001) fand bei unveränderter ERN eine Veränderung des posterror-slowing im Rahmen von unbewussten Fehlern, was für diese Autoren eine Korrelation dieser beiden Parameter unwahrscheinlich macht.

## **2.7 Der ACC und elektrophysiologische Veränderungen bei Schizophrenien**

### **2.7.1 Grundlagen zur Hypofrontalität**

Schon die ursprüngliche Hypofrontalitätstheorie von Ingvar und Franzen (1974) lokalisiert eine wichtige Quelle für die pathologischen Verhaltensweisen bei Störungen aus dem schizophrenen Kreis in den frontal gelegenen Arealen des Gehirns. Diese gelten allgemein gesprochen als zuständig für Fähigkeiten, die mit Aufmerksamkeitsprozessen, zielgerichtetem Handeln, dessen Kontrolle und

auch Gedächtnisleistungen in Verbindung zu bringen sind. Im Laufe der Jahre konnten durch die zunehmende Verbesserung und die geeignete Kombination von immer differenzierteren Test- und Untersuchungsverfahren nicht nur die beteiligten neuroanatomischen Strukturen genauer beleuchtet werden, sondern auch Rückschlüsse auf die betroffenen kognitiven Prozesse, die minder oder fehl funktionieren, gezogen werden.

Zu den verschiedenen Testverfahren zählen unter anderem der Continuous Performance Test (Fallgatter et al., 2003), der Stroop-Colour-Naming Test (Alain et al., 2002), der Eriksen Flanker Task (Kopp et al., 1999), der California Verbal Learning Test (Hazlett et al., 2000) und viele weitere Verfahren, die Antwort- und Reaktionsverhalten, dessen Kontrolle sowie Fehlererkennung und -verarbeitung, aber auch Gedächtnis und Lernprozesse einbeziehen.

Der Bildgebung dienten auch hier unter anderem die low resolution electromagnetic tomography (LORETA), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und auch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT).

Wie im folgenden Kapitel detailliert besprochen wird, konnte der inadäquate Gebrauch frontal gelegener Hirnstrukturen im Sinne einer Hypofrontalität bei Patienten mit einer Schizophrenie in diversen Studien vor allem auch hinsichtlich der Aktivierung des ACC demonstriert werden. Zu erwähnen sei an dieser Stelle, dass im Rahmen von Schizophrenien auch Beeinträchtigungen anderer, nicht frontal gelegener Hirnareale, zu finden waren, wie zum Beispiel in temporal lokalisierten Abschnitten (siehe dazu auch Kapitel 2.8.2).

### **2.7.2 Hypofrontalität im ACC**

In Übereinstimmung mit der Hypofrontalitätstheorie konnte in verschiedensten Untersuchungen in den vergangenen Jahren nachvollzogen werden, dass vor allem auch die Aktivität des ACC als eine präfrontal lokalisierte Hirnstruktur bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung sowohl funktionell als auch strukturell beeinträchtigt ist. Der ACC ist, wie bereits oben erwähnt, für diverse Abläufe im Gehirn verantwortlich, die mit dem Wahrnehmen von Fehlern und

Antwortkonflikten, Antwortauswahl sowie für zielgerichtetes Verhalten, dessen Generierung, dessen interne Kontrolle und Anpassung zu tun haben. Die Verknüpfungen mit dem limbischen System erklären den Einfluss auf emotions- und motivationsbedingtes Verhalten. Ebenso finden in der Literatur Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit und Spracherzeugung Erwähnung (Devinsky et al., 1995), die mit der Funktion des ACC in Verbindung gebracht werden.

Mit Blick auf all diese Prozesse, die entscheidend sind für das Verhalten eines Menschen in seiner Umwelt, die interne Steuerung dieses Verhaltens und für den Umgang mit externen Anforderungen, lassen sich dann auch Rückschlüsse auf pathologische Veränderungen in den jeweiligen Verhaltensmustern ziehen. Diese können dann die Vielfalt an Symptomen mit erklären, die im Verlauf einer schizophrenen Erkrankung auftreten können.

In der Vergangenheit wurden verschiedene Studien durchgeführt, die mittels diverser Testverfahren die vermutete Hypofrontalität im Bereich des ACC verifizieren konnten.

Fallgatter et al. (2003) kombinierten in einer Untersuchung einen Continuous Performance Test mit der LORETA-Methode. Unter NoGo-Konditionen (siehe Kapitel 2.3.1) konnte die dreidimensionale Auflösung der LORETA eine deutliche Steigerung der ACC-Aktivität bei gesunden Probanden zeigen. Im Gegensatz dazu war die Aktivität im Bereich des ACC bei Patienten mit einer Schizophrenie unter diesen Umständen signifikant reduziert. Diese frontale Hypoaktivität wurde von den Autoren als fehlende Möglichkeit der Patienten interpretiert, inadäquates Handeln oder unzulängliche Antworten zurückzuhalten und zu unterdrücken.

Gleichzeitig führen generell Fehler, auch unter der genannten NoGo-Kondition, zum Auftreten einer ERN (siehe auch Kapitel 2.3.1; Falkenstein et al., 1999; Vidal et al.; 2000), welche anerkanntermaßen im Bereich des ACC generiert wird. Eine fehlende Steigerung der ACC-Aktivität unter den Bedingungen wie bei Fallgatter et al. als Zeichen mangelnder Handlungskontrolle sowie eine reduzierte ERN-Amplitude als Korrelat einer mangelhaften Fehlerverarbeitung können als zwei Zeichen für eine Hypoaktivität des ACC gewertet werden.

Ebenfalls unterstützt wird die Idee von einem unzureichenden Gebrauch frontal gelegener Hirnabschnitte durch Studien, die mittels PET die regionale Durchblutung während solcher Aufgaben messen, die eben diese Strukturen involvieren. Das von Hazlett et al. (2000) verwendete Testverfahren konnte eine reduzierte Durchblutung in frontalen Hirnabschnitten, so auch im ACC, und eine von den Kontrollpersonen abweichende Aktivierung temporaler Hirnareale bei schizophrenen Patienten nachweisen. Kombiniert mit einem Verfahren zur Wortgedächtnisprüfung bestätigten die Ergebnisse dieser Studie die Annahme, dass Patienten mit einer Schizophrenie generell schlechter erinnern und darüber hinaus nicht in der Lage sind, geeignete Strategien anzuwenden, die dazu dienen, Informationen adäquat zu kodieren, zu verarbeiten und wieder abzurufen.

Als weiteres Beispiel für die zerebrale Fehlfunktion im Rahmen von schizophrenen Erkrankungen soll an dieser Stelle noch eine Studie, die sich des funktionellen MRT bedient, erwähnt werden. Laurens et al. (2003) greifen in ihrer Untersuchung erneut das Konzept der strukturellen Unterteilung des ACC in einen rostralen und einen kaudalen Teil auf (siehe auch oben). Ihre Ergebnisse demonstrieren eine relative Minderaktivierung des rostralen Parts des ACC im fMRT während einer fehlerhaften Reaktion unter NoGo-Konditionen bei Schizophrenen. Dieser Teil wurde bereits in vorhergehenden Studien als derjenige identifiziert, der mit Anforderungen im emotionalen Bereich zu tun hat (Devinsky et al., 1995; Bush et al. 2000). Überdies zeigte die Studie auch, dass zusätzlich Strukturen des limbischen und paralimbischen Systems (Corpora amygdala, Hippocampus) im Sinne einer verringerten Aktivierung unter den genannten Bedingungen betroffen sind. Damit bestätigte sich die Hypothese der Autoren, dass eine gestörte Fehlerverarbeitung bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Kreis auch durch Auffälligkeiten in motivations-geprägten Prozessen und in solchen Prozessen, die ein affekt-betontes Verhalten betiligen, bedingt sein könnte. Dies geht konform mit häufig auftretenden klinischen Erscheinungsformen der Schizophrenie, also Symptomen wie inadäquatem Affekt, Affektverflachung und auch Verarmung an selbst-generierten Aktivitäten.

Neben einer funktionellen Einschränkung des ACC sehen einige Autoren, die sich mit neuroanatomischen Details des ACC auseinander gesetzt haben, bei Patienten mit Symptomen einer Schizophrenie auch strukturelle Veränderungen im betroffenen Hirnabschnitt. Benes et al. (1991) fanden Hinweise auf einen Verlust an vermutlich inhibitorischen Interneuronen im ACC. Zusätzlich wird eine Zunahme an Synapsenproteinen im ACC vermutet (Gabriel et al., 1997). Zusammengefasst wurden diese Ergebnisse durch Bates et al. (2002), die hier eine mögliche Begründung für pathologisches Verhalten durch Beeinträchtigung der normalen Funktion des ACC im Rahmen neuronaler Netzwerke sehen.

### **2.7.3 Die ERN im Rahmen von Schizophrenien**

Die ERN als typischer elektrophysiologischer Marker für die Aktivität des ACC kann, ebenso wie bildgebende Befunde, als Parameter dienen, die Ausprägung von Fehlfunktionen im Frontalhirn zu quantifizieren und damit aufgrund der Bedeutung der ERN (siehe oben) Rückschlüsse auf daraus möglicherweise entstehende Symptome zu ziehen.

Die Befundlage zur ERN bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen ist insgesamt als einheitlich zu betrachten. Generell fanden sich bei Patienten neben verlangsamten Reaktionszeiten (Bates et al., 2002; Mathalon et al., 2002) vor allem eine signifikant reduzierte Amplitude der ERN (Alain et al., 2002; Bates et al., 2002; Mathalon et al., 2002). Die zitierten Autoren bieten für diese Phänomene unterschiedliche Erklärungsansätze. Bates et al. (2002) beschreiben ganz allgemein eine abnorme, fehlfunktionierende interne Kontrolle bezüglich ihres Verhaltens bei Patienten mit einer Schizophrenie. Ähnlich interpretieren Mathalon et al. (2002) abschließend die Ergebnisse ihrer Untersuchungen. Mit Blick auf eine veränderte ERN und deren bereits oben erwähnte mannigfaltige Interpretationsansätze finden sich bei Alain et al. (2002) differenziertere Erklärungsmodelle. Ein Mangel an Kontrolle in Bezug auf Reaktions- und Antwortverhalten bei Patienten könne sich laut dieser Autoren durch verschiedene Aspekte erklären lassen. Durch Einbinden der „conflict-monitoring“-Theorie der

ERN wäre eine Unfähigkeit, solche Prozesse zu aktivieren, die mit Konfliktwahrnehmung und -bewältigung einhergehen, ein Grund für eine verkleinerte ERN-Amplitude. Die Autoren favorisieren jedoch die Hypothese, dass Beeinträchtigungen der ERN auf einem Defizit in der Fehlerwahrnehmung beruhen. Durch Alain et al. findet auch die Theorie von Frith (2000) Erwähnung. Dessen Modell geht von einer Schwäche bei willentlichen Handlungen bei erkrankten Personen aus. Grundlegend sei hier ein Prozess, dem der Vergleich von beabsichtigter Handlung und tatsächlich Ausgeführtem zugrunde liegt (siehe auch „error-detection“-Theorie). Bei Bestehen einer Diskrepanz beider Komponenten werde dann die ERN hervorgerufen. Eine Reduktion ihrer Amplitude bei schizophrenen Personen basiere dann auf einer fehlerhaften Repräsentation der beabsichtigten Antwort oder auf einer Störung im Ablauf des Vergleichens.

Wie bereits in Kapitel 2.4.4 beschrieben, nehmen verschiedene Autoren auch einen möglicherweise emotionalen und affektbezogenen Aspekt der ERN an (Kiehl et al., 2000; Braver et al., 2001; Vidal et al., 2000). Gemeinsam mit den bekannten zahlreichen Verknüpfungen des ACC mit Strukturen des limbischen Systems (siehe Kapitel 2.3.4) liefert dieser Aspekt der ERN auch Anlass, auf ein beeinträchtigtes Verhalten schizophrener Patienten im Bezug auf Affekt und Emotionen zu schließen.

Abschließend soll noch erwähnt werden, dass einige Autoren auch versuchten, eine möglicherweise bestehende Relation zwischen den gegebenen Veränderungen und Symptom-Konstellationen herzustellen. Mathalon et al. (2002) stellten in diesem Rahmen die Hypothese auf, dass die typischen Positivsymptome im Rahmen einer paranoiden Form der Schizophrenie in Beziehung mit abnormen Varianten der ERN stehen, also mit Defiziten in der Reaktions- und Selbstkontrolle. In der betreffenden Studie bestätigte sich diese Vermutung: Patienten demonstrierten die Veränderungen in größerem Ausmaß, wenn ihre Erkrankung sich vor allem durch paranoide Symptome manifestierte. Auch Bates et al. (2002) konnten in ihrer Untersuchung einen solchen Zusammenhang zwischen Symptomen und ERN herstellen. Sie fanden in ihren Untersuchungen eine As-



soziation von verkleinerter ERN-Amplitude und psychomotorischer Verlangsamung bei Patienten.

#### **2.7.4 „Error-positivity“ und „correct-response negativity“ bei Schizophrenien**

Weitere Untersuchungen mit Patienten, welche unter einer Schizophrenie leiden, zeigten eine unbeeinträchtigte „error-positivity“ (Mathalon et al., 2002; Alain et al., 2002; Bates et al., 2004). Eine genauere Inaugenscheinnahme dieser Tatsache steht bis jetzt noch aus. Wie bereits oben beschrieben wird die Pe jedoch auch als Komponente von Fehlerverarbeitungsprozessen gesehen. Diese Tatsache könnte darauf schließen lassen, dass gewisse Bestandteile dieser Abläufe bei schizophrenen Patienten nach wie vor intakt sind.

Neben der ERN zeigt sich auch die sogenannte „correct-response negativity“ (CRN; Vidal et al., 2000; Falkenstein et al., 2000, siehe oben) in den EEGs von Patienten pathologisch verändert in der Hinsicht, dass sie generell größer ist als die CRN von gesunden Personen und so die Amplitudengröße der ERN erreicht (Mathalon et al., 2002). Eine veränderte CRN im Rahmen von Schizophrenien wurde unterschiedlich interpretiert. Auf der einen Seite könnte sie auf einen stärkeren Konflikt beim Antworten generell oder auf das Auftreten von so genannten Teilfehlern im Antwort-Prozess trotz generell richtiger Antwort hinweisen (Mathalon et al., 2002). Auf der anderen Seite könnte die speziell bei Patienten abnorm vergrößerte CRN eine Persistenz des inneren Konfliktes trotz richtiger Antwort oder darüber hinaus einen Antwort-Konflikt widerspiegeln, der über die Dauer des gesamten Versuches besteht, also völlig unabhängig von der Ausführungsqualität der geforderten Antwort ist (Mathalon et al., 2002).

Ebenso wie bei Schizophrenen ist auch bei Patienten mit Läsionen im Bereich des lateralen präfrontalen Kortex (PFC) diese Art der Veränderung der CRN beschrieben worden (Gehring et al., 2000). Bei gleichzeitig unveränderter ERN nach falschen Antworten schlossen die Autoren auf einen Einfluss dieser ana-

tomischen Struktur auf die suffiziente Unterscheidung zwischen falsch und richtig. Cohen et al. (2000; zitiert nach Mathalon et al., 2002) erklärten sich dieses elektrophysiologische Phänomen folgendermaßen: Ein defizitär arbeitender DLPFC/PFC liefere nicht die nötigen höhergeschalteten Kontrollmechanismen bezüglich Reaktionsmöglichkeiten und deren Relevanz. Der ACC sei dann nicht mehr in der Lage, adäquat auf die geforderte Aufgabe zu reagieren und generiere in Folge davon eine ERN nach jedem Versuch, unabhängig davon, ob richtig oder falsch bearbeitet.

Insgesamt bleibt die Bedeutung der CRN noch ungeklärt, zumal in einer Untersuchung von Bates et al. (2002) keine Zunahme der CRN-Amplitude, sondern im Gegenteil eine Abnahme der Amplitudenhöhe bei schizophrenen Patienten gefunden wurde. In einer später durchgeführten Studie fanden Bates et al. (2004) sogar gar keinen Unterschied in der CRN-Amplitude zwischen Normpersonen und Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung. Ein Erklärungsansatz könnte in den verschiedenen Eigenheiten und Anforderungen der verwendeten Testverfahren zu sehen sein (Bates et al., 2002).

### **2.7.5 Posterror-slowing bei schizophrenen Erkrankungen**

Im Zuge der mannigfaltigen Theorien zur beeinträchtigten und veränderten Fehlerwahrnehmung und -verarbeitung bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis wurde auch das Auftreten von posterror-slowing bei Patienten untersucht und mit gesunden Normpersonen verglichen. Hier gab es Studien, die bei Patienten neben generell verlangsamten Reaktionszeiten ein vermindertes posterror-slowing im Sinne einer weniger starken Verlangsamung der Reaktionszeiten bei Versuchen nach vorhergehenden fehlerhaften Antworten demonstrieren konnten (Alain et al., 2002). Sie vermuten darin das Korrelat einer beeinträchtigten Antwortwahrnehmung und einer beeinträchtigten Reaktion auf die eigene Antwort basierend auf gestörten Prozessen bei der Fehler-Detektion. Ein eingeschränktes posterror-slowing bei Schizo-

phrenen konnten ebenfalls Carter et al. in einer Studie von 2001 nachweisen. Sie sprechen allgemein von einer beeinträchtigten Anpassungsfähigkeit der Patienten im Bezug auf fehlerhafte Leistungen. Dieser Mangel basiert, laut der Hypothese dieser Autoren, auf der Unfähigkeit, das eigene Handeln zu überwachen und zu kontrollieren und im zweiten Schritt adäquat an die äußeren Anforderungen und Bedingungen anzupassen.

Andere Autoren konnten keinen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollpersonen im Bezug auf das Ausmaß an posterror-slowing feststellen (Laurens et al., 2003; Mathalon et al., 2002). In diesen Fällen zeigten beide Probandengruppen im selben Ausmaß die erwartete Verlängerung der Reaktionszeit bei den Posterror-Versuchen.

In der oben erwähnten Untersuchung von Alain et al. (2002) fand sich weder bei Patienten noch bei gesunden Probanden ein Zusammenhang zwischen der ERN-Amplitude und der Ausprägung des posterror-slowing. Auch Morris et al. (2006) fanden weder bei Patienten mit einer Schizophrenie noch bei gesunden Kontrollpersonen einen Zusammenhang zwischen beiden Parametern.

### **2.7.6 Neue Aspekte der Hypofrontalität**

In der jüngeren Vergangenheit wurde in verschiedenen Studien versucht, von der recht allgemeinen Hypofrontalitätstheorie der endogenen Psychosen zu einer präziseren Unterteilung der präfrontalen Defizite in verschiedene diagnostische Untergruppen zu gelangen. Hier wurde wiederholt die oben beschriebene Einteilung nach der Leonhard-Klassifikation als Grundlage genommen.

In den letzten Jahren wurde vermehrt der Ansatz verfolgt, die Zykliden Psychosen als „benigne“ Form durch elektrophysiologische Untersuchungen von den klassischen Schizophrenien zu separieren.

Im Verlauf eines Continuous Performance Tests (CPT) zum Beispiel konnte durch die so genannte NoGo-Anteriorisierung (NGA) als ein neurophysiologi-

sches Korrelat von präfrontaler Antwortkontrolle eine relativ normale Frontalisierung bei Patienten mit einer Zykliden Psychose im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen gezeigt werden (Ehlis et al., 2005). Im Unterschied dazu hatten Fallgatter und Müller (2001) eine deutliche Einschränkung eben jener NGA, die Aspekte der Frontalhirnfunktion widerspiegelt, bei Patienten mit klassischen Schizophrenien nachweisen können.

Auch andere elektrophysiologische Komponenten, wie zum Beispiel die P300 als weiteres ereignis-korreliertes Potential, wiesen Veränderungen in derselben Richtung auf. Hier fand sich ebenfalls eine stärkere Reduktion der Amplitude bei Patienten mit der Diagnose einer klassischen Schizophrenie im Gegensatz zu denen mit einer Zykliden Psychose (Strik et al., 1996).

Die Untersuchung von Ehlis et al. (2005) beruhte auf den Ergebnissen vorangehender Studien, die die Idee der „Hypofrontalität“ bei Schizophrenien vor allem mit dem Auftreten von Negativ-Symptomen verknüpften (Berman et al., 1997). Diese Symptome treten vor allem als Residualzustände zwischen zwei akut-psychotischen Phasen auf und äußern sich unter anderem in Affektverflachung, Aufmerksamkeitsstörungen und genereller Verlangsamung. Diese Residualzustände gelten als untypisch für den Verlauf von Zykliden Psychosen, welche sich daher nicht uneingeschränkt in das Hypofrontalitätskonzept eingliedern lassen und auch in den durchgeführten Studien von den Ergebnissen zur klassischen Schizophrenie abweichen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit einer Zykliden Psychose nicht nur klinisch, sondern auch im Rahmen verschiedener neuropsychologischer und neurophysiologischer Untersuchungen abweichende Muster im Vergleich zu klassischen Schizophrenien aufweisen.

Aber nicht nur die Zykliden Psychosen, die sich in Verlauf, Symptomatik und Prognose von den klassischen Schizophrenien abheben, konnten elektrophysiologisch von eben diesen separiert werden. Die sorgfältige Unterteilung Leonhards innerhalb der so genannten klassischen Schizophrenien in systematische und unsystematische Formen war ebenfalls Gegenstand elektrophysiologischer Betrachtungen. Zielasek et al. konnten bereits 2004 mittels der eben erwähnten

NoGo-Anteriorisierung eine schwerere Einschränkung bei Patienten mit einer systematischen Schizophrenie feststellen. Solche mit einer unsystematischen Form zeigten zwar auch eine deutliche Reduktion der NGA, jedoch nicht in dem Ausmaß wie bei der zuerst genannten Gruppe.

Die in diesem Abschnitt erwähnten Studien und ihre Ergebnisse machen deutlich, dass es in Zukunft von Interesse sein könnte, mit Hilfe weiterer elektrophysiologischer Tests und auch bildgebender Verfahren diese Differenzierung voranzutreiben. Mögliche Unterschiede in der Pathophysiologie der Untergruppen könnten dann eventuell auf ihren Wert bezüglich Aussagen zu Prognose, Therapieanpassung und Verlauf untersucht werden. Als Grundlage kann dabei der theoretische, aber sehr differenzierte Ansatz zur Klassifizierung der endogenen Psychosen von Leonhard dienen.

## **2.8 Zielsetzung dieser Arbeit**

Die folgende Untersuchung verfolgt mehrere Zielsetzungen. Zunächst einmal soll eine veränderte frontale Aktivität bei Patienten aus dem Kreis der endogenen Psychosen im Allgemeinen aufgezeigt und somit entsprechende frühere Befunde repliziert werden. Auf der Grundlage der Leonhard-Klassifikation der endogenen Psychosen wurden dabei sowohl Patienten mit einer Zykliden Psychose, als auch solche mit klassischen Schizophrenien mit einbezogen, um darüber hinaus Frontalhirndefizite in den einzelnen diagnostischen Subgruppen untersuchen und vergleichen zu können. Hierbei sollen primär die Unterschiede zwischen Zykliden Psychose und klassischer Schizophrenie herausgearbeitet werden. Die klassischen Schizophrenien, welche die systematischen und die unsystematischen umfassen, werden in dieser Untersuchung als eine Entität zusammengefasst.

Als Parameter dient der Bearbeitung dieser Fragestellungen, vor allem der eventuellen Differenzierung der beiden Patientengruppen, die ERN, die hier im Rahmen einer modifizierten Version des Eriksen Flanker Task erhoben wird.

Sie ist ein anerkannter Marker für die Aktivität im anterioren cingulären Kortex und damit im Bereich des Frontalhirns und hat im Unterschied zur zuvor genannten NGA den Vorteil, kein Differenzmaß zu sein. Während die NGA den topographischen Unterschied zwischen Go- und NoGo-Potentialen widerspiegelt, und entsprechende Befunde somit letztendlich nicht auf einen einzigen funktionellen Prozess zurückzuführen sind, stellt die ERN die hirnelektrische Reaktion auf eine fehlerhafte Reaktion dar und kann so – unter Zuhilfenahme etablierter Konzepte – präziser interpretiert werden. Unter dem Aspekt der generellen Fragestellung nach elektrophysiologisch messbaren Abweichungen bei Patienten aus dem Formenkreis der endogenen Psychosen, soll außerdem die Pe betrachtet und mit der Pe gesunder Kontrollpersonen verglichen werden.

## **3 MATERIAL UND METHODEN**

### **3.1 Elektrophysiologische Untersuchung**

#### **3.1.1 Untersuchungsbedingungen**

Die Untersuchungen fanden in einem Raum im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg statt. Der Proband saß bequem auf einem Stuhl, während ihm auf einem Bildschirm (iiyama, Vision Master Pro 410), der in einem Abstand von 120 cm auf einem Tisch vor ihm positioniert war, das Paradigma präsentiert wurde. Der Raum war für die Zeit des Versuches abgedunkelt und jegliche Form der Störung wurde vermieden. Zur Vermeidung von Ablenkung stand zu beiden Seiten des Patienten beziehungsweise des Tisches ein Wandschirm. Vor dem Versuch gab jeder Teilnehmer sein informiertes schriftliches Einverständnis für die Untersuchung.

#### **3.1.2 Paradigma**

Das angewandte Paradigma in dieser Arbeit ist eine Version des Eriksen Flanker Tasks (Eriksen & Eriksen, 1974). Hierbei handelt es sich um ein anerkanntes und häufig genutztes Verfahren, das mittels Provokation so genannter ereignis-korrelierter Potentiale (EKP) der Überprüfung kognitiver Prozesse im Gehirn dient. Ursprünglich fand es häufig Anwendung bei Untersuchungen, die sich mit Prozessen der Informationsverarbeitung beschäftigen, zu denen unter anderem Stimulus-Bewertung, Antwort-Auswahl und die Initiierung motorischer Reaktionen gehören. Im Rahmen dieser Arbeit diente die Abwandlung des Paradigmas zur Evokation der oben beschriebenen „error-related negativity“ (ERN) und der „error positivity“ (Pe) und somit zur Testung von Fehlerwahrnehmung und -verarbeitung im Bereich frontaler Hirnabschnitte.

Das Paradigma wurde mittels der Versuchssteuerungssoftware ERTS (Experimental Run-Time System, BeriSoft, Version 3.32) präsentiert. Im Vorfeld wurde jeder Teilnehmer instruiert, möglichst schnell und trotzdem mit möglichst großer Genauigkeit zu antworten.

Bei der hier verwendeten Version des Paradigmas wurde dem Probanden in der Mitte des dunklen Bildschirms eine Reihe aus fünf weißen Pfeilköpfen präsentiert, welche entweder nach links oder rechts zeigten (zum Beispiel >><>>). Die Aufgabe bestand nun darin, sich möglichst auf den Pfeil in der mittleren Position zu konzentrieren und so schnell wie möglich die Richtung, in die der Pfeil zeigt, per Knopfdruck zu identifizieren. Hierzu war im Vorfeld der linken Hand des Probanden eine Taste sowie der rechten Hand eine andere Taste zugeordnet worden. Für diesen Versuch existierten vier mögliche Pfeilkombinationen, nämlich: <<><<, <><><, ><><>, >><>>.

Jeder einzelne Versuchsdurchgang begann zunächst mit einer Pause von 500 ms, während der der Bildschirm schwarz war. Anschließend erschien auf dem Monitor für 125 ms eine der Pfeilkombinationen. Danach blieb der Bildschirm für weitere 1000 ms dunkel, welches der Zeitraum war, innerhalb dessen der Proband per Tastendruck antwortete. Um den Teilnehmer über die Richtigkeit seiner Antwort zu informieren zeigte sich nach einer weiteren Pause von 750 ms dann ein 500 ms dauernder Feedback-Reiz, der angab, ob die Antwort richtig (+) oder falsch (-) war. Abschließend folgte erneut eine Pause von 750 ms, bevor der nächste Versuchsdurchgang startete, dann erneut mit einer Pause von 500 ms.

Zunächst wurde ein Übungsteil durchgeführt, der aus 42 Pfeilkombinationen bestand. Er diente zum einen dazu, den Probanden mit der Aufgabe vertraut zu machen, zum anderen wurde in diesem Rahmen der individuelle Median der Reaktionszeit bei richtigen Antworten bestimmt, wobei nur die letzten 32 Übungsdurchgänge in diese Berechnung eingingen. Im eigentlichen Versuch wurde dann während der 1000 ms dauernden Pause nach der Stimuluspräsentation dieser individuelle Zeitwert als obere Begrenzung für den Zeitraum genommen, innerhalb dessen die Antwort gegeben werden musste. Andernfalls erschien ein weiterer Feedbackreiz, der die verspätete Antwort signalisierte (!).



Im Hauptteil der Untersuchung wurden insgesamt 400 solcher Versuche präsentiert, auf die der Proband antworten musste. Aufgeteilt wurde die Untersuchung in zwei Blocks à 200 Durchgänge mit einer dazwischen liegenden Pause, deren Länge der Proband selbst bestimmen konnte.

### **3.1.3 Elektroenzephalogramm**

Für die Aufzeichnung des Elektroenzephalogramms wurden auf dem Kopf des Probanden insgesamt 26 Elektroden (EEG-Elektrode, Silber, Durchmesser 10 mm, VIASYS Healthcare GmbH) platziert. 21 Elektroden wurden anhand des internationalen 10/20-Systems auf dem Kopf angebracht. Weitere 3 wurden im Bereich der Augen appliziert um mögliche Artefakte durch vertikale oder horizontale Augenbewegungen zu erfassen. Dazu wurde jeweils seitlich neben das linke und das rechte Auge eine Elektrode platziert und zusätzlich eine Elektrode direkt unter das rechte Auge gesetzt. Die Referenzelektrode wurde zwischen der Cz- und der Fz-Elektrode befestigt. Eine weitere Elektrode zur Erdung befand sich in der Mitte des Feldes zwischen Cz-, Pz-, P3- und C3-Elektrode.

Der Kopf jedes Teilnehmers wurde zunächst vermessen und mit einem Rotstift die jeweiligen Elektrodenpositionen markiert. Nach leichtem Aufrauen der Kopfhaut mit einem Holzspatel und einer Hautreinigungsemulsion (Everi, Firma GVB-gelimed, Bad Segeberg) wurden die Elektroden mittels einer dafür bestimmten Elektroden-Klebepaste (Schwind Medizin-Technik, Erlangen) auf dem Kopf befestigt. Anschließend erfolgte die Messung der Impedanzen und, wenn nötig, eine Korrektur schlecht sitzender Elektroden. Die Elektrodenimpedanz lag damit bei Versuchsbeginn immer unter 5 k $\Omega$ .

Die nun folgende Aufzeichnung wurde mit dem „Brain Vision Recorder“ (Version 1.03, Brain Products GmbH, München) mit einer Sampling-Frequenz von 1000 Hz durchgeführt. Dazu wurde ein 64-Kanalverstärker (Firma Brain Products GmbH, München) benutzt und bereits während der Aufzeichnung mittels eines „high-pass“-Filters von 0,1 Hz und eines „low-pass“-Filters von 100 Hz störende Frequenzen im Signal abgeschwächt. Zusätzlich wurde ein 50 Hz

„Notch“-Filter eingesetzt um den störenden Einfluss umgebender elektrischer Geräte zu vermeiden. Während der laufenden Aufzeichnung wurden simultan die Zeitpunkte der Stimulus-Präsentation, des Tastendrucks und des Feedback-Reizes im EEG registriert.

### **3.1.4 EEG-Auswertung**

Die Daten, die das EEG lieferte, wurden anschließend offline mit Hilfe des Brain Vision Analyzer (Version 1.03, Brain Products GmbH, München) ausgewertet. Zur Fokussierung auf die relevanten Zeitspannen wurden bestimmte Segmente festgelegt, die die Marker von Interesse mit einschlossen (Stimulus-Präsentation, Tastendruck, Feedback-Reiz). Analysiert wurde insbesondere jeweils der Zeitraum im EEG, der 200 ms vor dem Tastendruck beginnt und 800 ms danach endet.

Es erfolgte dann zunächst die Implementierung einer neuen Referenz, der so genannten „average reference“ oder Mittelwertsreferenz. Diese erhält man durch arithmetische Mittelung der Spannung aller Elektroden zu jedem gegebenen Zeitpunkt. Außerdem wurden die Daten mit einem „low-pass“-Filter bei 70 Hz erneut gefiltert. Im weiteren Verlauf der Analyse fand eine Korrektur möglicher Artefakte durch Augenbewegungen statt, wobei ein in der Software implementierter Algorithmus verwendet wurde (Gratton & Coles, 1989). Anschließend wurden im Rahmen einer automatisch durchgeführten Artefakt-Bereinigung alle Segmente mit Amplituden, die größer als 50  $\mu\text{V}$  oder kleiner als -50  $\mu\text{V}$  waren, verworfen. Zur weiteren Auswertung waren pro Proband mindestens 15 artefaktfreie (Fehler-) Epochen notwendig (vgl. Olvet et al., 2009).

Die gesuchten EKPs, in dieser Arbeit die ERN und die Pe, wurden sowohl für korrekte als auch für fehlerhafte Reaktionen im gemittelten Potential individuell und semi-automatisch detektiert (durch u. g. Algorithmus mit nachfolgender visueller Inspektion der ermittelten Peaks). Basierend auf zahlreichen Literaturangaben wurde zu diesem Zweck für die ERN das Intervall zwischen der Ant-

wort, sprich dem Tastendruck, und den folgenden 150 ms genauer betrachtet. Hier wurde nach dem negativsten Ausschlag im EEG gesucht. Von Interesse waren aufgrund der Studienlage zur Topographie der ERN die Elektroden Cz und Fz. Für die „error-positivity“ wurde der größte positive Ausschlag im Bereich zwischen 100 – 350 ms nach der Antwort markiert. Hier waren vor allem die Pz-Elektrode und die Cz-Elektrode von Bedeutung. Durchgänge mit richtiger, aber zu langsamer Reaktion (vgl. 3.1.2) wurden in der Analyse nicht weiter berücksichtigt.

### **3.2 Stichprobenbeschreibung**

Für die Untersuchung wurden insgesamt 47 Patienten rekrutiert, welche sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer oder teilstationärer (Tagesklinik) Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg befanden. Die diagnostische Beurteilung erfolgte bei allen Patienten primär nach der Leonhard-Klassifikation durch zwei Psychiater des Universitätsklinikums.

Von den Versuchsteilnehmern aus den Patientengruppen fielen 6 aufgrund mangelnder Anzahl artefaktfreier Epochen aus der weiteren Auswertung heraus. Ein Patient wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da die Diagnose letztlich nicht in das gesuchte Profil passte.

Schwerwiegende internistische und/oder neurologische Erkrankungen hätten zum Ausschluss aus der Studie geführt. Keiner der teilnehmenden Patienten erfüllte eines dieser Ausschlusskriterien.

Bei der Auswertung der persönlichen Daten konnte ein Patient aufgrund fehlender Unterlagen nicht berücksichtigt werden. Es wurden daher lediglich die elektrophysiologischen und die bekannten soziodemographischen Eckdaten dieses Patienten miteinbezogen.

Unter den letztlich eingeschlossenen Patienten fanden sich 20 Probanden mit der Diagnose einer Zykloiden Psychose, davon 7 Patienten mit einer Angst-

Glücks-Psychose, 11 mit einer Verwirrtheitspsychose, ein Patient mit einer Mutilitätspsychose und ein Patient mit einer nicht genauer zugeordneten Zykliden Psychose. Des Weiteren nahmen 20 Patienten mit einer klassischen Schizophrenie teil, darunter 6 Probanden mit einer systematischen und 14 Probanden mit einer unsystematischen Schizophrenie. Auch hier erfolgte eine genaue Zuordnung zu den jeweiligen Untergruppen. 4 Patienten zeigten die Symptome einer systematischen Paraphrenie, 2 Patienten die einer systematischen Hebe-  
phrenie. Unter den unsystematischen Schizophrenien fanden sich 4 Teilnehmer mit einer affektvollen Paraphrenie, weitere 4 mit einer periodischen Katatonie und 6 Teilnehmer mit einer Kataphrasie. Eine zusätzliche Einordnung erfolgte nach dem ICD-10-Schlüssel, die für diese Arbeit nicht weiter von Relevanz ist. Anhand der diagnostischen Zuteilung zu den in dieser Arbeit relevanten Stichproben „Zykloide Psychose“ (ZP) und „klassische Schizophrenie“ (KS; umfasst die systematischen und auch die unsystematischen Schizophrenien) erfolgte die Auswertung der Stichprobeneigenschaften. Zusätzlich zu dieser klinischen Stichprobe wurde eine Kontrollgruppe mit insgesamt 16 gesunden Probanden (Normpersonen, NP) erhoben, deren Charakteristika ebenfalls erfasst und mit den beiden Patientengruppen verglichen wurden. Wie bei der Patientengruppe erfüllte keine der Kontrollpersonen das Ausschlusskriterium einer schweren internistischen und/oder neurologischen Erkrankung; außerdem litt keiner der gesunden Teilnehmer an einer psychiatrischen Erkrankung und keiner wies in der Vorgeschichte eine längere psychotherapeutische Behandlung auf. Die Einnahme ZNS-wirksamer Medikamente wurde von allen Normpersonen verneint.

### **3.3 Stichprobencharakteristika**

Die Feststellung der Händigkeit der einzelnen Teilnehmer ergab, dass jeweils ein Proband aus der Gruppe der Normpersonen und der Patienten mit einer klassischen Schizophrenie Linkshänder war. In der Gruppe der Zykliden Psychosen waren es vier (vgl. Tabelle 1). Die drei Gruppen zeigten hinsichtlich ihres jeweiligen Durchschnittsalters keine signifikanten Unterschiede (ZP: 36,8 ±

9,1, Altersspanne 25 – 58 Jahre, KS:  $41,5 \pm 8,9$ , Altersspanne 23 – 54 Jahre, NP:  $35,6 \pm 13,4$ , Altersspanne 23 – 60 Jahre,  $p = 0,20$ ). Ebenso zeigte die Verteilung im Bezug auf das Geschlecht beim Vergleich der Gruppen keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,19$ , vgl. Tabelle 1). Im Durchschnitt besuchten die Patienten der ZP-Gruppe die Schule für  $10,9 \pm 1,75$  Jahre, die der KS-Gruppe für  $10,0 \pm 1,54$  Jahre. Im Gesamtgruppenvergleich mit den Normprobanden (Schuljahre  $12,8 \pm 0,8$ ) zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Bezug auf die Dauer des Schulbesuches in Jahren ( $p < 0,001$ ; vgl. Tabelle 1). Ein nachgeschalteter t-Test konnte diese Signifikanz, wie erwartet, vor allem zwischen der Gruppe der Normpersonen und den beiden Patientengruppen bestätigen (ZP vs. NP:  $t_{26} = -4,05$ ,  $p < 0,001$ ; KS vs. NP:  $t_{29} = -7,09$ ,  $p < 0,001$ ). Die Dauer des Schulbesuches unterschied sich jedoch zwischen den beiden Patientengruppen nur mit tendenzieller Signifikanz ( $t_{37} = -1,90$ ;  $p = 0,07$ ).

Tabelle 1: Stichprobencharakteristika

	Zykloide Psychosen	Klassische Schizophrenie	Normpersonen	Test-Statistik / Signifikanz
<b>Alter (Jahre)</b>	$36,8 \pm 9,1$	$41,5 \pm 8,9$	$35,6 \pm 13,4$	$F_{2, 53} = 1,66$ ; $p = 0,20$
<b>Geschlecht</b>	m: 14, w: 6	m: 14, w: 6	m: 7, w: 9	$\chi^2 = 3,36$ ; $df = 2$ ; $p = 0,19$
<b>Schuljahre</b>	$10,9 \pm 1,7$	$10,0 \pm 1,5$	$12,8 \pm 0,8$	$F_{2, 52} = 16,82$ ; $p < 0,001$
<b>Händigkeit</b>	15 RH, 4 LH	19 RH, 1 LH	15 RH, 1 LH	$p = 0,30$ #

Anmerkungen: m = männlich; w = weiblich; RH = rechtshändig; LH = linkshändig; df = Anzahl der Freiheitsgrade; # = Signifikanzniveau nach der Freeman-Halton Erweiterung des exakten Fisher-Tests für  $2 \times k$  – Kontingenztafeln (Freeman & Halton, 1951).

Anhand von Fragebögen für die Normpersonen sowie anhand von Angaben im Rahmen des aktuellen oder eines vorhergehenden Aufenthaltes bei Patienten wurde der Gebrauch von Genussmitteln (Alkohol, Nikotin) quantifiziert und zwischen den Versuchsgruppen verglichen. Alkoholkonsum wurde lediglich bei Regelmäßigkeit registriert, eine manifeste Alkoholkrankheit hätte zum Ausschluss aus der Untersuchung geführt. Bei der Frage nach dem Nikotinkonsum waren vor allem Angaben, die einen Genuss am Versuchstag wahrscheinlich machten, von Bedeutung. Eine weitere Gruppe ergab sich aus einer Kombina-

tion der beiden eben beschriebenen, also Nikotinkonsum zusammen mit regelmäßigem Alkoholgenuss. Zunächst erfolgte ein Vergleich der beiden Patientengruppen untereinander, gefolgt von einem Vergleich aller drei Gruppen. Der zuerst genannte Vergleich erwies sich als statistisch nicht signifikant ( $p = 0,43$ , vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Genussmittel-Konsum Patienten

	Zykloide Psychosen	Klassische Schizophrenie	Signifikanzniveau
Keine	10	8	
Nikotin <sup>1</sup>	2	2	
Alkohol <sup>2</sup>	0	3	$p = 0,43 \#$
Nikotin <sup>1</sup> und Alkohol <sup>2</sup>	7	7	

# = Signifikanzniveau nach der Freeman-Halton Erweiterung des exakten Fisher-Tests für  $2 \times k$  – Kontingenztafeln (Freeman & Halton, 1951). Anmerkungen: <sup>1</sup> = am Versuchstag konsumiert; <sup>2</sup> = regelmäßiger Alkoholkonsum

Unter Einbezug der Daten der Normpersonen (vgl. Tabelle 3) ergab nun sowohl der Vergleich dieser Gruppe mit den einzelnen Patientengruppen (NP vs. ZP:  $p = 0,02$ ; NP vs. KS:  $p = 0,005$ ) als auch der Vergleich der Normpersonen mit dem gesamten Patientenkollektiv ( $p = 0,007$ ) signifikante Ergebnisse. Dies wurde dadurch bedingt, dass zum einen in der Normgruppe die Anzahl der Personen, die gar keine Genussmittel konsumieren, höher liegt als in den Patientengruppen. Zum anderen findet sich bei keiner der untersuchten Normpersonen ein regelmäßiger Alkoholkonsum, weder allein noch in Kombination mit Nikotinkonsum. Lediglich drei Teilnehmer aus dieser Gruppe konsumieren regelmäßig Nikotin.

Tabelle 3: Genussmittel-Konsum Patienten/Normpersonen

	Zykloide Psycho- chosen	Klassische Schizophrenie	Norm- personen
<b>Keine</b>	10	8	13
<b>Nikotin<sup>1</sup></b>	2	2	3
<b>Alkohol<sup>2</sup></b>	0	3	0
<b>Nikotin<sup>1</sup> und Alkohol<sup>2</sup></b>	7	7	0

Anmerkungen: <sup>1</sup> = am Versuchstag konsumiert; <sup>2</sup> = regelmäßiger Alkoholkonsum

Des Weiteren waren medizinische Eckdaten im Sinne von internistischen Komorbiditäten und eine eventuelle familiäre Belastung mit psychiatrischen Erkrankungen von Bedeutung.

Internistische Begleiterkrankungen umfassten in den Stichproben Hepatitiden und Diagnosen im Rahmen des metabolischen Syndroms (Adipositas, essenzielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus) (vgl. Tabelle 4). Insgesamt zeigte sich die Verteilung sowohl zwischen den beiden Patientengruppen ( $p = 0,83$ ), als auch zwischen den Normpersonen und der ZP- bzw. KS-Gruppe als nicht-signifikant unterschiedlich (NP vs. ZP:  $p = 1,0$ ; NP vs. KS:  $p = 0,81$ ).

Tabelle 4: Internistische Begleiterkrankungen

	Zykloide Psychosen	Klassische Schizophrenie	Norm- personen
<b>Keine internistischen Komorbiditäten</b>	16	15	14
<b>Metabolisches Syndrom</b>	2	4	2
<b>Hepatitiden</b>	1	1	0

Die familiäre Belastung bezüglich psychiatrischer Erkrankungen im Allgemeinen erwies sich in ihrer Verteilung zwischen den drei Gruppen als signifikant unterschiedlich. Zu den erfassten Diagnosen zählten vor allem Depressionen sowie das Auftreten von Suizid und Suizidversuchen bei Verwandten 1. oder 2. Grades.

Ebenfalls mit in dieser Gruppe erfasst wurden auch Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, wobei lediglich ein Patient aus der KS-Gruppe ei-

ne familiäre Belastung mit einer solchen Erkrankung aufwies (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Psychiatrische Erkrankungen in der Familie

	Zykloide Psy- chosen	Klassische Schizophrenie	Norm- personen	Signifikanzniveau
<b>Keine familiäre Belastung</b>	15	8	14	p = 0,005 #
<b>Familiäre Belastung</b>	4	12	2	

# = Signifikanzniveau nach der Freeman-Halton Erweiterung des exakten Fisher-Tests für 2 x k – Kontingenztafeln (Freeman & Halton, 1951).

Zu dem signifikanten Ergebnis trägt vor allem die Tatsache bei, dass in der ZP-Gruppe psychiatrische Erkrankungen in der Familie bei knapp 75 % der Patienten gar nicht vorkamen, bei den Normpersonen waren es sogar 85 % der Teilnehmer, die keine psychiatrischen Erkrankungen in der Familie aufwiesen. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der KS-Gruppe, bei der bei über der Hälfte (60 %) der Patienten eine solche familiäre Belastung zu finden war.

In den beiden Patientengruppen waren zusätzlich medizinische Vorbefunde im Sinne von EEG- und/oder MRT-Untersuchungen von Bedeutung.

Zur Analyse von Daten zu EEG- und MRT-Vorbefunden wurde immer die jeweils aktuellste vorhandene Untersuchung einbezogen. Beim EEG waren im Allgemeinen (medikamenten-bedingte) Abweichungen vom Alpha-EEG und zusätzlich Befunde im Sinne fokaler Herde oder epilepsietypischer Potentiale von Interesse. Beim MRT wurde, sofern durchgeführt, die Unterscheidung zwischen einer Untersuchung ohne pathologischen Befund und einer Untersuchung mit einer pathologischen Veränderung (zum Beispiel im Sinne von fokalen Atrophien oder Erweiterungen des Ventrikelsystems) herangezogen. Bei beiden Datensätzen fanden sich zwischen den beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung über die jeweiligen Ausprägungen (vgl. Tabelle 6 und Tabelle 7).



Tabelle 6: Befunde Routine-EEG

	Zykloide Psychosen	Klassische Schizophrenie	Signifikanz- niveau
Ohne pathologischen Befund	15	12	
Alpha-Abweichung	3	5	
Alpha-Abweichung, medikamentenbedingt	1	2	p = 0,48 #
Herdbefund und/oder epilepsietypische Potentiale	0	1	

# = Signifikanzniveau nach der Freeman-Halton Erweiterung des exakten Fisher-Tests für 2 x k – Kontingenztafeln (Freeman & Halton, 1951).

Tabelle 7: Befunde Bildgebung

	Zykloide Psychosen	Klassische Schizophrenie	Signifikanz- niveau
Nicht vorhanden	10	9	
Vorhanden, o. p. B.	9	10	p = 0,75 #
Vorhanden, patholo- gisch verändert	0	1	

o. p. B. = ohne pathologischen Befund; # = Signifikanzniveau nach der Freeman-Halton Erweiterung des exakten Fisher-Tests für 2 x k – Kontingenztafeln (Freeman & Halton, 1951).

Die beiden Patientengruppen wurden außerdem hinsichtlich der Krankheitsdauer in Monaten, der Anzahl der bisherigen Aufenthalte in psychiatrischen Kliniken und der letztendlichen Gesamtdauer des aktuellen Aufenthaltes in Tagen verglichen (vgl. Tabelle 8). Die Festlegung der Gesamtdauer der Erkrankung erfolgte anhand des ersten stationär-psychiatrischen Aufenthaltes im Rahmen der für diese Untersuchung relevanten Diagnose. In 3 Fällen wurde anstelle des ersten stationären Aufenthaltes das deutlich vorhergehende Auftreten von offensichtlich krankheitsbedingten, sowohl eigen- als auch fremd-anamnestisch bestätigten Symptomen als Beginn der Erkrankung festgelegt. In allen drei betrachteten Parametern ließen sich, wenn überhaupt, lediglich tendenziell signifikante Unterschiede zwischen der ZP- und der KS-Gruppe feststellen (vgl. Tabelle 8).

Ein anderer Punkt von Interesse war der Zeitraum zwischen aktuellem stationärem Aufnahmetag und dem Tag, an dem der Versuch durchgeführt wurde. Zum Zeitpunkt des Versuches befand sich kein Patient auf der Akut-Station der Klinik. Die KS-Gruppe befand sich zum Versuchszeitpunkt im Schnitt seit  $30,8 \pm 19,6$  Tage in stationärer Behandlung. Im Gegensatz dazu waren die Patienten der ZP-Gruppe  $41,5 \pm 15,9$  Tage in der Klinik bevor sie am Versuch teilnahmen. Der Unterschied erwies sich als statistisch tendenziell signifikant ( $p = 0,07$ ; vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8: Klinische Stichprobenbeschreibung

	Zykloide Psychosen	Klassische Schizophrenie	Test-Statistik
<b>Erkrankungsdauer (Monate)</b>	$146,6 \pm 125,5$	$208,4 \pm 138,0$	$t_{37} = 1,46$ ; $p = 0,15$
<b>Anzahl stationärer Aufenthalte</b>	$7,1 \pm 9,3$	$8,5 \pm 6,8$	$t_{37} = 0,52$ ; $p = 0,61$
<b>Dauer aktueller Aufenthalt (Tage)</b>	$70,7 \pm 39,6$	$50,4 \pm 24,6$	$t_{37} = -1,94$ ; $p = 0,06$
<b>Aufenthalt am Versuchstag (Tage)</b>	$41,5 \pm 15,9$	$30,8 \pm 19,6$	$t_{37} = -1,87$ ; $p = 0,07$

Zuletzt wurde die Medikation, die die Teilnehmer am Versuchstag bekamen, einem Gruppenvergleich unterzogen.

Dazu wurde zunächst die aktuelle Medikation mit Antipsychotika in Chlorpromazin-Äquivalente umgerechnet. Die Umrechnung orientierte sich an den Vorgaben des Buches „Pharmakopsychiatrie“ von G. Laux, O. Dietmaier und W. König (4. Auflage 2001, Urban & Fischer Verlag, München). Lediglich die Umrechnung der Dosierung von Abilify®/Aripiprazol basierte auf einer anderen Quelle (Woods, 2003). Die neuroleptische Tagesdosis (Chlorpromazin-Äquivalente in mg/d, CPZ) betrug dabei in der Gruppe der klassischen Schizophrenien durchschnittlich  $688,13 \pm 456,43$  mg. Bei einer Dosis von  $487,92 \pm 360,41$  mg in der Gruppe der Zykliden Psychosen ergab die statistische Auswertung keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $t_{37} = 1,52$ ;  $p = 0,14$ ).

Außerdem wurde geprüft, ob möglicherweise eine Medikation mit atypischen Antipsychotika (Risperidon, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Ziprasidon, Ari-

piprazol, Amisulprid) vorhanden war. Diese atypischen Antipsychotika konnten je nach Patient entweder als alleinige Medikation, in Kombination mit den klassischen typischen Präparaten (Typika) oder auch überhaupt nicht gegeben werden. In der Verteilung über diese drei möglichen Ausprägungen dieses Parameters zeigte sich, dass 25 % der KS-Patienten ausschließlich mit atypischen Antipsychotika versorgt waren, während es bei der ZP-Gruppe gut 52,6 % waren. Dagegen erhielten in der zuletzt genannten Gruppe lediglich 4 Patienten gar keine Atypika, sondern nur Typika, in der Patientengruppe der klassischen Schizophrenien kamen dafür 8 Personen ohne Antipsychotika aus dem atypischen Bereich aus. Insgesamt erwies sich die Verteilung zwischen den beiden Gruppen jedoch als statistisch nicht signifikant unterschiedlich (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Verteilung antipsychotischer Medikation

	Zykloide Psychosen	Klassische Schizophrenie	Signifikanzniveau
<b>Nur Atypika</b>	10	5	
<b>Nur Typika</b>	4	8	p = 0,19 #
<b>Gemischt Atypika/Typika</b>	5	7	

# = Signifikanzniveau nach der Freeman-Halton Erweiterung des exakten Fisher-Tests für 2 x k – Kontingenztafeln (Freeman & Halton, 1951).

Neben den antipsychotisch wirksamen Medikamenten bekamen die Patienten zum Großteil noch weitere Psychopharmaka. Lediglich 6 der Patienten mit einer klassischen Schizophrenie und 3 derjenigen mit einer Zykliden Psychose erhielten gar keine Begleitmedikation aus dem psychopharmakologischen Bereich, in der Verteilung ein Ergebnis ohne statistische Signifikanz (p = 0,25). An Begleitmedikation interessierte im Rahmen dieser Untersuchung die zusätzliche Versorgung des einzelnen Patienten mit Medikamenten aus der Gruppe der Benzodiazepine, der Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer: SSRI), der Antiepileptika (Valproinsäure) sowie eine Medikation mit Lithium oder Biperiden.

Lediglich für die Begleitmedikation mit Antidepressiva fand sich eine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen. Hier zeigte sich, dass in der KS-

Gruppe gut dreiviertel der Patienten (80 %, n = 16) überhaupt nicht mit einer antidepressiven Therapie versorgt waren. In der ZP-Gruppe hingegen kamen weniger als die Hälfte der Patienten (42,1 %, n = 8) ohne eine antidepressive Therapie aus, während die verbleibenden Patienten entweder mit SSRI oder trizyklischen Antidepressiva komediziert wurden ( $\chi^2 = 5,91$ ; df = 1; p = 0,017).

### 3.4 Statistische Auswertung der Daten

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm „SPSS für Windows“ (Version 15.0) angewandt. Im Vorfeld wurde bei allen zu prüfenden elektrophysiologischen Daten sowie bei den Verhaltensdaten ein Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zur Testung auf Normalverteilung (Signifikanz bei  $p > 0,1$ ) durchgeführt. Danach fand sich lediglich in der Gruppe der klassischen Schizophrenien in einer Variablen eine tendenzielle Verletzung der Normalverteilungsannahme. Hierbei handelte es sich um die Latenzzeit der Pe nach richtigen Antworten im Bereich der Pz-Elektrode ( $p = 0,059$ ). Diese Latenz wurde trotzdem in die entsprechenden Varianzanalysen einbezogen, da diese sich durch eine relative Robustheit gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme auszeichnen (Bortz, 2005, S. 328). Eine Absicherung der posthoc-Analysen durch einen nicht-parametrischen Test wurde nicht notwendig, da sich im Rahmen der Varianzanalyse kein Hinweis auf einen entsprechenden Effekt zeigte. Ansonsten kam es weder bei den Patienten- noch bei den Kontrollpersonendaten zu einer signifikanten Verletzung der Normalverteilungsannahme.

Im Rahmen der Stichprobenbeschreibung wurden neben Chi-Quadrat-Tests beim Vergleich der beiden Patientengruppen univariate Varianzanalysen zum Vergleich aller drei untersuchter Gruppen (Zykloide Psychose, klassische Schizophrenie, Normperson) angewandt (s. o.). Als statistisch signifikant galt ein Ergebnis bei einem  $p < 0,05$ , p-Werte bis 0,1 wurden als statistischer Trend und somit tendenziell signifikant bezeichnet. Stellte sich die erwartete Häufigkeit einzelner Zellen beim Chi-Quadrat-Test als  $< 5$  heraus, so wurde die exakte

Signifikanz (1-seitig) mithilfe des Fisher-Tests bzw. einer entsprechenden Erweiterung nach Freeman-Halton (Freeman & Halton, 1951) errechnet.

Bei der Auswertung der elektrophysiologischen Daten (Amplituden und Latenzen) kamen dreifaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung zum Einsatz. Als Zwischensubjektfaktor diente die Gruppe/Diagnose (Normperson vs. Zyklotische Psychose vs. Klassische Schizophrenie), als Innersubjektfaktoren die Elektrodenposition (Fz/Cz für die ERN, Cz/Pz für die Pe) und die Reaktion (richtig oder falsch).

In einem weiteren Schritt wurden die Verhaltensdaten, welche Reaktionszeiten für richtige und falsche Antworten, die Anzahl von Fehlern und korrekten Antworten sowie das Posterror-Verhalten einschließen, ausgewertet. Hierzu wurden univariate Varianzanalysen mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe und der jeweils abhängigen Variable der Verhaltensdaten durchgeführt.

Bei der Erhebung der Posterror-Reaktionszeiten gingen die Daten von zwei Patienten nicht in die Analyse ein, da sie bei jedem dieser Posterror-Versuche über dem vorgegebenen Zeitlimit für den Antwort-Tastendruck lagen.

Mögliche signifikante Interaktionen im Rahmen der Ergebnisse der Varianzanalysen wurden in posthoc-Tests mittels univariater Varianzanalysen oder t-Tests (für gepaarte bzw. unabhängige Stichproben) auf den genauen Ursprung des jeweiligen Effektes getestet.

Als Voraussetzung für durchzuführende t-Tests bei unabhängigen Stichproben galt die Varianzhomogenität des zu prüfenden Parameters in den zu vergleichenden Gruppen. Diese wurde vor jedem solchen Test mittels des Levene-Tests überprüft und bei Verletzung der Voraussetzungen eine Korrektur im Sinne einer Anpassung der Freiheitsgrade vorgenommen.

Zuletzt wurde ein möglicher Einfluss des Alters der Probanden sowie der Anzahl der gemachten Fehler auf die gefundenen Effekte der messwiederholten Varianzanalyse der Amplituden von ERN und Pe anhand von Kovarianzanalysen überprüft.

Zusätzlich wurden mögliche Korrelationen zwischen Teilen der Verhaltensdaten und den erhobenen elektrophysiologischen Daten heraus gearbeitet. Dazu wurden aufgrund der oben bereits erwähnten Normalverteilung der Daten parametrische Korrelationen nach Pearson berechnet. Ebenfalls von Interesse waren mögliche Korrelationen zwischen den elektrophysiologischen Daten und der antipsychotischen Gesamtmedikation der Patienten (in Chlorpromazin-Analoga) sowie der Einnahme von atypischen Antipsychotika. Um einen Einfluss der Gesamtkrankheitsdauer, der Gesamtdauer des aktuellen Aufenthalts oder der Dauer des Aufenthaltes am Versuchstag auf die Ausprägung der ERN und der Pe zu prüfen, wurden auch hier Korrelationen berechnet.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Ergebnisse der Verhaltensdaten

Für die Analyse der Verhaltensdaten dienten univariate Varianzanalysen zum Vergleich der drei Versuchsgruppen. Für die Parameter Anzahl gemachter Fehler, mittlere Reaktionszeit (RT, reaction time) bei fehlerhaften und richtigen Reaktionen sowie Posterror- und Postcorrect-Reaktionszeiten ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied (vgl. Tabelle 10). Ein signifikantes Ergebnis fand sich lediglich bei der Anzahl korrekter Antworten in dem Sinne, dass Normpersonen im Durchschnitt häufiger eine richtige Antwort gaben als die Patienten. Posthoc durchgeführte t-Tests zwischen den einzelnen Gruppen demonstrierten, dass dieser Effekt auf eine signifikant höhere Anzahl korrekter Antworten der Normpersonen sowohl gegenüber den KS- ( $t_{28} = -3,02$ ;  $p = 0,005$ ) als auch den ZP-Patienten ( $t_{32} = -2,78$ ;  $p = 0,009$ ) zurückzuführen ist. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich in der Anzahl nicht signifikant ( $t_{38} = -0,65$ ;  $p = 0,52$ ).

Tabelle 10: Gruppenvergleiche (Verhaltensdaten)

	Gruppe	N	M	SD	Test-Statistik
Antworten falsch	Klassische Schizophrenie	20	95,9	56,16	$F_{2, 53} = 1,23$ ; $p = 0,30$
	Zykloide Psychosen	20	105,2	59,93	
	Normpersonen	16	76,13	50,10	
Fehler-RT (ms)	Klassische Schizophrenie	20	459,70	121,76	$F_{2, 53} = 1,92$ ; $p = 0,16$
	Zykloide Psychosen	20	434,07	99,50	
	Normpersonen	16	388,92	100,02	
Antworten Korrekt	Klassische Schizophrenie	20	233,45	113,60	$F_{2, 53} = 4,29$ ; $p = 0,019$
	Zykloide Psychosen	20	254,45	87,67	
	Normpersonen	16	319,56	51,46	

Fortsetzung Tabelle 10: Gruppenvergleiche (Verhaltensdaten)

	Gruppe	N	M	SD	Test-Statistik
Korrekt-RT (ms)	Klassische Schizophrenie	20	487,62	106,78	$F_{2,53} = 1,96; p = 0,15$
	Zykloide Psychosen	20	463,52	89,26	
	Normpersonen	16	424,68	85,75	
Posterror-RT (ms)	Klassische Schizophrenie	19*	503,47	114,67	$F_{2,51} = 1,32; p = 0,28$
	Zykloide Psychosen	19*	465,67	109,45	
	Normpersonen	16	444,79	100,72	
Postcorrect-RT (ms)	Klassische Schizophrenie	20	483,36	114,71	$F_{2,53} = 1,87; p = 0,16$
	Zykloide Psychosen	20	467,99	90,31	
	Normpersonen	16	421,55	82,79	

*RT = Reaktionszeit, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, \*= bei einer Person nicht erhältlich*

Ein t-Test für gepaarte Stichproben diente dazu, einen möglichen Unterschied zwischen den Reaktionszeiten nach richtigen beziehungsweise falschen Antworten innerhalb der jeweiligen Gruppe sichtbar machen zu können. Bei allen drei Gruppen fanden sich signifikant schnellere Reaktionszeiten bei Versuchen mit einer fehlerhaften Antwort in Relation zu solchen mit einer richtigen Antwort (vgl. Abbildung 1a).

Ein ebensolcher Test verglich auf diese Art und Weise die Reaktionszeiten für Posterror- und die für Postcorrect-Versuche, um so das Auftreten des Posterror-slowing-Phänomens sichtbar zu machen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden mittleren Reaktionszeiten nur in der Gruppe der Normpersonen, jedoch bei keiner der beiden Patientengruppen (vgl. Abbildung 1b).



## ERGEBNISSE

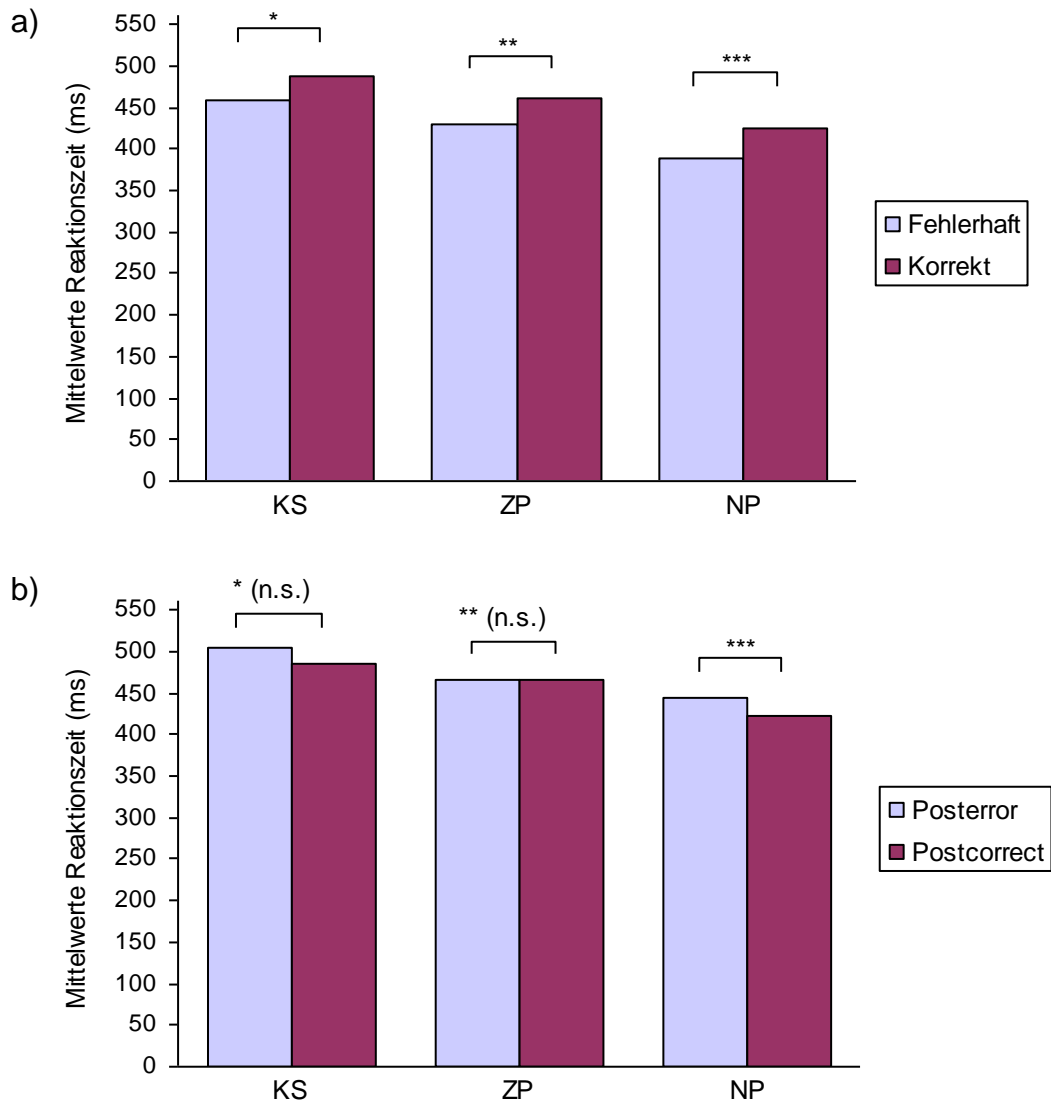


Abbildung 1:

a) Vergleich der Reaktionszeiten für fehlerhafte und korrekte Versuche. KS: klassische Schizophrenie; ZP: Zyloide Psychose; NP: Normpersonen; \*  $p = 0,002$ , \*\*  $p = 0,007$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ;

b) Vergleich der Reaktionszeiten für Posterror- und Postcorrect-Versuche. KS: klassische Schizophrenie; ZP: Zyloide Psychose; NP: Normpersonen; \*  $p = 0,10$ , \*\*  $p = 0,96$ , \*\*\*  $p = 0,001$ , n.s.: nicht signifikant

Um die drei Versuchsgruppen direkt hinsichtlich ihres posterror-slowings vergleichen zu können, wurde abschließend ein Differenzmaß berechnet, das sich aus der Subtraktion der Reaktionszeit nach korrekten Durchgängen von der mittleren Reaktionszeit nach fehlerhaften Durchgängen ergab (RT posterror –

RT post-correct). Je ausgeprägter das Phänomen des posterror-slowings bei einer Person ist, desto größer sollte diese Differenz ausfallen. Dieses Differenzmaß wurde nun direkt zwischen den drei Versuchsgruppen verglichen, um einen eventuellen Gruppenunterschied – wie er sich in den in Abbildung 1b gezeigten gepaarten t-Tests anzudeuten schien (signifikanter Unterschied zwischen den posterror und post-correct RTs für Normpersonen, nicht aber für die beiden Patientengruppen) – direkt statistisch nachweisen zu können. Hier ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer klassischen Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden, während beim Vergleich der ZP-Gruppe mit der Kontrollgruppe lediglich ein statistischer Trend für ein reduziertes posterror-slowing in der ZP-Gruppe nachweisbar war (vgl. Tabelle 11), was unter anderem auf die enorm hohen Standardabweichungen insbesondere in den beiden Patientengruppen zurückzuführen sein könnte.

Tabelle 11: Posterror-slowing (Gruppenvergleiche)

Bedingung	Gruppe	N	M	SD	Test-Statistik
Differenz Posterror- Postcorrect-RT	Klassische Schizophrenie	19*	18,63	47,36	$t_{27} = -0,37; p = 0,71$
	Normpersonen	16	23,24	23,40	
	Zykloide Psychosen	19*	0,58	50,74	$t_{26} = -1,74; p = 0,09$
	Normpersonen	16	23,24	23,40	
	Klassische Schizophrenie	19*	18,63	47,36	$t_{36} = 1,13; p = 0,26$
	Zykloide Psychosen	19*	0,58	50,74	

\* = bei einer Person nicht erhältlich

## 4.2 Ergebnisse der ERN-Daten

Hauptaugenmerk lag bei der Auswertung der ERN-bezogenen Daten auf möglichen Unterschieden in der Amplitudenhöhe zwischen den drei untersuchten Gruppen (ZP, KS, NP). Um diese möglichen Differenzen darzustellen, wurde zunächst eine drei-faktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung

für die Amplitude der ERN durchgeführt. Die Zwischen- und die Innersubjektfaktoren wurden wie bereits im Methodenteil beschrieben festgelegt. Die Amplitudenhöhe wurde jeweils an den einzelnen Elektrodenpositionen (Cz- und Fz-Elektrode) sowie getrennt für richtige und falsche Reaktionen betrachtet (AFz\_ERN\_ri/fa, ACz\_ERN\_ri/fa; vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) der ERN

	Gruppe	N	M	SD
AFz_ERN_ri	Klassische Schizophrenie	20	-2,42	1,70
	Zykloide Psychosen	20	-2,73	2,63
	Normpersonen	16	-1,78	2,63
ACz_ERN_ri	Klassische Schizophrenie	20	-1,32	2,11
	Zykloide Psychosen	20	-2,36	3,23
	Normpersonen	16	-0,21	4,11
AFz_ERN_fa	Klassische Schizophrenie	20	-2,20	1,84
	Zykloide Psychosen	20	-3,37	3,51
	Normpersonen	16	-2,90	3,21
ACz_ERN_fa	Klassische Schizophrenie	20	-2,47	2,31
	Zykloide Psychosen	20	-2,94	3,51
	Normpersonen	16	-4,22	4,07

*M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; AFz\_ERN\_ri / AFz\_ERN\_fa = Amplitude der ERN an Fz nach richtigen bzw. falschen Antworten; ACz\_ERN\_ri / ACz\_ERN\_fa = Amplitude der ERN an Cz nach richtigen bzw. falschen Antworten*

Die Analyse ergab einen hoch-signifikanten Haupteffekt für den Innersubjektfaktor Reaktion ( $F_{1, 53} = 31,21$ ;  $p < 0,001$ ). Grundlegend war hier eine signifikant größere Amplitude der ERN nach falschen im Vergleich zu richtigen Antworten. Darüber hinaus zeigten sich signifikante Interaktionen zwischen Reaktion und Gruppe ( $F_{2, 53} = 9,02$ ;  $p < 0,001$ ), sowie Reaktion und Position ( $F_{1, 53} = 21,67$ ;

$p < 0,001$ ). Zusätzlich fand sich eine signifikante Dreifach-Interaktion von Reaktion, Elektrodenposition und Gruppe ( $F_{2, 53} = 7,73$ ;  $p = 0,001$ ).

Zur genaueren Untersuchung der gefundenen Effekte und deren Ursprung wurden posthoc-Analysen durchgeführt. Die einfachen Interaktionen wurden in diesen Analysen mit in die Auswertung der höherwertigen Dreifach-Interaktion einbezogen, da diese alle Zwischen- und Innersubjektfaktoren der beiden Zweifach-Interaktionen umfasst. Zunächst einmal zeigten posthoc durchgeführte univariate Varianzanalysen für keines der vier Amplitudenmaße (AFz\_ERN\_ri, ACz\_ERN\_ri, AFz\_ERN\_fa, ACz\_ERN\_fa) einen signifikanten Einfluss des Faktors „Gruppe“ ( $F < 2,04$ ,  $p > 0,14$ ). Zur weiteren Auflösung der gefundenen Interaktionen wurden posthoc t-Tests für gepaarte Stichproben angewandt, welche innerhalb jeder Gruppe die Unterschiede zwischen den Amplitudenhöhen der ERN an einer Elektrodenposition nach richtiger beziehungsweise falscher Antwort überprüfen sollten. Statistisch signifikante Ergebnisse fanden sich hier bei der Gruppe der Normpersonen an beiden Elektrodenpositionen im Sinne einer deutlich ausgeprägteren ERN-Amplitude nach falschen im Vergleich zu richtigen Antworten (Fz:  $t_{15} = 2,87$ ,  $p = 0,012$ ; Cz:  $t_{15} = 4,99$ ,  $p < 0,001$ ; vgl. Abbildung 2, rechts).

Derselbe Effekt zeigte sich bei den Patienten mit einer klassischen Schizophrenie an der Cz-Elektrode ( $t_{19} = 2,66$ ,  $p = 0,016$ ; vgl. Abbildung 2, links unten), während er an der Fz-Elektrode keine statistische Signifikanz erreichte ( $t_{19} = -0,81$ ,  $p = 0,43$ ). In der Gruppe der Zykliden Psychosen fand sich für keinen der beiden Vergleiche ein signifikanter Unterschied zwischen den Amplituden nach korrekten und fehlerhaften Reaktionen ( $t_{19} = 1,69$  bzw.  $1,42$ ;  $p = 0,11$  bzw.  $0,17$ ; vgl. Abbildung 2, links oben).

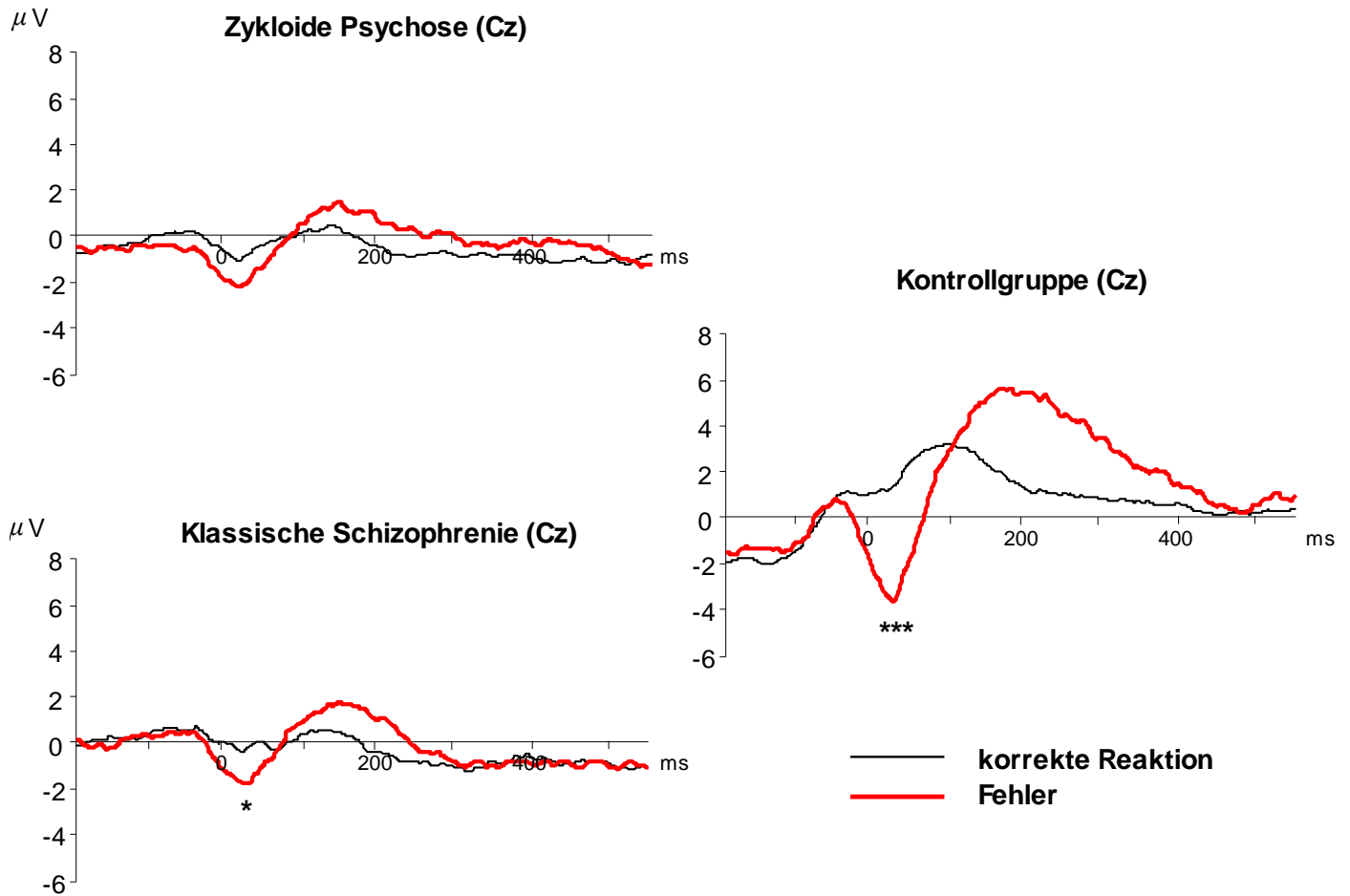


Abbildung 2: Grand averages für korrekte und fehlerhafte Reaktionen in den drei Versuchsgruppen an Elektrodenposition Cz (\*\* $p < 0.001$ , \*  $p < 0.05$  für t-Vergleiche „fehlerhafte vs. korrekte Reaktionen“ der ERN-Amplituden).

Es galt nun noch, im Rahmen der hier gefundenen signifikanten Ergebnisse, das Ausmaß des „ERN-Effektes“ (im Sinne einer höheren Amplitude nach fehlerhaften im Vergleich zu korrekten Antworten) zwischen den einzelnen Gruppen direkt zu vergleichen. Dazu wurde für eine nachfolgende posthoc-Varianzanalyse zunächst die ERN-Amplitude nach richtigen Antworten (jeweils für Cz und Fz) von der Amplitude nach falschen Antworten subtrahiert. Die erhaltene Differenz wurde dann zwischen den Gruppen verglichen. Sie stellte sich – sowohl für die Fz- als auch für die Cz-Amplitude – als signifikant unterschiedlich zwischen den drei Versuchsgruppen heraus (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: ERN Differenz-Amplitude (Gruppenvergleich)

	Gruppe	N	M	SD	Test-Statistik
Abhängige Variable: ERN-Differenzmaß an Fz	Klassische Schizophrenie	20	0,22	1,25	$F_{2,53} = 3,72; p = 0,031$
	Zykloide Psychosen	20	-0,64	1,70	
	Normpersonen	16	-1,12	1,56	
Abhängige Variable: ERN-Differenzmaß an Cz	Klassische Schizophrenie	20	-1,16	1,95	$F_{2,53} = 10,63; p < 0,001$
	Zykloide Psychosen	20	-0,58	1,81	
	Normpersonen	16	-4,01	3,21	

*M = Mittelwert, SD = Standardabweichung*

Der folgende posthoc t-Test zur weiteren Analyse dieses Befundes machte dann die Herkunft dieses Effektes transparent. Der Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander ergab zwischen den Normpersonen und den Patienten der KS-Gruppe einen signifikanten Unterschied der Amplituden-Differenzen an beiden Elektrodenpositionen (Fz:  $t_{34} = 2,88, p = 0,007$ ; Cz:  $t_{24} = 3,12, p = 0,005$ ), während zwischen den Normpersonen und der ZP-Gruppe nur an der Cz-Elektrode ein solcher Unterschied signifikant wurde ( $t_{23} = 3,81, p = 0,001$ ; Fz:  $t_{34} = 0,87, p = 0,39$ ). Der Vergleich der beiden Patientengruppen untereinander zeigte an der Cz-Elektrode keinen signifikanten Unterschied ( $t_{38} = -0,98, p = 0,34$ ). An der Fz-Elektrode zeigte sich ein statistischer Trend für eine stärker ausgeprägte relative Negativierung nach Falschantworten in der Gruppe der Zykloiden Psychosen im Vergleich zu Patienten der KS-Gruppe ( $t_{38} = 1,84, p = 0,07$ ; vgl. Abbildung 3a und b).

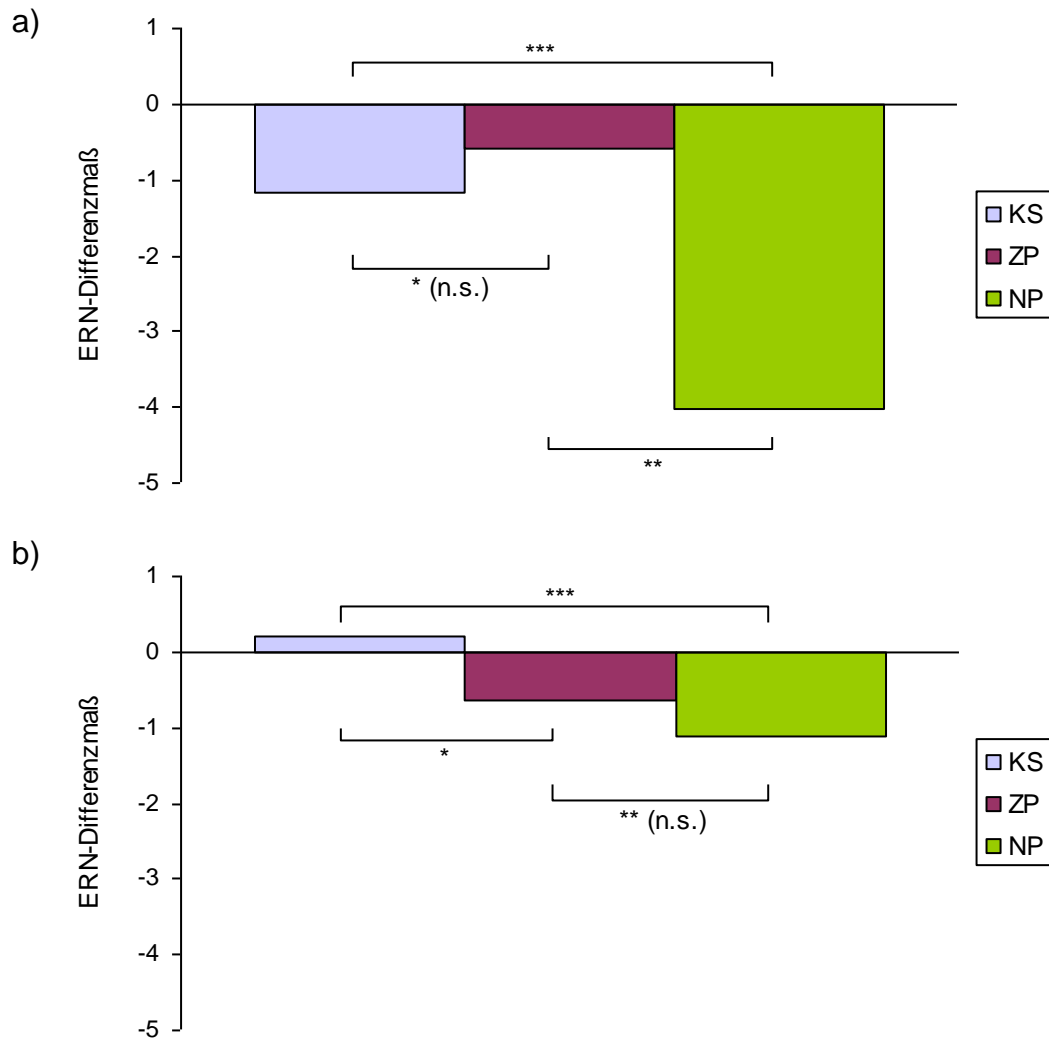


Abbildung 3:

a) Gruppenvergleich der ERN-Differenzmaß-Amplitude an Cz. KS: klassische Schizophrenie; ZP: Zyklotische Psychose; NP: Normpersonen; \*  $p = 0,34$ , \*\*  $p = 0,01$ , \*\*\*  $p = 0,005$ ;

b) Gruppenvergleich der ERN-Differenzmaß-Amplitude an Fz. KS: klassische Schizophrenie; ZP: Zyklotische Psychose; NP: Normpersonen; \*  $p = 0,07$ , \*\*  $p = 0,39$ , \*\*\*  $p = 0,007$ , n.s.: nicht signifikant

### 4.3 Pe-Auswertung

Auch die Auswertung der Daten zu den Amplituden der Pe bestand zunächst aus einer messwiederholten drei-faktoriellen Varianzanalyse mit denselben Zwischen- und Innersubjektfaktoren (vgl. Tabelle 14).

Auch hier fand sich ein signifikanter Haupteffekt für den Innersubjektfaktor Reaktion ( $F_{1, 53} = 27,78$ ;  $p < 0,001$ ), der auch hier eine höhere Amplitude des Potentials nach falschen Antworten belegte. Nur tendenziell signifikant wurde der Haupteffekt für den Innersubjektfaktor Position ( $F_{1, 53} = 3,49$ ;  $p = 0,067$ ), wobei tendenziell höhere Amplituden an Cz als an Pz auftraten. Signifikante Interaktionen bestanden zwischen den Faktoren Position und Reaktion ( $F_{1, 53} = 4,41$ ;  $p = 0,041$ ), sowie zwischen Gruppe und Reaktion ( $F_{2, 53} = 4,16$ ;  $p = 0,021$ ) beziehungsweise Gruppe und Position ( $F_{2, 53} = 3,71$ ;  $p = 0,031$ ).

Tabelle 14: Amplitude der Pe ( $\mu$ V) nach richtigen vs. falschen Reaktionen an Elektrodenposition Cz bzw. Pz

	Gruppe	N	M	SD
ACz_Pe_ri	Klassische Schizophrenie	20	1,51	1,65
	Zykloide Psychosen	20	1,43	2,51
	Normpersonen	16	3,24	2,85
APz_Pe_ri	Klassische Schizophrenie	20	1,41	1,94
	Zykloide Psychosen	20	2,15	1,97
	Normpersonen	16	2,01	2,72
ACz_Pe_fa	Klassische Schizophrenie	20	2,61	2,25
	Zykloide Psychosen	20	2,98	3,29
	Normpersonen	16	6,84	4,95
APz_Pe_fa	Klassische Schizophrenie	20	2,06	2,33
	Zykloide Psychosen	20	2,94	2,78
	Normpersonen	16	4,51	2,21

*M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; ACz\_Pe\_ri / ACz\_Pe\_fa = Amplitude der Pe an Cz nach richtigen bzw. falschen Antworten; APz\_Pe\_ri / APz\_Pe\_fa = Amplitude der Pe an Pz nach richtigen bzw. falschen Antworten*



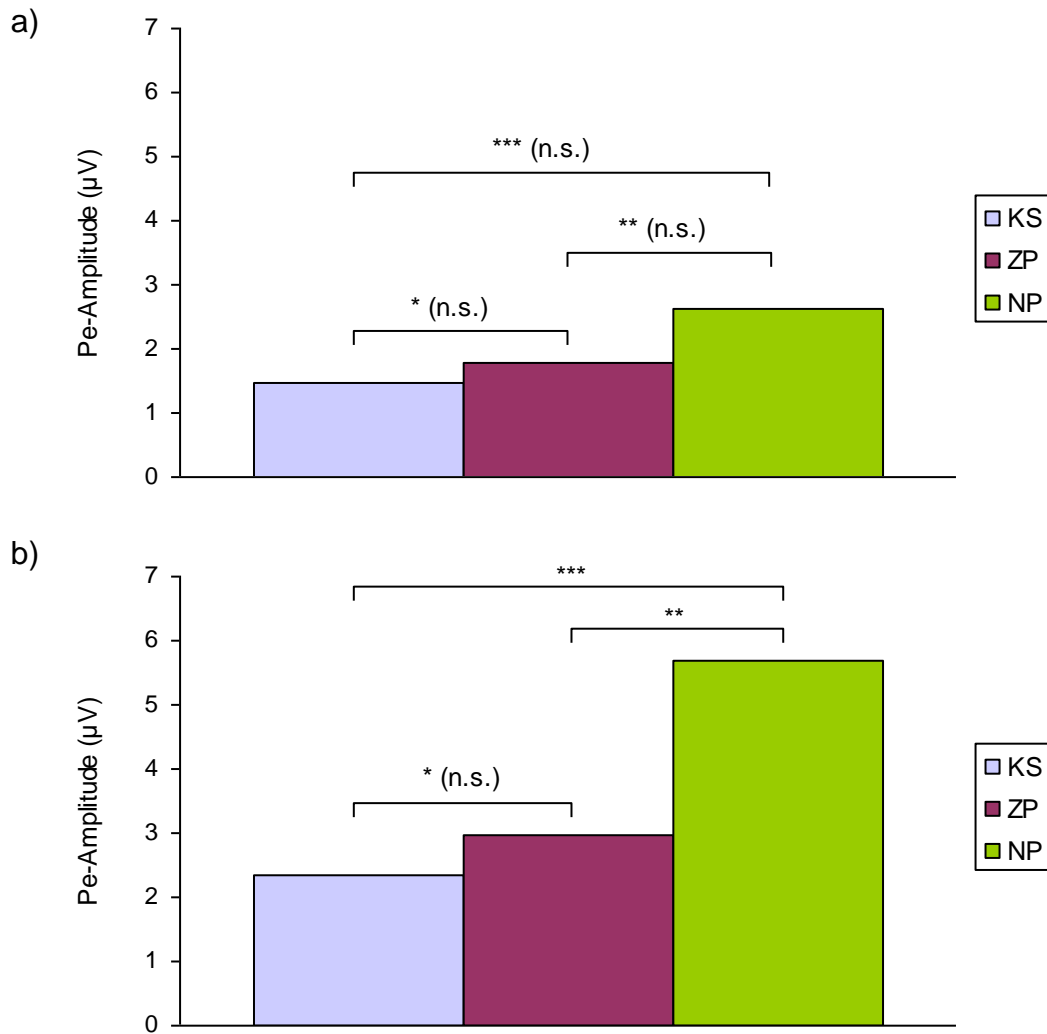


Abbildung 4:

a) Amplitude der Pe (richtige Reaktion; gemittelt über Cz und Pz). KS: klassische Schizophrenie; ZP: Zyklode Psychose; NP: Normpersonen; \*  $p = 0,57$ , \*\*  $p = 0,27$ , \*\*\*  $p = 0,10$ , n.s. = nicht signifikant;

b) Amplitude der Pe (fehlerhafte Reaktion; gemittelt über Cz und Pz). KS: klassische Schizophrenie; ZP: Zyklode Psychose; NP: Normpersonen; \*  $p = 0,40$ , \*\*  $p = 0,009$ , \*\*\*  $p = 0,001$ , n.s. = nicht signifikant

Für die Analyse der Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Reaktion“ wurde zunächst die Amplitude der Pe für richtige und falsche Antworten über die beiden Elektrodenpositionen (Cz und Pz) hinweg gemittelt. Die posthoc durchgeführte Varianzanalyse ergab für die so gemittelte Amplitude der Pe bei richtigen Antworten keinen signifikanten Effekt der Diagnosegruppe ( $F_{2, 53} =$

1,55;  $p = 0,22$ ), jedoch fand sich für die mittlere Pe nach Falsch-Antworten ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $F_{2, 53} = 8,03$ ;  $p = 0,001$ ) (vgl. Abbildung 4a und b). In einer daran angeschlossenen posthoc-Analyse wurde der Gruppeneffekt bei fehlerhaften Reaktionen weiter untersucht. Die entsprechende t-Statistik zeigte hier, dass die Normpersonen im Gruppenmittel eine signifikant höhere Pe-Amplitude nach Falschantworten aufwiesen als Patienten der KS- ( $t_{34} = -3,68$ ;  $p = 0,001$ ) und auch der ZP-Gruppe ( $t_{34} = -2,75$ ;  $p = 0,009$ ; vgl. Abbildung 3b). Beide Patientengruppen unterschieden sich hinsichtlich dieses Maßes nicht signifikant voneinander ( $t_{38} = -0,86$ ;  $p = 0,40$ ).

Bei der posthoc-Analyse der signifikanten Interaktion „Reaktion x Position“ fiel auf, dass – gemittelt über alle Versuchsgruppen – die Amplitude der Pe nach falschen Reaktionen marginal signifikant größer an Cz als an Pz war ( $t_{55} = 2,00$ ;  $p = 0,051$ ), während sich kein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen den Elektrodenpositionen für die Amplitude der Pe nach richtigen Reaktionen ergab ( $t_{55} = 0,44$ ;  $p = 0,66$ ).

In einem weiteren Schritt galt es nun noch die Interaktion zwischen den Faktoren „Position“ und „Gruppe“ zu klären. Dazu wurden zunächst die Daten für die Bedingungen „richtige/falsche“ Antwort gemittelt, da der entsprechende Effekt unabhängig von der Reaktion auftrat (ACz\_Pe\_rifa vs. APz\_Pe\_rifa). In einer univariaten Varianzanalyse für den Vergleich zwischen den Gruppen ergab sich für die Amplitude an der Cz-Elektrode ein signifikantes Ergebnis, an der Pz-Elektrode fand sich lediglich eine tendenzielle Signifikanz (Cz:  $F_{2, 53} = 7,17$ ,  $p = 0,002$ ; Pz:  $F_{2, 53} = 2,65$ ,  $p = 0,08$ ). Im Folgenden diente ein posthoc durchgeführter t-Test einem Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander. An erster Stelle stand wiederum der Vergleich der Normpersonen mit der KS-Gruppe. Sowohl an Pz, vor allem aber an Cz, fand sich ein statistisch signifikantes Ergebnis, in dem Sinne, dass die Pe-Amplitude an beiden Elektrodenpositionen bei den Normpersonen signifikant höher war als bei den Patienten der KS-Gruppe (vgl. Tabelle 15). Derselbe statistisch signifikante Effekt ergab sich zwischen Normpersonen und ZP-Patienten lediglich an der Cz-Elektrode, an der

Pz-Elektrode blieb er hingegen aus. Erneut ergab der direkte Patientengruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede, weder an der Cz- noch an der Pz-Elektrode (vgl. Tabelle 15).

Tabelle 15: Amplitude der Pe ( $\mu\text{V}$ ) an der Cz- vs. Pz-Elektrode gemittelt über die Antwortmöglichkeiten („richtig/falsch“) im Zwischengruppenvergleich

	Gruppe	N	M	SD	Test-Statistik
ACz_Pe_rifa	Klassische Schizophrenie	20	2,06	1,69	$t_{21} = -3,20; p = 0,004$
	Normpersonen	16	5,04	3,41	
APz_Pe_rifa	Klassische Schizophrenie	20	1,73	1,96	$t_{34} = -2,41; p = 0,02$
	Normpersonen	16	3,26	1,81	
ACz_Pe_rifa	Zykloide Psychosen	20	2,20	2,61	$t_{34} = -2,83; p = 0,008$
	Normpersonen	16	5,04	3,41	
APz_Pe_rifa	Zykloide Psychosen	20	2,54	2,16	$t_{34} = -1,07; p = 0,29$
	Normpersonen	16	3,26	1,81	
ACz_Pe_rifa	Klassische Schizophrenie	20	2,06	1,69	$t_{38} = -0,21; p = 0,84$
	Zykloide Psychosen	20	2,20	2,61	
APz_Pe_rifa	Klassische Schizophrenie	20	1,73	1,96	$t_{38} = -1,25; p = 0,22$
	Zykloide Psychosen	20	2,54	2,16	

*M = Mittelwert, SD = Standardabweichung; ACz\_Pe\_rifa = mittlere Amplitude der Pe an Position Cz; APz\_Pe\_rifa = mittlere Amplitude der Pe an Position Pz*

#### 4.4 Latenzen

Zur Vervollständigung der gesammelten Daten wurden auch die Latenzen der untersuchten Potentiale erfasst und ausgewertet. Hinsichtlich der Latenz der ERN lagen nach der durchgeführten drei-faktoriellen Varianzanalyse keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor. Lediglich die Interaktion „Reaktion x Position“ wies einen statistischen Trend auf ( $F_{1, 53} = 3,41, p = 0,07$ ). In einem anschließend durchgeführten t-Test zeigte sich, dass dieser Effekt von einer signifikant längeren Latenz der ERN an der Fz-Elektrode nach falschen im Vergleich

zu richtigen Antworten herrührte ( $t_{55} = -2,21$ ,  $p = 0,03$ ). Weitere posthoc-Tests wurden nicht durchgeführt.

Die Latenzzeiten für die Pe zeigten statt eines statistischen Trends eine signifikante Interaktion der beiden besagten Innersubjektfaktoren ( $F_{1, 53} = 6,48$ ,  $p = 0,01$ ). Die posthoc-Untersuchung ergab hier, dass die gefundene Interaktion auf zwei Effekten beruhte: Zum einen darauf, dass die Pe-Latenzen an der Pz-Elektrode für falsche Antworten signifikant länger waren als nach richtigen Antworten ( $t_{55} = -3,09$ ,  $p = 0,003$ ), zum anderen darauf, dass die Latenzen nach richtigen Antworten sich an den beiden Elektrodenpositionen signifikant unterschieden. Dabei waren die Latenzen an der Cz-Elektrode deutlich länger als an der Pz-Elektrode ( $t_{55} = 2,82$ ,  $p = 0,007$ ). Bei fehlendem Einfluss des Zwischen-subjektfaktors Gruppe wurde auch hier auf weitere Analysen verzichtet.

#### 4.5 Kovarianz-Analysen

Verschiedene Kovarianz-Analysen wurden durchgeführt, um den eventuell relevanten Einfluss von Parametern aus den Verhaltensdaten oder von soziodemographischen Daten auf die elektrophysiologischen Ergebnisse von ERN und Pe zu überprüfen. Hier waren für diese Arbeit der Einfluss der Fehlerzahl und des Alters auf die gefundenen Effekte von Interesse. Die Anzahl der Schuljahre konnte nicht als Kovariate berücksichtigt werden, da in der Gruppe der Normpersonen vorwiegend eine Ausprägung, nämlich 13 Schuljahre, vorhanden war. In einer ersten ANCOVA wurde der Einfluss des Alters auf die gefundenen Effekte der ERN-Amplitude (Zwischen- und Innersubjektfaktoren wie oben beschrieben) untersucht. Hier blieben alle entscheidenden Effekte erhalten. Ebenso verhielt es sich, wenn die Fehlerzahl als Kovariate eingesetzt wurde.

Bei Betrachtung der Pe-Amplituden blieben in der Kovarianz-Analyse mit dem Alter der Versuchsteilnehmer ebenfalls alle Effekte bestehen. Bei der Testung anhand der Fehlerzahl wurden zwei der gefundenen Interaktionen nur noch tendenziell signifikant, qualitativ blieben jedoch alle Effekte erhalten. Daher wurden keine weiteren posthoc-Analysen notwendig.

## 4.6 Korrelationen

### 4.6.1 Korrelationen elektrophysiologischer Daten mit den Verhaltensdaten

Über die Gesamtgruppe der Versuchsteilnehmer ( $n = 56$ ) ergab sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der Anzahl begangener Fehler und der Amplitude der Pe an Cz ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,003$ ); an Pz war diese Korrelation knapp nicht signifikant, sondern nur als statistischer Trend zu finden ( $r = -0,26$ ,  $p = 0,055$ ). In diesem Sinne war die Amplitude der Pe umso kleiner je mehr Fehler gemacht wurden.

Hinsichtlich einer möglichen Korrelation zwischen der (relativen) Amplitude der ERN (Amplitudendifferenz „falsch – richtig“) und der Ausprägung des posterror-slowings (RT „post-error“ minus „post-correct“) zeigte sich an Cz ein statistischer Trend ( $n = 54$ ,  $r = -0,25$ ,  $p = 0,07$ ) für eine negative Korrelation zwischen beiden Differenzmaßen. Eine negative Korrelation bedeutet in diesem Falle, dass, je geringer die mittlere Zeit des posterror-slowings war, desto geringer auch der ERN-Effekt, oder umgekehrt: je ausgeprägter das posterror-slowing, desto ausgeprägter die relative Negativierung im Rahmen der ERN. Dies erklärt sich daraus, dass ein stark positiver Differenzwert beim Vergleich von RT „post-error“ und RT „postcorrect“ für ein ausgeprägtes posterror-slowing spricht, beim Differenzmaß für die ERN-Amplituden ein positiver Wert jedoch auf einen geringen ERN-Effekt hindeutet.

Aufgrund der zum Teil vorhandenen Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden sowohl hinsichtlich des ERN-Effekts als auch hinsichtlich des posterror-slowings wurde zusätzlich überprüft, ob die gefundene Korrelation in der Gesamtgruppe möglicherweise alleinig auf Mittelwertsunterschiede zwischen den Diagnosegruppen in beiden Maßen zurückzuführen sein könnte. Hier zeigte sich allerdings, dass auch innerhalb der Gruppe der Patienten eine tendenziell signifikante Korrelation beider Maße auftrat ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,08$ ), so dass es unwahrscheinlich erscheint, dass es sich beim gefundenen Zusammenhang lediglich um eine „Pseudokorrelation“ handelt. Innerhalb der Gruppe

der Kontrollprobanden war ebenfalls ein negativer Zusammenhang beider Maße vorhanden, der allerdings keine statistische Signifikanz erreichte ( $r = -0,11$ ;  $p = 0,69$ ).

#### 4.6.2 Korrelationen elektrophysiologischer Daten mit der Medikation

Um einen möglichen Einfluss der Medikation, die die Patienten ( $n = 39$ ) erhielten, sichtbar zu machen, wurden auch hier Korrelationen zwischen den entscheidenden elektrophysiologischen Parametern zur ERN und den jeweiligen Daten zur Medikamenteneinnahme berechnet. Signifikant wurde hier eine positive Korrelation zwischen der ERN-Amplituden-Differenz (relative Amplitude, siehe auch unter 4.6.1) an der Fz-Elektrode und der Gesamtmedikation (in Chlorpromazin-Analoga). Je größer die Gesamtmedikation mit Antipsychotika war, desto positiver zeigte sich der Wert für die ERN-Differenz, d.h. desto geringer ausgeprägt war der „ERN-Effekt“ (im Sinne einer großen ERN nach falschen und einer kleinen ERN nach richtigen Antworten) an der Fz-Elektrode ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,007$ ). An der Cz-Elektrode war eine tendenziell signifikante positive Korrelation nur zwischen der Medikation und dem Absolutwert der ERN-Amplitude zu finden ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,08$ ), nicht jedoch zwischen Medikation und „ERN-Effekt“, wie sie sich an der Fz-Elektrode präsentierte.

In einer etwas detaillierteren Betrachtung der Medikation wurde im Anschluss noch auf einen Zusammenhang zwischen den elektrophysiologischen Ergebnissen und einer Behandlung mit typischen versus atypischen Antipsychotika geprüft. Hierbei wurde, diagnoseübergreifend, unterschieden zwischen Patienten, die ausschließlich Typika, ausschließlich Atypika oder eine mit typischen Antipsychotika kombinierte Atypika-Medikation erhielten. Hier zeigten sich für keine der Untergruppen signifikante Korrelationen zwischen der Tagesdosis antipsychotischer Medikation und der Ausprägung der ERN oder Pe. Lediglich die Patienten, die eine mit anderen Antipsychotika gemischte Atypika-Dosierung erhielten, präsentierten eine tendenziell signifikante Korrelation zwischen der

Menge dieser gemischten Medikation und dem bereits oben beschriebenen „ERN-Effekt“ (relative Amplitude der ERN) an der Fz-Elektrode ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,09$ ), ebenfalls im Sinne einer positiven Korrelation (siehe oben). Erwähnenswert ist, dass eine zusätzliche Prüfung auf (diagnosegruppenübergreifende) Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen (Atypika, Typika, gemischte antipsychotische Medikation) in diesem Zusammenhang einen signifikanten Effekt auf die Amplitude der Pe nach korrekten Reaktionen (Cz:  $F_{2, 36} = 3,69$ ,  $p = 0,035$ ) sowie ein Einfluss auf die relative ERN-Amplitude (korrekte – fehlerhafte Reaktionen; s.o.) zeigte (Fz:  $F_{2, 36} = 4,45$ ,  $p = 0,019$ ). Post-hoc durchgeführte t-Tests führten den Ursprung dieses Medikationseffekts auf die Gruppe von Patienten zurück, die eine gemischte antipsychotische Behandlung erhielten ( $n = 12$ ), da diese auf der einen Seite eine verringerte relative ERN-Amplitude ( $0,79 \pm 1,61 \mu\text{V}$ ) und auf der anderen Seite erhöhte Pe-Amplituden nach korrekten Reaktionen zeigten ( $2,76 \pm 2,23 \mu\text{V}$ ), und zwar sowohl im Vergleich zu atypisch ( $n = 15$ ; ERN:  $-0,44 \pm 1,20 \mu\text{V}$ ,  $t_{25} = -2,27$ ,  $p = 0,032$ ; Pe:  $1,12 \pm 2,02 \mu\text{V}$ ,  $t_{25} = -2,01$ ,  $p = 0,055$ ) als auch im Vergleich zu typisch medizierten Patienten ( $n = 12$ ; ERN:  $-0,87 \pm 1,49 \mu\text{V}$ ,  $t_{22} = -2,63$ ,  $p = 0,015$ ; Pe:  $0,70 \pm 1,64 \mu\text{V}$ ,  $t_{22} = -2,58$ ,  $p = 0,017$ ). Zwischen den zuletzt genannten Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $t_{25} = 0,84$  bzw.  $0,58$ ,  $p > 0,4$ ). Eine abschließende Berechnung zeigte, dass die Patienten (auch hier diagnoseübergreifend), die sowohl mit atypischen als auch mit typischen Antipsychotika behandelt wurden, eine signifikant höhere Gesamtmedikation (in Chlorpromazin-Analoga) erhielten ( $F_{2, 36} = 7,23$ ,  $p = 0,002$ ). Ein daran angeschlossener t-Test bestätigte dieses Ergebnis. Die gemischt-medizierten Patienten bekamen signifikant mehr Antipsychotika als die der Patientengruppe mit einer reinen Atypika-Medikation ( $t_{25} = -3,29$ ,  $p = 0,006$ ). Im Vergleich mit den Patienten ohne jegliche Atypika-Medikation zeigte sich ein tendenziell signifikantes Ergebnis ( $t_{22} = -1,89$ ,  $p = 0,07$ ), ebenfalls im Sinne einer höheren Medikation bei den Patienten mit einer gemischten Antipsychotika-Medikation.

Neben den hier beschriebenen Korrelationsprüfungen war noch ein weiterer Aspekt seitens der Medikation von Bedeutung. Der signifikante Unterschied

zwischen den beiden Patientengruppen bezüglich der Einnahme von Antidepressiva (siehe Material und Methoden, Kapitel 3.3, Seite 50) veranlasste uns dazu zu überprüfen, ob eine solche Medikation Einfluss auf die in dieser Arbeit relevanten elektrophysiologischen Parameter (ERN-Amplitude an Cz und Fz beziehungsweise ERN-Differenz-Amplitude (relative Negativierung) sowie Pe-Amplitude an Cz und Pz) hat. Hier konnte für die ERN-Amplitude an Cz und Fz sowie für die relative Negativierung an Cz kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen (antidepressive Medikation vs. keine antidepressive Medikation) festgestellt werden (Cz:  $t_{37} = -0,01$ ,  $p = 1,00$ ; Fz:  $t_{37} = 0,98$ ,  $p = 0,33$ ; Cz-Differenz:  $t_{19} = 0,64$ ,  $p = 0,53$ ). Lediglich an der Fz-Elektrode zeigte sich ein tendenziell signifikantes Ergebnis in dem Sinne, dass Patienten, die eine antidepressive Medikation einnahmen, einen ausgeprägteren ERN-Effekt zeigten ( $t_{37} = 1,90$ ,  $p = 0,07$ ). Für die Pe-Amplituden fand sich an keiner der beiden Elektrodenpositionen ein signifikantes Ergebnis (Cz:  $t_{37} = -0,42$ ,  $p = 0,68$ ; Fz:  $t_{37} = -1,59$ ,  $p = 0,12$ ).

#### **4.6.3 Korrelationen elektrophysiologischer Daten mit Angaben zur Krankheitsdauer**

Abschließend war noch die Bedeutung von Krankheitsdauer, letztendlicher Gesamtdauer des aktuellen stationär-psychiatrischen Aufenthaltes, sowie Dauer des Aufenthaltes zum Zeitpunkt der Untersuchung für die Daten zur ERN- und Pe-Amplitude nach falschen Antworten von Interesse. Zwischen den untersuchten Parametern fanden sich keine statistisch signifikanten Korrelationen.



## 4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

### 4.7.1 Verhaltensdaten

Zusammenfassend ist bei den Ergebnissen zu den Verhaltensdaten festzuhalten, dass die Normpersonen signifikant häufiger eine richtige Antwort gaben, sich aber bezüglich der Fehlerrate nicht von den Patientengruppen unterschieden. Ebenfalls zeigten alle Gruppen eine schnellere Reaktionszeit bei falschen im Vergleich zu richtigen Antworten. Im direkten Gruppenvergleich fand sich kein signifikant deutlicher ausgeprägtes posterror-slowing bei den Normpersonen im Vergleich zu den beiden Patientengruppen. Lediglich der Vergleich innerhalb der einzelnen Gruppen zwischen den posterror- und den postcorrect-Zeiten lässt auf ein deutlicheres posterror-slowing in der Gruppe der Normpersonen schließen, insbesondere da nur in dieser Gruppe überhaupt ein statistisch signifikanter Anstieg der Reaktionszeiten nach Fehlern nachweisbar war.

### 4.7.2 ERN

Der Zwischengruppenvergleich der ERN-Amplitude nach richtigen bzw. falschen Antworten an den zwei Elektrodenpositionen (Fz, Cz) ergab zunächst keine signifikanten Ergebnisse. Ein Vergleich der Amplituden (richtig vs. falsch) innerhalb der einzelnen Gruppen ergab dann aber, dass die Teilnehmer der Normgruppe an beiden Elektrodenpositionen einen signifikanten Unterschied zwischen den gefundenen ERN-Amplituden aufwiesen, wobei jeweils stärkere Negativierungen nach fehlerhaften im Vergleich zu korrekten Reaktionen zu beobachten waren. Dieses war bei den Patientengruppen lediglich in der KS-Gruppe an der Cz-Elektrode der Fall.

Transparenter wurden Gruppenunterschiede bezüglich der ERN durch die Berechnung des Differenzmaßes aus der ERN-Amplitude nach falschen und richtigen Antworten und den anschließenden Vergleich dieses relativen Amplitudenmaßes. An beiden Elektrodenpositionen fand sich ein signifikanter Grup-

penunterschied. Zwischen Normpersonen und der KS-Gruppe unterschied sich dieses Maß an beiden Elektrodenpositionen signifikant, zwischen Normpersonen und ZP-Patienten nur an der Cz-Elektrode. Dabei wiesen gesunde Kontrollprobanden jeweils höhere Amplituden dieses relativen ERN-Maßes auf. Ein Patientengruppenvergleich zeigte lediglich einen Trend an der Fz-Elektrode mit einem deutlicheren ERN-Effekt auf Seiten der ZP-Patienten.

#### **4.7.3 Pe**

Die Ergebnisse zur Pe wiesen zunächst auf einen signifikanten Unterschied der Pe-Amplitude zwischen den Gruppen nach falschen, nicht aber nach richtigen Antworten hin, wobei dieser Befund unabhängig vom Faktor „Elektrodenposition“ (Cz vs. Pz) auftrat. Der gefundene Effekt wurde durch eine signifikant höhere Amplitude nach falschen Antworten bei Normpersonen im Vergleich mit der KS- und auch der ZP-Gruppe bedingt. Die signifikante Interaktion der Faktoren „Gruppe“ und „Position“ zeigte außerdem – nach Mittelung über die Reaktionen (richtig/falsch) – eine signifikant höhere Pe-Amplitude an beiden Elektrodenpositionen beim Vergleich der Normpersonen mit den KS-Patienten und lediglich an der Cz-Elektrode beim Vergleich mit den ZP-Patienten. Die Patientengruppen unterschieden sich bei keiner der Berechnungen zur Pe signifikant voneinander.

#### **4.7.4 Kovarianzen und Korrelationen**

Alter und Fehlerzahl hatten als Kovariaten auf die Ergebnisse zur ERN-Amplitude keinen Einfluss. Auch bei der Pe blieben bei Aufnahme dieser Kovariaten in das berechnete Modell qualitativ alle Ergebnisse erhalten.

Im Rahmen der Korrelationsberechnungen zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Pe-Amplitude und der Fehlerzahl sowie ein statistischer Trend für eine Korrelation zwischen der relativen ERN-Amplitude und dem posterror-

slowing, wobei der ERN-Effekt an Cz umso deutlicher ausgeprägt war je deutlicher auch das posterror-slowing ausfiel. Weitere Berechnungen ergaben, dass sowohl die Pe- als auch die ERN-Amplitude von den Daten zur Krankheitsdauer unbeeinflusst blieben. Eine signifikante Korrelation ergab sich allerdings zwischen der Gesamtmedikation und dem ERN-Effekt an der Fz-Elektrode: Hier fand sich ein zunehmender ERN-Effekt mit abnehmender Antipsychotika-Dosis. Bei getrennter Betrachtung der drei Medikationsgruppen (Typika, Atypika, gemische Medikation) zeigte sich ein statistischer Trend für einen solchen Zusammenhang lediglich in der Patientengruppe mit gemischter Medikation (Typika + Atypika). Der ebenfalls gefundene signifikante Effekt der Medikationsgruppe auf die relative ERN-Amplitude ergab, dass diese Medikationsgruppe mit gemischter Medikation einen im Vergleich mit den jeweils anderen Gruppen (nur Atypika, nur Typika) schlechteren ERN-Effekt aufwies.

## 5 DISKUSSION

Thematische Grundlage für die vorliegende Arbeit waren elektrophysiologisch nachweisbare Alterationen bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis in Form einer im Vergleich zu gesunden Normpersonen eingeschränkten „error-related negativity“. Basierend auf einer Vielzahl von bereits durchgeführten Studien (zum Beispiel: Alain et al., 2002; Bates et al., 2002; Mathalon et al., 2002) sollte dieses Ergebnis repliziert werden und so mittels einer amplituden-geminderten ERN das vermutete klinische Korrelat von eingeschränkter interner Informationsverarbeitung, Verhaltenssteuerung sowie veränderten Motivations- und Lernprozessen untermauert werden. Darüber hinaus wurde eine zweite Patientengruppe, nämlich die Gruppe der Patienten mit einer Zykliden Psychose, in die Untersuchung mit einbezogen. Hierbei handelt es sich um eine psychiatrische Erkrankung, die schon seit Längerem vor allem klinisch von den klassischen Schizophrenien unterschieden wird. Dieser Tatsache wurde zum einen in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Leonhard-Klassifikation, aber auch im international gültigen Diagnose-System ICD-10 (F23.X) Rechnung getragen. Grundlage für die sorgfältige Differenzierung der beiden Krankheitsbilder ist die Annahme, dass die gefundenen Abweichungen in der klinischen Ausprägung auf neurobiologische Unterschiede zwischen den jeweiligen betroffenen Patienten zurückzuführen sind. Dies konnte in Studien zum Beispiel durch bildgebende und elektrophysiologische Verfahren bereits zum Teil verifiziert werden (Strik et al., 1996; Ehlis et al., 2005; Jabs et al., 2002). Ein elektrophysiologischer Unterschied zwischen Patienten mit einer klassischen Schizophrenie und solchen mit einer Zykliden Psychose, im vorliegenden Falle dargestellt anhand der Ausprägung der ERN, sollte im Rahmen dieser Arbeit die klinische Differenzierung untermauern.

Auf diese Art und Weise wurde bereits in anderen Studien versucht, neben klinischen auch andere diagnostische Parameter zu gewinnen, die die offensichtlichen Unterschiede in Verlauf, Prognose und Symptomerscheinung belegen könnten (Ehlis et al., 2005; Strik et al., 1996). Diese Studien beschäftigten sich

mit anderen frontallirnrelevanten Parametern wie dem P300-Potential oder der NoGo-Anteriorisierung.

Neben der ERN als Hauptparameter von Interesse wurde noch die so genannte „error-positivity“ in die Betrachtungen mit einbezogen, welche bislang seltener als die ERN Gegenstand der Forschung war. Es werden aber zunehmend die neurophysiologischen und -psychologischen Hintergründe auch dieses Potentials erforscht, was es auch für die Untersuchung und Interpretation im Rahmen von schizophrenen Erkrankungen zugänglich macht. In der bisherigen Studienlage waren bis jetzt keine Abweichungen dieses Potentials bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung festgestellt worden (Mathalon et al., 2002; Alain et al., 2002; Bates et al., 2004).

Ebenso wurden grundlegende Verhaltensdaten bei dem gestellten Paradigma registriert und Aspekte wie Medikation, soziodemographische Daten sowie Eckdaten der individuellen Krankheitsgeschichte der Patienten in die Analysen mit einbezogen und mit den korrespondierenden Daten der Normpersonen sowie zwischen den einzelnen Patientengruppen verglichen.

## **5.1 Diskussion der Verhaltensdaten**

Die Überprüfung und der Vergleich der Verhaltensdaten von Patienten und Normpersonen ergab zum einen, dass sich alle drei Gruppen in der Anzahl gemachter Fehler nicht signifikant unterschieden. Wie weiter unten ausführlich bei der Diskussion der error-positivity beleuchtet, ist dies ein Befund, der mit den Ergebnissen früherer Studien übereinstimmt (Laurens et al., 2003; Bates et al., 2004; Alain et al., 2002). Im Gegensatz dazu steht das Ergebnis bezüglich der korrekt gegebenen Antworten. Hier fand sich ein signifikanter Zwischengruppenunterschied, der auf einer signifikant höheren Anzahl korrekter Antworten bei den Normpersonen sowohl im Vergleich zu den KS- als auch zu den ZP-Patienten beruhte. Dieselbe Konstellation fanden auch Bates et al. (2002) in ihrer Studie. Dieser Unterschied hinsichtlich der Anzahl richtiger Reaktionen – bei gleicher Fehleranzahl in allen Gruppen – erklärt sich offenbar daraus, dass die

Patienten häufiger einzelne Versuche ausgelassen haben, sprich gar keine Taste gedrückt haben. So konnte es zu einer sich gegenseitig nicht bedingenden Relation zwischen den beiden Summen von korrekten beziehungsweise falschen Antworten kommen.

Im Bezug auf die Reaktionszeiten bei richtigen beziehungsweise falschen Antworten stellte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen heraus, was im Gegensatz zu einigen anderen Studien (Alain et al., 2002, Mathalon et al., 2002, Laurens et al., 2003) steht, die für Patienten generell längere Reaktionszeiten fanden. Eine Begründung dafür könnte man zum Beispiel darin suchen, dass die drei genannten Studien andere Testverfahren anwandten. Sie benutzten unter anderem Go/NoGo-Aufgaben, den so genannten Picture-Word Verification Test oder die Stroop-Colour-Naming Aufgabe. Anders als bei dem hier angewandten Eriksen Flanker Paradigma geht es in diesen Aufgaben nicht nur um die möglichst schnelle Reaktion. Faktoren wie eine möglicherweise nötige Inhibition einer Antwort, passendes Zuordnen von Wort-Bild-Kategorien oder stark konflikthaltige Stimuluseigenschaften könnten generell, und bei Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis umso mehr, zu einer verlangsamten Reaktion führen.

Im Rahmen weiterer Ergebnisse ließ sich das bereits von diversen Autoren (Christ et al., 2000; Herrmann et al., 2004; Luu et al., 2003; Alain et al., 2002) gefundene Phänomen replizieren, dass die Reaktionszeiten für Fehler signifikant schneller sind als die für richtige Antworten. Dieses war für beide Patientengruppen und für die Probanden der Kontrollgruppe der Fall. Dieser Tatsache könnte eine unvollständige Verarbeitung des gegebenen Stimulus oder auch eine nicht ausgereifte Antwortselektion zugrunde liegen, die dann zu einer fehlerhaften und verfrühten Reaktion führen.

In einem weiteren Schritt wurden auch die Parameter betrachtet, die der Darstellung eines eventuell vorhandenen posterror-slowings dienen. Dazu gehören die Reaktionszeiten, die bei Versuchen nach vorhergehenden fehlerhaften beziehungsweise korrekten Antworten gemessen wurden. Obwohl sich kein Unterschied zwischen den Versuchsgruppen für die einzelnen Reaktionszeiten selbst zeigte, fand sich in der Gruppe der Normpersonen ein signifikanter Un-

terschied zwischen den Reaktionszeiten nach fehlerhaften vs. korrekten Durchgängen („posterror-slowing“), während dieser Effekt in keiner der beiden Patientengruppen nachweisbar war. Dies weist darauf hin, dass beide Patientengruppen kein signifikantes posterror-slowing zeigten, sie wurden also nach fehlerhaften Versuchen nicht in dem Maße langsamer wie es sich bei den Normpersonen darstellte. In seiner statistischen Aussagekraft eingeschränkt wird dieser Befund jedoch dadurch, dass beim direkten Zwischengruppenvergleich des Differenzmaßes der beiden Reaktionszeiten (RT posterror – RT postcorrect) kein signifikanter Unterschied zwischen Normpersonen und Patienten festzustellen war. Lediglich ein statistischer Trend beim Vergleich der Normpersonen mit den Patienten der ZP-Gruppe war zu finden. Wie bereits in der Einleitung dargestellt, fanden frühere Studien ebenfalls das Ergebnis eines eingeschränkten posterror-slowings bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (Carter et al., 2001; Alain et al., 2002). Eine genauere Inaugenscheinnahme dieser Tatsache folgt unter anderem in Verbindung mit den Ergebnissen zur error-positivity und zur ERN weiter unten.

## **5.2 Diskussion der ERN-Daten**

### **5.2.1 Allgemeine Aspekte der ERN-Daten**

Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit war, wie bereits oben beschrieben, die Darstellung der ERN mit Hilfe des Eriksen Flanker Paradigmas und die Veränderungen des Potentials, das als Marker und Spiegel für die Frontalhirnfunktion gilt, im Rahmen von Schizophrenien und Zykliden Psychosen.

Die Ergebnisse konnten die wichtigsten elektrophysiologischen Eigenschaften der ERN replizieren. Unter dem topographischen Gesichtspunkt fand sich, wie angenommen, eine ERN vor allem im Bereich der Cz- und auch der Fz-Elektrode. Es fand sich eine deutliche Amplitudensteigerung nach falschen im Vergleich zu richtigen Antworten ( $p < 0,001$ ). Dieser Effekt war bei den Normpersonen an beiden Elektrodenpositionen mit deutlicher statistischer Signifikanz

zu finden. Bei den beiden Patientengruppen blieben, bis auf den Vergleich der ERN an der Cz-Elektrode bei der KS-Gruppe, die Ergebnisse ohne jegliche Signifikanz.

Bei direktem Vergleich der relativen Negativierung nach Falschantworten (ERN, relativiert an der Amplitude nach richtigen Reaktionen) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, und zwar sowohl an Fz als auch vor allem an Cz. Dabei zeigten beide Patientengruppen eine signifikant verringerte relative Negativierung im Vergleich zur gesunden Kontrollstichprobe. Die Kontrollprobanden zeigten somit einen stärkeren ERN-Effekt im Sinne von großen Amplituden nach falschen und kleinen Amplituden nach richtigen Antworten. Ein Effekt der Elektrodenposition zeigte sich insofern, als Patienten der ZP-Gruppe sich hinsichtlich der Fz-Elektrode nicht signifikant von den Normpersonen unterschieden; außerdem zeigten sie für diese Position signifikant höhere relative ERN-Werte als Patienten der KS-Gruppe.

Erwähnt werden sollte an dieser Stelle, dass der fehlende signifikante Unterschied zwischen den Amplituden nach richtigen und falschen Antworten bei den ZP-Patienten an beiden und bei den KS-Patienten zumindest an einer Elektrodenposition eventuell durch eine abnorm hohe CRN der Patienten mitbedingt sein könnte (siehe dazu auch Abschnitt 5.4). Entsprechend würde eine solche erhöhte CRN natürlich auch die Gruppenunterschiede zwischen den Patientenkollektiven und den Kontrollprobanden für das relative ERN-Maß mitbedingen. Es ist daher nicht auszuschließen, dass eine pathologische Veränderung der CRN bei den Patienten zu den gefundenen Effekten zumindest beigetragen hat.

Insgesamt gehen die Ergebnisse jedoch konform mit der Vielzahl von Studien, die bei Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis eine eingeschränkte ERN-Amplitude nach Fehlern demonstrierten (Alain et al., 2002; Bates et al., 2002; Mathalon et al., 2002). Zusätzlich zu diesen Ergebnissen liefert die vorliegende Arbeit einen differenzierten Vergleich der beiden untersuchten Patientengruppen, welcher in den folgenden Abschnitten diskutiert werden soll.



### 5.2.2 ERN-Daten – Ein Vergleich von klassischen Schizophrenien und Zykliden Psychosen

In der bestehenden Literatur liegen bis jetzt noch keine Arbeiten zur Ausprägung der ERN bei Patienten mit einer Zykliden Psychose vor. Hier konnte durch die vorliegende Arbeit gezeigt werden, dass auch bei dieser Subgruppe schizophrener Spektrumserkrankungen eine entsprechende Beeinträchtigung zu finden ist.

Beim direkten Vergleich der ERN-Differenzamplituden (relative Negativierung; s. o.) der beiden Patientengruppen fand sich kein signifikanter Unterschied an der Cz-Elektrode. Lediglich an der Fz-Elektrode fand sich ein statistischer Trend für eine stärker ausgeprägte relative Negativierung nach Falschantworten bei den ZP-Patienten im Vergleich zu den Patienten der KS-Gruppe. Dieses Ergebnis ließ zwar zunächst an ein vermeintlich besseres Abschneiden der Patienten mit einer Zykliden Psychose zumindest an einer Elektrodenposition denken. Im Gegensatz dazu stand jedoch der Befund, dass der klassische „ERN-Effekt“ (signifikant stärkere Negativierung nach falschen im Vergleich zu richtigen Reaktionen) lediglich in der Gruppe der Normpersonen, nicht aber der ZP-Patienten statistisch nachweisbar war (weder an Fz noch an Cz). Die Gruppe der klassischen Schizophrenien zeigte den erwarteten Effekt zumindest an einer der beiden Elektrodenpositionen (Cz). Bei Betrachtung sämtlicher Ergebnisse zur ERN, auch der deskriptiven Statistiken, wird zudem deutlich, dass die gefundenen Effekte vor allem an der Cz-Elektrode ausgeprägt sind, was mit entsprechenden Ergebnissen aus der Literatur übereinstimmt. Daher interpretieren wir die eben aufgeführten Ergebnisse eher mit Blick auf die Cz-Elektrode. Dann wird deutlich, dass die ZP-Patienten zum einen klar von den Ergebnissen der Kontrollgruppe abweichen. Zum anderen ist ein entscheidender Befund, dass sie sich an dieser Stelle nicht signifikant von den Patienten mit einer klassischen Schizophrenie unterscheiden. Darüber hinaus findet sich innerhalb der ZP-Gruppe gar kein statistisch signifikanter Hinweis auf eine ERN, da sich die Amplituden an Cz (und auch an Fz) für falsche und richtige Antworten nicht signifikant unterscheiden. Damit liegen sie in diesem Zusammenhang hinsichtlich

ihrer Frontalhirnfunktion nicht, wie zunächst vermutet, näher bei den Normpersonen, sondern zeigen eine ähnlich eingeschränkte ERN wie die KS-Gruppe; bei Betrachtung der gruppeninternen Ergebnisse schneiden sie sogar noch schlechter ab. Dieses Ergebnis steht damit im Gegensatz zu bereits bestehenden Befunden und widerspricht damit auch den Hypothesen unserer eigenen Arbeitsgruppe: Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen ließen uns vermuten, dass Patienten mit einer Zykliden Psychose nicht nur klinisch, sondern vor allem auch neurophysiologisch von den Patienten mit einer klassischen Schizophrenie zu unterscheiden sind (Strik et al., 1996; Ehlis et al. 2005), wobei insbesondere eine weniger stark beeinträchtigte Frontalhirnfunktion im Mittelpunkt der Überlegungen stand.

Unter dem Punkt „Einfluss der Medikation“ wird der Aspekt der fehlenden Differenzierung dieser beiden Patientengruppen anhand der ERN nochmals aufgegriffen. Grundsätzlich können jedoch die veränderten ERN-Eigenschaften bei den ZP-Patienten als konform mit den dazu bestehenden Interpretationsansätzen bei Schizophrenen gesehen werden (vgl. 5.2.3).

### **5.2.3 Die ERN-Daten im Licht der theoretischen Grundlagen**

Allgemein gesprochen geht es bei den über die ERN beobachteten Defiziten um gestörte Prozesse der Fehlerwahrnehmung, der Fehlerverarbeitung und dem damit verbundenen Verhalten der Individuen. Hierbei handelt es sich um Prozesse, die eng mit der Funktion des Frontalhirns verknüpft sind. Mit Blick auf die verschiedenen, in der Einleitung detailliert aufgeführten Theorien, die zur grundsätzlichen Bedeutung der ERN existieren, lassen sich daher folgende Rückschlüsse auf mögliche pathologische Mechanismen ziehen, die einer Veränderung dieses Potentials zugrunde liegen.

Im Licht der „error detection“-Theorie würde es sich am ehesten um eine Unfähigkeit der Patienten handeln, eigene Fehler wahrzunehmen. Genauer betrachtet würde diese auf eine fehlende beziehungsweise mangelhafte interne Repräsentation der gegebenen (falschen) Antwort und/oder der eigentlich geforderten

(richtigen) Antwort zurückgehen, welche normalerweise auf dem Boden bestehender Diskrepanzen zwischen den beiden Antworten eine adäquate ERN hervorriefe (Scheffers et al., 1996; Coles et al., 1995).

Einen anderen Ansatz bietet die Interpretation der ERN im Rahmen der „conflict monitoring“-Theorie. Als Ursache für die ERN wird hier das Vorhandensein eines intra-individuellen Konfliktes durch die gleichzeitige Verarbeitung zweier miteinander konkurrierender Antwortmöglichkeiten (fehlerhafte vs. korrekte Reaktion) angenommen, die im Extremfall sogar hohe Ähnlichkeit besitzen (van Veen et al. 2002). Eine reduzierte ERN bei den untersuchten Patienten könnte dann auf eine beeinträchtigte Realisierung eines solchen Antwortkonfliktes schließen lassen. Dies würde auch zu den Befunden von Neely et al. (2003) passen, welche auf einer Untersuchung mit dem Stroop-Colour-Naming-Test beruhen, der einen ausgeprägten Antwortkonflikt beim Probanden produziert. Patienten mit einer Schizophrenie wiesen hierbei Defizite bei der Konfliktverarbeitung auf, was anhand von verschiedenen elektrophysiologischen Markern (N450, SP) gezeigt werden konnte.

In gewisser Weise ähnlich wie bei der ersten Theorie würde es sich somit um ein Unvermögen handeln, die beiden Antwortmöglichkeiten zu realisieren, zu analysieren und / oder in den korrekten Zusammenhang zu bringen.

Beide bisher genannten Theorien implizieren ein Unvermögen der Patienten, ihr eigenes Verhalten zu beobachten und damit zu kontrollieren, und zwar im Zusammenhang mit externen Reizen und Anforderungen, die eine solche Fähigkeit nötig machen. Auch in den diversen Studien der letzten Jahre mit schizophrenen Patienten wird dieser Ansatz bekräftigt (Mathalon et al., 2002; Bates et al., 2002). Mit Blick auf die vielfältigen Symptomausprägungen bei schizophrenen Erkrankungen und Zykliden Psychosen ließe sich durch diesen Mangel an interner Kontrolle oder auch die Fehlfunktion des Kontrollvorganges zum Beispiel das Auftreten von Positivsymptomen erklären (Frith, 1987; Frith & Done, 1989). Unterstrichen wird diese Vermutung durch Untersuchungen, die bei schizophrenen Patienten, bei denen eine paranoide Symptomatik im Vordergrund stand, die Veränderungen der ERN in größerem Ausmaß fanden als bei nicht-paranoiden Patienten (Kopp et al., 1999; Mathalon et al., 2002).

Zur Vollständigkeit soll noch die „reinforcement learning“-Theorie Erwähnung finden (Holroyd and Coles, 2002; Nieuwenhuis et al., 2004). Wie bereits in der Einleitung erwähnt, steht bei dieser Theorie der Neurotransmitter Dopamin im Vordergrund, der bekanntermaßen an den pathophysiologischen Veränderungen im zentralen Nervensystem bei schizophrenen Erkrankungen eine entscheidende Rolle spielt. Dies ist auch daran festzumachen, dass viele der medikamentösen Therapiestrategien im dopaminergen Transmittersystem angreifen und wirken.

Bei der Hypothese dieser Theorie stellt sich die mögliche Verbindung zwischen ERN-Verminderung und neurophysiologischer Grundlage als wesentlich komplexer heraus. Gründe für die Beeinträchtigung könnten laut dieser Theorie durch Störungen nicht nur im Bereich des ACC, dem letztendlichen Generator der ERN, zu finden sein. Vielmehr könnten auch vorgeschaltete Bereiche wie die Basalganglien und das mesenzephal dopaminerge System an einer Amplitudenreduktion beteiligt sein.

Eine genauere Untersuchung dieser Möglichkeit würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Nichtsdestotrotz basiert auch diese Theorie auf der Grundannahme, dass ein Individuum in der Lage ist, das eigene Handeln zu evaluieren, dessen Konsequenzen abzuschätzen und zukünftiges Verhalten anzupassen. Auch hier ist eine Fehlfunktion bei Erkrankungen aus dem Kreis der endogenen Psychosen denkbar.

Erwähnung soll an dieser Stelle auch die Interpretation der ERN vor dem Hintergrund ihrer neuroanatomischen Lokalisation, das heißt ihrer Entstehung im anterioren cingulären Kortex, finden. Neben den eben beschriebenen Theorien, die in der ERN eher kognitive Funktionen widerspiegeln sehen, existieren auch Meinungen zu einer möglicherweise affektiven Komponente der ERN (Vidal et al., 2000; Kiehl et al., 2001; Braver et al., 2001). Veränderungen in der ERN-Ausprägung hätten dann ihren Ursprung eher in gestörtem affektiven Verhalten der Patienten. Im großen Symptomkomplex bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Spektrum spielen Veränderungen des Affektes eine wichtige Rolle. Neben Affektverflachung im Rahmen schizophrener Negativsymptomatik

oder auch den überdeutlichen Affektschwankungen zum Beispiel bei einer Angst-Glückspsychose mit raschem Wechsel zwischen den beiden Polen sind auch emotional geprägte Fähigkeiten, wie die Motivation, bei solchen Patienten häufig eingeschränkt.

Mit Blick auf die weiterführende Studienlage zu dieser Fragestellung wird jedoch deutlich, dass für die eben genannten Prozesse, die mit Emotion oder Motivation gekoppelt sind, eher Teile des ACC aktiviert werden, die rostral, also noch weiter vorne liegen als die, von denen angenommen wird, dass sie im Zuge der ERN aktiv sind. In der Einleitung wurde bereits ausführlich beschrieben, dass dieser rostrale Teil des ACC reichliche Verbindungen zu limbischen Strukturen hat und vermutlich als für die emotionale Komponente beim Verhalten zuständig zu sehen ist (Devinsky et al., 1995; Bush et al. 2000). Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass die ERN in der Region des ACC generiert wird, die vielfach als kognitiver Teil dieser Hirnstruktur bezeichnet wird (van Veen et al., 2002; Kiehl et al. 2000; Bush et al., 2000) und insgesamt weiter dorsokaudal lokalisiert ist. Darüber hinaus wurde vor allem die „error-positivity“ mit dem rostralen ACC in Verbindung gebracht (O`Connell et al., 2007; van Veen et al. 2002), was am ehesten für dieses Potential einen Anteil an emotionalen Prozessen wahrscheinlich macht. Gemeinsam mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zur Pe, die im Kapitel weiter unten genauer diskutiert werden, würden wir daher die ERN-Abweichungen bei schizophrenen Erkrankungen am ehesten im Sinne der weiter oben beschriebenen (kognitiven) Theorien sehen.

#### **5.2.4 Die ERN und Verhaltensdaten**

Außerdem von Interesse waren mögliche Korrelationen zwischen der ERN und einzelnen Verhaltensdaten. Bereits im Methodenteil wurde erläutert, dass entsprechende Zusammenhänge in der Gesamtstichprobe analysiert wurden. Dabei fanden sich bis auf einen statistischen Trend (s. u.) keine signifikanten Ergebnisse. Hier wurde unter anderem auch die Relation zwischen ERN-

Amplitude und Fehlerrate untersucht. Interessanterweise ließ sich ein von Herrmann et al. (2004) beschriebener Zusammenhang zwischen ERN-Amplitude und Fehlerrate nicht feststellen. Auch eine in dieser Studie durchgeführte Kovarianz-Analyse der ERN-Daten unter Hinzunahme der Fehlerrate als Kovariate ergab keinen signifikanten Einfluss dieses Parameters. In der genannten Studie von Herrmann et al. war eine höhere ERN-Amplitude bei solchen Probanden gemessen worden, die weniger Fehler als andere Teilnehmer gemacht hatten. Insgesamt ist die Studienlage zu dieser Frage gespalten. Während Vidal et al. (2000) ebenfalls einen Zusammenhang in dieser Art vermuten, gibt es auch Hinweise gegen einen solchen Effekt der Fehlerrate (Falkenstein et al., 2000).

Neben der Fehlerrate war bezüglich der Verhaltensdaten noch das posterror-slowing von Interesse. Die Ergebnisse der Patienten und der Vergleich mit den Normpersonen wurden bereits bei der Besprechung der Verhaltensdaten weiter oben aufgeführt. Danach zeigten die Patienten keine Zeichen eines posterror-slowings, die Probanden der Kontrollgruppe hingegen schon. Wie bereits in der Auswertung erwähnt, wurde für die Überprüfung einer möglichen Korrelation die Differenz der ERN-Amplitude nach falschen und richtigen Antworten und die Differenz der posterror- und der postcorrect-Reaktionszeiten verwendet. Das Ergebnis lieferte einen statistischen Trend, der zeigte, dass ein geringeres posterror-slowing mit einem geringeren ERN-Effekt beziehungsweise, dass ein ausgeprägteres posterror-slowing mit einer höheren ERN verknüpft war. Ein solcher Zusammenhang zeigte sich nicht nur in der Gesamtstichprobe, sondern auch für die Gruppe der Patienten allein, so dass er wahrscheinlich nicht auf eine durch entsprechende Mittelwertsunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen entstandene „Pseudokorrelation“ zurückzuführen ist (vgl. 4.6.1). Allerdings gilt es zu beachten, dass nicht direkt die ERN eines Versuches mit dem direkt darauffolgenden posterror-slowing verglichen wurde. Es lagen lediglich die mittlere Differenz der ERN-Amplituden und der Posterror/Postcorrect-Zeiten über den gesamten Versuch vor, wobei angenommen wurde, dass diese bei

den einzelnen Versuchspersonen über den gesamten Testdurchlauf relativ konstant blieben.

Dies kann die Aussage über einen eventuell existierenden Zusammenhang, wie er von einigen Autoren postuliert wird (Coles et al., 1995; Botvinick et al., 2001), sicherlich einschränken. Das fehlende posterror-slowing bei den beiden Patientengruppen und die verringerte ERN-Amplitude passen jedoch in das Konzept der beiden zitierten Studien. Dies besagt, dass je größer die ERN in einem Versuch ist, desto größer ist die nachfolgende Verlängerung der Reaktionszeit, also das posterror-slowing. Hierbei handelt es sich genau um den Effekt, der auch in der vorliegenden Arbeit im Rahmen der erwähnten Einschränkungen als tendenziell signifikant zu finden ist. Die generell verringerte Amplitude der ERN bei den Patienten könnte daher direkt das fehlende oder im Vergleich zu den Normpersonen deutlich verringerte posterror-slowing erklären. Dagegen sprechen die Untersuchungen von Alain et al. (2002), welche trotz beeinträchtigter ERN und gering ausgeprägtem posterror-slowing bei schizophrenen Patienten keinen Zusammenhang zwischen den beiden Komponenten fanden. Zusammenfassend kann die vorliegende Untersuchung nicht für eine abschließende Beurteilung dieser Frage herangezogen werden. In Zusammenschau mit den anderen Ergebnissen, die zum Teil erst weiter unten aufgeführt werden, favorisieren wir jedoch die Ansicht von den Studien, die hier keine Relation erkennen (Gehring et al., 2001; Morris et al., 2006; Alain et al., 2002). Vom kognitiven Ansatz her handelt es sich bei diesem Posterror-Phänomen um ein bewusstes Verarbeiten von Fehlern zusammen mit der folgenden Adaptation des eigenen Verhaltens. Die Ergebnisse zur error-positivity machen eher einen Zusammenhang zwischen diesem Potential und dem posterror-slowing wahrscheinlich. So konnten Nieuwenhuis et al. (2001) eine ERN bei bewussten und unbewussten Fehlern generieren, ein posterror-slowing nur bei bewussten Fehlern. Auch eine  $P_e$  war immer mit bewussten Fehlern, nicht jedoch mit unbewussten Fehlern verbunden. Auch dieser Befund macht einen direkten Zusammenhang zwischen ERN und posterror-slowing unwahrscheinlich.

### **5.2.5 Einfluss der Medikation**

Im Rahmen der Auswertung wurde bei den Patienten die Medikation mit antipsychotisch wirksamen Medikamenten (typisch und atypisch) und auch mit weiteren psychopharmakologischen Therapeutika (Antidepressiva, Antiepileptika, Lithium, Benzodiazepine, Biperiden) registriert. Auch wenn nicht eigentlicher Gegenstand dieser Arbeit, so sollte hier dennoch ein eventueller Einfluss einiger Medikamente auf die untersuchten elektrophysiologischen Parameter überprüft werden. Dass viele der in der psychiatrischen Klinik verwendeten Medikamente einen Einfluss auf das Elektroenzephalogramm haben können, ist hinlänglich bekannt. Typische Veränderungen sind hierbei eine generelle Verlangsamung der EEG-Tätigkeit mit gehäufterem Auftreten von langsamen Theta- und Delta-Wellen. Außerdem kann es zum Auftreten von generalisierten oder lokalisierten Spike-Wave-Komplexen kommen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit interessierte vor allem ein möglicher Einfluss der Therapie mit atypischen und typischen Antipsychotika. Darüber hinaus stellte sich aufgrund des signifikanten Ergebnisses bei der Auswertung der Medikationsverteilung mit Antidepressiva zwischen den Patientengruppen die Frage nach möglichen Veränderungen des EEGs durch diese Stoffgruppe.

#### **5.2.5.1 Antipsychotische Therapie**

Typische Antipsychotika können im EEG zu gehäufte Delta- und Theta-Aktivität, einzelne Medikamente (Chlorpromazin) auch zu Spike-Wave- oder Sharp-Wave-Komplexen (Neundörfer, 2002) führen. Antipsychotika aus dem atypischen Spektrum führen häufig zu ausgeprägteren EEG-Veränderungen (Juckel, 2003; Centorrino et al., 2002), vor allem Clozapin. Hier steht, bei erhaltenem Alpha-Grundrhythmus, die fokale Frequenzverlangsamung mit vermehrten Delta-Wellen (vor allem frontalbetont) im Vordergrund, aber auch das Auftreten epilepsietypischer Potentiale ist bekannt (Juckel, 2003). Bei den beschriebenen Phänomenen handelt es sich also um allgemeine Veränderungen,



mögliche Veränderungen ereignis-korrelierter Potentiale wie der ERN oder der Pe können daraus nicht entnommen werden.

Dass typische und atypische Antipsychotika unterschiedliche Auswirkungen auf Prozesse im Gehirn haben, zeigt zum Beispiel auch eine Studie von Lahti et al. (2003). Hier konnten unterschiedliche Effekte von Haloperidol und Clozapin auf die Durchblutung in verschiedenen Hirnarealen festgestellt werden, wobei Haloperidol im Vergleich zu Clozapin den regionalen Blutfluss stärker in Abschnitten des ventralen und dorsalen Striatums erhöhte, während das zuletzt genannte Medikament einen größeren Einfluss auf eher kortikale Regionen, insbesondere im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex und des anterioren cingulären Kortex, hatte.

Was die Ergebnisse zur Medikation der Patienten unserer Studie betrifft, so sind verschiedene Dinge zu erwähnen. Zum einen unterschied sich die Gesamtmenge der Medikation mit Antipsychotika generell (Chlorpromazin-Äquivalente) zwischen den beiden Patientengruppen nicht signifikant. Außerdem zeigte sich in der Stichprobenbeschreibung, dass die Verteilung der antipsychotischen Medikation (typisch, atypisch, gemischt) sich nicht signifikant zwischen den beiden Patientengruppen unterschied, auch wenn der Anteil rein atypisch medizierter Patienten in der ZP-Gruppe numerisch größer war als in der KS-Gruppe, während KS-Patienten häufiger mit typischen Antipsychotika allein behandelt wurden (vgl. Tabelle 9).

Im weiteren Verlauf wurden verschiedene Korrelationen berechnet. Eine Korrelationsprüfung zwischen der ERN-Amplituden-Differenz (relative Amplitude, siehe auch 4.6.1) an der Fz-Elektrode und der Gesamtmedikation (in Chlorpromazin-Analoga) ergab ein signifikantes Ergebnis, wobei eine größere Gesamtmedikation mit Antipsychotika mit einem verschlechterten ERN-Effekt verbunden war.

Eine diagnoseübergreifende Testung auf mögliche Korrelationen zwischen den erhaltenen Medikamentendosen und den elektrophysiologischen Ergebnissen in den einzelnen Medikationsgruppen (Atypika, Typika, gemischte Medikation) ergab weder für die Atypika noch für die Typika Signifikanzen. Das heißt, weder Patienten, die ausschließlich Atypika bekamen, noch solche, die überhaupt kei-

ne Atypika, sondern nur Typika, erhielten, wiesen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Dosis der Medikation und der Amplitude der ERN oder der Pe auf.

Bei den Patienten, die eine gemischte Medikation erhielten, spiegelte sich jedoch in der Korrelationsprüfung das Ergebnis wider, das bereits für die Gesamtmedikation gefunden worden war (siehe oben). Dabei zeigte sich ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der relativen ERN-Amplitude an der Fz-Elektrode und der Medikation, wobei auch hier die ERN umso deutlicher ausgeprägt war, je weniger gemischte Medikation die Patienten erhielten.

Eine genauere Untersuchung zeigte dann, dass diese Medikationsgruppe sich bezüglich der relativen ERN-Amplitude an Fz auch von den beiden anderen Gruppen (nur Atypika, nur Typika) signifikant unterschied, wobei die Patienten mit einer gemischten Medikation eine im Vergleich reduzierte ERN-Amplitude aufwiesen. Eine abschließende Berechnung belegte dann, dass die zuletzt genannte Patientengruppe mit einer gemischten Medikation signifikant mehr Antipsychotika (Gesamtdosis in Chlorpromazin-Analoga) erhielten, als die Patienten der anderen Medikationsgruppen (nur Atypika, nur Typika).

Die signifikante Korrelation zwischen Gesamtmedikation und ERN-Effekt an Fz im Gesamtpatientenkollektiv, der entsprechende Korrelationsbefund bei der Patientengruppe mit gemischter Medikation, sowie das schlechtere Abschneiden dieser Gruppe im Vergleich zu den anderen Medikationsgruppen bezüglich der ERN könnten auf Nebenwirkungen einer gemischten Antipsychotika-Medikation schließen lassen. Allerdings zeigte sich, dass die Patienten mit einer gemischten Medikation generell eine höhere Dosierung an Antipsychotika bekamen. Hier stellt sich die Frage, ob diese vermehrte Medikamenteneinnahme zu einer Beeinträchtigung des EEGs mit reduzierter ERN-Amplitude führt. Der mögliche Einfluss von Medikamenten auf elektrophysiologische Parameter wurde in diversen Studien überprüft. Es gibt darunter Untersuchungen, die zum Beispiel bei Patienten mit einer Zykliden Psychose keine Korrelation zwischen dem berechneten täglichen Chlorpromazin-Äquivalent und Reaktionszeit, Fehlerrate oder elektrophysiologischen Parametern, in diesem Fall der NoGo-Anteriorisie-

zung (NGA), finden (Ehlis et al., 2005). Diese NGA, die in der Einleitung bereits erwähnt wurde, zeigte sich auch in einer anderen Studie sowohl bei Schizophrenen mit antipsychotischer Therapie als auch bei einer Untergruppe ohne eine solche Medikation gleichermaßen eingeschränkt (Fallgatter et al., 2003), was einen prinzipiellen Einfluss antipsychotischer Medikation auf diesen Parameter unwahrscheinlich macht.

Auf der anderen Seite existieren diverse Studien, die, ganz im Gegenteil, einen positiven Einfluss einer antipsychotischen Therapie auf das Gehirn finden. Hierbei schnitten vor allem die atypischen Antipsychotika gut ab, indem sie unter anderem zu einer verbesserten NGA bei den Patienten (Ehlis et al., 2007) führten.

Eine Studie von Bates et al. (2002) impliziert auch einen positiven Einfluss atypischer Antipsychotika auf die ERN-Amplitude. Die Autoren beobachteten hier die ERN bei Schizophrenen über einen Zeitraum von 6 Wochen unter antipsychotischer Therapie. Die ERN war in ihrer Amplitude zunächst deutlich reduziert, erholte sich aber im Laufe der Behandlung. Die Patienten dieser Gruppe wurden überwiegend mit Atypika behandelt, was daher auf einen positiven Einfluss dieser Medikamentengruppe auf die ERN schließen lassen könnte. Für diese Tatsache sprechen auch verschiedenste Studien, die bereits einen günstigen Effekt atypischer Antipsychotika auf den Frontalkortex belegen konnten (Braus et al., 2001; Ende et al., 2000).

Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse lassen keinen sicheren Rückschluss auf einen möglichen Einfluss der Medikamentenklasse auf die ERN zu. Zum einen lässt sich nicht bestätigen, dass die atypischen Antipsychotika einen günstigeren Effekt auf die relative ERN-Amplitude haben, da weder eine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Parameter besteht, noch ein signifikant besserer ERN-Effekt im Vergleich zu der Patientengruppe mit einer reinen Typika-Medikation zu finden ist. Lediglich die gemischte Medikationsgruppe schneidet im Bezug auf den ERN-Effekt schlechter ab als die Atypika-Gruppe. Zum anderen hat die alleinige Medikation mit typischen Antipsychotika keinen nachteiligen Einfluss auf die relative ERN-Amplitude, sodass man

auch nicht davon ausgehen kann, dass in der gemischt-medizierten Gruppe ein möglicherweise positiver Effekt der Atypika durch den Einfluss der Typika verdeckt wird. Es muss jedoch festgehalten werden, dass möglicherweise ein Einfluss der medikamentösen Therapie bei der Patientengruppe mit der gemischten Medikation besteht. Aufgrund der beschriebenen Studienlage und der von uns gefundenen Ergebnisse scheint es unwahrscheinlich, dass das Verhältnis Atypika/Typika in der erhaltenen Medikation von Bedeutung für das Abschneiden der Patienten im Bezug auf die ERN ist. Allerdings lässt sich nicht ausschließen, ob nicht die im Vergleich erhöhte Dosierung mit Antipsychotika bei dieser Patientengruppe zu einem eingeschränkten ERN-Effekt geführt hat.

Eine Erklärung für den negativen Zusammenhang zwischen der Amplitude der ERN an Fz und der antipsychotischen Gesamtmedikation und damit gegebenenfalls auch für den weniger ausgeprägten ERN-Effekt an Fz bei den Patienten mit einer gemischten Antipsychotika-Medikation könnte darin bestehen, dass eine hohe Antipsychotika-Dosis möglicherweise in direktem Zusammenhang mit der aktuellen Dauer des stationären Aufenthalts der Patienten stand. Es wäre zum Beispiel denkbar, dass Patienten mit einer geringeren Medikationsdosis sich bereits länger in stationärer Behandlung befanden. Eine vergleichsweise geringe Medikation am Ende eines stationären Aufenthaltes zusammen mit dem Abklingen der akuten Phase könnte zu einer verbesserten Leistung in diesem Versuch, besserer Vigilanz und zu einer möglichen Erholung der beeinträchtigten ERN geführt haben. Oder anders gesagt, eine geringere Dosis könnte für einen weiter fortgeschrittenen Heilungsprozess oder einen weniger stark ausgeprägten Krankheitsverlauf und somit geringere Einschränkungen bei der ERN sprechen. Um einen möglichen Einfluss der Krankheitsdauer auf die ERN zu prüfen, wurden daher auch hier Korrelationen berechnet, welche aber weder für die gesamte Krankheitsdauer noch für die Gesamtdauer des aktuellen Aufenthaltes oder die Dauer des Aufenthaltes am Versuchstag einen Zusammenhang zwischen den elektrophysiologischen Parametern und den genannten Zeitfaktoren herstellen konnten. Auch wenn dieses Ergebnis zunächst gegen einen direkten Zusammenhang dieser Daten spricht, so kann eine Be-

deutung des Faktors Zeit oder der aktuellen Symptomschwere für die ERN nicht ausgeschlossen werden. Hier könnten weitere Studien, die ein in dieser Hinsicht besser vergleichbares Patientenkollektiv miteinbeziehen bzw. zumindest standardisierte Erhebungen der aktuellen Symptomatik vornehmen, genauere Daten liefern.

Im Rahmen der Haupt-Fragestellung dieser Arbeit, ob sich Patienten mit einer Zykliden Psychose von denen mit einer klassischen Schizophrenie im Bezug auf die ERN unterscheiden, muss auch gefragt werden, ob die gefundene Korrelation zwischen Medikation und ERN einen möglichen Unterschied der ERN in den beiden Patientengruppen kaschiert haben könnte. Denkbar wäre, dass die Patienten mit einer Zykliden Psychose so unerwartet schlecht abschneiden, da sie in irgendeiner Form medikamenten-bedingt eingeschränkt sind. Dagegen spricht jedoch das oben beschriebene Ergebnis, das keinen signifikanten Unterschied zwischen den Diagnosegruppen hinsichtlich der Chlorpromazin-Äquivalente findet. Entscheidend ist hier auch der fehlende signifikante Unterschied hinsichtlich der Verteilung der antipsychotischen Medikationsarten zwischen den Gruppen. Darüber hinaus sprechen auch die absoluten Zahlen gegen die Möglichkeit, dass die ZP-Gruppe medikamentenbedingt eine stärker als vermutet beeinträchtigte ERN demonstriert: Auf rein deskriptiver Ebene erhielten die ZP-Patienten nämlich eine geringere antipsychotische Gesamtdosis als Patienten der KS-Gruppe (487,9 mg vs. 688,1 mg).

Abschließend kann die Frage nach einem Einfluss der antipsychotischen Therapie nicht genau geklärt werden. Ein direkter Zusammenhang zwischen einer solchen Therapie und Veränderungen der ERN und Pe konnte bis jetzt nicht nachgewiesen werden. Zu vermerken ist an dieser Stelle auch, dass der in der vorliegenden Studie gefundene Effekt nur an der Fz-Elektrode zu finden war, was seine Bedeutung insofern schmälert, als sämtliche Ergebnisse dieser Studie sich vor allem an der Cz-Elektrode manifestierten oder zumindest hier am ausgeprägtesten waren.

Es bleibt jedoch zu vermerken, dass eine Korrelation zwischen der Gesamtmedikation mit Antipsychotika und dem ERN-Effekt an Fz festzustellen war, weshalb ein eventueller Einfluss der Medikation auf die berichteten Gruppenvergleiche nicht auszuschließen ist.

#### **5.2.5.2 Antidepressive Therapie**

An dieser Stelle soll abschließend noch auf die Therapie mit antidepressiven Medikamenten eingegangen werden. Wie in den Methoden erwähnt, zeigte sich, dass im Vergleich zur ZP-Gruppe doppelt so viele Patienten der KS-Gruppe ohne Antidepressiva auskamen. Lediglich ein Fünftel brauchte Medikamente aus diesem Bereich; bei den ZP-Patienten war es mehr als die Hälfte. Ganz generell ist ein möglicher negativer Einfluss dieser Medikamente auf die Amplitude der ERN und/oder der Pe nicht auszuschließen. Der oben beschriebene signifikante Unterschied in der Verteilung der antidepressiven Therapie zwischen den beiden Patientengruppen lässt zusätzlich die Frage aufkommen, ob ein eventueller Unterschied zwischen ZP- und KS-Patienten hinsichtlich der Amplitude der ERN und/oder Pe durch diese ungleiche Verteilung möglicherweise verschleiert wurde.

Zur weiteren Überprüfung der Frage nach einem Einfluss der Antidepressiva auf die relevanten elektrophysiologischen Parameter in der vorliegenden Arbeit wurden diese Parameter zwischen solchen Patienten, die eine antidepressive Medikation bekamen und solchen, die ohne Antidepressiva auskamen, verglichen, unabhängig von der Diagnose. Hierbei fand sich kein signifikantes Ergebnis für die ERN an der Cz- und der Fz-Elektrode sowie für die ERN-Amplituden-Differenz (relative Negativierung) an Cz. Lediglich für die ERN-Amplituden-Differenz an der Fz-Elektrode wurde ein statistischer Trend sichtbar. Im Bezug auf die Amplituden der Pe blieb ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt aus. Diese Ergebnisse machen einen Einfluss der antidepressiven Therapie auf die Pe und die ERN insgesamt eher unwahrscheinlich.

Generell sind bei einer Therapie mit Antidepressiva durchaus Veränderungen im EEG möglich. Hierbei handelt es sich allerdings um allgemeine Erscheinungen wie generelle Verlangsamung der Alpha-Frequenz, Zunahme von Beta-Wellen und selten Spike-Wave-Formationen (Neundörfer, 2002). Im Allgemeinen sind solche Veränderungen nur sehr gering ausgeprägt, bei den neueren Antidepressiva treten sie zumeist gar nicht auf (mit Ausnahme von Mirtazepin; Juckel, 2003). Das Ergebnis zu den EEG-Befunden der Patienten zeigt zudem, dass eher mehr ZP-Patienten keinen pathologischen EEG-Befund zeigten und auch mehr KS-Patienten eine Alpha-EEG-Abweichung aufwiesen, davon auch häufiger als medikamenten-bedingt bewertet. Dies kann zumindest zeigen, dass bei den ZP-Patienten im Vorfeld keine vermehrten EEG-Modulationen zu finden waren, die auf einen allgemeinen Einfluss einer antidepressiven Therapie schließen lassen könnten. In der Literatur finden sich außerdem auch Hinweise auf einen positiven Effekt von antidepressiv wirkenden Medikamenten. So beschreiben zum Beispiel Gonul et al. (2006), dass Teile des medialen frontalen Kortex und hier vor allem der rostrale Teil des ACC Zielstruktur von antidepressiv wirkenden Medikamenten sind. In ihrer Studie benutzten sie neuronenspezifische Moleküle (N-Acetyl-Aspartat) und beobachteten deren Konzentration im Gehirn in Abhängigkeit von einer antidepressiven Therapie. Ihre Ergebnisse zeigten einen relativen Anstieg dieses Moleküls, was sie im Sinne einer verbesserten neuronalen Integrität und Lebensfähigkeit aufgrund indirekt neurotropher Eigenschaften der Antidepressiva deuteten. Dieser Effekt war vor allem im Bereich des ACC zu finden. In diesem Sinne könnte eine antidepressive Therapie im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch zu verbesserten Bedingungen für ERN und Pe führen.

Der oben beschriebene statistische Trend für den ERN-Effekt an Fz besagt, dass Patienten, die eine antidepressive Medikation einnahmen, einen ausgeprägteren ERN-Effekt aufwiesen. Dies lässt zunächst auch an einen möglicherweise positiven Effekt der Antidepressiva denken. Demnach müssten jedoch die Patienten der ZP-Gruppe aufgrund einer häufigeren Therapie mit Antidepressiva besser abschneiden, was sie jedoch, entgegen unserer Hypothese,

nicht tun. Darüber hinaus sind in dieser Arbeit, wie bereits in Abschnitt 5.2.2 erwähnt, vor allem die Ergebnisse an der Cz-Elektrode von Relevanz.

Insgesamt halten wir es für unwahrscheinlich, dass die gefundenen Effekte bei den Patienten mit einer Zykloiden Psychose lediglich auf eine vermehrte Therapie mit Antidepressiva unter diesen Patienten zurückzuführen sind. Dennoch ist zu beachten, dass es sich bei den antidepressiven Therapeutika um Medikamente handelt, die die Funktion des zentralen Nervensystems beeinflussen. Inwiefern von einem möglichen Medikamenteneinfluss auch die für die ERN und Pe relevanten Abschnitte im Frontalhirn betroffen sind und ob die Wirkung dieser Medikamente tatsächlich die von diesen Potentialen repräsentierten kognitiven Prozesse moduliert, ist bis jetzt nicht klar.

Bei der Vielzahl der in dieser Arbeit zitierten Studien zur ERN bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung wurde nie explizit der mögliche Einfluss von Antidepressiva erwähnt. Es ist durchaus davon auszugehen, dass die in diesen Untersuchungen rekrutierten Patienten ebenfalls zum Teil eine antidepressive Therapie benötigten. In welchem Ausmaß sie diese bekamen und ob sie die elektrophysiologischen Parameter beeinflusst haben könnte, wurde jedoch nicht diskutiert. Zur weiterführenden Überprüfung einer möglichen Modulation von ERN und Pe durch solche Medikamente müssten genaue Angaben der Dosierung festgestellt und mit der Amplitude des jeweiligen Potentials korreliert werden. Insgesamt machen jedoch die Individualität der Therapie bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis und die häufige Notwendigkeit einer zum Teil hoch dosierten dauerhaften Therapie auch zum Zeitpunkt der Entlassung die Überprüfung der Frage nach einem Einfluss der Medikation schwer.

Ein wichtiger Aspekt ist ebenfalls, dass man davon ausgehen sollte, dass die Patienten, die eine antidepressive Therapie bekamen, auch unter einer depressiven Symptomatik leiden. Motivationsschwierigkeiten, Antriebsmangel und Veränderungen des Affektes gelten unter anderem als typische depressive Symptome. Diese Symptomatik könnte die in der Arbeit relevanten elektrophy-



siologischen Parameter (ERN und Pe), ganz unabhängig von der Medikation, beeinflusst haben.

Wie bereits an verschiedenen Stellen erwähnt, gehen manche Autoren davon aus, dass die ERN affektiv geprägte Prozesse widerspiegeln könnte (Vidal et al., 2000; Kiehl et al., 2001; Braver et al., 2001). Gestörter und veränderter Affekt im Rahmen einer depressiven Phase könnte daher als Ursache für eine eingeschränkte ERN gesehen werden. Die allgemeine Studienlage zeigt jedoch, dass die ERN eher für kognitive Aspekte bedeutsam ist, im ACC also weiter dorsokaudal generiert wird (van Veen et al., 2002; Kiehl et al. 2000; Bush et al., 2000) (siehe auch unter 5.2.3).

Schrijvers et al. (2009) beobachteten in einer Untersuchung mit depressiven Patienten den Verlauf der depressiven Symptomatik und der ERN über einen Zeitraum von 7 Wochen. Dabei fanden sie keine generelle Verbesserung der ERN im Verlauf der Behandlung trotz Rückgang der depressiven Symptomatik. Auch andere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen der ERN-Amplitude und dem von ihnen erhobenen Depressions-Score finden (Compton et al., 2008). Diese Aspekte sprechen eher gegen den Einfluss einer depressiven Symptomatik auf die ERN im Rahmen unserer Untersuchung.

Erwähnt werden sollen an dieser Stelle jedoch Studien von Ruchow et al. (2004, 2006), die eine verminderte ERN bei depressiven Patienten fanden. Ihre Befunde waren jedoch beschränkt auf die ERN in Fehler-Trials, die auf einen vorangehenden Fehler folgten, also auf eine spezifische Untergruppe von Fehlern, die nicht expliziter Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war.

Die Pe wird eher als ein elektrophysiologisches Korrelat von Prozessen angesehen, die an Emotion und Motivation gekoppelt sind. Sie entsteht im rostral gelegenen Teil des ACC, dessen enge Verbindungen zum limbischen System diese Vermutung verschiedener Autoren unterstützten (O'Connell et al., 2007; van Veen et al. 2002, Bush et al., 2000) (siehe auch 5.2.3). Veränderungen des emotional-geprägten Verhaltens der Patienten als Symptome einer Depression könnten daher die bei uns gefundene eingeschränkte Pe der beiden Patienten-

gruppen möglicherweise mit erklären. Eine Studie von Holmes et al. (2010) fand in einer Untersuchung mit depressiven Patienten eine negative Korrelation zwischen Pe-Amplitude und der Schwere der klinischen Symptome, was auf einen Einfluss der Symptomatik auf die Pe schließen lassen könnte. Im Gegensatz dazu stehen jedoch andere Studien, die keinen Zusammenhang zwischen der Pe-Amplitude und einem bei den Patienten erhobenen Depressions-Score feststellten (Compton et al., 2008). Auch Schrijvers et al. (2009) fanden bei Patienten zwar eine Verbesserung der depressiven Symptomatik über einen Zeitraum von 7 Wochen, die Pe blieb jedoch ohne Veränderung über denselben Zeitraum.

Eine definitive Aussage zu einem möglicherweise bestehenden Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und der Pe-Amplitude lässt sich anhand der vorliegenden Studienergebnisse und anhand der vorliegenden Arbeit nicht treffen. Bei den von uns untersuchten Patienten wurde im Vorfeld keine genauere Qualifizierung und Quantifizierung einer eventuell vorhandenen depressiven Symptomatik, zum Beispiel anhand einer Depressionsskala, vorgenommen. Darüber hinaus führten schwerwiegende psychiatrische Komorbiditäten, also auch eine manifeste depressive Erkrankung, zum Ausschluss von der Untersuchung: die schizophrene Störung beziehungsweise die Zyklische Psychose stand also bei den Patienten im Vordergrund.

Dennoch können Symptome wie Antriebsstörungen, Anhedonie und auch Konzentrationsstörungen als mögliche depressive Begleitsymptomatik nicht völlig ausgeschlossen werden. Daher könnte man durchaus davon ausgehen, dass fehlende Konzentration und Motivation im Rahmen der Aufgabenstellung zu einer Modulation der Pe geführt haben. Ebenso stellt sich die Frage, ob eine solche Veränderung der Pe nicht auch durch ein mangelndes Bewusstsein eines Fehlers aufgrund der vorliegenden Symptomatik hervorgerufen werden könnte. In Kapitel 5.3.3 wird diese Fragestellung noch genauer diskutiert.

## **5.3 Diskussion der Pe-Daten**

### **5.3.1 Allgemeine Aspekte der Pe-Daten**

Das in dieser Untersuchung angewandte Eriksen-Flanker-Paradigma konnte eine Pe zuverlässig sowohl bei den Patientengruppen als auch bei der Kontrollgruppe hervorrufen. Das Potential zeigte sich im Vergleich zur ERN mit dem typischerweise nach zentro-parietal verlagerten Amplitudenmaximum im Bereich der Cz- und Pz-Elektrode. Diese topographischen Gegebenheiten waren für Patienten und Normpersonen gleichermaßen erfüllt. Nach richtigen Antworten fanden sich an beiden Elektrodenpositionen in allen drei Gruppen signifikant kleinere Amplituden als nach falschen Antworten. Zwischen den Gruppen unterschieden sich diese Amplituden nach richtigen Reaktionen nicht signifikant. Nach Falschantworten war die Amplitude der Pe bei beiden Patientengruppen im Vergleich zu den Normpersonen jedoch signifikant reduziert. Besonders ausgeprägt zeigte sich dieser Effekt an der Cz-Elektrode. Zwischen den beiden Patientengruppen ließ sich kein Unterschied feststellen.

Dieses Ergebnis bestätigt somit den Befund, dass die Pe fehlerspezifisch ist, also weder nach richtigen Antworten noch nach partiellen Fehlern auftritt (Vidal et al., 2000; Leuthold et al., 1999). Diese Fehlerspezifität der Pe, also das Auftreten nur nach einer fehlerhaften Antwort, war bei Patienten und Normpersonen gleichermaßen gegeben, lediglich das Ausmaß der Pe unterschied sich zwischen den gesunden Probanden und den Patientengruppen.

### **5.3.2 Einfluss von Alter und Fehlerrate**

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, konnten reduzierte Amplituden der Pe bei Patienten mit Diagnosen aus dem schizophrenen Formenkreis bis jetzt nicht gefunden werden. In Studien, die sich mit ereignis-korrelierten Potentialen im Allgemeinen beschäftigen, also bei gesunden Probanden und ohne die Frage nach pathologischen Abweichungen, konnte jedoch ein Einfluss von höherem

Lebensalter und hoher Fehlerrate auf die Pe-Amplitude festgestellt werden (Falkenstein et al., 2000).

Die Abhängigkeit der Pe-Amplitude vom Alter der Probanden, wie sie bei Falkenstein et al. (2000) gezeigt werden konnte, lässt sich in dieser Arbeit nicht nachvollziehen. Zwar liegt das mittlere Alter der Kontrollgruppe (35,6 Jahre) knapp 6 Jahre unter dem der KS-Gruppe (41,5 Jahre), jedoch nur etwas mehr als ein Jahr unter dem der ZP-Gruppe (36,8 Jahre), und die drei Gruppen waren insgesamt hinsichtlich ihres Alters gut vergleichbar (kein signifikanter Gruppenunterschied; vgl. Tabelle 1). Generell liegen die Altersmittelwerte aller drei Gruppen zudem weit unter dem Alter, bei dem Falkenstein et al. in ihrer Studie einen Effekt auf die Pe vermuten (55 – 65 Jahre). Außerdem befand sich sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der ZP-Gruppe lediglich ein Teilnehmer überhaupt in der von Falkenstein beschriebenen Altersspanne, in der KS-Gruppe keiner der Patienten. Daher lässt sich der gefundene Effekt vermutlich nicht auf das Alter der Probanden zurückführen. Dafür spricht außerdem, dass im Rahmen der durchgeführten Kovarianz-Analysen die Kovariate „Alter“ zu keiner Veränderung der vorher gefundenen Interaktionen und Haupteffekte führte.

Des Weiteren galt es den von Falkenstein et al. vermuteten Einfluss der Fehlerrate auf die Amplitude der Pe zu prüfen. Besondere Beachtung sollten in diesem Rahmen die durchgeführten Korrelationsprüfungen bekommen. Über die Gesamtstichprobe zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der Amplitude der error-positivity an der Cz-Elektrode und der Fehlerzahl. Je höher die Fehlerzahl der Teilnehmer war, desto niedriger stellte sich also die Amplitude dieses Potentials dar. An der Pz-Elektrode ließ sich dieses Ergebnis zumindest als statistischer Trend ebenfalls nachweisen. Zusätzlich wurde die Kovarianz-Analyse mit dem Faktor Fehlerzahl insofern auffällig, als zwar qualitativ alle Effekte erhalten blieben, jedoch zwei der signifikanten Interaktionen nur noch tendenziell signifikant wurden. Die inhaltlich interessante Interaktion zwischen den Faktoren „Reaktion“ und „Gruppe“ blieb jedoch zumindest als marginal signifikanter Befund erhalten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Verhaltensdaten zeigten bei beiden Patientengruppen eine zu den Normpersonen vergleichbare mittlere Fehlerrate, was mit den Ergebnissen früherer Studien übereinstimmt (Laurens et al., 2003; Bates et al., 2004; Alain et al., 2002). Wenn Verhaltensunterschiede festgestellt wurden, dann meist nur unter speziellen Bedingungen (non-match-trials in einer picture-word-verification-Aufgabe, Mathalon et al., 2002; false alarms in einem Continuous Performance Test, Fallgatter et al., 2003). Im Rahmen der Studien von Alain et al., Bates et al. und Mathalon et al. konnten jeweils keine Auffälligkeiten der Pe-Amplitude bei den entsprechenden Patienten festgestellt werden. Dies steht im Widerspruch zur vorliegenden Untersuchung, in der eine eingeschränkte Pe-Amplitude sowohl bei Patienten der KS- als auch der ZP-Gruppe beobachtet wurde (trotz ebenfalls vergleichbarer Fehlerraten). In der Zusammenschau schließen diese Ergebnisse zwar einen generellen Einfluss der Fehlerrate auf die Pe-Amplitude nicht aus (siehe Ergebnis der Korrelationsprüfung), jedoch kann die Fehlerrate vermutlich nicht für die Pe-Amplitudenunterschiede zwischen Patienten und Normpersonen – wie sie in der vorliegenden Studie auftraten – verantwortlich gemacht werden. Untermuert wird diese Hypothese von der Tatsache, dass sich bei Mathalon et al. (2002) unter derjenigen Versuchsbedingung, die eine signifikant höhere Fehlerrate bei den Patienten provozierte, ebenfalls keine Veränderung der Pe zeigte.

Zusammenfassend lässt sich ein Einfluss der Fehlerrate auf das Verhalten der Pe-Amplitude in dieser Studie nicht ausschließen, da die Korrelationsanalyse einen signifikanten Zusammenhang demonstrieren konnte. Allerdings handelt es sich hierbei vermutlich um einen allgemeinen Zusammenhang, der für alle Beteiligten gleichermaßen gilt und der nicht dazu dienen kann, die Unterschiede der Pe-Amplituden zwischen Patienten und Normpersonen zu erklären.

An dieser Stelle stehen weitere Untersuchungen aus, die zum Beispiel bei größeren Probandenzahlen eine Kombination verschiedener Paradigmen anwenden, die aufgrund unterschiedlicher Schweregrade in der Lage sind, unterschiedlich hohe Fehlerraten hervorzurufen. Auf diesem Wege könnte dann direkt die Pe-Amplitude bei unterschiedlich hohen Fehlerraten verglichen werden.

### **5.3.3 Bedeutung einer reduzierten Pe-Amplitude im Rahmen von Schizophrenien und Zykloiden Psychosen**

Die Tatsache, dass im Rahmen der vorliegenden Untersuchung eine beeinträchtigte Pe-Amplitude bei schizophrenen Patienten gefunden wurde, kann darauf rückschließen lassen, dass es letztlich die durch die Pe wiedergespiegelten kognitiven Prozesse sind, die bei solchen Patienten eingeschränkt oder verändert sind und somit zu einer reduzierten Amplitude führen.

Zu den kognitiven Prozessen, die hinter der Pe vermutet werden, gehören aufgrund ihres konstanten Auftretens nach fehlerhaften Reaktionen unter anderem die Fehlerwahrnehmung, -evaluation oder -verarbeitung. Außerdem betonen verschiedene Autoren, dass die Pe möglicherweise auch eine emotions- bzw. motivationsbedingte Komponente im Rahmen der eben genannten Prozesse darstellt (van Veen et al., 2002, Bush et al., 2000).

Hier spielt vor allem auch das Verständnis vom neuroanatomischen Ursprung der Pe für die Interpretation eine Rolle. Viele Studien gehen darin konform, dass der Generator der Pe im Gehirn ebenso wie bei der ERN im Bereich des ACC zu finden ist, hier mit Betonung in rostral gelegenen Abschnitten (Herrmann et al., 2004, van Veen et al., 2002). Diesem Hirnabschnitt wird eine Beteiligung bei Aufgaben zugeschrieben, die mit emotional-geprägten Prozessen und zielgerichtetem Verhalten zu tun haben (Devinsky et al., 1995). Wie bereits in der Einleitung beschrieben, wird dies durch die enge Verbindung des ACC mit limbischen und paralimbischen Hirnarealen untermauert (Morecraft & Van Hoesen, 1998; Pandya, Van Hoesen & Mesulam, 1981).

In Zusammenschau der in dieser Untersuchung gefundenen Ergebnisse zur Pe-Amplitude mit den beschriebenen Vorstellungen von Ursprung und Bedeutung der Pe lassen sich nun verschiedene Hypothesen zur funktionellen Einschränkung schizophrener Patienten ableiten. So sehen Falkenstein et al. (2000) in diesem Potential am ehesten ein Korrelat zu subjektiver Fehlerevaluation. In dieselbe Richtung geht das Ergebnis der Studie von Nieuwenhuis et al. (2001).

Sie finden bei unbewussten, also subjektiv nicht wahrgenommenen Fehlern eine reduzierte Pe und betonen damit ihre direkte Verbindung zur Bewusstseins-ebene. Der Aspekt des „Sich-eines-Fehlers-bewusst-seins“ wird auch in neueren Studien immer weiter aufgegriffen. Neben den bereits zitierten Ergebnissen von Nieuwenhuis et al. (2001) berichten auch Endrass et al. (2007) sowie O`Connell et al. (2007) über eine Sensitivität der Pe-Amplitude gegenüber dem Bewusstsein des Probanden hinsichtlich seiner Fehler.

Eine Einschränkung dieses Potentials würde dann auf eine mangelnde Fähigkeit hinweisen, Fehler adäquat einzuschätzen und ihnen im gegebenen Kontext die richtige Bedeutung beizumessen, um zukünftige Fehler zu vermeiden. Im weiteren Sinne hinge dies auch mit der Fähigkeit zusammen, das eigene Verhalten zu beobachten, richtig einzuschätzen und situationsgerecht anzupassen, also mit Prozessen, die bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis häufig eingeschränkt sind (Carter et al., 2001; Morris et al., 2006; Frith et al., 1989).

Ein anderer Aspekt der Pe, der immer wieder betont wird, ist ihre möglicherweise emotionale und affektbesetzte Komponente (siehe oben). Antriebsstörungen, Affektverflachung, inadäquater Affekt und generell Affektlabilität gehören typischerweise zu den Symptomen einer Schizophrenie, gerade bei Negativsymptomatik; aber auch in einer akuten Zykloiden Psychose kann es zu ausgeprägten Erscheinungen instabiler Affektes kommen.

An dieser Stelle sei auch noch einmal auf die bereits zitierten Studien verwiesen, die die Regulierung von motivations- und emotionsbedingtem Verhalten funktionell Strukturen des ACC zuordnen (Bush et al., 2002; Mesulam et al., 1990; Knutson et al., 2000). Eine Verminderung der Pe könnte daher auch im Sinne einer gestörten affektiven Komponente bei der Wahrnehmung von eigenen Fehlern interpretiert werden. Ebenso könnte die Aufgabe an sich, welche so konzipiert ist, dass ausreichend viele Fehler gemacht werden, dazu führen, dass insbesondere die Patienten die Motivation verlieren und einen Fehler nicht mehr bewusst wahrnehmen und somit auch nicht bewusst und emotional bewerten. Einen ähnlichen Effekt könnte dann auch die schnelle Abfolge der einzelnen Versuche und die Länge des Gesamtversuches insbesondere auf das

Verhalten der Patienten gehabt haben. Auch dies könnte eine Verminderung der Pe mit bedingt haben.

Nicht außer Acht lassen sollte man außerdem die in der vorliegenden Arbeit hohen Ansprüche an die teilnehmenden Patienten. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung stationär und zum Teil noch nicht lange in der Klinik beziehungsweise von der geschützten Station entlassen. Im Rahmen der gestellten Aufgabe waren sie mit hohen Anforderungen an ihre Konzentrationsfähigkeit konfrontiert, gerade eine Fähigkeit, die sowohl nach einer akuten Phase, aber auch im chronischen Verlauf einer schizophrenen Erkrankung oder Psychose stark eingeschränkt ist und als wieder aufzubauen gilt. Auch die Probanden der Kontrollgruppe bestätigten eine subjektiv stark empfundene Anforderung an die Konzentration. Fehlende Konzentration könnte in diesem Falle zu der fehlenden Motivation für die Aufgabe und damit auch zu einem eingeschränkten Bewusstmachen von Fehlern geführt haben. Die verminderte Anzahl bewusst gemachter Fehler bringt dann an dieser Stelle wieder die Untersuchung von Nieuwenhuis et al. (2001) ins Spiel. Wie weiter oben bereits erwähnt, findet sich in dieser Untersuchung eine Amplitudenminderung der Pe bei unbewussten Fehlern. Eine hohe Anzahl unbewusster, also nicht wahrgenommener Fehler, könnte bei der vorliegenden Studie die Pe-Amplitudenminderung zumindest mit bedingt haben.

#### **5.3.4 Pe und posterror-slowness**

Einen weiteren Aspekt zur Pe liefert noch die Idee, dass sie möglicherweise nicht bloß Korrelat für die Wahrnehmung und Evaluation des eigenen Verhaltens in der jeweiligen Umgebung mit ihren vielfältigen Ansprüchen ist. Zunächst von Falkenstein et al. (2000) erwähnt und von Nieuwenhuis et al. (2001) aufgegriffen, besteht möglicherweise ein Zusammenhang zwischen der Pe und solchen Strategien, die nach einem begangenen Fehler der Anpassung des eigenen Verhaltens im geforderten Kontext dienen. Das hieße dann, dass die Pe zwar durchaus Schritte der bewussten Fehlerverarbeitung repräsentiert, jedoch



nicht nur die bewusste Wahrnehmung per se, sondern Prozesse, die gewissermaßen einen Schritt zur zukünftigen Fehlervermeidung beinhalten könnten. In diesem Falle bietet es sich an, eine mögliche Verbindung zum posterror-slowing anzunehmen, da dieses eine Form von fehleradaptiertem Verhalten widerspiegelt. Nieuwenhuis et al. (2001) fanden in ihrer Untersuchung insofern einen Zusammenhang, als bei den vom Probanden nicht wahrgenommenen Fehlern, welche mit einer reduzierten Pe-Amplitude einhergingen, auch kein posterror-slowing zu finden war. Dieses Ergebnis könnte daher durchaus für einen Hintergrund der Pe im Rahmen von Anpassungsstrategien bei fehlerhaftem Handeln sprechen. Repliziert und in dieselbe Richtung interpretiert wurde dieses Ergebnis auch von Endrass et al. (2007).

Auch in der vorliegenden Arbeit wurde das Posterror-Verhalten der Teilnehmer untersucht. Wie bereits im Rahmen der Verhaltensdaten beschrieben, fanden sich bei den Patienten keine Zeichen für ein posterror-slowing, bei den Normpersonen hingegen schon. Das fehlende posterror-slowing ließe sich bei den Patienten mit der verminderten Pe-Amplitude in Verbindung bringen. Das abweichende Verhalten der Patienten im Sinne eines verminderten posterror-slowings könnte durchaus auf einer mangelnden Fähigkeit beruhen, das eigene Handeln realistisch und adäquat zu beurteilen, zu steuern und anzupassen (van Veen et al., 2002). Auch andere Studien, die ein eingeschränktes posterror-slowing bei Schizophrenen fanden (Carter et al., 2001), gehen interpretatorisch in diese Richtung. Zusammengefasst hieße dies, dass die fehlende bewusste Wahrnehmung und Kontrolle des eigenen Handelns, repräsentiert durch die Pe, im zweiten Schritt einen Mangel an Anpassungsmöglichkeiten im Rahmen von fehlerhaften Leistungen mit sich brächte, Letzteres wiederum widergespiegelt durch das posterror-slowing.

Trotzdem sollte hinterfragt werden, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern besteht oder ob nicht vielmehr in solchen Fällen eine Koexistenz von beeinträchtigtem posterror-slowing und verminderter Pe-Amplitude anzunehmen ist. In einem weiteren Kontext sehen O`Connell et al. (2007) die Vorgänge um Pe und posterror-slowing. Sie nehmen an, dass die beiden Komponenten voneinander dissoziierbar sind. Das posterror-slowing

könnte dann kurzfristige Maßnahmen zur Vermeidung von Fehlern repräsentieren, während die Pe für solche Maßnahmen steht, die in längerfristigen und zukunftsorientierten Veränderungen im Verhalten resultieren. Eine Prüfung dieser Hypothese steht jedoch noch aus.

### **5.3.5 Frühe und späte Pe**

Zuletzt soll noch der Ansatz einiger Autoren erwähnt werden, die Pe in zwei Komponenten, eine frühe und eine späte Pe, zu unterteilen (van Veen et al., 2002). Dieser Studie zufolge hat die frühe Pe ihr Maximum ungefähr 180 ms nach der Antwort mit einem topographischen Maximum an der Cz-Elektrode. Die späte Komponente erreicht ihr Maximum nach ca. 300 ms und ist eher im Bereich der Pz-Elektrode zu messen. Interessanterweise konnte mittels eines Dipol-Modells in dieser Studie demonstriert werden, dass die frühe Pe in anatomisch deckungsgleichen kaudalen Abschnitten des ACC generiert wird wie die ERN, während die späte Pe im rostralen Anteil und zusätzlich in oberen parietalen Kortexabschnitten lokalisiert ist. Diese Tatsache ließ die Autoren darauf schließen, dass die frühe Pe in dieselben Schritte wie die ERN bezüglich Verhaltenskontrolle involviert sei.

Im Rahmen der vorliegenden Studie waren keine entscheidenden Auffälligkeiten bezüglich der Pe-Latenzen zu finden, und auch der Faktor „Diagnose“ blieb ohne Einfluss. Auffällig ist jedoch, dass die hier gefundenen Absolutwerte der Latenzen weitestgehend nicht innerhalb der in der Einleitung genannten Zeitspanne für die übliche Pe-Latenz (200 – 500 ms) lagen, sondern etwas kürzer ausfielen. In Zusammenschau mit der eingeschränkten Amplitude der Pe könnte man darauf schließen, dass es sich bei diesem Potential nicht wie zunächst angenommen um eine eigentliche Pe handelt. Es könnte stattdessen sein, dass es sich hierbei um die oben beschriebene frühe Komponente des Pe-Komplexes handelt. Dafür spräche auch, dass alle Effekte, die für dieses Potential gefunden wurden, an der Cz-Elektrode ausgeprägter waren. Handelte es sich hierbei tatsächlich um diese frühe Komponente und ginge man davon aus,

dass dieses Potential in demselben Bereich des ACC generiert wird wie die ERN, dann würde sich auch die verminderte Amplitude beider Potentiale bei Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis erklären lassen. Die funktionelle Bedeutung einer solchen frühen Komponente ist bis jetzt noch nicht ausreichend geklärt (Endrass et al., 2007; O`Connell et al., 2007), auch wenn angenommen wird, dass sie zusammen mit der ERN Aspekte desselben Systems zur Fehlerwahrnehmung repräsentiert (Endrass et al., 2007, van Veen et al., 2002).

Abschließend zeigt sich also, dass zwar mittels der Pe keine Differenzierung zwischen Patienten mit einer Zykloiden Psychose und solchen mit einer klassischen Schizophrenie gelingt, trotzdem bleibt festzuhalten, dass sich erstmals eine von Normpersonen abweichende Veränderung der Pe-Amplitude bei solchen Patienten zeigte. Die dieser elektrophysiologischen Veränderung möglicherweise zugrunde liegenden strukturellen und funktionellen Auffälligkeiten bei Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis ließen sich durchaus mit verschiedenen Symptomen, die mit einer solchen Erkrankung einhergehen, in Einklang bringen. Eine genauere Untersuchung steht allerdings bis jetzt noch aus.

#### **5.4 Diskussion der CRN**

In der Einleitung wurde kurz auch die so genannte „correct-response negativity“ (CRN) erwähnt. Ihre Bedeutung ist noch nicht abschließend geklärt, es gibt aber Hinweise auf eine mögliche Veränderung dieses Potentials im Rahmen von schizophrenen Erkrankungen (Mathalon et al., 2002). Mathalon et al. (2002) fanden eine abnorm vergrößerte CRN bei schizophrenen Patienten. Die interpretatorischen Gesichtspunkte dazu wurden in der Einleitung ausführlich beschrieben. Auch wenn die CRN nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, so sollte an dieser Stelle dennoch darauf hingewiesen werden, dass ein Vorhandensein einer CRN-Veränderung bei dem untersuchten Patientenkollektiv nicht auszuschließen ist. Der fehlende signifikante Unterschied zwischen den Amplituden nach richtigen und falschen Antworten bei den ZP-Patienten an

beiden Elektrodenpositionen und bei den KS-Patienten zumindest an einer Elektrodenposition könnte eventuell durch eine abnorm hohe CRN der Patienten mitbedingt sein, auch wenn im direkten Gruppenvergleich kein signifikanter CRN-Amplitudenunterschied zwischen Kontrollprobanden und Patienten nachweisbar war. Dies galt allerdings auch für die Amplituden der ERN, so dass festzuhalten bleibt, dass möglicherweise sowohl eine (nicht-signifikant) verringerte Amplitude der ERN als auch eine (nicht-signifikant) erhöhte Amplitude der CRN zum beobachteten Gruppenunterschied im ERN-Differenzmaß beigetragen haben könnten. Bei schizophrenen Patienten möglicherweise zugrunde liegende pathologische Mechanismen einer erhöhten CRN wurden in der Einleitung aufgeführt.

An dieser Stelle sollte zusätzlich erwähnt werden, dass eine Studie von Bates et al. (2002) bei den untersuchten Patienten eine im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verkleinerte CRN fand. Eine mögliche Erklärung für das zu Mathalon et al. gegensätzliche Ergebnis sahen sie in den unterschiedlichen Aufgabenansprüchen. Danach seien sich die Patienten aufgrund der Komplexität der Aufgabe bei Mathalon („picture-word matching“-Test) ihrer korrekten Antworten nicht sicher und würden daher nach solchen Antworten eine größere, der ERN ähnliche, CRN generieren. Im Vergleich zu Bates et al., welche einen einfachen Go/NoGo-Test anwandten, erscheint auch das in der vorliegenden Arbeit benutzte Testverfahren aufgrund des sehr schnellen Ablaufes jedes einzelnen Durchgangs, dem raschen Aufeinanderfolgen der Durchgänge und der relativ schweren Differenzierbarkeit der beiden Stimuli (>, <) in der geforderten Geschwindigkeit für die Patienten komplexer zu sein als das von Bates et al. genutzte Verfahren. Dieser Erklärungsansatz ließe sich also auch auf das hier gefundene Ergebnis anwenden.

## **5.5 Kritikpunkte dieser Arbeit**

Kritisch zu sehen ist bei der vorliegenden Studie, dass im Vorfeld kein Parameter für den Schweregrad der Erkrankung eingeführt wurde, zum Beispiel eine

Skala für die Symptomschwere und -ausprägung oder ein ausführlicher psychopathologischer Befund (Positive and Negative Syndroms Scale, PANSS; Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS). Lediglich die Dauer der Erkrankung und die Dauer des aktuellen Aufenthaltes zum Zeitpunkt der Untersuchung konnten als Orientierung herangezogen werden. Daher kann ein möglicher Einfluss der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsverlaufes auf die Ausprägung der ERN nicht hinreichend überprüft werden. Damit werden auch Aussagen zur Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen eingeschränkt. Immerhin tendenziell signifikant wurde der Vergleich der Gesamtaufenthaltsdauer der beiden Patientengruppen. Hier wiesen die Patienten mit einer Zykloiden Psychose mit circa 70 Tagen eine längere Dauer auf als die Patienten der KS-Gruppe mit circa 50 Tagen. Dies könnte darauf schließen lassen, dass die Patienten der ZP-Gruppe insgesamt aufgrund einer vergleichsweise schwereren Krankheitsphase bei dem Versuch schlechter als erwartet abschnitten. Dagegen spricht, ebenfalls als statistischer Trend vorhanden, dass zum Zeitpunkt des Versuches die Patienten der KS-Gruppe im Durchschnitt kürzer in der Klinik waren als die ZP-Patienten, also eher am Beginn des stationären Aufenthaltes getestet wurden. Unter dem Aspekt eines möglichen Einflusses der Krankheitsdauer und -schwere würde dieses Ergebnis ein besseres Abschneiden der ZP-Gruppe implizieren. In zukünftigen Studien wäre es daher von Interesse einen einheitlichen Untersuchungszeitpunkt für alle Patienten festzulegen. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurde die mögliche Modulation der ERN und auch der Pe durch paranoide Symptomatik, wie sie von manchen Autoren postuliert wird (siehe oben). Inwiefern diese bei den einzelnen Patienten ausgeprägt und überhaupt vorhanden war, konnte im Nachhinein nicht adäquat festgestellt werden.

Festgehalten werden muss außerdem, dass ein Einfluss der Medikation auf die elektrophysiologischen und behavioralen Maße nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund der zum Teil ungleichen Verteilung zwischen den Patientengruppen – vor allem hinsichtlich der Antidepressiva – wäre eine entsprechende Einschränkung der ERN beziehungsweise der Pe bei den ZP-Patienten denkbar.

Abschließend stellt sich noch die Frage, ob die Bedingungen, unter denen das Paradigma präsentiert wurde, eventuell nicht geeignet waren, um eine möglichst gute ERN hervorzurufen. Die extremen Anforderungen an das Reaktionsvermögen und die Konzentration könnten bei den Patienten durchaus zu einem Mangel an Engagement und damit zur qualitativ eingeschränkten Durchführung des Versuches geführt haben. Dies wäre jedoch keine Erklärung für den fehlenden Unterschied zwischen ZP- und KS-Patienten.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Eine Differenzierung der Zykliden Psychosen und der klassischen Schizophrenien ist vom klinischen Standpunkt her unerlässlich. Sowohl der Verlauf als auch die Prognose der beiden Erkrankungsbilder unterscheiden sich deutlich, auch die Ausprägung der Symptome lässt häufig schon eine Unterscheidung zu. Eine diagnostische Differenzierung sollte auch im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen angestrebt werden. Jabs et al. (2002) postulieren zum einen, dass Patienten mit einer Zykliden Psychose häufiger auch noch Bedarf an anxiolytischen Medikamenten haben. Zum anderen betonen sie, dass der phasische Verlauf dieser Erkrankung und die vollständige Remission eine dauerhafte Medikation mit Neuroleptika nicht nötig machen, sondern eher andere Medikamente zur Phasenprophylaxe herangezogen werden sollten. Auch dies steht im Gegensatz zu den klassischen Schizophrenien und macht eine Unterscheidung nötig.

Diese Aspekte, die für den klinischen Alltag von hoher Relevanz sind, werden sowohl in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Leonhard-Klassifikation als auch im international gültigen ICD-10-System berücksichtigt. Neben einer theoretischen und klinischen Differenzierung der beiden Krankheitsbilder gibt es zunehmend Bestrebungen, Vergleichsgrundlagen anhand diagnostischer Hilfsmittel zu finden. Dazu gehören neben bildgebenden Verfahren auch Untersuchungen, in denen elektrophysiologische Parameter als Differenzierungsmerkmal herangezogen werden.

Als elektrophysiologische Parameter, die einer Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder dienen, wurden bis jetzt weitestgehend stimulusevozierte ereigniskorrelierte Potentiale (NGA, P300) überprüft. Die „error-related negativity“ (ERN) wurde bis jetzt nicht als möglicherweise relevantes elektrophysiologisches Potential untersucht. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde dieses Potential zwischen den beiden Patientengruppen verglichen, unter der Annahme, dass sich die ERN zwischen den Gruppen unterscheidet und so zur ätiologischen und diagnostischen Abgrenzung von Zykliden Psychosen und klassischen Schizophrenien beitragen kann. Die allgemeine Studienlage postuliert in

verschiedenen Untersuchungen für die Patienten mit einer Zykliden Psychose eine weniger stark eingeschränkte Frontalhirnfunktion im Vergleich zu den klassischen Schizophrenien. Dieser Ansatz konnte in der vorliegenden Arbeit anhand der ERN nicht untermauert werden, da die Patienten mit einer Zykliden Psychose eine ähnlich stark eingeschränkte ERN zeigten wie die Patienten mit einer klassischen Schizophrenie.

An dieser Stelle wäre es sicherlich interessant, einen Vergleich der ERN auch noch mittels unterschiedlicher Testverfahren, bei größeren Patientengruppen und unter standardisierten Bedingungen, was zum Beispiel Medikation und Zeitpunkt der Untersuchung betrifft, vorzunehmen. Zusätzlich könnten auch bildgebende Verfahren wie PET oder fMRT herangezogen werden und den elektrophysiologischen Vergleich ergänzen und mögliche Unterschiede in der Aktivierung frontal gelegener Hirnstrukturen darstellen.

Neben der ERN wurde in der vorliegenden Untersuchung auch noch ein weiteres elektrophysiologisches Potential, die error-positivity (Pe) gemessen und sowohl zwischen den beiden Patientengruppen als auch zwischen Patientengruppen und Normpersonen verglichen. Hier fand sich ein unerwartetes Ergebnis in der Hinsicht, dass beide Patientengruppen eine im Vergleich zu den Normpersonen signifikant kleiner ausgeprägte Pe-Amplitude zeigten. Dieses Ergebnis war in anderen Studien bis jetzt nicht in dieser Ausprägung gefunden worden. Eine Abgrenzung anhand der Pe-Amplitude zwischen Patienten mit einer Zykliden Psychose und solchen mit einer klassischen Schizophrenie war nicht möglich, da sie sich hinsichtlich dieses Potentials nicht voneinander unterscheiden.

Weitere Untersuchungen könnten auch bei der Pe dazu dienen, das Ergebnis zu verifizieren. Gerade aufgrund der kognitiven Bedeutung der Pe, die im Bereich von bewusster Fehlerverarbeitung, aber auch im Bereich von emotional geprägten Prozessen gesehen wird, ist eine Variation der Testverfahren, was zum Beispiel den Anspruch an Konzentration und Motivation betrifft, von besonderem Interesse. Ebenso könnte eine stärkere Differenzierung bezüglich Symptomschwere und -ausprägung bei den Patienten im Hinblick auf den kognitiven Aspekt der Pe auch noch einen genaueren Vergleich der Pe zwischen



Patienten mit einer Zykliden Psychose und Patienten mit einer klassischen Schizophrenie ermöglichen.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

C. Alain, H. E. Mc Neely, Yu He , B. K. Christensen and R. West, 2002. Neurophysiological evidence of error-monitoring deficits in patients with schizophrenia, *Cerebral Cortex* 12, 840-846

J.F. Bates, P.S. Goldman-Rakic, 1993. Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey, *Journal of comparative Neurology* 336, 211-228

A.T. Bates, K. A. Kiehl, K. R. Laurens, P. F. Liddle, 2002. Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia, *Clinical Neurophysiology* 113, 1454-1463

A.T. Bates, P.F. Liddle, K.A. Kiehl, E.T.C. Ngan, 2004. State dependent changes in error monitoring in schizophrenia, *Journal of Psychiatric Research* 38, 347-356

F.M. Benes, J. McSparren, E.D. Bird, J.P. SanGiovanni, S.L. Vincent, 1991. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients, *Arch Gen Psychiatry* 48, 996-1001

I. Berman, B. Viegner, A. Merson, E. Allan, D. Pappas, A.I. Green, 1997. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia, *Schizophrenia Research* 25, 1-10

P.S. Bernstein, M.K. Scheffers, M.G.H. Coles, 1995. Where did I go wrong? A psychophysiological analysis of error detection, *Journal of experimental Psychology: Human Perception and Performance* 21, 1312-1322

J. Bortz, *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*, 6. Auflage 2005, Springer Medizin Verlag Heidelberg

M. Botvinick, T.S.Braver, D.M. Barch, C.S. Carter, J.D. Cohen, 2001. Conflict monitoring and cognitive control, *Psychological Review* 108, 624-652

D.F. Braus, G. Ende, W. Weber-Fahr, T. Demiralca, F.A. Henn, 2001. Favorable effect on neuronal viability in the anterior cingulate gyrus due to long-term treatment with atypical antipsychotics: an MRSI study, *Pharmacopsychiatry* 34, 251-253

T.S. Braver, D.M. Barch, J.R. Gray, D.L. Molfese, A.Z. Snyder, 2001. Anterior cingulate and response conflict: Effects of frequency, inhibition, and errors, *Cerebral Cortex* 11, 825-836

S. Brunnhuber, S. Frauenknecht, K. Lieb, *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*, 5. Auflage 2005, Urban & Fischer Verlag München

G. Bush, P. Luu, M. Posner, 2000. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex, *Trends in Cognitive Sciences* 4, 215-222

G. Bush, B.A. Vogt, J. Holmes, A.M. Dale, D. Greve, M.A. Jenike, B.R. Rosen, 2002. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 523-528

C.S. Carter, T.S. Braver, D.M. Barch, M. Botvinick, D. Noll, J.D. Cohen, 1998. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance, *Science* 280, 747-749

C.S. Carter, A.W. MacDonald, M. Botvinick, L.L. Ross, V.A. Stenger, D. Noll, J.D. Cohen, 2000. Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex, *Proceedings of the National Academy of Science* 97, 1944-1948

C.S. Carter, A.W. MacDonald, L.L. Ross, V.A. Stenger, 2001. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study, *Am. J. Psychiatry* 158, 1423-1428

F. Centorrino, B.H. Price, M. Tuttle, W.-M. Bahk, J. Hennen, M.J. Albert, R.J. Baldessarini, 2002. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics, *American Journal of Psychiatry* 159, 109-115

S. Christ, M. Falkenstein, H. Heuer, J. Hohnsbein, 2000. Different error types and error processing in spatial stimulus-response-compatibility tasks: behavioural and electrophysiological data, *Biological Psychology* 51, 129-150

J.D. Cohen, M. Botvinick, C.S. Carter, 2000. Anterior cingulate and prefrontal cortex: Who's in control?, *Nature Neuroscience* 3, 421-423

M.G.H. Coles, W.J. Gehring, G. Gratton, E. Donchin, 1992. Response activation and verification: a psychophysiological analysis. In G. E. Stelmach, J. Requin (Hrsg.), *Tutorials in motor behaviour II*. Elsevier, Amsterdam, 779-791

M.G.H. Coles, M.K. Scheffers, L. Fournier, 1995. Where did you go wrong? Errors, partial errors, and the nature of human information processing, *Acta Psychologica* 90, 129-144

M.G.H. Coles, M.K. Scheffers, C.B. Holroyd, 2001. Why is there an ERN/Ne on correct trials? Response representations, stimulus-related components, and the theory of error processing, *Biological Psychology* 56, 173-189

R.J. Compton, M. Lin, G. Vargas, J. Carp, S.L. Fineman, L.C. Quandt, 2008. *Emotion* 8, 58-67

S. Dehaene, M. I. Posner, D. M. Tucker, 1994. Localization of a neural system for error detection and compensation, *Psychological Science* 5, 303-305

O. Devinsky, M.J. Morrell, B.A. Vogt, 1995. Contributions of anterior cingulate cortex to behavior, *Brain* 118, 279-306

R. P. Dum, P. L. Strick, Cingulate motor areas, 1993. In B. A. Vogt and M. Gabriel, *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: a comprehensive handbook*, 415-441

A. Ebner, G. Deuschl, EEG, 1. Auflage 2006, Georg Thieme Verlag Stuttgart

A.-C. Ehlis, J. Zielasek, M. J. Herrmann, T. Ringel, C. Jacob, A. Wagener, A. J. Fallgatter, 2005. Evidence for unaltered brain electrical topography during prefrontal response control in cycloid psychoses, *International Journal of Psychophysiology* 55, 165-178

A.-C. Ehlis, M.J. Herrmann, P. Pauli, G. Stöber, B. Pfulmann, A.J. Fallgatter, 2007. Improvement of prefrontal brain function in endogenous psychoses under atypical antipsychotic treatment, *Neuropsychopharmacology* 32, 1669-1677

G. Ende, D.F. Braus, S. Walter, W. Weber-Fahr, B. Soher, A.A. Maudsley, F.A. Henn, 2000. Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia, *Schizophrenia research* 41, 389-395

T. Endrass, B. Reuter, N. Kathmann, 2007. ERP correlates of conscious error recognition: aware and unaware errors in an antisaccade task, *European Journal of Neuroscience* 26, 1714-1720

B. A. Eriksen, C.W. Eriksen, 1974. Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task, *Perception and Psychophysics* 16, 143-149

M. Falkenstein, J. Hohnsbein, J. Hoormann, 1991. Effects of crossmodal divided attention on late ERP components: II. Error processing in choice reaction time tasks. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 78, 447-455

M. Falkenstein, J. Hoormann, J. Hohnsbein, 1999. ERP components in Go/NoGo tasks and their relation to inhibition, *Acta Psychologica* 101, 267-291

M. Falkenstein, J. Hoormann, S. Christ, J. Hohnsbein, 2000. ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial, *Biological Psychology* 51, 87-107

A.J. Fallgatter, T.J. Müller, 2001. Electrophysiological signs of reduced prefrontal response control in schizophrenic patients, *Psychiatry Research Neuroimaging Section* 107, 19-28

A.J. Fallgatter, A.J. Bartsch, J. Zielasek, M.J. Herrmann, 2003. Brain electrical dysfunction of the anterior cingulate in schizophrenic patients, *Psychiatric Research: Neuroimaging* 124, 37-48

G.H. Freemann, J.H. Halton, 1951. Note on an exact treatment of contingency goodness-of-fit and other problems of significance, *Biometrika* 38, 141-149

C.D. Frith, 1987. The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action, *Psychological Medicine* 17, 631-648

C.D. Frith, D.J. Done, 1989. Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action, *Psychological Medicine* 19, 359-363

C.D. Frith, S. Blakemore, D.M. Wolpert, 2000. Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action, *Brain Research Revue* 31, 357-363

S.M. Gabriel, V. Haroutunian, P. Powchik, W.G. Honer, M. Davidson, P. Davies, et al., 1997. Increased concentrations of presynaptic proteins in the cingulate cortex of subjects with schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry* 54, 559-566

P. Gaspar, B. Berger, A. Febvret, A. Vigny, J.P. Henry, 1989. Catecholamine innervation of the human cerebral cortex as revealed by comparative immunohistochemistry of tyrosine hydroxylase and dopamine-beta-hydroxylase, *Journal of comparative Neurology* 279, 249-271

W.J. Gehring, B. Goss, M.G.H. Coles, D.E. Meyer, E. Donchin, 1993. A neural system for error detection and compensation, *Psychol. Sci.* 4, 385-390

W.J. Gehring, R.T. Knight, 2000. Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nature Neuroscience* 3, 516-520

W.J. Gehring, D.E. Fencsik, 2001. Functions of the Medial Frontal Cortex in the Processing of Conflict and Errors, *The Journal of Neuroscience* 21(23), 9430-9437

A.S. Gonul, O. Kitis, E. Ozan, F. Akdeniz, C. Eker, O.D. Eker, S. Vahip, 2006. The effect of antidepressant treatment on N-acetyl-aspartate levels of medial frontal cortex in drug-free depressed patients, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30, 120-125

Gratton G, Coles MGH (1989): Generalization and evaluation of eye-movement correction procedures. *Journal of Psychophysiology* 3: 1-55

E.A. Hazlett, M.S. Buchsbaum, L.A. Jern, I. Nenadic, M.B. Fleischmann, L. Shihabuddin, M.M. Haznedar, P.D. Harvey, 2000. Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task, *Schizophrenia Research* 43, 33-46

M. J. Herrmann, J. Römmler, A.-C. Ehlis, A. Heidrich, A. J. Fallgatter, 2004. Source localisation (LORETA) of the error-related negativity (ERN/Ne) and positivity (Pe), *Cognitive Brain Research* 20, 294-299

A.J. Holmes, D.A. Pizzagalli, 2010. Effects of task-relevant incentives on the electrophysiological correlates of error processing in major depressive disorder, *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* 10, 119-128

C.B. Holroyd, M.G.H. Coles, 2002. The Neural Basis of Human Error Processing: Reinforcement Learning, Dopamine and the Error-Related Negativity, *Psychological Review* 109, 679-709

D. H. Ingvar, G. Franzen, 1974. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia, *Acta Psychiatrica Scandinavica* 50, 425-462

B.E. Jabs, B. Pfuhlmann, A.J. Bartsch, M.G. Cetkovich-Bakmas, G. Stöber, 2002. Cycloid psychoses – from clinical concepts to biological foundations, *Journal of neural transmission* 109, 907-919

I.H. Jenkins, D.J. Brooks, P.D. Nixon, R.S.J. Frackowiak, R.E. Passingham, 1994. Motor sequence learning: A study with positron emission tomography, *Journal of Neuroscience* 14, 3775-3790

G. Juckel, 2003. Effekte von Psychopharmaka auf das EEG, *Das Neurophysiologie Labor* 25/2, 89-105



K. A. Kiehl, P. F. Liddle, J. B. Hopfinger, 2000. Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fMRI study, *Psychophysiology* 37, 216-223

B. Knutson, A. Westdorp, E. Kaiser, D. Hommer, 2000. fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task, *NeuroImage* 12, 20-27

B. Kopp, F. Rist, 1999. An Event-Related Brain Potential Substrate of Disturbed Response Monitoring in Paranoid Schizophrenic Patients, *Journal of Abnormal Psychology* 108, 337-346

A.C. Lahti, H.H. Holcomb, M.A. Weiler, D.R. Medoff, C.A. Tamminga, 2003. Functional effects of antipsychotic drugs: comparing Clozapine with Haloperidol, *Biological Psychiatry* 53, 601-608

K.R. Laurens, E.T.C. Ngan, A.T. Bates, K.A. Kiehl, P.F. Liddle, 2003. Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia, *Brain* 126, 610-622

G. Laux, O. Dietmaier, W. König, *Pharmakopsychiatrie*, 4. Auflage 2001, Urban & Fischer Verlag, München

K. Leonhard, *Differenzierte Diagnostik der endogenen Psychosen, abnormen Persönlichkeitsstrukturen und neurotische Entwicklungen*, 4. Auflage 1991, Verlag Gesundheit GmbH Berlin

H. Leuthold, W. Sommer, 1999. ERP correlates of error processing in spatial S-R compatibility tasks, *Clinical Neurophysiology* 110, 342-257

F. Lopes da Silva, 1999, *Event-related potentials: Methodology and Quantification*. In E. Niedermeyer & F. Lopes da Silva, *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*. 5th edition 2005, Lippincott Williams & Wilkins

P. Luu, D.M. Tucker, D. Derryberry, M. Reed, C. Poulsen, 2003. Electrophysiological responses to errors and feedback in the process of action regulation, *Psychological Science* 14, 47-53

A.W. MacDonald, J.D. Cohen, V.A. Stenger, C.S. Carter, 2000. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control, *Science* 288, 1835-1838

D.H. Mathalon, M. Fedor, W.O. Faustman, M. Gray, N. Askari, J.M. Ford, 2002. Response-monitoring dysfunction in schizophrenia: an event-related brain potential study, *Journal of abnormal Psychology* 111, 22-41

H.E. McNeely, R. West, B.K. Christensen, C. Alain, 2003. *Journal of abnormal Psychology* 112, 679-688

M.-M. Mesulam, 1990. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory, *Ann. Neurol.* 28, 597-613

R.J. Morecraft, G.W. Van Hoesen, 1991. A comparison of frontal lobe inputs to the primary, supplementary, and cingulate motor areas in the monkey, *Society for Neuroscience Abstracts* 17, 1019. In C.B. Holroyd, M.G.H. Coles, 2002. *The Neural Basis of Human Error Processing: Reinforcement Learning, Dopamine and the Error-Related Negativity*, *Psychological Review* 109, 679-709

R.J. Morecraft, G.W. Van Hoesen, 1998. Convergence of limbic input to the cingulate motor cortex in the rhesus monkey, *Brain Research Bulletin* 45, 209-232

S.E. Morris, C.M. Yee, K. h. Nuechterlein, 2006. Electrophysiological analysis of error monitoring in schizophrenia, *Journal of Abnormal Psychology* 115, 239-250

B. Neundörfer, EEG-Fibel, 5. Auflage 2002, Urban & Fischer Verlag München

S. Nieuwenhuis, K.R. Ridderinkhof, J. Blom, G.P. Band, A. Kok, 2001. Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task, *Psychophysiology* 38, 752-760

S. Nieuwenhuis, C.B. Holroyd, N. Mol, M.G.H. Coles, 2004. Reinforcement-related brain potentials from medial frontal cortex: origins and functional significance, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 28, 441-448

R.G. O'Connell, P.M. Dockree, M.A. Bellgrove, S.P. Kelly, R. Hester, H. Garavan, I.H. Robertson, J.J. Foxe, 2007. The role of cingulate cortex in the detection of errors with and without awareness: a high-density electrical mapping study, *European Journal of Neuroscience* 25, 2571-2579

D.M. Olvet, G. Hajcak, 2009. The stability of error-related brain activity with increasing trials, *Psychophysiology* 46, 957-961

D.N. Pandya, G.W. Van Hoesen, M.-M. Mesulam, 1981. Efferent connections of the cingulate gyrus in the monkey, *Experimental Brain Research* 42, 319-330

T. Paus, M. Petrides, A.C. Evans, E. Meyer, 1993. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: A positron emission tomography study, *Journal of Neurophysiology* 70, 453-462. In C.B. Holroyd, M.G.H. Coles, 2002. *The Neural Basis of Human Error Processing: Reinforcement Learning, Dopamine and the Error-Related Negativity*, *Psychological Review* 109, 679-709

P.M.A. Ritt, 1966. Errors and error correction in choice- response tasks, *Journal Exp. Psychol.* 71, 264-272

M.E. Raichle, J.A. Fiez, T.O. Videen, A.-M. K. MacLeod, J.V. Pardo, P.T. Fox, S.E. Petersen, 1994. Practice-related changes in human brain functional anatomy during non-motor learning, *Cerebral Cortex* 4, 8-26

M. Ruchow, B. Herrnberger, C. Wiesend, G. Grön, M. Spitzer, M. Kiefer, 2004. The effect of erroneous responses on response monitoring in patients with major depressive disorder: a study with event-related potentials, *Psychophysiology* 41, 833-40

M. Ruchow, B. Herrnberger, P. Beschoner, G. Grön, M. Spitzer, M. Kiefer, 2006. Error processing in major depressive disorder: evidence from event-related potentials, *Journal of psychiatric research* 40, 37-46

M.K. Scheffers, M.G.H. Coles, P. Bernstein W.J. Gehring, 1996. Event-related brain potentials and error-related processing: An analysis of incorrect responses to go and no-go stimuli, *Psychophysiology* 33, 42-53

D. Schrijvers, E.R. De Bruijn, Y.J. Maas, P. Vancoillie, W. Hulstijn, B.G. Sabbe, 2009. Action monitoring and depressive symptom reduction in major depressive disorder, *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology* 71, 218-224

S. Silbernagel, F. Lang, Taschenatlas der Pathophysiologie, 2. Auflage 2005, Georg Thieme Verlag Stuttgart

W.K. Strik, A.J. Fallgatter, G. Stöber, E. Franzek, H. Beckmann, 1996. Specific P300 features in patients with cycloid psychosis, *Acta Psychiatrica Scandinavica* 94, 471-476

M. Trepel, Neuroanatomie, 2. Auflage 1999, Urban& Fischer Verlag München

G.W. Van Hoesen, R.J. Morecraft, B.A. Vogt, 1993. Connections of the monkey cingulate cortex. In B.A. Vogt and M. Gabriel, *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: A comprehensive handbook*, 249-284

V. van Veen, C.S. Carter, 2002. The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies, *Physiology & Behaviour* 77, 477-482

V. van Veen, C.S. Carter, 2002b. The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex, *Journal of cognitive Neuroscience* 14, 593-602

F. Vidal., T. Hasbroucq, J. Grapperon, M. Bonnet, 2000. Is the error negativity specific to errors?, *Biological Psychology* 51, 109-128

S.W. Woods, 2003. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics, *The Journal of clinical psychiatry* 64, 663-667

J. Zielasek, A.-C. Ehlis, M.J. Herrmann, A.J. Fallgatter, 2004. Reduced prefrontal response control in patients with schizophrenias: a subgroup analysis, *Journal of Neural Transmission* 112, 969-977

## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:

- a) Vergleich der Reaktionszeiten für fehlerhafte und korrekte Versuche
- b) Vergleich der Reaktionszeiten für Posterror- und Postcorrect-Versuche. .... 59

Abbildung 2:

- Grand averages für korrekte und fehlerhafte Reaktionen in den drei Versuchsgruppen an Elektrodenposition Cz ..... 63

Abbildung 3:

- a) Gruppenvergleich der ERN-Differenzmaß-Amplitude an Cz
- b) Gruppenvergleich der ERN-Differenzmaß-Amplitude an Fz..... 65

Abbildung 4:

- a) Amplitude der Pe (richtige Reaktion; gemittelt über Cz und Pz)
- b) Amplitude der Pe (fehlerhafte Reaktion; gemittelt über Cz und Pz) ..... 67

## 9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Stichprobencharakteristika .....	47
Tabelle 2:	Genussmittel-Konsum Patienten .....	48
Tabelle 3:	Genussmittel-Konsum Patienten/Normpersonen.....	48
Tabelle 4:	Internistische Begleiterkrankungen.....	49
Tabelle 5:	Psychiatrische Erkrankungen in der Familie.....	50
Tabelle 6:	Befunde Routine-EEG .....	51
Tabelle 7:	Befunde Bildgebung .....	51
Tabelle 8:	Klinische Stichprobenbeschreibung.....	52
Tabelle 9:	Verteilung antipsychotischer Medikation.....	53
Tabelle 10:	Gruppenvergleiche (Verhaltensdaten).....	57
Tabelle 11:	Posterror-slowing (Gruppenvergleiche) .....	60
Tabelle 12:	Amplitude ( $\mu$ V) der ERN .....	61
Tabelle 13:	ERN Differenz-Amplitude (Gruppenvergleich) .....	64
Tabelle 14:	Amplitude der Pe ( $\mu$ V) nach richtigen vs. falschen Reaktionen an Elektrodenposition Cz bzw. Pz .....	66
Tabelle 15:	Amplitude der Pe ( $\mu$ V) an der Cz- vs. Pz-Elektrode gemittelt über die Antwortmöglichkeiten im Zwischengruppenvergleich .....	69

## 10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	Anteriorer Cingulärer Kortex
ANCOVA	Analysis of covariance
BESA	Brain Electric Source Analysis
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CPT	Continuous Performance Test
CRN	correct-response negativity
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Kortex
DSM- IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
ERN	error-related negativity
ERST	Experimental Run- Time System
EVP	Evozierte Potentiale
FMRT	Funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases
KS	Klassische Schizophrenie
LORETA	Low Resolution Electromagnetic Tomography
M	Mittelwert
MRT	Magnetresonanz- Tomographie
NGA	NoGo-Anteriorisierung
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
Pe	error-positivity
PET	Positronen-Emissions- Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
RT	Reaction time
SD	Standardabweichung
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
ZP	Zykloide Psychose



## **DANKSAGUNG**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Fallgatter bedanken, der mir die Promotion ermöglicht und sie geleitet hat. Außerdem danke ich Frau Prof. Sommer für die Erstellung des Zweitgutachtens für diese Promotionsarbeit.

Ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Ehlis, die mich unermüdlich, geduldig und über die Maßen kompetent bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt hat.

Meiner Familie danke ich für die moralische, geistige und finanzielle Unterstützung, mit der sie mich durch das Studium und durch die Promotion begleitet hat.