

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

Sensorisches Gating bei Untergruppen von Patienten mit endogenen Psychosen

Eine kombinierte NIRS-EKP Studie

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

Vorgelegt von
Jana Catharina Schulz
aus Heubach

Würzburg, Januar 2012

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

Koreferent: Prof. Dr. med. Andreas Warnke

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 28.2.2013

Die Promovendin ist Ärztin.

Für Georg Schoch †

„[...] wohlan denn Herz, nimm Abschied und gesunde!“
H. Hesse

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1. Einleitung und Überblick	1
2. Theoretischer Hintergrund	3
2.1 Schizophrenie & Zyklotische Psychose	3
2.1.1 Definition & Symptomatik	3
2.1.2 Epidemiologie	4
2.1.3 Verlauf & Prognose	4
2.1.4 Ätiologie	5
2.1.5 Klassifikation	7
2.2 Aufmerksamkeitsprozesse	9
2.3 Elektrophysiologie	11
2.4 Nahinfrarotspektroskopie	15
3. Fragestellung	18
3.1 Zielsetzung	18
3.2 Hypothesen	19
4. Material und Methoden	20
4.1 Untersuchungsdesign/Stichprobe	20
4.1.1 Normpersonen	20
4.1.2 Patienten	21
4.2 Psychometrische Untersuchungsinstrumente	25
4.2.1 PANSS	25
4.2.2 HDRS	26
4.3 Psychopathologie des Patientenkollektivs	26
4.3.1 Psychopathologie in der EEG-Kohorte	26
4.3.2 Psychopathologie in der NIRS-Kohorte	27
4.4 Elektrophysiologische Untersuchung	28
4.4.1 Untersuchungsbedingungen	28

4.4.2	Paradigma	28
4.4.3	EEG-Messung	29
4.5	Nahinfrarotspektroskopie	30
4.6	Datenanalyse	31
4.6.1	EEG-Datenanalyse	31
4.6.2	NIRS-Datenanalyse	32
4.6.3	Statistik	34
5.	Ergebnisse	37
5.1	Elektrophysiologie	37
5.1.1	Normpersonen	37
5.1.2	Patienten	37
5.2	Nahinfrarotspektroskopie	42
5.2.1	Einzelgruppenbetrachtung	42
5.2.2	Zwischengruppenvergleich	51
5.2.3	Korrelation	56
5.2.4	Zusammenfassung der NIRS-Ergebnisse	59
6.	Diskussion	60
6.1	Elektrophysiologie	60
6.2	Nahinfrarotspektroskopie	71
6.2.1	Einzelgruppenbetrachtung	71
6.2.2	Zwischengruppenvergleiche	78
6.2.3	Korrelationsanalyse	79
7.	Zusammenfassung, Kritik und Ausblick	84
	Literaturverzeichnis	90
	Anhang	101
	Danksagung	
	Curriculum vitae	

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Abfolge akustisch evozierte Potentiale	13
Abbildung 2: Schema zur Abfolge der Stimuli im Doppelklickparadigma	29
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Optodenanordnung (NIRS)	31
Abbildung 4: Amplitude _{S1} vs. Amplitude _{S2}	38
Abbildung 5: Gating-Quotienten im Gruppenvergleich	38
Abbildung 6: Gating-Quotienten der 9 Diagnosesubgruppen nach Leonhard...	42
Abbildung 7: t-Wert-maps für O ₂ Hb vs. 0 (Kontrollen)	43
Abbildung 8: t-Wert-maps für O ₂ Hb vs. 0 (Patienten)	45
Abbildung 9: t-Wert-maps für O ₂ Hb vs. 0 (SS)	47
Abbildung 10: t-Wert-maps für O ₂ Hb vs. 0 (US)	49
Abbildung 11: t-Wert-maps für O ₂ Hb vs. 0 (ZP)	50
Abbildung 12: Zwischengruppenvergleich Kontrollen vs. Patienten	52
Abbildung 13: Zwischengruppenvergleich Kontrollen vs. SS	53
Abbildung 14: Zwischengruppenvergleich Kontrollen vs. US	54
Abbildung 15: Zwischengruppenvergleich Kontrollen vs. ZP	55
Abbildung 16: Korrelation von O ₂ Hb-Differenz und Gating-Quotient (Patienten)	56
Abbildung 17: Korrelation von O ₂ Hb-Differenz und Gating-Quotient (SS)	57
Abbildung 18: Korrelation von O ₂ Hb-Differenz und Gating-Quotient (US)	58
Abbildung 19: Korrelation von O ₂ Hb-Differenz und Gating-Quotient (ZP)	58
Abbildung A: Schema zur Elektrodenanordnung des 21-Kanal-EEGs nach dem internationalen 10-20-System	Anhang
Abbildung B: t-Wert-maps für O ₂ Hb vs. 0 (Kontrollen; 3D)	

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Klassifikation endogener Psychosen nach Karl Leonhard	8
Tabelle 2: Verteilung soziodemographischer Daten in Patienten- und Kontrollgruppe (EEG)	22
Tabelle 3: Verteilung soziodemogr. Daten in Patientensubgruppen (EEG)...	23
Tabelle 4: Verteilung soziodemographischer Daten in Patienten- und Kontrollgruppe (NIRS)	24
Tabelle 5: Verteilung soziodemogr. Daten in Patientensubgruppen (NIRS)..	25
Tabelle 6: Psychopathologie der EEG-Kohorte	27
Tabelle 7: Psychopathologie der NIRS-Kohorte	28
Tabelle 8: Klinisch-empirische Äquivalenzdosen von Antipsychotika	Anhang
Tabelle 9: Zwischengruppenvergleiche zu Gating-Eigenschaften	
Tabelle 10: Übersichtstabelle Gating-Eigenschaften	
Tabelle 11: Potentielle Einflussfaktoren auf den Gating-Quotienten	
Tabelle 12: Übersicht zu den 9 Diagnosesubgruppen nach Leonhard	
Tabelle 13: Pearson Korrelationskoeffizienten	
Tabelle 14: Armitage-Parmer korrigiertes Alpha-Niveau	
Tabelle 15: Armitage-Parmer korrigierte t-Werte	
Tabelle 16: NIRS-Kanäle mit signifikanter Aktivität (Kontrollen)	
Tabelle 17: NIRS-Kanäle mit signifikanter Aktivität (Patienten gesamt)	
Tabelle 18: NIRS-Kanäle mit signifikanter Aktivität (SS)	
Tabelle 19: NIRS-Kanäle mit signifikanter Aktivität (US)	
Tabelle 20: NIRS-Kanäle mit signifikanter Aktivität (ZP)	
Tabelle 21: Zwischengruppenvergleich (NIRS) Kontrollen vs. Patienten	
Tabelle 22: Zwischengruppenvergleich (NIRS) Kontrollen vs. SS	
Tabelle 23: Zwischengruppenvergleich (NIRS) Kontrollen vs. US	
Tabelle 24: Zwischengruppenvergleich (NIRS) Kontrollen vs. ZP	
Tabelle 25: Korrelation von HRF mit Gating-Quotient (Kontrollen)	
Tabelle 26: Korrelation von HRF mit Gating-Quotient (Patienten)	
Tabelle 27: Korrelation von HRF mit Gating-Quotient (SS)	
Tabelle 28: Korrelation von HRF mit Gating-Quotient (US)	
Tabelle 29: Korrelation von HRF mit Gating-Quotient (ZP)	

Abkürzungsverzeichnis

AI	primär auditorischer Kortex	ITI	Intertrialintervall
ACC	anteriorer cingulärer Kortex	IQ	Intelligenzquotient
AEP	Akustisch evozierte Potentiale	k Ω	Kilohm
APA	American Psychiatric Association	MAEP	akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz
APFC	anteriorer Präfrontalkortex	MEG	Magnetenzephalographie
A _{S1}	P50-Amplitude nach S1	min	Minute
A _{S2}	P50-Amplitude nach S2	ms	Millisekunde
Bit	binary digit	MW	Mittelwert, mean
CPZÄ	Chlorpromazin-Äquivalente	μ V	Mikrovolt
D ₂	Dopamin-2-Rezeptor	NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
DG	Diagnosegruppe	nm	Nanometer
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex	NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
dB	Dezibel	NR	Nichtraucher
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	O ₂ Hb	oxygeniertes Hämoglobin
EEG	Elektroenzephalogramm	PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
EOG	Elektrookulogramm	PET	Positronenemissions- tomographie
EKP	Ereigniskorrelierte Potentiale	PPI	Präpulsinhibition
EP	Evozierte Potentiale	Q	Quotient
ERP	Event-related potentials	R	Raucher
MEG	Magnetenzephalographie	ROI	Region of interest
(f)MRT	(funktionelle) Magnet- resonanztomographie	S	Stimulus
GABA	Gammaaminobuttersäure	S1	Einzelklickstimulus
Gesamt-Hb	Gesamthämoglobin	S2	Doppelklickstimulus
GTS	Gyrus temporalis superior	s	Sekunde
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale	SD	Standardabweichung
HHb	desoxygeniertes Hämoglobin	SP	Schizophrene Psychose
HRF	hemodynamic response function	SPECT	Single photon emission computed tomography
5-HT	Serotonin	SS	Systematische Schizophrenie
ICD	International classification of diseases	US	Unsystematische Schizophrenie
IPFC	inferiorer Präfrontalkortex	WHO	World Health Organisation
ISI	Interstimulusintervall	ZNS	Zentrales Nervensystem
		ZP	zykloide Psychose

1. Einleitung und Überblick

Störungen der Informationsverarbeitung und damit der Wahrnehmung und der Aufmerksamkeit gehören zu den charakteristischen Veränderungen bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (Freedman et al., 1991; Braff, 1993). Was ist Aufmerksamkeit? Wie wird Aufmerksamkeit kontrolliert? Welche Strukturen sind beteiligt an der Selektion sensorischen Inputs? Wie wird zwischen relevant und redundant unterschieden? Wie kompetent sind schizophrene Erkrankte bezüglich selektiver Aufmerksamkeit? Gibt es dabei Unterschiede zwischen verschiedenen Subtypen endogener Psychosen? Liegt hier ein Schlüssel zum Verständnis produktiv psychotischer Symptomatik? Mit diesen und weiteren Fragen beschäftigt sich die vorliegende Arbeit und sucht mit Hilfe bewährter Methoden der Elektrophysiologie und der modernen Bildgebung nach Antworten.

Methodische Grundlage bildet dabei die simultane Messung kortikaler Verarbeitungsprozesse nach Präsentation auditorischer Stimuli mittels Elektroenzephalographie (EEG) und Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) unter Anwendung des P50 Doppelklickparadigmas (Adler et al., 1982) [KAPITEL 3].

In der Analyse der erhobenen Daten werden dysfunktionale Aktivierungsmuster der Patientengruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe herausgearbeitet (Adler et al., 1982; Freedman et al., 1983). Des Weiteren werden mögliche Unterschiede innerhalb der Patientengruppe, unterteilt nach der Leonhard-Klassifikation (Leonhard, 1986), dargestellt (Ringel et al., 2004), sowie der Zusammenhang von elektrophysiologisch gemessener Reizantwort und hämodynamischer Reaktion in der NIRS untersucht (Ehlig et al., 2009) [KAPITEL 5].

Anschließend werden die Resultate bezüglich der Fragestellung erläutert und die Befunde im Lichte bisheriger Forschungsergebnisse interpretiert und diskutiert [KAPITEL 6]. Abschließend findet sich eine kurze Zusammenfassung der gesamten Studie [KAPITEL 7]. Zunächst möchte ich jedoch einleitend einige Erläuterungen zur Erkrankung der „Schizophrenie“ und ihrer Historie, zu Aufmerksamkeitsprozessen im Allgemeinen und zu den angewendeten technischen Mitteln voranstellen [KAPITEL 2].

Angesichts der starken Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, sowie Häufigkeit und Dauer der Erkrankung wird schnell deutlich, welche außerordentliche Bedeutung Fortschritte im

Verständnis der Ätiologie und Pathogenese endogener Psychosen und daraus sich eröffnende neue Perspektiven hinsichtlich der Prävention und Therapie haben. So setzt sich nicht zuletzt auch die vorliegende Arbeit zum Ziel, mit den gewonnenen Erkenntnissen einen Beitrag zum verbesserten Verständnis der angesprochenen Pathologien zu leisten.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Schizophrenie & Zyklische Psychose

Die Existenz schizophrener Symptome ist der Menschheit seit Jahrtausenden bekannt, historische Zeugnisse finden sich schon bei Hippokrates von Kos. Ob Phrenitis, Wahnsinn oder Irrsein, die Namen wandelten sich, genauso wie sich Erklärungsmuster und Zuschreibungen – göttlich, besessen, kriminell oder genetisch bedingt – im jeweiligen Kontext der Epoche veränderten. Der heute gängige Begriff der Schizophrenie (von altgriechisch *σχίζειν* *schizein* „abspalten“ und *φρήν* *phrēn* „Zwerchfell, Seele“) wurde zuerst im Jahre 1911 durch den Schweizer Psychiater Eugen Bleuler (1857-1939) eingeführt. Er betonte damit die typische Symptomatik der Spaltung von Denken, Emotion und Verhalten bei schizophrenen Patienten und fasste darunter im Wesentlichen das von Emil Kraepelin 1899 missverständlich als „Dementia praecox“ (der Name berücksichtigt den frühen Erkrankungsbeginn und die progredienten kognitiven Defizite) beschriebene Krankheitsbild zusammen (Brunnhuber, 2005). Kraepelins Verdienst besteht darin, erstmals die schizophrene Psychose als eigenständigen Symptomkomplex definiert zu haben. Seine dichotome Einteilung der endogenen Psychosen in manisch-depressives Irrsein und Dementia praecox hat Bestand bis in die operationalen Diagnosemanuale der Gegenwart. Heute, gut 100 Jahre nachdem die Erkrankung ihren Namen erhielt, beginnt die Neurowissenschaft langsam die kausalen Mechanismen besser zu verstehen.

2.1.1. Definition & Symptomatik

Die Schizophrenie zählt im Triadischen System der Psychiatrie zu den endogenen, d.h. ohne nachweisbare äußere oder körperliche Ursache, gleichsam von innen heraus entstehenden Psychosen und ist von den organischen und den psychogen bedingten Psychosen abzugrenzen. Sie beinhaltet charakteristischerweise symptomatisch äußerst vielgestaltige Störungen des Denkens, des Wahrnehmens und der Affektivität, welche zudem individuell höchst unterschiedlich ausgeprägt sind (Möller et al., 2005). Die Klarheit des Bewusstseins und intellektuelle Fähigkeiten sind in der Regel nicht beeinträchtigt. Die Störung beeinträchtigt die Grundfunktionen, die dem Menschen das Gefühl von Individualität, Einzigartigkeit und Entscheidungsfreiheit geben. So glauben die Betroffenen oft, dass ihre innersten Gedanken, Gefühle und Handlungen anderen bekannt sind oder gar von ihnen beeinflusst werden, woraus sich ein Erklärungswahn

entwickeln kann (Definition nach ICD-10). Es gibt verschiedene Systeme theoretischer Hierarchisierungen des psychopathologischen Befunds: Bleuler unterschied Grund- und akzessorische Symptome, Schneider sprach von Symptomen 1. und 2. Ranges. Klinische Anwendung findet vor allem die Einteilung in einerseits Positivsymptome im Sinne einer Übersteigerung des normalen Erlebens, wie Wahnsymptomatik, Halluzinationen, Ich-Erlebnis-Störungen und formale Denkstörungen (Zerfahrenheit, Denkhemmung, Denkbeschleunigung, sprachliche Inkohärenz usw.) und andererseits Negativsymptome, im Sinne von reduziertem oder defizitärem Erleben, welche die „sechs A's“: Alogie, Affektverflachung, Apathie, Anhedonie, Asozialität und Aufmerksamkeitsstörungen umfassen (Marneros & Andreasen, 1992; Andreasen, 1982). Daneben werden häufig als eigenständige Symptomkomplexe die katatone Symptomatik und die kognitiven Störungen aufgeführt. Unter Katatonie versteht man eine psychomotorische Spannung und Erregung, die sich als Hyperkinesie [Psychomotorische Erregung, Bewegungs- und Sprachstereotypien (Echopraxie bzw. Echolalie), Manierismen] und Hypokinesien (Sperrung, Stupor, Mutismus, Negativismus und Ambitendenz, Katalepsie, Haltungstereotypien und Flexibilitas cereas) äußern kann (Brunnhuber, 2005).

2.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der schizophrenen Psychosen liegt bei 0,5 - 1%, das Lebenszeit-Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken beläuft sich auf 1%, beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen, allerdings erkranken Männer in der Regel früher. Das durchschnittliche Prädilektionsalter der Ersterkrankung liegt bei Männern zwischen dem 20. und dem 25. Lebensjahr, bei Frauen entsprechend 5 Jahre später (Möller et al., 2005). Es gibt keine Unterschiede von Prävalenz und Inzidenz im interkulturellen Vergleich (Saha et al., 2006), allerdings ändert sich das Erscheinungsbild je nach soziokulturellen Gegebenheiten (Jablensky, 1995). Die in früheren epidemiologischen Arbeiten gefundene überproportionale Häufigkeit der Schizophrenie in niedrigen sozialen Schichten wird inzwischen als Folge der Erkrankung interpretiert: Schizophrenie führt häufig zu sozialem Abstieg (drift-Hypothese). Somit stellt die Schizophrenie eine häufige, sozioökonomisch höchst bedeutsame Erkrankung dar.

2.1.3 Verlauf & Prognose

Eine schizophrene Psychose kann sich akut oder schleichend entwickeln, dem Vollbild kann ein Prodromalstadium vorausgehen mit weniger charakteristischen Symptomen,

wie Schlafstörungen, Nervosität, Stimmungsschwankungen etc. Die akute Manifestation dauert Wochen oder Monate, anschließend kann die Erkrankung, entsprechend eines phasischen Verlaufs mit vollständiger Remission, ausheilen, oder nach ein oder mehreren Schüben zu einer ggf. chronischen Residualsymptomatik führen. Selten ist ein kontinuierlicher Verlauf, bei dem eine produktiv-schizophrene Symptomatik zeitlebens chronisch bestehen bleibt. Nach einer akuten Episode können postpsychotische Depressionen oder Erschöpfungszustände auftreten, die von der Negativsymptomatik der Residualzustände abzugrenzen sind. Suizidale Krisen – 50% der schizophren Erkrankten unternehmen zumindest einen Suizidversuch – sind in jedem Stadium möglich. Die Suizidrate von 10 - 15% trägt maßgeblich zur erhöhten Mortalität bei. Bei Ersterkrankung lässt sich der weitere Verlauf nur schwer prognostizieren. Statistisch gesehen wird ein Drittel der Fälle geheilt oder behält leichte Residualzustände zurück, ein weiteres Drittel erlebt mittelschwere Residualzustände mit gelegentlichen Exazerbationen und ein Drittel verläuft mit schweren Residualzuständen oder chronisch (Brunnhuber, 2005).

Einige prognostisch relevante Faktoren konnten in retrospektiven Studien ermittelt werden, als günstig gelten dabei unter anderem ein später, eher akuter Ausbruch der Erkrankung, mit erkennbaren psychosozialen Auslösefaktoren, kurze Dauer der Psychose, unauffällige Primärpersönlichkeit, weibliches Geschlecht, höheres Ausbildungsniveau, gute soziale Anpassung und feste partnerschaftliche Verbindung und ausgeprägte affektive und paranoide Symptome.

2.1.4 Ätiologie

Zwar ist der kausale Mechanismus der Krankheitsentstehung nach wie vor nicht bekannt, einzelne pathogenetisch relevante Faktoren aus unterschiedlichen Disziplinen medizinischer Forschung sind dagegen gut belegt. So etablierte sich ein multifaktorielles Erklärungsmodell, das ein Zusammenwirken genetischer, biologischer und psychosozialer Aspekte propagiert¹.

Die Bedeutung der **Genetik** in der Pathogenese ist durch evidente Ergebnisse in Familien-, Zwillings- und Adoptivstudien gut belegt. So steigt mit wachsendem

¹ Letztlich kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem überwiegend phänomenologisch definierten Krankheitsbild der Schizophrenie nur um die gemeinsame Endstrecke verschiedener, funktionell völlig unabhängiger Pfade der Krankheitsentstehung handelt. Für eine solche Sichtweise spricht unter anderem das Auftreten schizophrenieartiger psychotischer Symptome bei einer Reihe von organischen Erkrankungen wie z.B. bei der Temporallappenepilepsie und im Verlauf von Enzephalitiden.

Verwandtschaftsgrad auch das Risiko zu erkranken: bei erstgradig Verwandten und dizygote Zwillingen beträgt das Risiko etwa 10%, am stärksten belastet sind monozygote Zwillinge mit 50%. In Kopplungs- und Assoziationsstudien konnten verschiedene Genloki beschrieben werden, ein polygenetischer Erbgang mit unvollständiger Penetranz ist wahrscheinlich (McGue & Gottesman, 1991; McGrath & Murray, 1995; Maier et al., 1999).

Die **Neuropathologie** und moderne Bildgebungsverfahren zeigen einerseits **strukturelle** Abnormitäten, genannt seien dilatierte innere (Seiten- und 3. Ventrikel) und äußere Liquorräume, lokale Atrophien (Hippocampus, Amygdala, Gyrus parahippocampalis), verminderte Zahl pathologisch angeordneter Neurone im limbischen System und Volumenvermehrung in den Basalganglien sowie andererseits **funktionelle Auffälligkeiten** (in PET, SPECT und fMRT Messungen), wie abnorme Funktion des präfrontalen Kortex und limbischer Assoziationsgebiete, relativ oder absolut verminderte Aktivität im Frontalhirn (Hypofrontalität; v.a. im dorsolateralen präfrontalen Kortex DLPFC sowie anterioren cingulären Kortex ACC) und kognitive Störungen (Davidson & Heinrichs, 2003).

Dabei sind strukturelle Veränderungen möglicherweise die Folge früher **Hirnentwicklungsanomalien**, vereinbar mit Migrationsstörungen im zweiten Trimenon der Gestation. Als Ursache der Hirnschädigung kommen dabei sowohl genetische als auch Umweltfaktoren (s.u.) in Betracht.

Unter **neurochemischen** Gesichtspunkten betrachtet, auf molekularer Ebene also, bestehen Veränderungen im Stoffwechsel verschiedener Neurotransmitter. Aus der Wirksamkeit der gängigen D₂-antagonistischen Antipsychotika und der Tatsache, dass dopaminagonistisch wirkende Amphetamine schizophreniforme Psychosen induzieren können, folgt der Schluss auf ein (relativ oder absolut) überaktiviertes **dopaminerges System** (Dopamin-Hypothese, Carlsson, 1967).

Phencyclidin, ein nichtkompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor, ist in der Lage der Schizophrenie vergleichbare Psychosen (mit Positiv- und Negativsymptomatik) hervorzurufen, ein Hinweis auf verminderte Funktion des exzitatorischen **Glutamats**. Postmortembefunde und die Wirksamkeit atypischer Antipsychotika (häufig Antagonisten am 5-HT₃-Rezeptor) deuten auf den pathogenetischen Einfluss der **serotonergen Systems**.

Psychosoziale Faktoren können kausal oder mitauslösend sein. Sozialer Stress bei belastenden Lebensereignissen, beispielhaft seien Auszug aus dem Elternhaus, Heirat,

Arbeitsplatzwechsel, Renteneintritt, Todesfall in der Familie genannt, kann zum Ausbruch der akuten Psychose führen. Neben **soziokulturellen** spielen auch ungünstige **familiäre** Faktoren eine Rolle. Zu nennen sind paradoxe Kommunikationsstrukturen wie Double-bind-Situationen, sowie die rezidivfördernde Familienatmosphäre der „high-expressed emotions“, d. h. der Patient wird entweder mit extremer Feindseligkeit behandelt oder überbehütet.

Zu den **Umweltfaktoren**, die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko mit sich bringen, zählen Geburt in Frühjahrs- oder Wintermonaten (diskutiert wird die intrauterine virale Belastung), Infektion der Mutter während der Gestation, prä- oder peripartale Komplikationen (Hypoxie), das Aufwachsen in Großstädten und schließlich Drogenkonsum in Kindheit und Adoleszenz (Braus, 2005).

Die Synopsis aller Forschungsergebnisse legt nahe, dass der Ausbruch der Psychose nicht den Beginn der Erkrankung markiert, sondern eher das Ergebnis eines langen Prozesses darstellt, der möglicherweise bereits intrauterin beginnt und von vielen Faktoren beeinflusst wird – im Sinne des Vulnerabilitäts-Stress-Modells² (Zubin & Spring, 1977).

2.1.5 Klassifikation

Es zeigt sich also, dass es keine einheitliche Krankheitsentität der „Schizophrenie“ gibt, sondern psychopathologisch und vermutlich auch ätiopathogenetisch heterogene Krankheitsbilder, die unter dem Begriff des „Schizophrenen Formenkreises“ subsumiert werden. Der Versuch einer Einteilung gestaltet sich dementsprechend schwierig. Die international geläufigsten Klassifikationssysteme, die ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 1992) und das DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) der American Psychiatric Association (APA, 1994), gehen in ihrer Einteilung eher nosologisch, nach beschreibenden Merkmalen vor und unterscheiden relativ übereinstimmend paranoide, hebephrene, katatone und undifferenzierte Schizophrenien sowie Postschizophrene Depression, Schizophrenes Residuum und die Schizophrenia simplex (F20.0-F20.6). Wird eine definierte Mindesterkrankungsdauer unterschritten spricht man von akut polymorph-psychotischer Störung mit oder ohne Symptome einer Schizophrenie (F23.0 und F23.1) oder von schizophrenieformer

² Integrativer Ansatz nach dem sich genetische und entwicklungspsychologische Einflüsse als neuropathologische und biochemische Veränderungen im Gehirn manifestieren, welche dann zur verminderten Resilienz gegenüber äußeren Stressoren und Umweltfaktoren führt.

Psychose (F23.2). An der Schnittstelle zu den affektiven Psychosen steht die schizoaffektive Störung (F25).

Eine abweichende, weniger verbreitete Einteilung, die stärker unter ätiologischen und prognostischen Gesichtspunkten steht, ist die **Klassifikation der endogenen Psychosen nach Karl Leonhard** (1986), die in dieser Studie Anwendung fand. Endogene Psychosen werden darin unterteilt in phasische, zeitlich begrenzte Psychosen einerseits, hierzu zählen die affektiven und zykliden Psychosen, und klassische Schizophrenien andererseits. Innerhalb der klassischen Schizophrenien wird anhand von Symptomausprägung und Krankheitsausbruch weiter unterschieden zwischen **unsystematischen** und systematischen Schizophrenien. Erstere sind dabei gekennzeichnet durch akuten Beginn, remittierenden teils klar periodischen Verlauf, vielgestaltige teils bipolare Ausprägung der Symptome und überwiegend hereditäre Genese. Die **systematischen Schizophrenien** dagegen beginnen charakteristischerweise schleichend, weisen reine, scharf abgegrenzte, monomorphe Symptomatologien auf, die sich am deutlichsten im jeweiligen Endzustand darstellen ließen und eindeutigen Defekten neuronaler Funktionseinheiten zuordenbar seien (Leonhard & Beckmann, 2003).

Die **Zykliden Psychosen** nehmen in dieser Klassifikation eine Art Zwischenposition ein. Sie manifestieren sich ähnlich den unsystematischen Schizophrenien vielgestaltig, stark fluktuierend und bipolar, haben jedoch eine deutlich günstigere Prognose, da sie nicht zu anhaltenden Defekten führen und sogar gänzlich remittieren können. Ihren Namen tragen sie aufgrund des phasenhaften, in Zyklen wiederkehrenden Verlaufs. Sie finden ihre Entsprechung in der ICD-10 in den akut polymorphpsychotischen Störungen (F23.0 und F23.1).

Unter allen 3 großen Gruppen unterscheidet Leonhard in einer zweiten Dimension zwischen primär das Denken, die Psychomotorik oder den Affekt betreffenden Symptomen, so dass er zu einer komplexeren Nomenklatur gelangt (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Klassifikation endogener Psychosen nach Karl Leonhard

	Zykloide Psychosen	Unsystematische Schizophrenien	Systematische Schizophrenien
Psychomotorik	Hyperkinetische-akinetische Motilitätspsychose	Periodische Katatonie	Systematische Katatonie
Affekt	Angst-Glücks-Psychose	Affektvolle Paraphrenie	Hebephrenie
Denken	Erregt-gehemmte Verwirrtheitspsychose	Kataphasie	Systematische Paraphrenie

2.2 Aufmerksamkeitsprozesse

Aufmerksamkeit ist eine grundlegende kognitive Leistung. Sie beschreibt die willkürliche (intentionale) oder unwillkürliche Zuwendung der gesteigerten geistigen Aktivität (Vigilanz) auf ein oder mehrere ausgewählte Objekte.

Der Begriff subsumiert verschiedene Teilfunktionen: selektive, aktivierende, kontrollierende, integrative und der räumlichen Orientierung dienende Funktion. Im Zentrum steht dabei die Selektionsfunktion als Schutzmechanismus, der kapazitätsbegrenzte Verarbeitungsmechanismen vor Überlastung bewahren soll. Die Bedeutung aufmerksamkeitsbedingter Selektion lässt sich konkret an folgenden Zahlen veranschaulichen: die mittels Sinnesorganen ungefiltert aufgenommene Informationsmenge umfasst 10^9 bit/s, nach Verschaltung an hemmenden und aktivierenden Synapsen gelingt eine Reduktion auf $10^1 - 10^2$ bit/s. Die andauernde, automatisch ablaufende Vorauswahl aller Umwelteindrücke ist für die weitere Informationsverarbeitung, für schnelles und fehlerfreies Erkennen unabdingbar. So genannte präattentive Verarbeitungssysteme unterscheiden kontinuierlich, noch vor Bewusstwerdung, zwischen relevanten und irrelevanten Reizen. Ein neurophysiologisches Korrelat dieses inhibitorischen Prozesses des aktiven Ausblendens bezeichnet man als **sensorisches Gating** (Adler et al., 1982). Es ist durch eine elektrophysiologische Untersuchung darstellbar, bei der das Ausmaß der Habituation an einen repetitiv dargebotenen definierten akustischen Reiz, in Form von Amplitudenreduktion eines bestimmten, reliabel detektierbaren EEG-Potentials (Boutros et al., 1993), der sog. P50 gemessen wird. Gängige Versuchsanordnungen sind das Steady-State- und das Doppelklickparadigma, mit entsprechend kontinuierlicher bzw. paarweiser Reizpräsentation. Beim 1982 von der Arbeitsgruppe um Adler (Colorado, USA) etablierten sog. **Doppelklickparadigma** werden einfache Klicklaute paarweise mit typischerweise 500 ms Interstimulusintervall präsentiert³. Der erste Stimulus S1 aktiviert oder konditioniert die Inhibition, der Teststimulus S2 misst das Ausmaß der Hemmung. Bei intakter Filterfunktion fällt also die P50-Potentialantwort auf S2 deutlich geringer aus als auf S1. Als Ergebnis des Paradigmas erhält man nach Summation aller Intervalle einen Quotienten aus der P50 Amplitude der Testantwort S2 geteilt durch die Amplitude der Bedingungsantwort S1 [$Q = A_{S2}/A_{S1}$]. Geringe Werte

³ Die Forschung zeigte, dass bei ISI unter 1 s maximale Suppression messbar ist (Erwin et al., 1991; Freedman et al., 1983; Nagamoto et al., 1989; Judd et al., 1992; Clementz et al., 1997). Das ISI von 0,5 s erwies sich als das Intervall mit der deutlichsten Differenz zwischen Normen und Schizophrenen bezüglich des Gating-Quotienten (Adler et al., 1981).

des Gating-Quotienten bedeuten demnach starke Filterung, hohe ein schwaches sensorisches Gating.

Das Prinzip der verminderten Verarbeitung eines unbedeutenden oder redundanten Reizes ist eine wichtige Schutzfunktion des Gehirns. Fehlfunktion der selektiven Aufmerksamkeit und des Kurzzeitgedächtnisses, sowie die Unfähigkeit, aufgrund verminderter Aktivität inhibitorischer Mechanismen Information zu filtern, führen zu Überladung durch irrelevante Reize (McGhie & Chapman, 1961; Venables, 1964). Schizophren erkrankte Patienten weisen mehrheitlich geringere Habituation bzw. verminderte Attenuierung redundanter Reize auf, ihr sensorisches Gating ist vermindert (z.B. Adler et al., 1982; Freedman et al., 1983, 1991; Nagamoto et al., 1989; Thoma et al., 2003; Ringel et al., 2004; Bramon et al., 2004). Kognitive Dysfunktionen und Aufmerksamkeitsstörungen sind bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis lange bekannt und bilden einen Teil der so genannten Negativsymptomatik. Defizite der Informationsverarbeitung und Reizselektion scheinen in der klinischen Beschreibung inhaltlicher Denk-, Wahrnehmungs- und Ich-Störungen gar offensichtlich. Die Patienten erleben einen Zustand der Hypervigilanz, der sie unfähig macht, ihre Aufmerksamkeit zu fokussieren (Freedman et al., 1991). Dysfunktion des Gating-Mechanismus und folglich mangelhafte Priorisierung und Fokussierung führt möglicherweise zur Entstehung von verzerrter Wahrnehmung und psychotischen Symptomen (Light & Braff, 2000). Was allerdings die Ursache dieser Dysfunktion ist, welches die zugrunde liegenden, relevanten neuronalen Mechanismen und beteiligte Strukturen sind, ist nach wie vor nicht definitiv geklärt.

Drei verschiedene neurophysiologische Erklärungsmodelle für sensorisches Gating sind bei Freedman et al. (1991) beschrieben: (1) Eine einfache Refraktärphase der Neurone bei Interstimulusintervall (ISI) von 1 – 2 ms, (2) negative Rückkopplung durch eine monosynaptische Schleife mit so genannten inhibitorischen Korbzellen (GABAerg, bei ISI <300 ms) oder (3) ein mehrstufiger inhibitorischer Prozess (ISI von 0,5 – 8 s).

Bezüglich der Frage, worauf sich das Gating-Defizit schizophrener Patienten neurophysiologisch begründet, werden unter anderem folgende Theorien diskutiert: mangelhaftes Gating aufgrund einer ungenügenden Suppression der Reaktion auf den redundanten Reiz S2 („Gating out“; Freedman et al., 1987; Clementz et al., 1997) oder eher als Folge einer primär abnormalen, im Sinne einer überschießenden Reaktion auf S1 bei ausreichender Suppression („Gating in“; Blumenfeld & Clementz, 2001; Brenner et al., 2009).

Zur anatomischen Lokalisation des Gating-Prozesses lässt sich folgendes sagen: Es scheint sich um ein neuronales Netzwerk zu handeln, an dem verschiedene kortikale Strukturen beteiligt sind: dem Gyrus temporalis superior (primär auditorischer Kortex AI) kommt vermutlich die zentrale, dem Hippocampus, temporoparietalen und präfrontalen Arealen modulierende Funktion zu, wie Läsionsstudien, Quellenlokalisierung mittels MEG und EEG sowie intrakranielle EEG-Ableitungen zeigten (Reite et al., 1988; Liégeois-Chauvel et al., 1994; Weate et al., 1995; Flach et al., 1996; Knight et al., 1999; Godey et al., 2001; Edgar et al., 2003; Thoma et al., 2003; Grunwald et al., 2003; Garcia-Rill et al., 2008). Eine zusätzlich beteiligte mittfrontale Region ist bei Weisser et al. (2001) beschrieben. Auch die direkte Messung der Hämoperfusion mit fNIRS (Ehlis et al., 2009) deutete auf aktive Beteiligung temporoparietaler und präfrontaler kortikaler Strukturen an auditorischem Sensory Gating. Sowohl die Angaben zur Lokalisation als auch die Dauer des verwendeten ISI sprechen für die Annahme, dass sensorisches Gating durch einen mehrstufigen, polysynaptischen Prozess vermittelt wird (Grunwald et al., 2003).

Bevor nun detaillierter auf die zu den akustisch evozierten Potentialen zählende P50-Komponente eingegangen werden soll, möchte ich einige grundsätzliche Erläuterungen zum besseren Verständnis der Elektrophysiologie voranstellen.

2.3 Elektrophysiologie

Bei der **Elektroenzephalographie** – 1924 von Hans Berger an der Universität Jena entdeckt und entwickelt – werden Hirnströme oberflächlich, direkt an der Kopfhaut abgeleitet und als Spannungsschwankungen gemessen. Das gemessene Signal von kontinuierlichen elektrischen Potentialschwankungen entspricht im Wesentlichen einer Summation von erregenden synaptischen Potentialen⁴, ein sog. Makropotential, das die Aktivität großer kortikaler Neuronenverbände widerspiegelt, wobei die senkrecht zur Hirnoberfläche verlaufenden Pyramidenzellen den größten Ausschlag geben. Es liegt in der Größenordnung zwischen 5 bis 150 μV , bei einer Frequenz von 0 – 80 Hz und kann mittels Verstärkern sichtbar gemacht werden (Hartje & Poeck, 2002). Zur Ableitung des EEGs werden Elektroden an definierten Punkten nach dem international einheitlichen **10-20-System** (nach Jasper 1958) angebracht. Die Elektroenzephalographie ist eine einfache Methode, die eine hohe zeitliche und in geringerem Maße auch räumliche

⁴ Potentialdifferenzen ergeben sich aus Ionenkonzentrationsschwankungen im Extrazellulärraum

Auflösung bietet, zudem unschädlich, schmerzlos, beliebig wiederholbar und kostengünstig ist und folglich vielfach Anwendung findet.

So eignet sich das EEG auch dazu neurophysiologische Erkenntnisse über Aufmerksamkeitsprozesse und **Ereigniskorrelierte Potentiale** zu gewinnen. Veränderungen der elektroenzephalographischen Kurve, die durch wiederholt dargebotene sensible oder sensorische Reize evoziert oder mit kognitiven Prozessen korreliert sind, nennt man Ereigniskorrelierte [engl.: event-related potentials (ERP)] oder Evozierte Potentiale (EP)⁵. Da sie deutlich geringere Amplituden als das zufällige unregelmäßige EEG-Grundmuster aufweisen, werden sie vom Rauschen des Spontan-EEGs überdeckt. Summationstechniken helfen die EP sichtbar zu machen; durch elektronische Mittelung über alle Wiederholungen (Averaging) können sie aus den Oszillationen des Spontan-EEGs herausgefiltert werden (Poeck & Hacke, 2006, S.131 ff).

Werden als sensorischer Reiz Klicklaute dargeboten – sehr kurze Schallreize im Millisekundenbereich mit breitem Spektrum (akustischer Rechteckimpuls), die große Teile der Haarsinneszellen im Innenohr erregen – lassen sich **akustisch evozierte Potentiale** (AEP) ableiten. Nach akustischer Stimulation erhält man ein charakteristisches Muster aus Maxima und Minima (siehe Abbildung 1). Die einzelnen Peaks sind genau definiert und repräsentieren synaptische Potentiale synchron erregter Nervenzellen entlang der neuroanatomischen Strukturen, die der Reiz vom Innenohr (Cochlea) über die Radiatio acustica bis zum primär auditorischen Kortex durchläuft. Je nach zeitlichem Abstand zum Reiz (Latenz) spricht man von frühen (0 – 10 ms), mittleren (10 – 100 ms) und späten (>100 ms) Komponenten der AEP, wobei frühe (FAEP) und mittlere (MAEP) als exogene, das heißt vorwiegend durch die physikalischen Eigenschaften des Reizes modulierte Potentiale zusammengefasst und den, stärker durch kognitive Prozesse (Vigilanz, Interpretation, Motivation) beeinflussten, späten AEPs (SAEP) gegenüber gestellt werden. Der Übergang ist dabei fließend; in der Literatur variieren die Angaben über den Beginn der psychischen Beeinflussbarkeit zwischen 50 und 100 ms. Frühe AEPs, deren Entstehungsort dem Hörnerv (I), dem Hirnstamm (Nucl. cochlearis II, oberer Olivenkern III, Colliculus inferior IV und V) und dem Zwischenhirn (Corpus geniculatum mediale des Thalamus VI) zugeordnet ist, scheinen bei schizophren Erkrankten gegenüber gesunden Kontrollpersonen nicht pathologisch verändert (Pfefferbaum et al., 1980; Brecher & Begleiter, 1985).

⁵ Korrekterweise werden solche mit kurzer Latenz als evozierte, stärker kognitiv beeinflusste späte Potentiale als ereigniskorrelierte Potentiale bezeichnet.

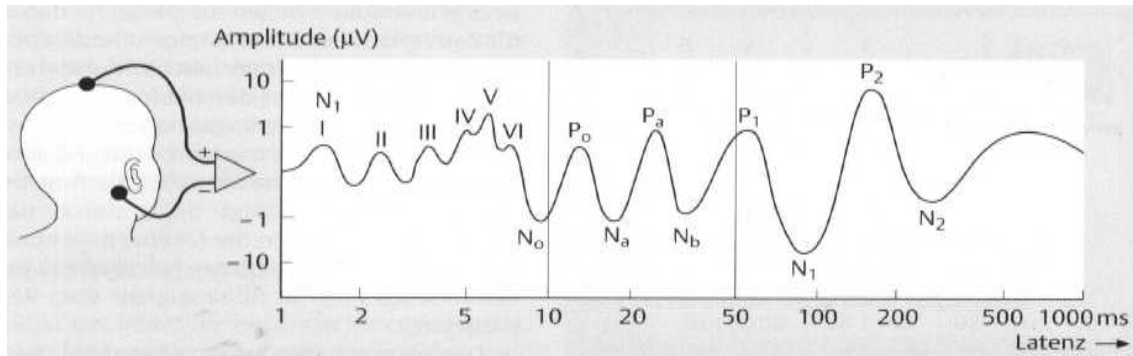


Abbildung 1: Abfolge akustisch evozierte Potentiale. Frühe, mittlere und späte AEP; die P50 entspricht hier P₁. Quelle: Lehnhardt E (2009): Praxis der Audiometrie (9. Auflage). Stuttgart: Thieme.

Die Entsprechung der MAEP ist am ehesten in lateralem Schleifenkern (Lemniscus lateralis), Thalamus und primärer Hörrinde zu finden. Späte AEP mit 50 bis 300 ms Latenz⁶ stammen aus primärer (AI) und sekundärer Hörrinde (AII), sehr späte AEP aus zentroparietalen und frontalen Kortexarealen (Birbaumer & Schmidt, 2006). Weitere, an der Verarbeitung akustischer Stimuli beteiligte, neuroanatomische Strukturen sind: die Region CA3 des Hippocampus als zentrale Schaltstation, die Afferenzen aus dem Lemniscus lateralis der Medulla oblongata [via Nucl. Supraopticus, pontin-medullärer Formatio reticularis und Nucl. septalis medialis (MSN)] und der AI (via Gyrus temporalis superior und Kortex entorhinalis) erhält und selbst in Assoziationskortex aller vier Lobi des Cerebrums projiziert (Schmidt, 2010).

Die zu den AEPs mit mittleren Latenzen zählende **P50**-Komponente ist definiert als größter positiver Ausschlag im Intervall von 40 – 80 ms nach dem Stimulus. Die P50-Amplitudenreduktion im Rahmen des Doppelklickparadigmas gilt als elektrophysiologisches Korrelat des auditorischen Sensory Gatings (Adler et al., 1982, Freedman et al., 1987). Da die P50 als so genanntes präattentives Potential kaum durch veränderte Intensität der Aufmerksamkeit noch durch wechselnde Lautstärke der Klickreize beeinflusst wird (Hillyard et al., 1973; Pfefferbaum et al., 1980; Waldo & Freedman, 1986) und zudem geringere Variabilität als die N100, P180 oder P300 zeigt (Adler et al., 1982), stellt sie einen weitgehend objektiven, besonders robusten und reliablen Parameter dar und eignet sich als stabiles Maß für die Güte der Gating-Funktion. Sie wird am Vertex abgeleitet, ihre Amplitude ergibt sich aus der Differenz zum vorausgehenden größten negativen Ausschlag. Bei wiederholter Darbietung akustischer Reize

⁶ Zu Veränderungen der späten AEP bei Schizophrenie gibt es nur wenige Untersuchungen, beschrieben ist z.B. eine verringerte Amplitude der N100 90-200 ms nach Reizdarbietung, was auf Defizite in der Orientierungsreaktion auf neue Reize hindeutet (Pfefferbaum et al., 1980).

sollte, nach dem Prinzip der oben beschriebenen Inhibition, eine Habituation, messbar als Amplitudenreduktion, stattfinden.

Filterdefekte und entsprechend hohe Gating-Quotienten bei schizophrenen Erkrankten sind vielfach publiziert und gut belegt (z.B. Adler et al., 1982; Freedman et al., 1983 und 1987; Boutros et al., 1997; Judd et al., 1992; Bramon et al., 2004). Es muss jedoch angemerkt werden, dass es auf beiden Seiten Ausnahmen gibt: sowohl phänotypisch Gesunde Individuen mit Gating-Defiziten als auch Personen mit Diagnose Schizophrenie ohne Einbußen, wobei erstere häufig subklinisch symptomatisch sind oder Belastung in der Verwandtschaft aufweisen (Freedman et al., 1991). Keine Unterschiede im Gating-Defizit zeigte dagegen der Vergleich von Patienten mit überwiegend Positiv- versus Negativsymptomatik (Potter et al., 2006) bzw. zwischen akut oder chronisch an Schizophrenie Erkrankten (Adler et al., 1982; Franks et al., 1983; Ward et al., 1996). Unterschiedliche Befunde gibt es zur Frage nach dem Einfluss der Medikation (Adler et al., 2004; Bramon et al., 2004), des Raucherstatus (Chen et al., 2011; Brinkmeyer et al., 2011) bzw. des Geschlechts (Hetrick et al., 1996; Lijffijt et al., 2009) auf das sensorische Gating.

Neuer sind Erkenntnisse über Gating-Unterschiede zwischen verschiedenen Subgruppen endogener Psychosen (z.B. Boutros et al., 1991, 1993; Ringel et al., 2004; Johannesen et al., 2005; Santos et al., 2010). Beschrieben sind gering alterierte unveränderte Gating-Quotienten bei Patienten mit unsystematischen Schizophrenien und Zykliden Psychosen, dagegen aber ein signifikant erhöhter Gating-Quotient (= verringertes Sensory Gating) bei systematischen Hebephrenien (Ringel et al., 2004).

Es gilt festzuhalten, dass das Gating-Defizit keineswegs schizophreniespezifisch ist. Erhöhte Suppressionsquotienten zeigten sich unter anderem auch bei Patienten mit bipolarer Störung während akut manischer Phasen (Franks et al., 1983; Adler et al., 1990), bei Schizophrenie-Patienten hingegen gelten die P50-Defizite als phasenunabhängig (Franks et al., 1983). Mangelhafte Reizinhibition findet sich außerdem auch bei Individuen mit Posttraumatischer Belastungsstörung (Neylan et al., 1999), mit Alzheimer-Erkrankung (Jessen et al., 2001), mit Schädelhirntrauma (Arciniegas et al., 2000) und bei Gesunden unter induziertem Stress (Johnson & Adler, 1993; Adler et al., 1993). Weiterhin war vermindertes Gating bei Suchtpatienten (Alkohol-, Amphetamin-, Marihuana- und Kokainkonsumenten) auffällig (Boutros et al., 1993; Fein et al., 1996; Light et al., 1999; Patrick et al., 1999; Thoma et al., 2006).

Die beschriebenen Befunde legen die Vermutung nahe, dass das Gating-Defizit eher als gemeinsame Endstrecke zu sehen ist, der verschiedene neurobiologische Mechanismen zugrunde liegen können. Die vorliegende Arbeit unternimmt den Versuch zu erfassen, in wieweit biologische Heterogenität bezüglich des Gating-Defizits auch zwischen einzelnen Subtypen der Schizophrenie herrscht.

2.4 Nahinfrarotspektroskopie

Die Nahinfrarotspektroskopie ist ein seit rund 30 Jahren (Jöbsis, 1977) in der zerebralen Bildgebung verwendetes optisches Verfahren, das reflektiertes nahinfrarotes Licht⁷ der Wellenlänge 760 – 1200 nm nach Durchtritt durch schädelnahes Hirngewebe misst. Folgende Vorbedingungen ermöglichen die Anwendung von Nahinfrarotspektroskopie: erstens die relative Transparenz biologischen Gewebes für Licht von ~ 600 – 1000 nm Wellenlänge; zweitens, dass in diesem Spektralbereich oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin jeweils charakteristische Absorptionsspektren aufweisen und somit spektroskopisch differenzierbar sind⁸; sowie drittens, die relativ konstanten Streueigenschaften zerebralen Gewebes (Obrig & Villringer, 2003).

Mit NIRS lässt sich in vivo und nicht-invasiv die zerebrale Perfusion darstellen. Dafür misst das NIRS-Gerät, unter Anwendung eines modifizierten Lambert-Beer'schen Gesetzes, Konzentrationsänderungen zweier Chromophore, nämlich oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin (O_2Hb , HHb) im Vergleich zu einem Ausgangsniveau – keine Absolutwerte⁹ (Jöbsis, 1977; Cope & Delpy, 1988). Dass Änderungen neuronaler Aktivität des Gehirns von einer Änderung des zerebralen Blutflusses begleitet sind, ist seit über 100 Jahren bekannt (Roy & Sherrington, 1890). Der Mehrbedarf an Sauerstoff und Glucose in stoffwechselaktiven Hirnarealen wird über einen gesteigerten Blutfluss geregelt. Diese als **neurovaskuläre Kopplung** bezeichnete direkte Korrelation zwischen lokaler Perfusion, Sauerstoffkonzentration und kortikaler Aktivität macht sich die **funktionelle Bildgebung** zueigen, wenn sie durch Messung der dynamischen Änderung des Sauerstoffgehalts (Sauerstoffangebot und -ausschöpfung) auf den jeweiligen Zustand kortikaler Aktivität schließt. Die Chromophore O_2Hb und HHb sind

⁷ Nahinfrarotes Licht bezeichnet den Teil des Infrarotspektrums mit der kürzesten Wellenlänge, der dem sichtbaren Licht besonders nahe kommt.

⁸ Zudem ist das Chromophor Hämoglobin der Hauptabsorber nahinfraroten Lichts im zerebralen Gewebe.

⁹ Nichtinvasive Messung absoluter Hb-Konzentrationen ist aufgrund verschiedenster, schwer zu kontrollierender Einflussfaktoren bislang nicht möglich (Eindringtiefe und Streuung des nahinfraroten Lichts, mögliche weitere intrakranielle Chromophoren, Anteil extrakranieller Absorption, Einfluss von Haarfarbe u.a.m.).

Indikatoren neuronaler Aktivität (Hoshi & Tamura, 1993). Aktivierung führt zu Mehrerschöpfung des Blutes (O_2Hb -Ab- und HHb -Zunahme), die durch reflexive Vasodilatation mit lokaler Hyperperfusion und temporärer Steigerung des O_2Hb -Angebots bzw. relativer Abnahme der HHb -Konzentration schnell kompensiert wird. Die Konzentrationsänderung der Chromophore erreicht ihren Scheitelpunkt binnen weniger Sekunden und pendelt sich nach 10 – 12 s wieder auf das Ausgangsniveau ein, allerdings variiert der Kurvenverlauf geringfügig innerhalb einer Person, innerhalb eines Kollektivs und zwischen den Chromophoren (bis zu 2 s verzögert für HHb) (Huppert et al., 2006). Dieses typische durch neuronale Aktivierung getriggerte Perfusionsmuster wurde erstmals bei Fox & Raichle (1984) in einer PET-Untersuchung beschrieben und ist ebenso mit NIRS nachweisbar (Chance et al., 1993; Hoshi & Tamura, 1993; Villringer et al., 1993¹⁰). Die Weiterentwicklung der Methode ermöglichte die Messung lokal begrenzter kortikaler Aktivität und funktioneller Aktivierung induziert durch motorische (Obrig et al., 1996; Maki et al., 1996), sensorische Stimuli (Kato et al., 1993; Meek et al., 1995) oder kognitive Aufgaben (Chance et al., 1993; Hoshi & Tamura, 1993, 1997; Villringer et al., 1993, 1994; Watanabe et al., 1998; Herrmann et al., 2003a,b). Dank ihrer guten zeitlichen Auflösung wurde die NIRS schließlich auch für Studien im event-related-Design eingesetzt¹¹: Kennan et al. führten 2002 die erste simultane NIRS-ERP-Kombinationsmessung durch.

Da das NIRS zur Messung keiner elektrischen Verbindung zum Messobjekt bedarf, interferiert es, im Gegensatz zur MRT, nicht mit der EEG und ist daher simultan kombinierbar (Kennan et al., 2002). Als nahezu lautloses Bildgebungsverfahren eignet es sich insbesondere für akustische Paradigmen¹². Dass eine hämodynamische Antwort im auditorischen Kortex mittels NIRS messbar ist, konnte in Vorbefunden bereits gezeigt werden (z.B. Minagawa-Kawai et al., 2002; Ehlis et al., 2009). So konnte in dieser Arbeit der multimodale Ansatz einer simultanen NIRS-EEG Messung verwirklicht werden.

Das Resultat der direkten Vorgängerarbeit von Ehlis et al. (2009) und bislang einzigen Studie, die auditorisches Sensory Gating mittels NIRS-EKP-Kombinationsmessung – allerdings nur an gesunden Probanden – erforschte, deutet auf die Beteiligung tempo-

¹⁰ Es konnte u.a. gezeigt werden, dass durch NIRS-Laser induzierte lokale Erwärmung der Kopfhaut mit konsekutiver Vasodilatation und gesteigertem kutanen Blutfluss nicht mit der zerebralen Perfusionmessung interferiert.

¹¹ Reliabilität der fNIRS für event-related-Design wurde u.a. gezeigt durch Plichta et al., 2006, 2007.

¹² Weitere Vorteile der NIRS gegenüber der MRT sind die bessere zeitliche Auflösung, die relative Unempfindlichkeit für Bewegungsartefakte, eine kompakte und mobile Apparatur, Möglichkeit von Langzeitmessungen, die Anwendbarkeit z.B. auch bei Klaustrophobikern und schließlich die kostengünstigere Untersuchung.

parietaler und präfrontaler Kortexareale. Die Studie erbrachte somit einen weiteren Hinweis auf die besondere Rolle, die der präfrontale Kortex beim auditorischen Sensory Gating einnimmt (Grunwald et al., 2003; Knight et al., 1999; Weisser et al., 2001).

Die vorliegende Arbeit ist nun die erste simultane NIRS-EKP-Studie, die sensorisches Gating auch an Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis untersucht.

3. Fragestellung

3.1 Zielsetzung

Ausgehend von der Erkenntnis, dass das auditorische Sensory Gating über die P50-Amplitudenreduktion im Rahmen des Doppelklickparadigmas erfasst und quantifiziert werden kann (Adler et al., 1982), und den beschriebenen Unterschieden im Sensory Gating der einzelnen Subgruppen endogener Psychosen, insbesondere den beschriebenen Differenzen zwischen Patienten mit Zykliden Psychosen und unsystematischen Schizophrenien einerseits und systematischen Schizophrenien andererseits (Ringel et al., 2004) sowie basierend auf den Vorbefunden zu den am Gating-Prozess beteiligten kortikalen Strukturen, nämlich Gyrus temporalis superior, temporoparietale und präfrontale Areale (Knight et al., 1999; Godey et al., 2001; Weisser et al., 2001; Edgar et al., 2003; Grunwald et al., 2003; Thoma et al., 2003; Ehli et al., 2009) ergeben sich nun folgende Fragestellungen:

1. Lässt sich ein reduziertes Sensory Gating bei Patienten mit systematischen Schizophrenien im Vergleich zu gesunden Kontrollen, Patienten mit Zykliden Psychosen und Patienten mit unsystematischen Schizophrenien replizieren und erweist es sich somit als konsistenter Befund?
2. Inwieweit besteht ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Gating-Defizits und dem potentiellen Einfluss einzelner soziodemographischer bzw. krankheitsassoziierter Faktoren? Ist das Gating-Defizit bedingt durch exogene Faktoren, ist es eine Krankheitsfolgeerscheinung oder beschreibt es ein krankheitsinhärentes Merkmal? Da in zahlreichen Studien der Einfluss dieser Faktoren (wie Alter, Erkrankungsdauer, Raucherstatus u.a.m.) auf die Gating-Qualität kontrovers diskutiert wurde (z.B.: Adler et al., 1993; Bramon et al., 2004; Potter et al., 2006; de Wilde et al., 2007; Patterson et al., 2008), finden auch sich diesbezüglich einige explorative Ergebnisse.
3. Diese Fragestellung betrifft den Zusammenhang zwischen elektrophysiologisch gemessener Reizantwort und hämodynamischer Reaktion in der NIRS: Ist defizitäres Sensory Gating von einer verringerten hämodynamischen Aktivierung relevanter kortikaler Strukturen begleitet, sind Ausmaß der Perfusionsminderung mit wachsenden Werten des Gating-Quotienten korreliert und lassen sich somit auch

potentielle Unterschiede hinsichtlich der kortikalen Aktivitätsmuster zwischen den verglichenen Subtypen der Schizophrenie darstellen?

3.2 Hypothesen

Folgende Hypothesen sollen anhand der kombinierten NIRS-EEG-Messung überprüft werden:

1. Patienten mit systematischen Schizophrenien, insbesondere Hebephrenien zeigen einen signifikant erhöhten Gating-Quotienten im Vergleich zu gesunden Probanden, Patienten mit Zykloiden Psychosen und solchen mit unsystematischen Schizophrenien.
2. Gesunde Probanden weisen eine signifikante Aktivierung temporoparietaler und präfrontaler Kortexregionen nach Doppelklickstimulation (Anstieg von oxygeniertem und entsprechender Abfall von desoxygeniertem Hämoglobin) auf.
3. Bei Patienten mit systematischen Schizophrenien ist die entsprechende hämodynamische Antwort signifikant verringert.
4. Es besteht eine Korrelation zwischen Gating-Quotient und Ausmaß kortikaler Aktivierung, intaktes Gating korreliert mit starker hämodynamischer Antwort.

Explizite Angaben zu Durchführung und Ablauf der Studie finden sich in dem nun nachfolgenden Methoden-Teil.

4. Material und Methoden

4.1 Untersuchungsdesign/Stichprobe

Die Messungen fanden zwischen Dezember 2006 und Februar 2008 im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg (unter der Leitung von Prof. Dr. A. J. Fallgatter) statt. Die Untersuchung wurde im 4-Gruppen-Design durchgeführt, wobei drei Patientengruppen (zykloide Psychosen vs. systematische Schizophrenien vs. unsystematische Schizophrenien) und eine alters- und geschlechtsangepasste gesunde Kontrollgruppe miteinander verglichen wurden. Die Datenerhebung mittels simultaner NIRS-EEG-Kombinationsmessung und ergänzenden psychopathologischen Fragebögen erfolgte für jeden Probanden jeweils zu einem einzigen Untersuchungszeitpunkt. Die Gruppengröße wurde mit einer Anzahl von $n=15$ Personen je Gruppe angesetzt, insgesamt nahmen schließlich 79 Probanden teil. Der Einschlusszeitraum betrug 14 Monate. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt und entsprach den Normen der Deklaration von Helsinki.

4.1.1 Normpersonen

Die Messung von Normpersonen fand zwischen Dezember 2006 und Dezember 2007 im oben genannten Labor Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung statt. Die Kontrollgruppe setzt sich zusammen aus insgesamt 15 freiwilligen Probanden, Angaben zur Alters- und Geschlechterverteilung, zum Raucherstatus, zur Dauer der Schulbildung und Art des Abschlusses sowie zur Händigkeit können der angefügten Tabelle (Tab. 2) entnommen werden, wobei die Angaben zur Händigkeit jeweils mit dem "Edinburgh Händigkeitsinventar" (Oldfield, 1971)¹³ überprüft wurden. Unter den Kontrollen befanden sich sowohl Studenten ($n=10$) als auch Personen mit abgeschlossener Berufsausbildung ($n=5$), davon 3 im akademischen Bereich tätig.

Alle Normpersonen gaben schriftlich ihr informiertes Einverständnis, sie nahmen aktuell keine Medikamente ein und waren frei von neurologischen und internistischen

¹³ Das **Edinburgh Händigkeits-Inventar** (Oldfield, 1971) ist ein Fragebogen mit Hilfe dessen die bevorzugt benutzte Hand bei Alltagstätigkeiten überprüft wird. Der Proband wertet auf einer Skala zwischen streng rechts, rechts, beidseits, links und streng links. Somit ergibt sich eine Aussage über die Ausprägung der Dominanz der Händigkeit.

Erkrankungen. Aktuell sowie in der Vorgeschichte waren weder bei den Probanden, noch bei Verwandten ersten Grades psychische Leiden bekannt. Die abgeleiteten EEGs der Kontrollpersonen zeigten ausnahmslos gute Datenqualität, so dass alle 15 Probanden in die statistische Auswertung Eingang fanden. Dagegen zeichnete sich in den Rohdaten der NIRS-Messung, wie im Abschnitt 4.6.2 noch genauer erläutert, eine stärkere Artefaktbelastung ab. Um jedoch bei insgesamt relativ geringen Gruppengrößen auf möglichst wenig Probanden verzichten zu müssen, erfolgte die weitere statistische Analyse für beide Verfahren, NIRS respektive EEG, zunächst getrennt. In der NIRS-Kohorte mussten drei Probanden¹⁴ aufgrund von Kanalausfällen respektive starker Artefaktbildung der Rohdaten von der weiteren statistischen Auswertung ausgeschlossen werden, somit verringerte sich die Anzahl der Kontrollpersonen in der NIRS-Stichprobe auf $n=12$ (gegenüber $n=15$ in der EEG-Stichprobe). Unter den 12 Probanden der NIRS-Stichprobe befanden sich 10 Studenten und zwei Personen mit abgeschlossener Berufsausbildung. Weitere Angaben zur Zusammensetzung der NIRS-Kontrollgruppe lassen sich der Tabelle 4 entnehmen.

4.1.2 Patienten

Im Zeitraum von Januar 2007 bis Februar 2008 wurden im selben Labor (für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg) 64 Patienten getestet. Die rekrutierten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Messung in stationärer respektive teilstationärer Behandlung an der Klinik und gaben nach Aufklärung über Art, Zweck, Ablauf und Freiwilligkeit der Messung ihr informiertes, schriftliches Einverständnis. Die Diagnosestellung geschah im Vorfeld der Messung durch einen besonders erfahrenen Psychiater nach der ICD-10 (Internationale Klassifikation psychiatrischer Störungen, WHO, 2000) sowie der Einteilung nach Karl Leonhard (Leonhard, 1986), so dass die Studie teilweise, das heißt hinsichtlich der Subgruppen-Diagnose schizophrener Patienten, Untersucher-blind durchgeführt werden konnte.

Voraussetzung für die Teilnahme war neben einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis ein stabiler psychopathologischer Zustand des Patienten über mindestens zwei Wochen sowie eine konstante Dosis der antipsychotischen Medikation. Ausschlusskriterien waren exogene und organische Psychosen, Suchterkrankungen,

¹⁴ nvp9, nvp13 und nvp18

neurologische Erkrankungen des ZNS sowie andere schwerwiegende somatische Komorbiditäten; außerdem mittlere oder schwere Intelligenzminderung sowie eine juristische Betreuung.

Wiederum überschneit sich die Zahl derjenigen Probanden, die sowohl die allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten als auch ausreichend gute Datenqualität in beiden Messverfahren (EEG respektive NIRS) aufwiesen nur teilweise ($n=42$), sodass auch im Patientenkollektiv die weitere statistische Analyse für beide Verfahren zunächst getrennt erfolgte. In die nachfolgende EEG-Analyse fanden schließlich die Daten von $n=43$ Probanden Eingang, $n=47$ Probanden¹⁵ erfüllten alle Auswahlkriterien für die NIRS-Datenauswertung.

Die Diagnosegruppen in der EEG- respektive NIRS-Patientenkohorte waren folgendermaßen verteilt: 12 vs. 15 Patienten mit systematischer (SS), 17 vs. 18 mit unsystematischer Schizophrenie (US) und 14 vs. 14 mit zykloider Psychose (ZP).

Die psychopathologischen Befunde wurden anhand folgender zwei etablierten Skalen beurteilt und evaluiert: PANSS (Positive and negative syndrome scale; Kay et al., 1992) und HDRS (Hamilton depression rating scale; Hamilton, 1960); die Händigkeit wurde entsprechend zur Kontrollgruppe ermittelt. Angaben zur Erkrankungsdauer, Zahl stationärer Aufenthalte, Medikation und weitere statistisch relevante Daten wurden aus der Patientenakte entnommen. Die Dosis der am Tag der Messung eingenommenen Antipsychotika fand umgerechnet in Chlorpromazin-Äquivalente (CPZÄ)¹⁶ Eingang in die statistische Auswertung.

Tabelle 2: Verteilung soziodemographischer Daten in Patienten- und Kontrollgruppe (EEG)

	Normen ($n=15$)	Patienten ($n=43$)	Test-Statistik
Alter (Jahre)	32,5 ± 13,4	38,2 ± 12,1	$t_{56} = -1,54$; $p = 0,83$
Geschlecht	7 m / 8 w	23 m / 20 w	$\chi^2 = 0,21$; $p = 0,65$
Händigkeit	13 RH / 2 LH	40 RH / 3 LH	$\chi^2 = 0,57$; $p = 0,39$ #
Schulbildung (Jahre)	12,7 ± 1,0	10,4 ± 1,8	$t_{56} = 15,2$; $p < 0,001$
Schulabschluss	14 Abitur, 1 HS	11 Abi, 8 MR, 21HS	$\chi^2 = 19,13$; $p < 0,001$ ##
Raucherstatus	2 R / 13 NR	23 R / 20 NR	$\chi^2 = 7,31$; $p = 0,01$

Anmerkungen: Mittelwert ± Standardabweichung; m = männlich, w = weiblich; RH = Rechtshänder, LH = Linkshänder; MR = Mittlere Reife, HS = Hauptschulabschluss; R = Raucher, NR = Nichtraucher; Teststatistik (Chi-Quadrat mit $df=1$ vs. t-Test für unabhängige Stichproben), # Signifikanzniveau nach Fishers exaktem Test (1-seitig), da die erwartete Häufigkeit einzelner Zellen <5 war, ## erweiterter Fisher-Test nach Freeman-Halton.

¹⁵ in EEG-Kohorte zusätzlich eingeschlossen: vp29; in NIRS-Kohorte zusätzlich: vp9, vp22, vp35, vp40, vp41

¹⁶ Um Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Antipsychotika zu erreichen, wurden alle Dosisangaben nach Tabellen von Laux, Dietmaier & König (2000) bzw. (für Quetiapin, Ziprasidon, Aripiprazol) Woods (2003) in klinisch-empirische Chlorpromazin-Äquivalenzdosen umgerechnet (siehe Tabelle 8 im Anhang).

Tabelle 3: Verteilung soziodemographischer Daten in Patientensubgruppen (EEG)

	Systematische Schizophrenie (n=12)	Unsystematische Schizophrenie (n=17)	Zykloide Psychose (n=14)	Test-Statistik
Diagnose- untergruppe	5 Hebephrenie 3 systematische Paraphrenie 4 syst. Katatonie	4 affektiv. Paraphrenie 6 Kataphasie 7 Periodische Katatonie	6 Angst-Glücks- Psychose 4 Verwirrtheitspsych. 4 Motilitätspsychose	
Alter (Jahre)	37,3 ± 12,0	40,1 ± 12,4	37,1 ± 12,4	F _{2,40} = 0,24 p = 0,79
Geschlecht	8 m / 4 w	9 m / 8 w	6 m / 8 w	χ ² = 1,48 p = 0,48
Händigkeit	11 RH / 1 LH	15 RH / 2 LH	14 RH / 0 LH	p = 0,61 ##
Schulzeit (Jahre)	10,3 ± 1,7	10,2 ± 1,9	10,7 ± 1,8	F _{2,40} = 0,38 p = 0,69
Schulabschluss	2 Abitur, 3 MR, 6 HS	5 Abitur, 1 MR, 9 HS	4 Abitur, 4 MR, 6 HS	p = 0,53 ##
Erkr.-Dauer (Monate)	187,5 ± 137,9	193,8 ± 170,6	138,6 ± 122,5	F _{2,40} = 0,61 p = 0,55
Zahl stat. Aufenthalte	8,6 ± 7,7	5,1 ± 3,4	5,4 ± 5,3	F _{2,40} = 1,66 p = 0,20
Raucherstatus	7 R / 5 NR	8 R / 9 NR	8 R / 6 NR	χ ² = 0,47 p = 0,79
CPZ zum Messzpt. (mg)	643,5 ± 446,7	556,6 ± 657,88	724,4 ± 382,0	F _{2,40} = 0,39 p = 0,68
Antipsychotika	7 A / 2 T / 2 K	11 A / 2 T / 3 K	6 A / 0 T / 8 K	p = 0,11 ##

Anmerkungen: Mittelwert ± Standardabweichung; m = männlich, w = weiblich; RH = Rechtshänder, LH = Linkshänder; MR = Mittlere Reife, HS = Hauptschulabschluss; R = Raucher, NR = Nichtraucher; A = atypische, T = typische, K = Kombination; Teststatistik (Chi-Quadrat mit df=1 vs. univariate Varianzanalyse), ## Signifikanzniveau nach erweitertem Fisher-Test (Freeman-Halton).

Die Verteilung wichtiger statistischer Vergleichsparameter (Alter, Geschlecht, Händigkeit, Raucherstatus u.a.m.) innerhalb des gesamten Patienten- bzw. Probandenkollektivs und zwischen den klinischen Untergruppen finden sich in den angefügten Tabellen (für die EEG-Kohorte in Tabellen 2 und 3; für die NIRS-Kohorte in Tabellen 4 und 5).

Nun noch einige Angaben, die ausschließlich die **EEG-Patientenkohorte** betreffen: Mehrere Patienten erhielten am Tag der Messung neben Antipsychotika auch begleitende Medikation, darunter: Benzodiazepine oder benzodiazepinähnliche Substanzen (Zolpidem) (n=23), tri- und tetrazyklische Antidepressiva (n=22), Antiparkinsonmittel (n=3), Antiepileptika (n=6), Phasenprophylaktika (n=7).

Eine positive Familienanamnese für schizophrene Erkrankungen ließ sich bei 7 Patienten feststellen, bei 17 für neuropsychiatrische Auffälligkeiten (Alzheimer-Demenz, Alkoholabhängigkeit, Polytoxikomanie, depressive Störung, Suizid, Angsterkrankung, Persönlichkeitsstörung, ADHS), wobei mindestens ein Verwandter ersten Grades betroffen war. Bei 8 Patienten waren EEG-Auffälligkeiten festgestellt worden (im Sinne von leichtem Herdbefund, mittelschwerer Allgemeinveränderung oder vermehrtem Beta-Anteil, teils medikamenten-induziert), bei dreien fanden sich Veränderungen im

MRT (Atrophie, erweiterte Liquorräume, frontale Hirnsubstanzminderung). 5 Patienten gaben an, gelegentlich illegale Drogen (Cannabis, Amphetamine) zu konsumieren. Gesondert zu erwähnen ist, dass 3 Patienten keinen Schulabschluss aufwiesen sowie 2 keinerlei Antipsychotika am Tag der Messung einnahmen. Aus der Teststatistik resultiert die Vergleichbarkeit von Normen- und Patientenkollektiv hinsichtlich Alter, Geschlecht und Händigkeit, während sich bezüglich Raucherstatus und Schulbildung deutliche Differenzen zeigten: unter den Patienten befanden sich signifikant mehr Raucher, sie hatten häufiger niedrige Schulabschlüsse und folglich im Mittel kürzere Dauer der Schulzeiten (vgl. Tabelle 2). Die drei Diagnosegruppen untereinander waren dagegen in keinem der aufgeführten Merkmale deutlich distinkt.

Die **NIRS-Patientenkohorte** ($n=47$) war ebenfalls hinsichtlich Alter, Geschlecht und Händigkeit mit der entsprechenden Kontrollgruppe vergleichbar, Differenzen zeigten sich bezüglich Raucherstatus und Schulbildung (vgl. Tabelle 4). Die drei Diagnosegruppen untereinander waren gut gematched und bezüglich aller aufgeführten Merkmale vergleichbar (vgl. Tabelle 5). Folgende Einzelheiten zur Beschreibung des NIRS-Patientenkollektivs sind weiterhin erwähnenswert: einige Patienten erhielten am Tag der Messung eine Begleitmedikation bestehend aus Benzodiazepinen oder benzodiazepinähnliche Substanzen (Zolpidem) ($n=24$), tri- und tetrazyklische Antidepressiva ($n=24$), Antiparkinsonmittel ($n=3$), Antiepileptika ($n=7$), Phasenprophylaktika ($n=7$); bei 7 Patienten ließ sich eine positive Familienanamnese für Schizophrenie feststellen, bei 21 für neuropsychiatrische Auffälligkeiten insgesamt (jeweils mindestens ein erstgradig Verwandter betroffen; Diagnosen idem zu Abschnitt 4.1.2); bei 9 Patienten waren EEG-Auffälligkeiten vordiagnostiziert, bei dreien fanden sich Veränderungen im

Tabelle 4: Verteilung soziodemographischer Daten in Patienten- und Kontrollgruppe (NIRS)

	Normen ($n=12$)	Patienten ($n=47$)	Test-Statistik
Alter (Jahre)	31,1 ± 12,8	37,9 ± 11,5	$t_{57} = -1,78$; $p = 0,08$
Geschlecht	5 m / 7 w	26 m / 21 w	$\chi^2 = 0,72$; $p = 0,40$
Händigkeit	12 RH / 0 LH	44 RH / 3 LH	$\chi^2 = 0,81$; $p = 0,36$ #
Schulbildung (Jahre)	13,0 ± 0,0	10,57 ± 1,8	$t_{57} = 15,2$; $p < 0,001$
Schulabschluss	12 Abitur	13 Abi, 11 MR, 20 HS, 3 kein	$\chi^2 = 20,49$; $p < 0,001$ ##
Raucherstatus	2 R / 10 NR	26 R / 21 NR	$\chi^2 = 573$; $p = 0,02$

Anmerkungen: Mittelwert ± Standardabweichung; m = männlich, w = weiblich; RH = Rechtshänder, LH = Linkshänder; MR = Mittlere Reife, HS = Hauptschulabschluss; R = Raucher, NR = Nichtraucher; Teststatistik (Chi-Quadrat mit $df=1$ vs. t-Test für unabhängige Stichproben), # Signifikanzniveau nach Fishers exaktem Test (1-seitig), da die erwartete Häufigkeit einzelner Zellen <5 war, ## erweiterter Fisher-Test nach Freeman-Halton.

Tabelle 5: Verteilung soziodemographischer Daten in Patientensubgruppen (NIRS)

	Systematische Schizophrenie (n=15)	Unsystematische Schizophrenie (n=18)	Zykloide Psychose (n=14)	Test-Statistik
Alter (Jahre)	36,3 ± 10,9	39,8 ± 11,8	37,1 ± 12,4	F _{2,44} = 0,40 p = 0,79
Geschlecht	10 m / 5 w	10 m / 8 w	6 m / 8 w	χ ² = 1,66 p = 0,44
Händigkeit	14 RH / 1 LH	16 RH / 2 LH	14 RH / 0 LH	p = 0,44 ##
Schulzeit (Jahre)	10,3 ± 1,5	10,7 ± 2,2	10,7 ± 1,8	F _{2,44} = 0,18 p = 0,83
Schulabschluss	3 Abitur, 5 MR, 6 HS, 1 keinen	6 Abitur, 2 MR, 8 HS, 2 keinen	4 Abitur, 4 MR, 6 HS	p = 0,67 ##
Erkr.-Dauer (Monate)	172,1 ± 126,0	191,1 ± 166,0	138,6 ± 122,5	F _{2,44} = 0,54 p = 0,59
Zahl stat. Aufenthalte	7,6 ± 7,1	4,9 ± 3,4	5,4 ± 5,3	F _{2,44} = 1,13 p = 0,33
Raucherstatus	9 R / 6 NR	9 R / 9 NR	8 R / 6 NR	χ ² = 0,38 p = 0,84
CPZ zum Messzp. (mg)	733,8 ± 596,3	533,6 ± 647,4	724,4 ± 382,0	F _{2,44} = 0,67 p = 0,52
Antipsychotika	1 Ø / 8 A / 3 T / 3 K	2 Ø / 11 A / 2 T / 3 K	6 A / 0 T / 8 K	p = 0,13 ##

Anmerkungen: Mittelwert ± Standardabweichung; m = männlich, w = weiblich; RH = Rechtshänder, LH = Linkshänder; MR = Mittlere Reife, HS = Hauptschulabschluss; R = Raucher, NR = Nichtraucher; A = atypische, T = typische, K = Kombination; Teststatistik (Chi-Quadrat mit df=1 vs. univariate Varianzanalyse), ## Signifikanzniveau nach erweitertem Fisher-Test (Freeman-Halton).

MRT und 7 Patienten gaben an, in der Vorgeschichte gelegentlich illegale Drogen (Cannabis, Amphetamine) konsumiert zu haben. Außerdem konnten drei der teilnehmenden Patienten keinen Schulabschluss vorweisen und weitere drei Patienten nahmen am Tag der Messung keine Antipsychotika ein.

Alle rekrutierten Probanden verfügten über normales Hörvermögen.

4.2 Psychometrische Untersuchungsinstrumente

4.2.1 PANSS

Bei der **positive and negative syndrom scale for schizophrenia** (Kay et al., 1992) handelt es sich um eine ausführliche Fremdbeurteilungsskala, welche hauptsächlich auf einem 30 – 40 minütigen semi-strukturierten psychiatrischen Interview beruht, aber auch durch Familienangehörige und Krankenhauspersonal gewonnene Informationen in die Beurteilung mit einfließen lässt und sich auf das Befinden des Patienten in den letzten sieben Tagen bezieht. In drei Skalen werden Positivsymptome (7 Items), Negativsymptome (7 Items) und allgemeinpsychopathologische Globalsymptome (16 Items) in 7 Graduierungen von 1 = nicht vorhanden bis 7 = extrem bewertet, woraus sich ein Gesamtscore ergibt, der zwischen 30 und maximal 210 liegt. Während auf der Positivskala die Ausprägung der Positivsymptome wie Erregung, Größenwahn oder

Halluzinationen eingeschätzt wird und auf der Negativskala entsprechend Negativsymptome wie Affektverarmung, emotionale Isolation, vermindertes abstraktes Denkvermögen erfragt werden, misst die Globalskala über charakteristische Schizophreniesymptome hinausgehend den aktuellen Zustand hinsichtlich Angst, Schuldgefühlen, Depression, Orientiertheit, Aufmerksamkeit, Motorik, Impulskontrolle und leiblichem Befinden.

Die 1987 von Kay et al. eingeführte PANSS wurde im Verlauf ihrer Entwicklung einer ausführlichen Standardisierung unterzogen (Kay et al., 1992) und gehört seitdem zu den maßgebenden Skalen zur Erfassung von Psychopathologie in der Schizophrenieforschung weltweit. Für das Manual wurden gute Reliabilitäts- und Validitätskennwerte gezeigt; es besitzt sowohl eine hohe Interrater- als auch eine hohe Retest-Reliabilität (Kay et al., 1988).

4.2.2 HDRS

Die 1960 von Max Hamilton eingeführte **Hamilton depression rating scale** ist die meistgebrauchte klinische Fremdbeurteilungsskala zur Ermittlung der Schwere einer Depressiven Störung. Zur Anwendung kam in diesem Fall die Version mit 21 Items, die je nach Ausprägung des gefragten Symptoms (z.B. Schuldgefühle, Schlafstörungen, Hypochondrie, Suizidgedanken) auf einer Skala von 0 – 2 bzw. 0 – 4 gewichtet werden können, wobei für die verschiedenen Antwortstufen Kurzbeschreibungen angegeben sind. Ein Score von 15 bis 18 wird als milde bis mittelschwere Depression gewertet, ab einem Score von 25 spricht man von einer schweren Depression.

4.3 Psychopathologie des Patientenkollektivs

4.3.1 Psychopathologie in der EEG-Kohorte

Die Evaluation der psychopathologischen Befunde anhand der etablierten „Positive and Negative Symptom“- und „Hamilton Depression Rating“- Skala ergab für die 43 Patienten insgesamt folgende mittlere Werte: $15,53 \pm 6,33$ im HDRS, $17,93 \pm 5,71$ auf der Positivskala der PANSS, $16,93 \pm 8,24$ auf der Negativskala und $35,84 \pm 10,55$ auf der Globalskala, resultierend in einem PANSS-Gesamtscore von $70,47 \pm 19,94$.

Im Vergleich der drei Diagnosekategorien untereinander zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Ausprägung von Positivsymptomen und allgemeinspsychopathologischen Globalsymptomen, die sich auch in der Gesamtskala der PANSS

niederschlugen (vgl. Tabelle 6). Ebenso fanden sich deutliche Abweichungen bezüglich des HDRS-Scores zwischen „Systematischer Schizophrenie“ und „Zykloider Psychose“ (jew. MW der Differenzen \pm SD: $5,85 \pm 2,38$; $t_{24}=2,71$; $p=0,01$). Die genauere Analyse der Differenzen in der PANSS-Skala unter den Diagnosegruppen mit post-hoc t-Tests ergab signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen der SS und der ZP auf der Positiv-, Negativ- und Globalskala sowie im Gesamtscore ($4,86 \pm 2,04$; $t_{24}=2,09$; $p=0,048$; $7,18 \pm 1,12$; $t_{24}=2,75$; $p=0,011$; $11,58 \pm 3,84$; $t_{14,8}=3,09$; $p<0,01$; $21,05 \pm 7,28$; $t_{16,2}=3,04$; $p<0,01$) und zwischen SS und US auf der Positivskala sowie einen Trend im Gesamtscore ($4,55 \pm 2,13$; $t_{27}=2,21$; $p=0,04$; $15,22 \pm 6,97$; $t_{27}=1,92$; $p=0,07$).

Tabelle 6: Psychopathologie in der EEG-Kohorte

	Systematische Schizophrenie (n=12)	Unsystematische Schizophrenie (n=17)	Zykloide Psychose (n=14)	Test-Statistik
HDRS	18,42 \pm 5,13	15,94 \pm 6,79	12,57 \pm 5,76	$F_{2,40} = 3,09$; $p = 0,06$
PANSS Positivskala	21,33 \pm 6,62	16,47 \pm 5,22	16,79 \pm 4,42	$F_{2,40} = 3,30$; $p = 0,047$
PANSS Negativskala	20,75 \pm 8,55	17,00 \pm 9,56	13,57 \pm 4,40	$F_{2,40} = 2,65$; $p = 0,08$
PANSS Globalskala	42,08 \pm 11,99	35,82 \pm 10,75	30,50 \pm 5,42	$F_{2,40} = 4,55$; $p = 0,02$
PANSS Gesamtscore	83,33 \pm 21,52	68,12 \pm 20,73	62,29 \pm 11,47	$F_{2,40} = 4,41$; $p = 0,02$

Anmerkungen: Mittelwert \pm Standardabweichung; HDRS = Hamilton Depression Rating Scale; PANSS = Positive and negative syndrome scale; Teststatistik (univariate Varianzanalyse)

4.3.2 Psychopathologie in der NIRS-Kohorte

Die 47 Patienten der NIRS-Kohorte erreichten insgesamt folgende Mittelwerte: $16,17 \pm 6,65$ im HDRS, $17,98 \pm 5,66$ auf der Positivskala der PANSS, $16,57 \pm 7,98$ auf der Negativskala und $35,51 \pm 10,32$ auf der Globalskala, resultierend in einem PANSS-Gesamtscore von $69,85 \pm 19,43$ und wichen somit kaum von den Mittelwerten der EEG-Kohorte ab. Im Vergleich der Diagnosegruppen untereinander zeigten sich wiederum signifikante Differenzen auf Positiv- und Globalskala, sowie im Gesamtscore der PANSS (vgl. Tabelle 7). Die genauere Analyse mittels post-hoc t-Tests ergab signifikante Differenzen zwischen SS und US auf der Positivskala ($5,22 \pm 1,84$; $t_{31}=2,67$; $p=0,01$) sowie zwischen SS und ZP im Positiv-, Negativ-, Global- und Gesamtscore ($4,55 \pm 1,96$; $t_{27}=2,33$; $p=0,03$; $5,70 \pm 2,91$; $t_{27}=2,30$; $p=0,03$; $10,03 \pm 3,62$; $t_{20,4}=3,0$; $p<0,01$; $18,18 \pm 6,80$; $t_{22,6}=2,97$; $p<0,01$) sowie auf der HDRS ($7,26 \pm 2,27$; $t_{27}=3,48$; $p<0,01$). US und ZP waren hinsichtlich der Skalenwerte nicht signifikant different.

Tabelle 7: Psychopathologie in der NIRS-Kohorte

	Systematische Schizophrenie (n=15)	Unsystematische Schizophrenie (n=18)	Zykloide Psychose (n=14)	Test-Statistik
HDRS	19,87 ± 5,53	15,89 ± 6,80	12,57 ± 5,76	F _{2,44} = 5,19; p = 0,01
PANSS Positivskala	21,33 ± 5,93	16,11 ± 5,29	16,79 ± 4,42	F _{2,44} = 4,53; p = 0,02
PANSS Negativskala	19,27 ± 8,23	16,67 ± 9,38	13,57 ± 4,40	F _{2,44} = 1,92; p = 0,16
PANSS Globalskala	40,53 ± 11,32	35,22 ± 10,82	30,50 ± 5,42	F _{2,44} = 3,86; p = 0,03
PANSS Gesamtscore	80,47 ± 20,04	66,89 ± 20,85	62,29 ± 11,47	F _{2,44} = 3,96; p = 0,03

Anmerkungen: Mittelwert ± Standardabweichung; HDRS = Hamilton Depression Rating Scale; PANSS = Positive and negative syndrome scale; Teststatistik (univariate Varianzanalyse).

4.4 Elektrophysiologische Untersuchung

4.4.1 Untersuchungsbedingungen

Die Untersuchung fand einmalig im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg statt. Dabei saßen die Probanden durchschnittlich 30 Minuten ruhig an einem speziell präparierten, bequemen Arbeitsplatz in einem abgedunkelten, reizabgeschirmten Raum, 1,2 m von einem zu fixierenden breiten schwarzen Kreuz entfernt.

4.4.2 Paradigma

Zur Anwendung kam ein rein akustisches Stimulations-Paradigma mit randomisiert dargebotenen Einzel- und Doppelklickreizen (jeweils $n=50$) mit definierten Intertrialintervallen (ITI) von 10 s und Interstimulusintervallen (ISI) von 500 ms bei Doppelklicks¹⁷ (vgl. Abb. 2). Die akustischen Reize wurden über einen elektromagnetisch abgeschirmten Kopfhörer binaural appliziert. Die Dauer der einzelnen Klickreize betrug jeweils 3 ms, die Lautstärke wurde so gewählt, dass die Klicks für jeden Probanden gut hörbar waren ohne jedoch eine Startle-Reaktion¹⁸ auszulösen. Für die weitere statistische Auswertung wurden die Stimuli folgendermaßen kodiert: S1 und S2 für den konditionierenden ersten bzw. den testenden zweiten Laut

¹⁷ das ITI wurde auf 10 s festgesetzt, da für Normen ab einer Latenz von 6 s keine Inhibition mehr nachweisbar ist (Adler et al., 1982)

¹⁸ auch „Schreckreaktion“ genannt; messbare motorische Antwort (Kontraktion von Skelett- oder Gesichtsmuskulatur) auf plötzlichen und intensiven Außenreiz

bei Doppelklicks, sowie S3 für Einzelklicks. Nach dem ersten Durchlauf von ca. 15 min Dauer folgte eine kurze Pause, anschließend die wiederholte Darbietung des Paradigmas. Die dafür angewandte Computersoftware war das Programm ERTS (Experimental Run-Time System, Berisoft Cooperation®).

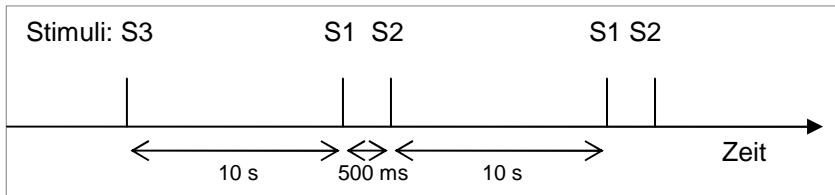


Abbildung 2: Schema zur Abfolge der Stimuli im Doppelklickparadigma. ISI von 500 ms, ITI von 10 s.

4.4.3 EEG-Messung

Über die gesamte Dauer des P50 Doppelklickparadigmas wurden die Hirnströme über ein EEG abgeleitet. Um der simultan durchgeführten Nahinfrarotspektroskopie ausreichend Platz für die bitemporale Optoden-Haube einzuräumen, reduzierte sich in dieser Anordnung die elektrophysiologische Messung auf die drei zentralen Kopfelektroden Fz, Cz und Pz [Anordnung nach dem 10-20-System (Jaspers, 1958); siehe Schema 3 im Anhang], weitere vier EOG-Elektroden, die Messreferenz am Nasenrücken und die Erdungselektrode zwischen Cz und Fz.

Um Artefaktbildung durch Augenbewegung zu verringern, waren die Probanden aufgefordert mit den Augen ein in 1,2 m Entfernung angebrachtes Kreuz zu fixieren. Dennoch entstandene Augenbewegungsartefakte konnten mithilfe des Elektrokulogramms (EOG) herausgefiltert werden, für welches 4 separate Elektroden lateral des rechten bzw. linken Auges sowie oberhalb und unterhalb des rechten Auges angebracht wurden.

Auf der mittels abrasiven Gels (Kendall Meditec) entfetteten Haut wurden die Napfelektroden (Ag/AgCl beschichtet, gestanzt, 6 mm Durchmesser) mit leitfähiger Elektrodenklebepaste (Ten 20 conductive) appliziert. Die Impedanz der Elektroden lag unter 5 k Ω . Die Aufnahme und Speicherung der analogen EEG-Rohdaten erfolgte mittels eines 32-Kanal (D/C)-Verstärkers (Abtastrate 1000 Hz; Bandpass-Filter 0,1-100 Hz; 50 Hz Notch-Filter) und einer speziellen Aufnahme-Software (Vision Recorder®; Brain Products, München). Während der EEG-Ableitung wurden die akustischen Stimuli registriert und in der elektronischen Aufzeichnung markiert, sowie die Oszillationen auf dem Monitor verfolgt um Artefakte durch Schläfrigkeit, Muskelanspannung oder Bewegung zu minimieren.

4.5 Nahinfrarotspektroskopie

Für die multikanal NIRS-Messung kam ein Fabrikat der Hitachi Medical Corporation (Tokyo, Japan), das ETG-4000 Optical Topography System zum Einsatz. Die Anordnung der 30 Messoptoden auf der Kopfhaut wurde mittels einer bilateral frontotemporal positionierten Haube (je 12×6 cm) realisiert. Die Haube besteht aus zwei Plastik-Optodenstecksystemen, die mit Gummibändern zirkulär untereinander verbunden und durch leichte Spannung am Schädel fixiert wurden. Die genaue und symmetrische Platzierung der Haube orientierte sich an Markierungen der Schädelvermessung nach dem 10-20 System, indem beidseits die unterste Optodenreihe nach den Punkten T3/T4 bzw. Fp1/Fp2 ausgerichtet wurde. In jedem der beiden Arrays sind alternierend 8 Emitter und 7 Detektoren mit je 3 cm Interoptoden-Abstand so angeordnet, dass sich pro Haube 22 Messkanäle ergeben (siehe Abb. 3).

Als Nahinfrarotquelle dienten Halbleiterlaser, die die Kalotte mit Licht der Wellenlänge 695 ± 20 nm und 830 ± 20 nm (optische Intensität: 2 mW/Wellenlänge) bestrahlten, jede Laserdiode mit einer eigenen Frequenzkombination. Von Emitter bis Detektor passiert das Laserlicht ein sichelförmiges (kortikales) Volumen mit max. 2,3 cm Eindringtiefe¹⁹ (Okamoto et al., 2004). Diese sichelförmige Wegstrecke zwischen benachbarten Optoden wird als (Mess-) Kanal bezeichnet (s.o.). Hochempfindliche Photodetektoren (Avalanchediode) empfangen zur Trennung der Kanäle nur Licht exakt definierter Wellenlängen. Die Wegstrecke, die das reflektierte Licht zurücklegt, wird mit dem NIRS nicht erfasst. Es wird von einem unbekanntem Pfadlängenfaktor ausgegangen, was sich in der Einheit mmol×mm niederschlägt, in der die Konzentrationsänderungen der Chromophore angegeben werden.

Vor Beginn jeder Messung wurde die Signalqualität überprüft und gegebenenfalls durch verbesserte Positionierung der entsprechenden Optoden optimiert. Die Optoden sind über flexibles Fiberglas mit dem Topographen verbunden, wo die Daten-Rohwerte kontinuierlich (mit einer Abtastrate von 10 Hz) und simultan für alle 2×22 Kanäle (rechtes und linkes probe-set) am Monitor visualisiert und im Continuous wave (cw) Modus aufgezeichnet wurden. Gleichzeitig wurden alle Zeitpunkte mit entsprechenden Markierungen versehen, zu denen akustische Stimuli des Doppelklickparadigmas präsentiert wurden. Aus der Messung ergaben sich für jeden einzelnen Kanal drei

¹⁹ Der Cortex mit ca. 0,5 cm Dicke kommt etwa 1,1 - 1,6 cm von der Kopfhaut entfernt zu liegen und ist darum mit der normalen Reichweite der NIRS gut erfassbar. Theoretische Mindesteindringtiefe in den Cortex bei 3 cm Interoptodenabstand sind 2 mm, die Wegstrecke innerhalb der grauen Substanz beläuft sich auf 10 mm (Firbank et al., 1998).

Kurven, die den Konzentrationsverlauf von O_2Hb und HHb sowie der Summe beider Maße (Gesamt-Hb) darstellen und so das Muster kortikaler Aktivierung widerspiegeln, da O_2Hb und HHb als von der Hirnfunktion abhängige Variablen definiert sind.

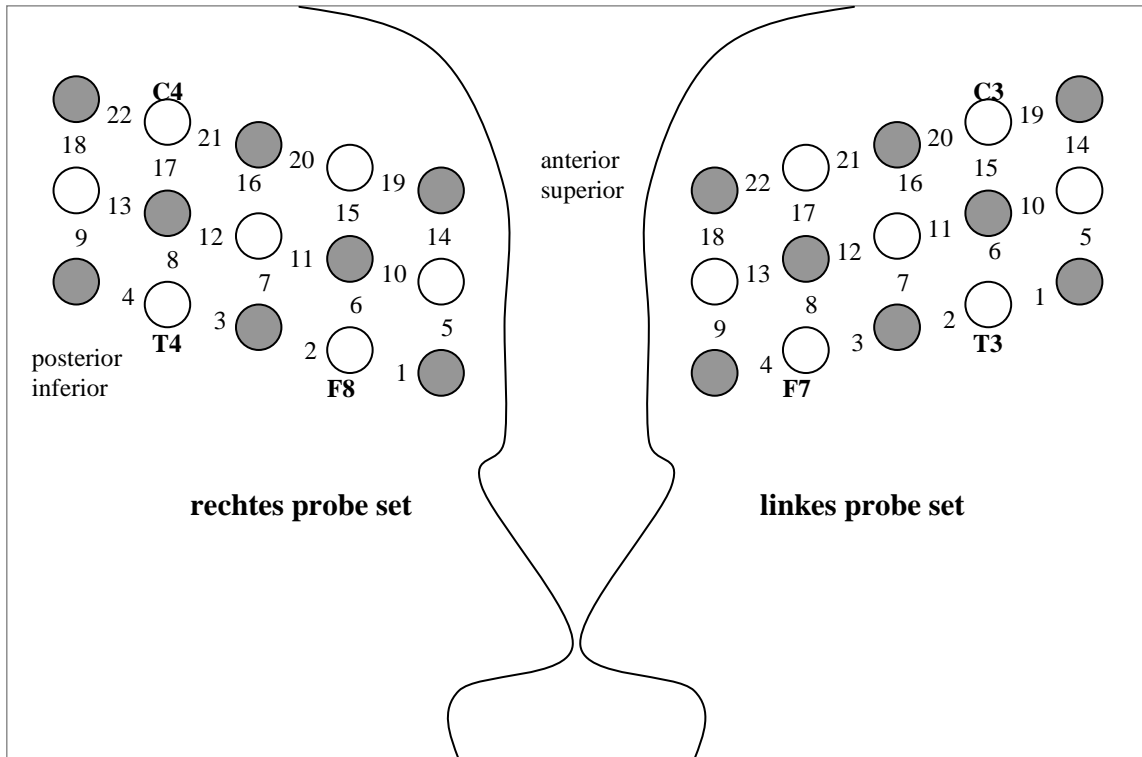


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Optodenanordnung unter Angabe der verwendeten Orientierungspunkten des 10-20 Systems; ● graue Kreise: Emitter; ○ weiße Kreise: Detektoren; 1-22: Messkanäle, die Emitter mit Detektoren verbinden.

4.6 Datenanalyse

4.6.1 EEG-Datenanalyse

Zur Auswertung der EEG-Daten kam das Programm Brain Vision Analyzer[®] (Version 1.05; Brain Products, München) zum Einsatz. Zunächst wurde über die Daten ein Bandpass-Filter von 0,1 – 50 Hz gelegt. Es folgte die **Augenartefaktkorrektur**: dabei wurde zuerst eine bipolare Verschaltung der vertikalen und horizontalen Augenkanäle vorgenommen, um dann über den in der Software implementierten Algorithmus nach Gratton & Coles (1989) die 3 Kopfkanäle Cz, Pz und Fz von Blinzel und Augenbewegungsartefakten zu bereinigen. Danach wurden die Daten nach den relevanten Stimulationsbedingungen (S1, S2 und S3; vgl. Abschnitt 4.4.2) in 350 ms Epochen **segmentiert**, die einen Zeitraum von 100 ms vor bis 250 ms nach dem jeweiligen Stimulus einschlossen. Anschließend wurden durch eine **automatische Artefakt-**

bereinigung sämtliche Segmente mit einer Amplitude von $>70 \mu\text{V}$ oder $<-70 \mu\text{V}$ (Amplitudenkriterium) bzw. Spannungsgradienten von $>70 \mu\text{V}$ von einem Abtastpunkt zum nächsten (Gradientenkriterium) aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Auf diese Weise artefaktbereinigte Epochen konnten schließlich individuell und bedingungs-spezifisch gemittelt werden (separate Mittelung für S1, S2 und S3). Verblieben weniger als 30 artefaktfreie Epochen für mindestens eine der drei Bedingungen, wurde der Proband aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Nach dem Algorithmus von Nagamoto (1989) erfolgte nun die Auswahl der **P50-Antwort** auf den Konditionierungsklick S1 aus den gemittelten Epochen. Zur Peak-Detektion wurden gemäß Clementz et al. (1998) ausschließlich die über Cz abgeleiteten Daten herangezogen. In einer semi-automatischen Prozedur wurde der größte positive Ausschlag (im Folgenden: P1) im 40 – 80 ms Poststimulusintervall markiert, wobei die Amplitude dieses ersten P50-Peaks in Bezug auf das direkt vorausgehende lokale Minimum (N1) quantifiziert wurde (Tal-zu-Peak-Amplitude). Das Kriterium für den auf den Teststimulus S2 folgenden P50-Peak (P2) ist gemäß Nagamoto der größte Ausschlag positiver Polarität an Cz in einem Intervall von ± 10 ms um den durch S1 ausgelösten P50-Peak (P1; s.o.). Die Amplitude dieser zweiten P50 (P2) errechnet sich analog aus der Differenz zum vorangehenden Tal (N2).

Das P50-Suppressionsmaß errechnet sich als Quotient aus der Amplitude von P2 durch die Amplitude von P1 (conditioning-testing-ratio). Es gilt fürderhin analog zu Nagamoto (1991), dass bei Ermangelung eines P2-Peaks im definierten Intervall dessen Amplitude gleich 0 gesetzt wird (Gating dann entsprechen 100%). Diese Regelung fand bei 5 Versuchspersonen Anwendung (nvp2, nvp6, vp7, vp45, vp63). Nur Probanden, deren EEG-Daten eine Epochenanzahl von mindestens $n=30$ pro Bedingung (S1, S2, S3) aufwiesen, flossen in die weitere Analyse ein. Die Ausnahme bildete ein Patient (vp41), der das Kriterium nicht erfüllte, aber wegen einer klar feststellbaren P50-Antwort (gutes Signal-Rausch-Verhältnis) dennoch eingeschlossen wurde.

4.6.2 NIRS-Datenanalyse

Zunächst wurden die Rohdaten getrennt nach oxy-Hb, desoxy-Hb und Hb-total von der Festplatte des NIRS-Geräts exportiert und im mathematischen Auswerteprogramm MATLAB[®] (TheMathWorks Inc., MA, USA) weiter bearbeitet. In einer ersten Durchschau der visualisierten Rohdaten, wurden Messungen mit sichtbaren Artefakten

oder Kanalausfällen eliminiert. Die verbliebenen Messdaten wurden mit Hilfe eines sog. „gleitenden Mittelwerts“ (moving average) mit (5 s) Zeitintervall geglättet, ein Verfahren, das besonders hochfrequente Störsignale entfernt. Anschließend wurden die Datensätze im Vision Analyzer[®] gefiltert (Hochpassfilter mit low cut-off von 0,7 Hz) und in 10 s - Intervalle segmentiert (2 s vor bis 8 s nach jedem Einzel- oder Doppelklickstimulus). Die so korrigierten Segmente wurden für alle Probanden individuell gemittelt²⁰ und zwar jeweils einzeln für alle 2×22 Kanäle, getrennt nach Einzel- und Doppelklickbedingung sowie separat für oxy-Hb, desoxy-Hb und Hb-total.

Die im Vergleich zur elektrischen Reaktion der Neuronen (ms-Bereich) deutlich trägere hämodynamische Antwort (ca. 10 – 12 s bis zur Normalisierung auf Ausgangsniveau) macht es notwendig, dass in der NIRS für den Einzel-Doppelklick-Vergleich die Bedingung S3 (Einzelklicks) als Vergleichsbedingung für die Doppelklickreize (S1-S2) herangezogen wird, während in der EEG Analyse S1 und S2 direkt miteinander verglichen werden konnten (dies ist bei der Auswertung der NIRS-Daten aufgrund des geringen Interstimulusintervalls von 500 ms innerhalb eines solchen Doppelklickreizes (S1-S2) nicht möglich). Zusätzlich muss davon ausgegangen werden, dass es aufgrund des kurzen ITI von nur 10 s, welches die Dauer der Gesamt-HR unterschreitet, zu einer gewissen Überlappung der Segmente kommt, ein Faktum, das die Auswertung nicht weiter beeinträchtigt, wie Schroeter et al. (2004b) in ihrer Arbeit zeigten. Aus ihr folgt, dass sich die HR linear verhalten und trotz überlappender Segmente analysiert werden können, solange eine ITI von 2 s nicht unterschritten wird.

Aus den individuell gemittelten Datensätzen ließen sich nun die stimulationsbedingten Konzentrationsänderungen von O₂Hb, HHb und Gesamt-Hb durch ein modellbasiertes Vorgehen beschreiben, und zwar anhand des Allgemeinen linearen Modells (ALM), das zunächst für die Analyse von fMRT-Daten etabliert wurde (Friston et al., 1995) bevor es in der fNIRS Anwendung fand (Plichta et al., 2007). Eine Gammafunktion mit zwei Parametern diente als Näherungsfunktion für die hämodynamische Antwort (engl.: hemodynamic response function, HRF). Je nach Grad der Kongruenz von Modell und Messung konnten (mit der Methode der „kleinsten Quadrate“) Betagewichte geschätzt werden, welche das Maß für die Hirnaktivierung darstellen. Je höher die Übereinstimmung, je höher also der Betrag der Betagewichte, desto stärker die kortikale

²⁰ Mögliche Überlagerungen der stimulus-bezogenen Perfusionsänderung durch physiologisch vorkommende spontane Flussschwankungen der autoregulierten zerebralen Gefäße oder durch variablen Blutdruck im gesamten Körperkreislauf, können durch Mittelung reduziert bis eliminiert werden.

Aktivierung. Für die Näherungskurven wurden Peak-Latenzen von 7,5 s nach Stimulus für O₂Hb bzw. 8,5 s für HHb angenommen mit einer Standardabweichung von je 2,5 s. In die weitere statistische Auswertung fanden allerdings ausschließlich die Messwerte des ersten Durchlaufs Eingang (insg. 50 Trigger), da es in der Pause zwischen den beiden Messperioden möglicherweise durch verstärkte Bewegung der Probanden zu Positionsveränderungen des Optoden-Arrays kam, so dass die Daten der zweiten Hälfte einen zu starken Drift zeigten um verwertet werden zu können. Aus der statistischen Beurteilung ausgeschlossen wurden zudem alle Datensätze, die Kanalausfälle aufwiesen oder durch starke Artefakte belastet waren.

Die Menge der Probanden, die nach den angewendeten Kriterien für Datenqualität sowohl in den NIRS- als auch in den EEG-Teil der Studie eingeschlossen werden konnten überschritt sich nur teilweise ($n=54$ Probanden). Um jedoch bei insgesamt geringer Stichprobengröße auf möglichst wenig Probanden verzichten zu müssen, erfolgte die weitere statistische Analyse für beide Verfahren zunächst getrennt.

4.6.3 Statistik

Die statistische Auswertung von EKP- und NIRS-Daten erfolgte im Programm SPSS für Windows (Version 15.0; SPSS Inc., USA). Zunächst wurden die gruppenweise gemittelten P50-Amplituden nach Doppel- bzw. Einzelklickkondition (S2 bzw. S1), die sich aus den EKP-Daten errechneten, für Kontrollen, Patienten (insgesamt) und Einzeldiagnosegruppen getrennt in t-Tests für abhängige Stichproben auf signifikante Amplitudensuppression getestet (A_{S2} vs. A_{S1}). Anschließend wurden die Gating-Eigenschaften, repräsentiert durch den Gating-Quotienten Q , im Zwischengruppenvergleich betrachtet; jeweils paarweise wurden erst Kontrollgruppe versus gesamtes Patientenkollektiv, dann Kontroll- versus Einzeldiagnosegruppen sowie die Einzeldiagnosegruppen untereinander zweiseitigen t-Tests für unabhängige Stichproben unterzogen. Von normalverteilten Prüfgrößen innerhalb der Testgruppen konnte dabei ausgegangen werden. Bei Verletzung der Varianzgleichheitsannahme wurden die Freiheitsgrade entsprechend korrigiert. Aufgrund der kleinen Stichproben kann die Studie allerdings nur einen explorativen Charakter besitzen.

Die Vergleichbarkeit der einzelnen Gruppen hinsichtlich soziodemographischer Parameter und im Falle der Patienten auch bezüglich krankheitsassoziierter Merkmale wurde mit Hilfe deskriptiver Statistiken untersucht. Statistisch relevante Merkmale wurden dafür in ihrer Häufigkeit und Verteilung durch Kreuztabellen (qualitative

Daten) bzw. arithmetisches Mittel und Standardabweichung beschrieben und anschließend zwischen den Gruppen verglichen. In t-Tests (quantitative Daten) bzw. Chi-Quadrat-Tests (qualitative Daten) konnte weitgehende Übereinstimmung von Patienten- und Kontrollgruppe gezeigt werden. Analog dazu erwiesen sich die drei Diagnosegruppen in univariaten Varianzanalysen, Chi-Quadrat-Tests bzw. ggf. Fishers Exaktem Test und dessen Erweiterung nach Freeman-Halton als weitgehend kongruent (vgl. Tabellen 2, 3 und 6).

Anschließend wurden die NIRS-Daten separat untersucht. Um den vermuteten Zusammenhang zwischen akustischer Bedingung und lokaler hämodynamischer Antwort zu überprüfen, wurden die Betagewichte jedes einzelnen Kanals für O₂Hb, HHb und Gesamt-Hb auf Gruppenebene mittels t-Tests gegen Null getestet. Die gewonnenen p-Werte spiegeln dabei die räumliche Verteilung der funktionellen Aktivierung des frontotemporalen Kortex wider. Infolge des dafür notwendigen multiplen Testens kommt es allerdings zu einer Inflation des α -Fehlers und somit zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit dafür, ein eigentlich zufallsbedingtes Ergebnis als statistisch bedeutsam anzunehmen. Der so genannten α -Fehlerinflation kann durch die Bonferroni-Korrektur begegnet werden; sie passt den vor der Testung festgelegten α -Fehler für die multiple Test-Situation an, indem dieser durch die Anzahl der über einen Datensatz gerechneten Tests dividiert wird, wodurch das zu erreichende Signifikanzniveau „strenger“ wird. Da es sich in diesem Fall um abhängige Daten handelt (räumliche Abhängigkeit der einzelnen NIRS-Kanäle) wurde die modifizierte Version der Bonferroni-Korrektur nach Armitage-Parmar angewendet (Verfahren nach Dubey & Armitage-Parmar; Sankoh et al., 1997). Hierzu wurde für jeden NIRS-Parameter²¹ separat die Korrelation aller NIRS-Kanäle berechnet (Korrelationskoeffizienten siehe Tabelle 13 im Anhang), die jeweilige Höhe der Korrelation ging in die Berechnung des neuen α -Fehlers nach Armitage-Parmar ein (vgl. Tabelle 14). Von lokal signifikanter Hirnaktivierung kann in allen Kanälen ausgegangen werden, die das nach Armitage-Parmar korrigierte α -Niveau erreichen; entsprechend korrigierte t-Werte sind der Tabelle 15 im Anhang zu entnehmen. So ergab sich für jede Probandengruppe ein individuelles Muster kortikaler Aktivierung.

In einem zweiten Schritt wurden die NIRS-Kontraste, das heißt die vermuteten Differenzen zwischen den einzelnen Testgruppen bezüglich der jeweiligen hämo-

²¹ 2x22 Kanäle à 3 Bedingungen (Einzel-, Doppelklick und Differenz) in 5 Gruppen (Normen, Patienten gesamt und 3 DG)

dynamischen Antwort (repräsentiert durch den Konzentrationsverlauf von oxygeniertem Hämoglobin), mittels unabhängiger t-Tests untersucht: basierend auf den EEG-Daten wurden hier im Einzelnen folgende Vergleiche durchgeführt: gesamtes Patientenkollektiv gegen Kontrollen sowie Einzeldiagnosen gegen Kontrollen. Die Vergleichbarkeit der Gruppen innerhalb der NIRS-Kohorte hinsichtlich allgemeiner soziodemographischer und gegebenenfalls krankheitsassoziierter Merkmale wurde hierfür analog zum EKP-Teil mittels deskriptiver Statistik überprüft (s.o.) und weitgehende Übereinstimmung der Vergleichsgruppen gefunden (vgl. Tabellen 4, 5 und 7).

Schließlich wurde per Korrelationsanalyse die Gating-spezifische hämodynamische Antwort (Differenz aus Doppel- und Einzelklickbedingung) in Beziehung zum Gating-Quotienten gesetzt, wobei der Hypothese entsprechend erwartet wurde, dass starkes Sensory Gating mit starker Hirnaktivierung (NIRS), und entsprechend reduziertes Gating mit geringerer Aktivierung insbesondere im Bereich des Frontal Kortex einhergeht. In Annahme einer linearen Korrelation wurde als Maß der nichtparametrische Pearson'sche Korrelationskoeffizient herangezogen.

Zur Verdeutlichung der funktionellen (NIRS-)Ergebnisse wurden die t-Werte für die Fläche interpoliert und zweidimensionale Abbildungen erstellt sowie einzelne Resultate exemplarisch, orientiert am 10-20-System der EEG-Elektrodenpositionierung (vgl. Okamoto et al., 2004) virtuell auf die dreidimensionale Oberfläche des frontotemporalen Kortex übertragen. Die Abbildungen dienen der anschaulicheren Beschreibung der jeweiligen Aktivierungsmuster und sind dem nachfolgenden KAPITEL 5 beigelegt, in dem die Resultate der Studie detailliert erläutert werden.

5. Ergebnisse

5.1 Elektrophysiologie

Der Gating-Quotient gilt, wie in KAPITEL 2 erläutert, als Maß für die neuronale Funktion des sensorischen Gatings. Er errechnet sich im Doppelklickparadigma aus dem Verhältnis der P50-Amplituden nach S1 bzw. S2 ($Q = A_{S2} / A_{S1}$). Quotienten nahe Null zeichnen besonders gutes Gating aus, Werte um 1 entsprechen nicht messbar vorhandenem Gating, Werte größer 1 bedeuten gar eine Amplifikation anstelle einer Reduktion von A_{S2} gegenüber A_{S1} .

5.1.1 Normpersonen

Die 15 Normpersonen (7 m, 8 w) wiesen im P50-Paarstimulusparadigma eine signifikante Suppression der P50-Amplitude nach Doppelklick- ($A_{S2} = 1,68 \pm 2,65 \mu\text{V}$) gegenüber Einzelklickkonditionen ($A_{S1} = 5,56 \pm 5,16 \mu\text{V}$) auf ($t_{14} = 3,70$; $p = 0,002$, vgl. Abb 4). Die individuellen Gating-Quotienten lagen in einem Bereich zwischen 0,00 (per Definition, $n=2$) und 1,61, im Gruppenmittel ergab sich daraus für die gesunden Kontrollen ein entsprechend starkes Gating mit einem Quotienten von $0,30 \pm 0,44$ (jew. MW \pm SD). Weiterhin zeigten innerhalb der gesunden Kontrollgruppe weibliche Probanden ($n=8$) im Mittel minimal geringere Gating-Quotienten als männliche ($n=7$) ($0,28 \pm 0,55$ vs. $0,33 \pm 0,31$), die Differenz erwies sich allerdings als nicht signifikant ($t_{13} = -0,22$; $p = 0,83$). Zudem waren bei Rauchern ($n=2$) numerisch bessere Gating-Werte als bei Nichtrauchern ($n=13$) ($0,13 \pm 0,19$ vs. $0,33 \pm 0,46$) und bei Rechtshändern ($n=13$) bessere als bei Linkshändern ($n=2$) ($0,22 \pm 0,27$ vs. $0,86 \pm 1,06$) zu messen. Die Differenzen konnten jedoch aufgrund geringer Fallzahl nicht auf statistische Signifikanz getestet werden. Eine Korrelation zwischen Alter und Gating-Qualität bestand nicht ($r=0,12$; $p=0,68$).

5.1.2 Patienten

Im Patientenkollektiv insgesamt (23 m, 20 w) konnte ein Gating-Quotient von $0,67 \pm 0,95$ ermittelt werden, die individuellen Werte schwankten zwischen 0,00 (per Definition, $n=2$) und 5,6 (also etwa 5-fach erhöhte Amplituden nach S2 im Vergleich zu S1). Der Quotient errechnet sich aus den Amplituden $A_{S1} = 5,0 \pm 5,99 \mu\text{V}$ und $A_{S2} = 1,95 \pm$

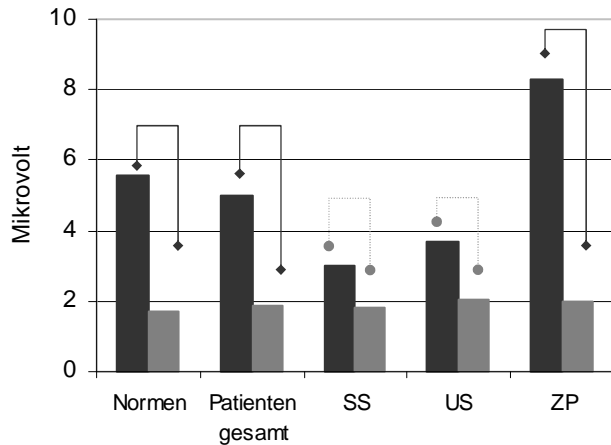


Abbildung 4: ■A_{S1} vs. ■A_{S2}; durchgezogene Linie bedeutet signifikante Amplitudenreduktion, gestrichelte Linie entspricht statistischem Trend.

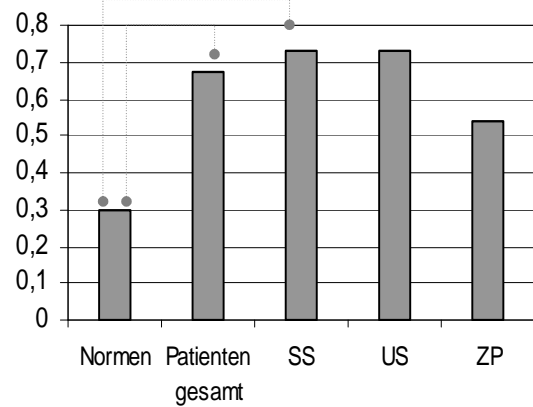


Abbildung 5: Gating-Quotienten im Gruppenvergleich; gestrichelte Linie entspricht statistischem Trend.

1,76 μV ²², hierbei zeigt sich eine hochsignifikante Amplitudenreduktion ($t_{42} = 3,38$; $p = 0,002$). In der Patientengruppe war somit ein deutlich höherer mittlerer Quotient als in der Kontrollgruppe messbar, dennoch erreichte diese Differenz keine statistische Signifikanz ($t_{56} = -1,43$; $p = 0,16$; vgl. Abb. 5). Unter dem Aspekt der Geschlechterverteilung betrachtet, zeigte sich für männliche Probanden ($n=23$) ein etwas geringerer mittlerer Gating-Quotient als für weibliche ($n=20$) ($0,62 \pm 0,70$ vs. $0,73 \pm 1,19$), ferner für Nichtraucher ($n=20$) geringere Quotienten als für Raucher ($n=23$) ($0,57 \pm 0,63$ vs. $0,75 \pm 1,17$); in beiden Fällen waren die Gruppenunterschiede jedoch nicht statistisch signifikant ($t_{41} = -0,38$; $p = 0,70$ bzw. $t_{41} = -0,63$; $p = 0,53$). Wiederum zeigten Rechts- ($n=40$) stärkeres Gating als Linkshänder ($n=3$) ($0,56 \pm 0,58$ vs. $2,11 \pm 3,03$); aufgrund der geringen Fallzahl konnte die Differenz jedoch nicht auf statistische Signifikanz überprüft werden. Auch im Patientenkollektiv bestand keine Korrelation zwischen Alter und Gating-Qualität ($r = 0,11$; $p = 0,48$). Der P50-Quotient erwies sich zudem als unabhängig von der Dosis der eingenommenen Antipsychotika, gemessen in Chlorpromazin-Äquivalenten (CPZÄ, $r = 0,02$; $p = 0,89$), sowie von der Medikamentenklasse: die niedrigsten Quotienten hatten Patienten, die typische ($n=4$; $0,36 \pm 0,25$) Antipsychotika einnahmen, gefolgt von denen, die atypische Antipsychotika ($n=24$; $0,57 \pm 0,62$) oder eine Kombination aus beiden ($n=13$; $0,85 \pm 1,5$) erhielten. Patienten, die keine Antipsychotika ($n=2$) erhielten, hatten die höchsten Gating-Quotienten ($1,23 \pm 0,62$). Die Gruppenunterschiede hinsichtlich des Quotienten waren allerdings jeweils statistisch

²² Quotient aus Amplitudenmittelwerten aller Patienten und mittlerer Quotienten aus Einzelamplituden stimmen aufgrund der Regel nach Nagamoto (Siehe KAPITEL 4) nicht mathematisch überein.

nicht signifikant (Q_A vs. Q_T : $t_{26} = 0,66$; $p = 0,51$; Q_A vs. Q_K : $t_{35} = -0,80$; $p = 0,43$; Q_T vs. Q_K : $t_{15} = -0,64$; $p = 0,53$), die Gruppe ohne Antipsychotika konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht einbezogen werden.

Die Betrachtung des Gating-Quotienten im zeitlichen Verlauf zeigt eine Tendenz zu steigenden Quotienten mit zunehmender Erkrankungsdauer, jedoch keine signifikante Korrelation ($r = 0,26$; $p = 0,096$), da bei einzelnen Patienten bereits im ersten Jahr nach Krankheitsausbruch ein erhebliches Gating-Defizit nachgewiesen werden konnte ($n=4$; $Q_{<1a}$: $1,26 \pm 1,12$). Weiterhin besteht keine Korrelation des Gating-Quotienten mit dem individuellen Alter bei Ersterkrankung ($r = -0,17$; $p = 0,29$).

Im untersuchten Patientenkollektiv war kein statistischer Zusammenhang von Gating-Qualität und familiärer Belastung festzustellen: es zeigten sich hinsichtlich des Gating-Quotienten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit negativer Familienanamnese ($n=19$; Q_F) gegenüber Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (inklusive Psychosen) in der Primärfamilie ($n=16$; Q_{F+1°) oder bei zweitgradig Verwandten ($n=8$; Q_{F+2°) (Q_F vs. Q_{F+1° : $t_{21,4} = 0,08$; $p = 0,94$; Q_F vs. Q_{F+2° : $t_{25} = 0,62$; $p = 0,54$; Q_{F+1° vs. Q_{F+2° : $t_{32} = 0,80$; $p = 0,43$). Weiterhin bestand keine Korrelation zwischen der Gating-Qualität und der Schwere der Beeinträchtigung durch die Erkrankung, repräsentiert durch die Zahl stationärer Aufenthalte ($r = -0,09$; $p = 0,58$) respektive den Gesamtscore auf der PANS-Skala ($r = 0,01$; $p = 0,95$). Ebenso wenig war der P50-Quotient davon beeinflusst ob Negativ- ($n=15$) oder Positivsymptomatik ($n=28$), gemessen mit den Unterskalen der PANSS, das klinische Bild dominierte (Q_{neg} : $0,45 \pm 0,41$ vs. Q_{pos} : $0,79 \pm 1,13$; $t_{41} = -1,12$; $p = 0,27$) oder Wahrnehmungsstörungen berichtet wurden ($t_{41} = 0,70$; $p = 0,49$).

Zum Verhältnis von Gating-Fähigkeit und Bildungsniveau der Probanden lässt sich folgendes festhalten: es bestand keine statistische Beziehung zwischen Gating-Quotient und Art des Schulabschlusses; die mittleren Gating-Quotienten der Patienten mit Hauptschulabschluss ($n=21$; $0,78 \pm 1,16$), Mittlerer Reife ($n=8$; $0,53 \pm 0,57$) oder Abitur ($n=11$; $0,67 \pm 0,86$) unterschieden sich nicht signifikant (Q_{HS} vs. Q_{MR} : $t_{27} = 0,60$; $p = 0,56$; Q_{HS} vs. Q_{ABI} : $t_{30} = 0,29$; $p = 0,77$; Q_{MR} vs. Q_{ABI} : $t_{17} = -0,41$; $p = 0,69$). Patienten ohne Schulabschluss ($n=3$, $0,25 \pm 0,36$) konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht in den statistischen Vergleich einbezogen werden. Deutlicher, dennoch nicht signifikant (Q_U vs. Q_{AB} : $t_{20,5} = 1,24$; $p = 0,23$), waren die Gating-Unterschiede der Patienten verglichen nach Stand der beruflichen Ausbildung: ungelernte Probanden ($n=19$;

Q_U : $0,9 \pm 1,36$) schnitten numerisch schlechter ab als solche mit abgeschlossener Berufsausbildung ($n=22$; Q_{AB} : $0,5 \pm 0,39$) oder Akademiker ($n=2$; $0,42 \pm 0,06$), letztere konnten dabei wiederum aufgrund geringer Stichprobengröße beim statistischen Vergleich nicht beachtet werden.

Nun zur genaueren Betrachtung der Ergebnisse der **einzelnen Diagnosegruppen**:

Die drei Hauptgruppen wiesen im Mittel folgende Quotienten auf: systematische Schizophrenie (SS) $0,73 \pm 0,56$, unsystematische Schizophrenie (US) $0,73 \pm 1,30$ sowie Zyklotische Psychose (ZP) $0,54 \pm 0,74$ (vgl. Abb. 5). Signifikante Amplitudenreduktion zeigte die Gruppe der ZP ($t_{13}=2,65$; $p=0,02$), in den Gruppen der US sowie der SS war jeweils auch ein starker Trend, aber keine signifikante Amplitudenreduktion zu beobachten ($t_{16}=2,09$; $p=0,053$ bzw. $t_{11}=2,05$; $p=0,065$) (vgl. Abb. 4). Die Gating-Unterschiede zwischen den drei Diagnosegruppen erreichten jeweils keine Signifikanz (Q_{SS} vs. Q_{US} : $t_{24}=0,72$; $p=0,48$; Q_{SS} vs. Q_{ZP} : $t_{27}=0,02$; $p=0,99$; Q_{US} vs. Q_{ZP} $t_{29}=0,47$; $p=0,65$). Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen hob sich als einzige Gruppe die der SS mit dem defizitärsten Gating und signifikant erhöhtem Quotienten ab ($t_{25}=-2,23$; $p=0,035$; ausführliche Teststatistik siehe Tabelle 9 im Anhang).

Beim Vergleich der mittleren P50-Amplituden nach Stimulus S1 bzw. S2 von Normen und Patientenkollektiv waren nach dem ersten Klickton größere Potentialunterschiede als nach dem zweiten Klickreiz zu messen. Auch der Vergleich der einzelnen Diagnosegruppen zeigte deutlich differierende P50-Amplituden nach S1 bei gleichzeitig nur geringer Varianz der Potentialantworten auf S2 (vgl. Abb. 4 bzw. Tabelle 9 im Anhang). Sowohl SS als auch US zeigten deutlich kleinere Potentialantworten auf S1 als Normen und die DG der ZP, die Differenzen erreichten jedoch in keinem Fall statistische Signifikanz (lediglich statistischer Trends; zur Teststatistik siehe Tabelle 9 im Anhang). In allen 3 Diagnosegruppen waren die Gating-Parameter unabhängig von Geschlecht, Alter, Nikotinabusus und Medikation, in den DG der SS und der ZP auch von der Dauer der Erkrankung der Probanden und deren Alter bei Ausbruch der Erkrankung. Einzig in der DG der US zeigte sich der statistische Trend zu schlechteren Gating-Werten mit zunehmender Erkrankungsdauer bzw. bei früherem Krankheitsbeginn (zur Teststatistik siehe Tabelle 11 im Anhang).

Neben charakteristischem Gating-Verhalten zeigten SS, US und ZP auch spezifische psychopathologische Eigenschaften. Die jeweils höchsten Scores auf den PANS-Skalen

(siehe Tabelle 4 in KAPITEL 4) erreichte die DG der SS, gefolgt von den US und ZP (SS>US>ZP). SS und ZP unterschieden sich auf allen Unterskalen signifikant. Die Skalenwerte von US und ZP waren nicht deutlich different (lediglich ein Trend zu höheren Scores für die DG der US auf der Global-Skala), im Vergleich zu der DG der SS zeigten US auf der Positivskala signifikant geringere Werten (tendenziell auch im Gesamtscore; zur Teststatistik vgl. Abschnitt 4.3.1).

Fasst man die US und die SS zur Gruppe der Schizophrenen Psychosen (SP) zusammen ($n=29$), zeigt sich für die SP eine signifikante Amplitudensuppression von A_{S2} gegenüber A_{S1} ($t_{28} = 2,82$; $p < 0,01$; Einzelwerte siehe Tabelle 10 im Anhang). Weder Amplituden noch Gating-Quotient unterscheiden sich signifikant von den jeweiligen Werten der gesunden Kontrollgruppe ($p = 0,15/ 0,72/ 0,14$; ausführliche Teststatistik siehe Tabelle 9 im Anhang). Gegenüber den ZP unterschieden sich die SP deutlich bezüglich A_{S1} ($t_{14,1} = 1,96$; $p = 0,071$) sowie signifikant auf der Negativ- und Global-Skala der PANSS ($t_{41} = 2,40$; $p = 0,021$; $t_{41} = 3,07$; $p = 0,004$), tendenziell auch im Gesamtscore ($t_{41}=1,93$; $p = 0,06$). Auch in der Gruppe der SP hatten Geschlecht, Alter, Nikotinabusus, Medikation und Dauer der Erkrankung der Probanden keinen Effekt auf den P50-Quotienten (siehe Tabelle 11 im Anhang).

Der alleinige Vergleich der Hebephrenien (Untergruppe der SS; $n=5$; $Q: 0,86 \pm 0,59$) mit Normen, US und ZP ergab folgendes: Hebephrene zeigten gegenüber Kontrollpersonen ein signifikant reduziertes Gating (vgl. Abb. 6), signifikant geringere A_{S1} als Normen und als ZP, jedoch keine statistisch signifikante Differenz zu den US (Teststatistik siehe Tabelle 9 im Anhang).

Ein explorativer Blick in die Verteilung der Gating-Quotienten in den neun Diagnose-subgruppen nach Leonhard (siehe Abb. 6) verdeutlicht, dass sich die Gating-Defizite der drei Diagnosehauptgruppen sehr heterogen zusammensetzten. So war jeweils die Subgruppe am stärksten betroffen, deren vornehmlich gestörte Funktion nach der Leonhard-Klassifikation nicht im Bereich des Affekts oder der Psychomotorik lag, sondern das Denken betraf: systematische Paraphrenie, Kataphasie und Verwirrtheitspsychose. Die größte Gating-Differenz fand sich zwischen den Subgruppen Angst-Glücks-Psychose und Hebephrenie ($U = 3,0$; $z = -2,19$; $p = 0,03$) respektive systematischer Paraphrenie ($U = 0,0$; $z = -2,32$; $p = 0,02$; ausführliche Teststatistik siehe Tabellen 10 und 12 im Anhang).

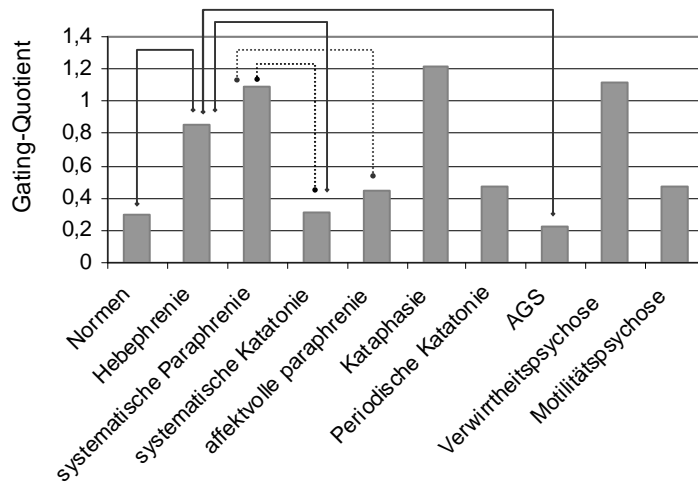


Abbildung 6: Gating-Quotienten der neun Diagnosesubgruppen nach Leonhard. Durchgezogene Linie bezeichnet eine signifikante Gruppendifferenz, die gestrichelte Linie eine Differenz mit $p < 0,1$.

5.2 Nahinfrarotspektroskopie

5.2.1 Einzelgruppenbetrachtung kortikaler Aktivitätsmuster

Da die nahinfrarotspektroskopisch messbare Mehraktivierung nach Doppel- gegenüber Einzelklick weniger deutlich ausfiel als erwartet, wurden die Signalantworten auf Einzel- bzw. Doppelklickbedingung nicht gegeneinander sondern einzeln gegen Null getestet. Unter Annahme neuer kritischer, nach Armitage-Parmar korrigierter Werte für Signifikanz (vgl. Tabelle 15 im Anhang), ergaben sich spezifische Aktivierungsmuster für die verschiedenen untersuchten Gruppen, die im Folgenden näher beschrieben werden (siehe auch Tabellen 16 bis 20 im Anhang). Da sich nach Korrektur die strengeren Signifikanzniveaus von den üblicherweise verwendeten unterscheiden, wird aus Übersichtgründen und zur Vereinfachung eine neue Nomenklatur eingeführt: Kanäle, die nach Korrektur ein- bzw. zweiseitige Signifikanz aufweisen sind mit entsprechender Ziffer (1; 2) markiert. Die ausführliche Auflistung aller Armitage-Parmar korrigierten Signifikanzniveaus sowie aller Kanäle mit Aktivierungssignal findet sich im Anhang wieder. Kanäle ohne entsprechende Kennzeichnung erreichten lediglich ein unkorrigiertes Signifikanzniveau. Es sei nochmals erwähnt, dass aus bereits genannten Gründen (siehe KAPITEL 4) die Probandengruppen im NIRS-respektive EKP-Teil nicht gänzlich übereinstimmen.

Zunächst zur den gesunden **Kontrollen** ($n=12$)

Signifikante Zunahme der Konzentration von **oxygeniertem Hämoglobin** (O_2Hb) nach *Einzelklickbedingung* war ausschließlich in einem kleinen Areal rechts frontotemporal zu messen (Kanal 3¹ \approx BA 41 mit $t_{11} = 2,83$; $p < 0,02$) und tendenziell in den angrenzenden

Kanälen 7, 8 und 16 (präzentral bzw. temporal; t-Werte von 1,96 bis 2,18; $p < 0,08$). Deutlich stärkere, hochsignifikante Aktivierung rief die *Doppelklickbedingung* im entsprechenden frontotemporalen Areal und darüber hinaus bilateral im inferioren präfrontalen Kortex hervor [rechts: Kanal 2², 3² ($t_{11} = 3,68$ bzw. $4,08$; $p < 0,01$) und 7¹ ($t_{11} = 2,55$; $p < 0,03$), mit angrenzend Trend in Kanal 6 und 8 ($t_{11} = 2,35$ bzw. $2,49$; $p < 0,05$), links: Kanal 2^{2,3}¹ und 6² ($t_{11} = 3,65/2,73/2,96$; $p \leq 0,02$), mit Tendenzen im Kanal 11 ($t_{11} = 1,83$; $p < 0,1$)]. Zusätzlich zeigte der links, mehr dorsolateral-präfrontal gelegene Kanal 16² signifikante ($t_{11} = 3,05$; $p < 0,02$) und der angrenzende Kanal 21 einen

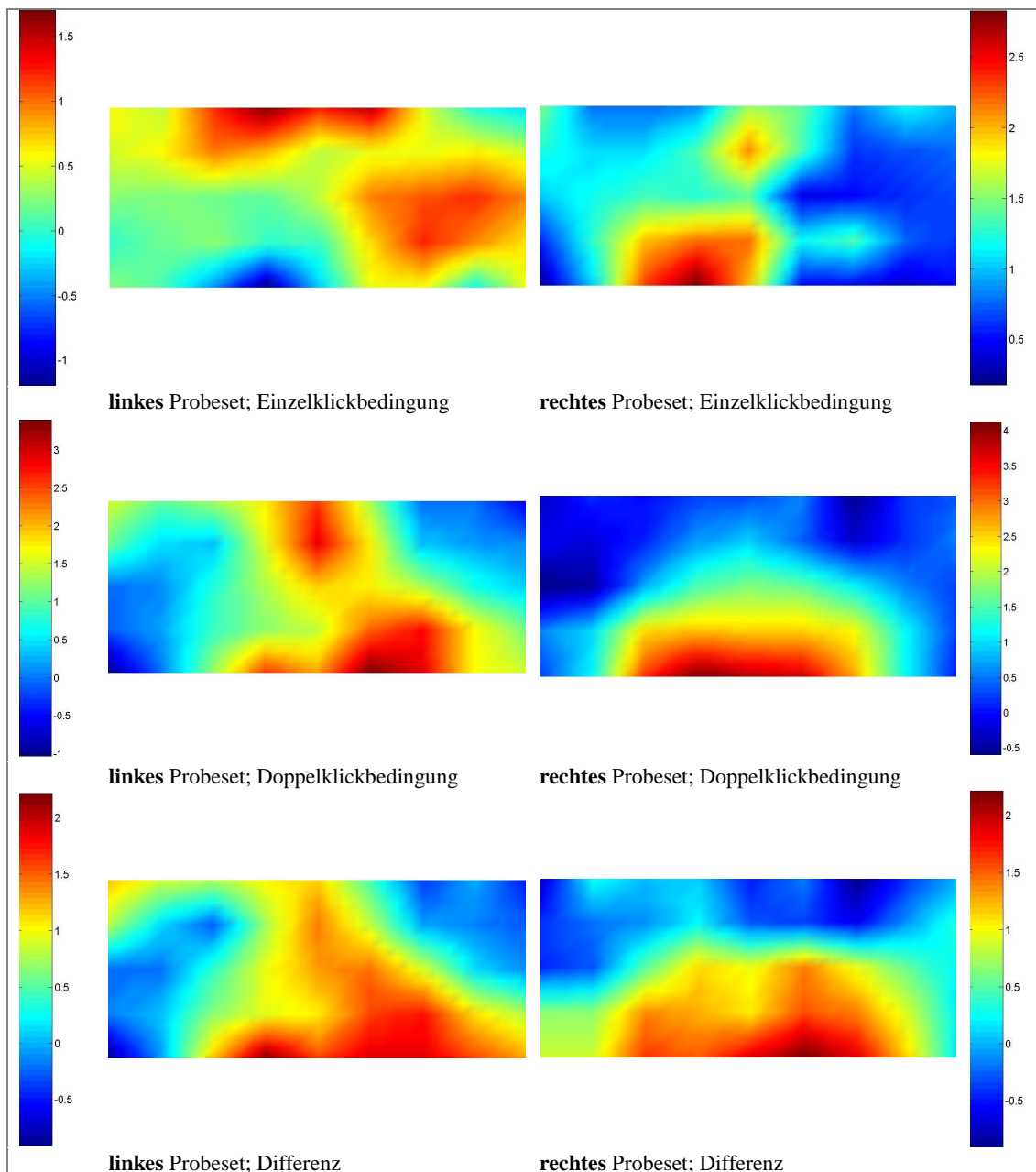


Abbildung 7: t-Wert-maps für O₂Hb vs. 0 in der Kontrollgruppe ($n=12$), getrennt dargestellt für Einzel-, Doppelklickbedingung bzw. Differenz der Bedingungen; jeweils für linkes und rechtes Probeset. Ausrichtung: der anteriore Anteil des Probesets ist jeweils in der linken Spalte links, in der rechten rechts abgebildet.

Trend ($t_{11}=1,86$; $p<0,1$) zur O₂Hb-Zunahme. Bei der *Differenz* von Doppel- und Einzelklickantwort, der Gating-spezifischen Aktivität also, wiesen die Normpersonen bilateral symmetrische im inferioren präfrontalen Kortex [im Kanal 3 links bzw. 2 rechts ($t_{11}=2,27/2,21$; $p<0,05$), mit Trend in Kanal 3 links ($t_{11}=1,95$; $p<0,01$)] deutliche O₂Hb-Konzentrationsanstiege auf, die allerdings der modifizierten Bonferronikorrektur für multiples Testen nicht standhielten (vgl. auch Abbildung B im Anhang).

Für **desoxygeniertes Hämoglobin** (HHb) war weder nach S1 noch nach S2 eine signifikante Konzentrationsänderung messbar.

Hinsichtlich des **Gesamt-Hämoglobins** zeichnete sich folgendes Bild: nach *Einzelklick* wiederum vornehmlich in der rechten Hemisphäre eine messbare Reaktion, mit schwach signifikanter Aktivierung in einem ausgedehnten frontotemporalen Bereich [Kanäle 3, 6, 7, 8, 13, 16 (t-Werte von 2,21 bis 2,54; $p<0,05$) und ergänzend Tendenzen in 4, 12, 17, 20 (t-Werte von 2,04 bis 2,17; $p<0,1$)], die der Korrektur für multiples Testen allerdings nicht standhielt. Die *Doppelklickstimuli* riefen bilateral stark signifikante Konzentrationsanstiege des Gesamt-Hb hervor: beidseits frontotemporal (links: Kanal 2² und 6², rechts 2² und 3²; $t_{11}= 3,24/3,61/ 3,06/3,46$; $p<0,01$), links zusätzlich dorsolateral-präfrontal (Kanal 16²; $t_{11}=2,93$; $p<0,02$), jeweils umgeben von schwächer signifikanten Kanälen und Tendenzen: links 1¹, 21¹ / 11, 20 / 3 bzw. rechts 8¹ / 6, 7 / 4, 11, 12, 20 (t-Werte von 1,95 bis 2,75; $p<0,02/0,05/0,1$). Für die *Differenz* ergab sich lediglich ein Trend im temporalen Kanal 6 ($t_{11}=1,89$; $p<0,1$) der linken Hemisphäre (vgl. auch Tabelle 16 im Anhang und Abb. 7).

Nun zum Aktivierungsmuster aller 47 Patienten in toto

Hier führte die *Einzelklickbedingung* zu einer Reduktion der O₂Hb-Werte in folgenden Bereichen: in der linken Hemisphäre einerseits hochsignifikant im anterioren präfrontalen Areal um Kanal 8², 9² ($t_{46} = -2,88/-2,55$; $p<0,02$) und 4¹ ($t_{46} = -2,34$; $p<0,03$), sowie 3 und 13 ($t_{46} = -2,07/-2,14$; $p<0,05$) (mit angrenzend Tendenzen bei 17 und 18), zum anderen frontotemporal um Kanal 2¹ und 6¹ ($t_{46} = -2,26/-2,29$; $p<0,03$) (mit Trends bei 7 und 10). In der rechten Hemisphäre boten ein entsprechendes präfrontales Areal um Kanal 2² ($t_{46} = -2,26$; $p<0,02$) mit begleitend schwächerer Antwort in Kanal 1, 5 und 14¹ ($t_{46} = -1,97/-1,72/-2,38$; $p<0,03/0,1$) sowie frontoparietal einzelne Tendenzen (Kanal 21, 22; $t_{46} = -1,73/-1,92$; $p<0,1$) deutliche verringerte Messwerte. Die *Doppelklickbedingung* bedingte links präfrontal und temporoparietal (Kanäle 4; 10) sowie rechts temporal und präzentral (Kanäle 9; 21) eine signifikante

Steigerung der O₂Hb-Konzentration (t-Werte von 2,03 bis 2,16; p<0,05). Für die *Differenz* mit stärkerer Aktivierung für Doppel- im Vergleich zu Einzelklicks zeigte sich folgendes p-Wert-Muster: linksseitig ein präfrontales Areal um Kanal 4² und 9² (t₄₆= 3,37/3,08; p<0,01) mit schwächeren Signifikanzen und Trends der angrenzenden Kanäle 8¹, 18¹, 22¹, 13¹ / 12, 17 (t-Werte von 2,0 bis 2,6; p<0,05/0,1), sowie ein frontotemporales Areal um Kanal 6², 10², 11² und 20² (t-Werte von 2,65 bis 3,05; p<0,01). Rechtsseitig war eben-falls präfrontal hochsignifikante Aktivierung um Kanal 14² (t₄₆ = 3,12; p<0,01) messbar mit Trends in Kanal 1 und 5 sowie frontoparietal um Kanal 21² und 22¹ (t₄₆ = 2,56/3,39; p<0,02) mit angrenzenden Kanälen 17,18 (t₄₆ = 2,35/ 2,22; p<0,05) und 13 (t₄₆ = 1,69; p<0,1).

Stimulusbedingte Reduktion der **HHb**-Konzentration war vornehmlich linkshemi-sphärisch zu messen. Nach *Einzelklick* zeigten links Kanal 9¹ (präfrontal) und 2¹ rechts

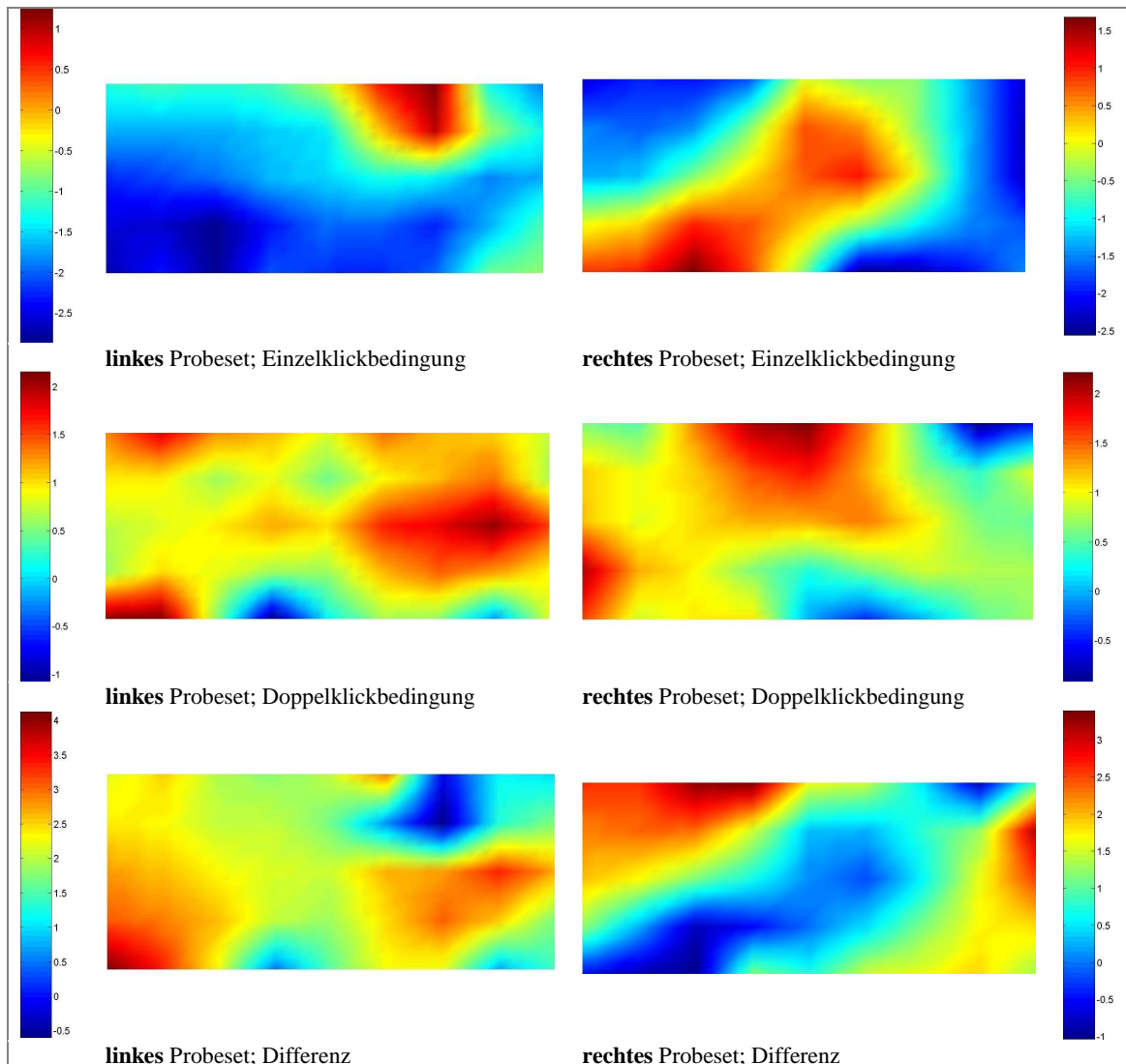


Abbildung 8: t-Wert-maps für O₂Hb vs. 0 in der Patientengruppe (n=47), getrennt dargestellt für Einzel-, Doppelklickbedingung bzw. Differenz der Bedingungen; jeweils für linkes und rechtes Probeset. Ausrichtung: der anteriore Anteil des Probesets ist jeweils in der linken Spalte links, in der rechten rechts abgebildet.

waren lediglich Trends zu erkennen (Kanal 9 und 21; $t_{46} = 1,71/-1,9$; $p < 0,1$). Der (temporal) eine hochsignifikante Konzentrationsminderung ($t_{46} = -2,92/-2,78$; $p < 0,01$), *Doppelklickreiz* führte zu lokaler HHb-Anreicherung rechts parietal (Kanal 22; $t_{46} = 2,47$; $p < 0,02$) sowie links präzentral bei Kanal 11¹ ($t_{46} = 1,81$; $p < 0,1$).

Hinsichtlich des **Gesamt-Hb** zeichnete sich folgendes Bild: Die *Einzelklickbedingung* führte zu einem signifikanten Rückgang der Hb-Konzentration links präfrontal [um Kanal 9² ($t_{46} = -3,08$; $p < 0,01$), 13¹ und 17¹ ($t_{46} = -2,5/-2,45$; $p < 0,02$)], rechts präfrontal [Kanal 14² ($t_{46} = -2,8$; $p < 0,01$) bzw. 2¹ ($t_{46} = -2,48$; $p < 0,02$)] sowie links temporal (Kanal 1², 2²; $t_{46} = -2,52/-2,83$; $p < 0,02$) und rechts präzentral (Kanal 21; $t_{46} = -2,21$; $p < 0,05$), jeweils mit Tendenzen in benachbarten Kanälen. *Doppelklickreize* bedingten eine schwach signifikant messbare Gesamt-Hb-Zunahme links frontoparietal und präfrontal (Kanal 4/10/11; t-Werte von 2,04 bis 2,39; $p < 0,05$), sowie rechts präzentral in Kanal 21 ($t_{46} = 2,02$; $p < 0,05$; mit Tendenz in 16). In der *Differenz* der beiden Bedingungen zeichnete sich eine linksbetonte kortikale Aktivierung ab. So fanden sich signifikante Anstiege des Gesamt-Hb links präfrontal bei Kanal 4², 9² und 18² ($t_{46} = 3,09/3,28/2,76$; $p < 0,01$) (mit Kanal 8, 13¹, 17, 22¹; t-Werte von 2,04 bis 2,58; $p < 0,05$) und fronto-temporal bei Kanal 10¹ und 11² [$t_{46} = 2,68/3,0$; $p \leq 0,01$; mit 1, 2¹, 6 und 14 (t-Werte von 2,08 bis 2,56; $p < 0,05$)] sowie rechts präfrontal [Kanal 14² ($t_{46} = 2,88$; $p < 0,01$) mit 5 ($t_{46} = 2,17$; $p < 0,05$) und Tendenz in 19] und frontoparietal [Kanal 21² und 22² ($t_{46} = 3,83/3,1$; $p < 0,01$) mit 17 und 18 ($t_{46} = 2,31/2,43$; $p < 0,05$); siehe auch Abb. 8 bzw. Tabelle 17 im Anhang]. Nachfolgend nun die differenzierte Beschreibung der Ergebnisse der drei Diagnoseuntergruppen des Patientenkollektivs.

Diagnosegruppe I: **systematische Schizophrenie** ($n=15$)

In dieser Gruppe ist ein deutlicher Rückgang der Konzentration von **O₂Hb** nach *Einzelklick* linkshemisphärisch in einem langgestreckten Bereich von anterior präfrontal bis temporal zu verzeichnen: hochsignifikant in den Kanälen 4², 5², 6², 7², 10² und 11² (t-Werte von -2,73 bis -3,01; $p < 0,02$), deutlich auch in den Kanälen 3, 8¹, 12¹, 14 und 16¹ (t-Werte von -2,59 bis -2,61; $p < 0,05$) (ergänzt durch Tendenzen bei 2, 17 und 18). Rechts ist die O₂Hb-Reduktion weniger ausgeprägt und eher temporoparietal gelegen, sie erreicht Signifikanz in den Kanälen 9¹, 12¹, 13¹ und 18¹ (t-Werte von -2,27 bis -2,48; $p < 0,05$), Trends ($p < 0,1$) angrenzend bei 17, 21 und 22 sowie präfrontal bei 14 ($t_{14} = -2,19$; $p < 0,05$). Auf die *Doppelklickbedingung* folgt keine signifikante Konzentrationsänderung. Das Verteilungsmuster in der *Differenz* der Bedingungen ähnelt somit dem

der Einzelklickantwort: linksseitig kumulieren die zahlreichen signifikanten Messpunkte in einem sagittal verlaufenden Gebiet zwischen Kanal 18 rostral und Kanal 14 dorsal [6², 9², 10², 11², 12², 14², 17² und 18² (t-Werte von 3,06 bis 4,05; p<0,01), begrenzt durch die Kanäle 2, 4¹, 5, 7, 8, 13, 16¹, 20, 21 und 22 (t-Werte von 2,17 bis 2,92; p<0,05)]. Rechtsseitig beschränkt sich die Antwort auf ein kleines temporoparietales Areal [Kanal 18² (t₁₄ = 3,09; p<0,01) und 9 (t₁₄ = 2,63; p<0,05) ergänzt durch Trends (p<0,1) in den Kanälen 12, 13, 17, 22 und 21; vgl. Abb. 9 und Tabelle 18].

In Bezug auf **HHb** konnten nur punktuell einzelne Signifikanzen gemessen werden. Auf die *Einzelklickkondition* war links in Kanal 11² eine deutliche Konzentrationszunahme

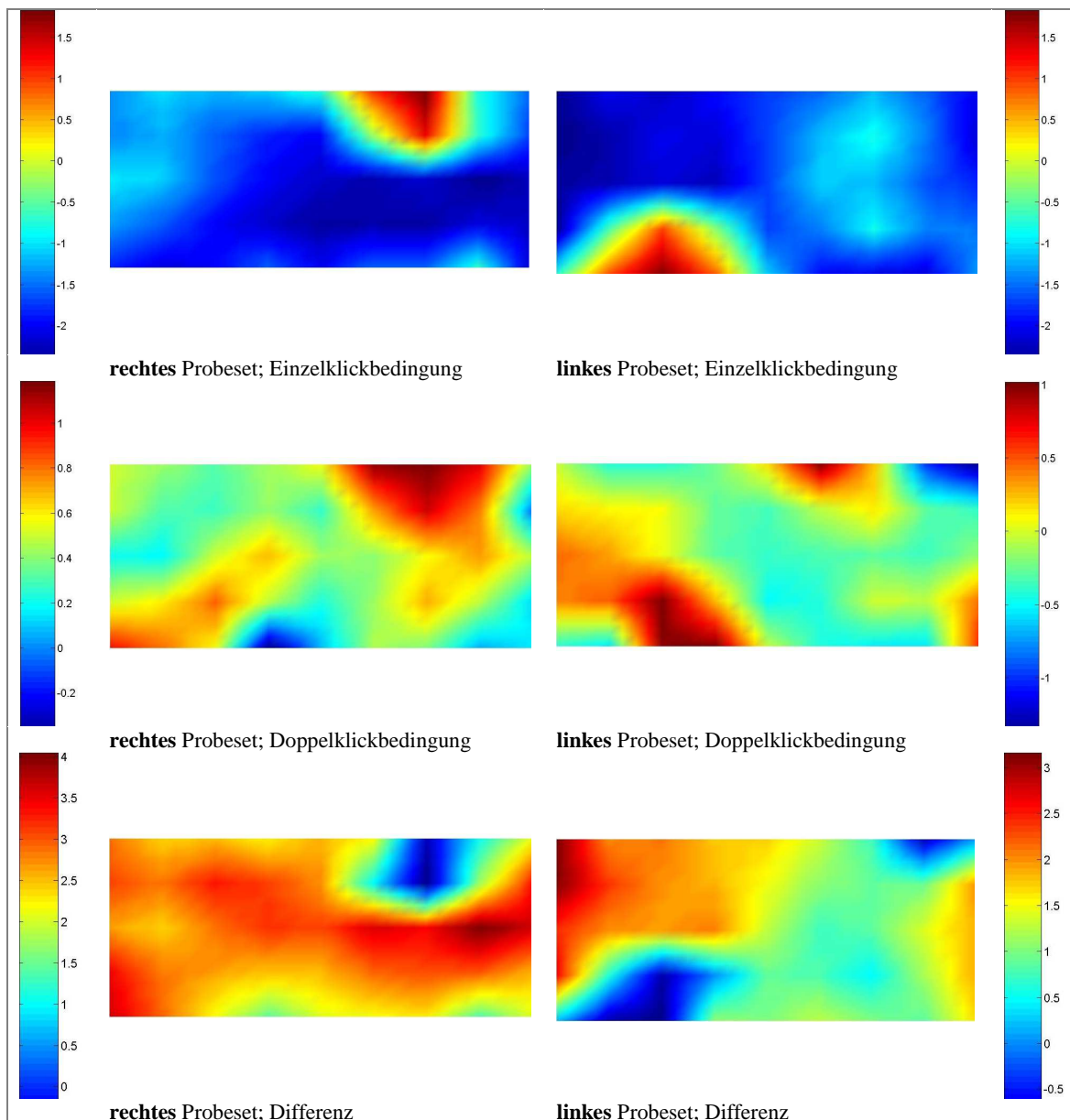


Abbildung 9: t-Wert-maps für O₂Hbvs. 0 in der Gruppe der SS (n=15), getrennt dargestellt für Einzel-, Doppelklickbedingung bzw. Differenz der Bedingungen; jeweils für linkes und rechtes Probeset. Ausrichtung: der anteriore Anteil des Probesets ist jeweils in der linken Spalte links, in der rechten rechts abgebildet.

($t_{14} = 3,63$; $p < 0,01$), bei Kanal 9 links (präfrontal) sowie bei 21 rechts (präzentral) hingegen eine Abnahme ($t_{14} = -2,35/-2,25$; $p < 0,05$) messbar. Nach *Doppelklick* zeigte wiederum Kanal 11² links einen hochsignifikanten HHb-Anstieg [$t_{14} = 3,12$; $p < 0,001$; mit Trend ($p < 0,1$) in 16]. In der *Differenz* waren lediglich Tendenzen zu stärkerer Aktivierung nach Doppel- gegenüber Einzelklickbedingung in Kanal 9 links bzw. 21 rechts zu messen ($t_{14} = 2,0/2,09$; $p < 0,1$).

Bei der Analyse der **Gesamt-Hb**-Konzentrationen ergab sich folgendes Bild: *Einzelklickstimuli* zogen sinkende Hämoglobinkonzentrationen nach sich: links besonders deutlich temporal um Kanal 1² ($t_{14} = -3,11$; $p < 0,01$) und 5² [$t_{14} = -2,82$; $p < 0,02$; nebst Kanal 6¹, 10, 14 ($t_{14} = -2,59/-2,17/-2,37$; $p < 0,05$) und Trends in 2 und 11], weniger stark präfrontal [bei Kanal 4, 7¹, 12, 16, 17, 18 (t-Werte von -2,18 bis -2,69; $p < 0,05$) mit Tendenz ($p < 0,1$) bei Kanal 8 und 9]. Rechtshemisphärisch war die Reduktion an vergleichbaren Loci etwas schwächer messbar: zum einen posterior im Bereich von Kanal 18 ($t_{14} = -2,84$; $p < 0,02$), 12, 16 und 21 ($t_{14} = -2,29/-2,28/-2,47$; $p < 0,05$), zum andern anterior um Kanal 14 ($t_{14} = -2,47$; $p < 0,05$). Nach *Doppelklicksignal* war keine deutliche Konzentrationsänderung messbar. Das Ergebnis der *Differenzen* ließ große Übereinstimmung mit der Einzelklickantwort erkennen: linksseitig signifikante Anstiege der Gesamt-Hb-Konzentration nach Doppel- gegenüber Einzelklickbedingung sowohl präfrontal um die Kanäle 9², 17² und 18² [$t_{14} = 3,59/3,38/3,23$; $p < 0,01$; nebst Kanal 13¹ ($t_{14} = 2,83$; $p < 0,02$) und ergänzend Kanal 4, 7, 12, 16, 21, 22 (t-Werte von 2,24 bis 2,61; $p < 0,05$)] als auch temporal im Bereich von Kanal 1² und 11² [$t_{14} = 3,09/3,52$; $p < 0,01$; mit Kanal 14 ($t_{14} = 2,95$; $p < 0,02$) und 2, 6, 10 ($t_{14} = 2,18/2,36/2,65$; $p < 0,05$)]; rechtsseitig zum einen präfrontal bei Kanal 19² ($t_{14} = 1,9$; $p < 0,1$), 2¹, 5¹ und 14¹ ($t_{14} = 1,7/1,71/1,57$; $p < 0,12$), zum andern frontoparietal bei Kanal 18² ($t_{14} = 3,56$; $p < 0,01$), 12², 16², 17², 21² und 22² [t-Werte von 2,15 bis 2,32; $p < 0,05$; dazu Kanal 13¹ ($t_{14} = 1,58$; $p < 0,14$)].

Diagnosegruppe II: **Unsystematische Schizophrenie** ($n=18$)

Hier zog die *Einzelklickbedingung* keine signifikante Änderung der **O₂Hb**-Konzentration nach sich. Nach *Doppelklickstimuli* stieg die O₂Hb-Konzentration links parietal bei Kanal 10¹ ($t_{17} = 2,93$; $p < 0,01$), 14 und 19 ($t_{17} = 2,61/2,29$; $p < 0,05$), links präfrontal in den Kanälen 4 und 12 ($t_{17} = 2,38/2,18$; $p < 0,05$), rechts temporal im Bereich von Kanal 9² ($t_{17} = 3,45$; $p < 0,01$), 13 und 18 ($t_{17} = 2,31/2,39$; $p < 0,05$) sowie rechts frontal bei Kanal 11², 21² ($t_{17} = 3,12/3,18$; $p < 0,01$) und 16 ($t_{17} = 2,42$; $p < 0,05$) signifikant an.

In der *Differenz* ergab sich lediglich für den Kanal 4² rechts temporal eine signifikante Mehraktivierung nach Doppel- im Vergleich zu Einzelklicks ($t_{17} = 2,83$; $p < 0,02$), begleitet von Trends ($p < 0,1$) in Kanal 13 links sowie 8 und 21 rechts (vgl. Abb. 10). Signifikant verminderte Konzentrationen von **HHb** nach *Einzelklickreizen* zeigten sich links temporofrontal (Kanäle 1 und 2¹; $t_{17} = -2,91/-2,92$; $p \leq 0,01$) sowie rechts dorsolateral-präfrontal (Kanal 20; $t_{17} = -2,68$; $p < 0,02$). Ebenso ergab sich ein HHb-Abfall nach *Doppelklickexposition* bilateral präfrontal: rechts in Kanal 20 und links anterior bei 9 ($t_{17} = -2,14/-2,31$; $p < 0,05$). Andererseits war linksseitig frontal (Kanal 7; $t_{17} = 2,21$; $p < 0,05$) eine HHb-Zunahme zu messen. In der *Differenz* der Bedingungen

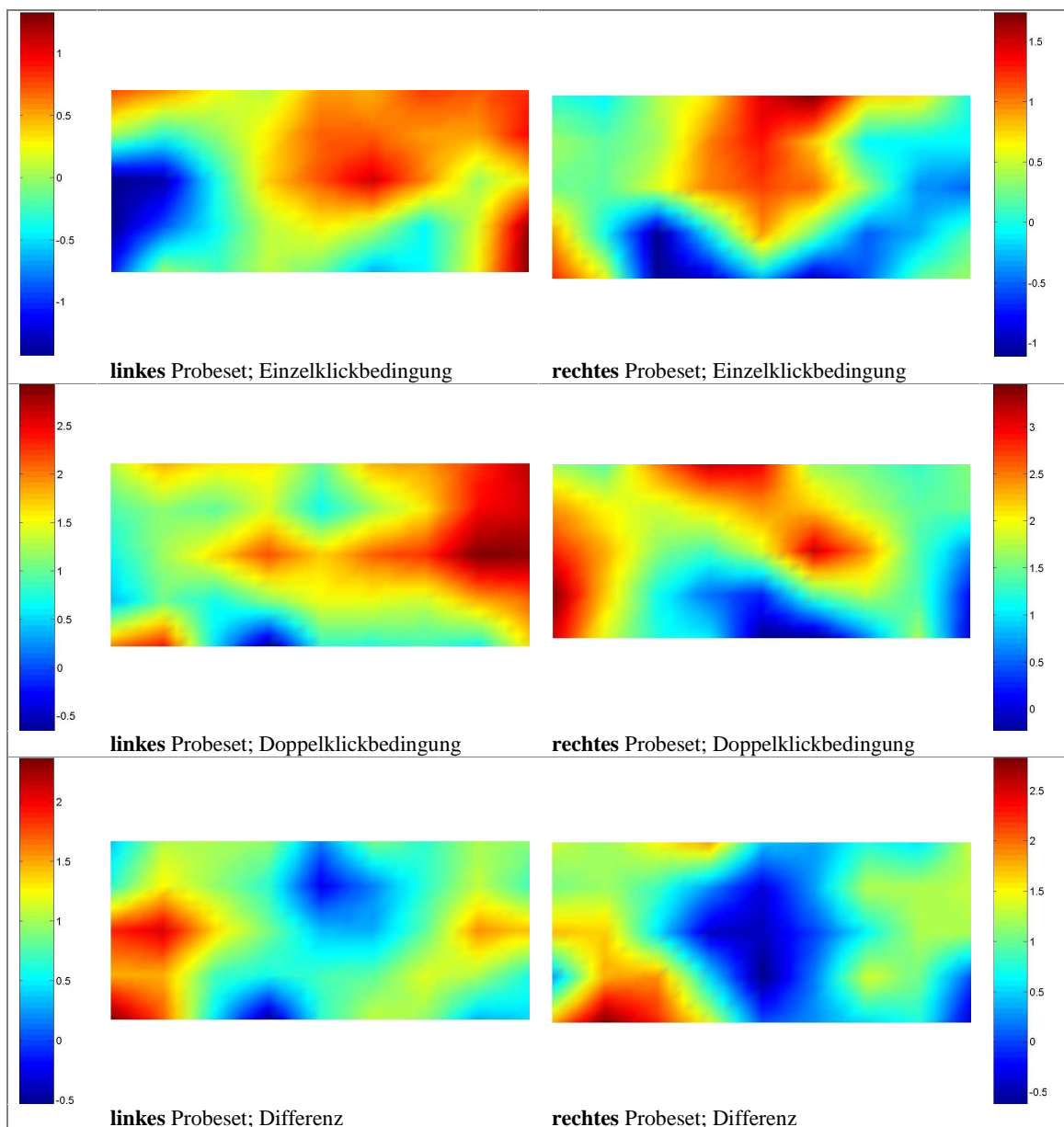


Abbildung 10: t-Wert-maps für O₂Hbvs. 0 in der Gruppe der US (n=18), getrennt dargestellt für Einzel-, Doppelklickbedingung bzw. Differenz der Bedingungen; jeweils für linkes und rechtes Probeset. Ausrichtung: der anteriore Anteil des Probesets ist jeweils in der linken Spalte links, in der rechten rechts abgebildet.

betrachtet waren ausschließlich links signifikante HHb-Zunahmen nach Doppelklick-trials ersichtlich: Kanäle 7² ($t_{17} = 3,89$; $p < 0,01$), 1 und 12 ($t_{17} = 2,38/2,19$; $p < 0,05$; mit Trend bei 2, 5 und 11). Wenn man die **Gesamt-Hb**-Konzentration betrachtet, führte die *Einzelklickbedingung* zu keiner signifikanten Veränderung. Die *Doppelklickbedingung* war gefolgt von biparietaler Hb-Zunahme: linksseitig temporoparietal [Kanäle 14¹ ($t_{17} = 2,8$; $p < 0,02$), 5, 10, 11 und 19 (t-Werte von 2,14 bis 2,48; $p < 0,05$), rechtsseitig bei 21² ($t_{17} = 3,07$; $p < 0,01$) und 16 ($t_{17} = 2,46$; $p < 0,05$)] sowie mehr frontal bei Kanal 1 und 11 ($t_{17} = 2,2/2,13$; $p < 0,05$). Für die *Differenz* der Bedingungen ergaben sich signifikante Konzentrationsänderungen links präfrontal bei Kanal 13 ($t_{17} = 2,14$; $p < 0,05$; mit Trend in Kanal 4) und rechts temporoparietal bei Kanal 8 und 21 ($t_{17} = 2,18/2,37$; $p < 0,05$; mit Trend in 13 und 22) mit höherem Gesamt-Hb in der Doppelklick- im Vergleich zur Einzelklickbedingung (siehe auch Tabelle 19 im Anhang).

Diagnosegruppe III: **Zykloide Psychose** ($n=14$)

In der Fraktion der Zykloiden Psychosen zeigte sich nach *Einzelklickbedingung* eine biparietale Konzentrationsminderung von **O₂Hb**: linksseitig in Kanal 19 ($t_{13} = -2,17$; $p < 0,05$; mit Trend in 20) und rechtsseitig in Kanal 21¹ ($t_{13} = -2,62$; $p < 0,05$, mit Trend in 22). Eine hochsignifikante Abnahme der O₂Hb-Konzentration war auch nach *Doppelklickreiz* in Kanal 1² linkstemporal ($t_{13} = -3,28$; $p < 0,01$) zu messen. In der *Differenz* der Bedingungen zeigte sich beidseits symmetrisch apikal-präzentral (frontoparietal) ein signifikanter Konzentrationsanstieg nach Doppel- im Vergleich zu Einzelklicktrials: links Kanal 20 ($t_{13} = 2,17$; $p < 0,05$), rechts Kanal 21² ($t_{13} = 2,88$; $p < 0,02$; siehe auch Abb. 11). Hinsichtlich der Konzentration des **HHb** riefen weder Einzel- noch Doppelklickbedingung eine signifikante Reduktion hervor, es waren lediglich Trends ($p < 0,1$) in Kanal 20 links bzw. 21 rechts erkennbar. Auch die *Differenz* führte nicht zu signifikanten Ergebnissen.

Bei Betrachtung des **Gesamt-Hb** in dieser Gruppe, fand sich für die *Einzelklickbedingung* folgendes: eine deutliche Gesamt-Hb-Minderung rechts präfrontal [Kanal 14 ($t_{13} = -2,18$; $p < 0,05$) mit Tendenz in Kanal 5]. Nach *Doppelklick* war links parietal in Kanal 15 ein Trend zur Konzentrationszunahme erkennbar, der sich in der *Differenz* bestätigte, zudem Tendenzen in den Kanälen 1, 5 und 14 ($t_{13} = 2,06/2,01/1,98$; $p < 0,07$) rechts präfrontal (vgl. Tabelle 20 im Anhang).

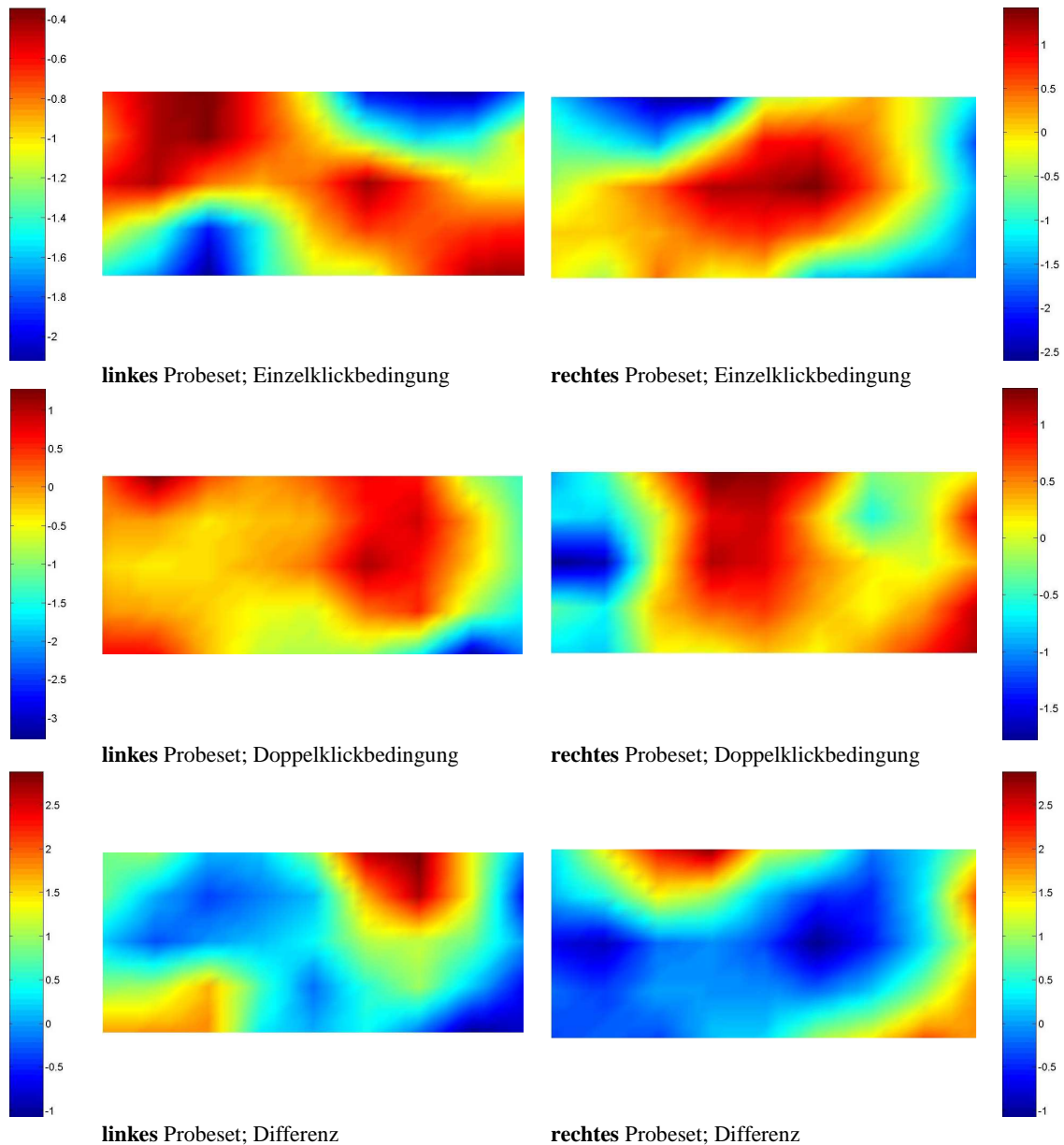


Abbildung 11: t-Wert-maps für O_2Hb vs. 0 in Gruppe der ZP ($n=14$), getrennt dargestellt für Einzel-, Doppelklickbedingung bzw. Differenz der Bedingungen; jeweils für linkes und rechtes Probeset. Ausrichtung: der anteriore Anteil des Probesets ist jeweils in der linken Spalte links, in der rechten rechts abgebildet.

5.2.2 Zwischengruppenvergleiche

In einem weiteren Abschnitt werden nun die Ergebnisse des Zwischengruppenvergleichs dargestellt (siehe auch Tabellen 21 bis 24 im Anhang). Dabei werden Abweichungen der HRFs zwischen der Kontroll- und den drei Diagnosegruppen, aber auch zwischen Kontroll- und Patientenkollektiv insgesamt anhand des mittleren Konzentrationsanstiegs von **oxygeniertem Hämoglobin** beschrieben.

Zunächst der Vergleich von Normen und Patienten

Die 12 für die NIRS-Datenauswertung ausgewählten gesunden Kontrollpersonen wiesen im Vergleich zu den 47 kranken Testpersonen einen hochsignifikant verringerten Gating-Quotienten auf (Mittelwerte von $0,17 \pm 0,20$ vs. $0,61 \pm 0,66$; $t_{57} = -3,88$; $p < 0,001$)²³. Die hämodynamische Antwort auf *Einzelclick* unterschied sich nicht deutlich, es waren lediglich Trends ($p < 0,1$) in Richtung geringerer O_2Hb -Konzentrationen bei Patienten links temporal (Kanal 6 und 10) und rechts präfrontal (Kanal 14) zu erkennen. Bedeutende Unterschiede gab es allerdings nach der *Doppelclickkondition*: links temporal [Kanal 1, 2 und 6 ($t_{57} = 2,09/2,58/2,17$; $p < 0,05$)] und links präfrontal (Kanal 3; $t_{57} = 2,78$; $p < 0,01$) sowie rechts präfrontal [Kanal 2 ($t_{57} = 3,49$; $p < 0,01$) mit 7 ($t_{57} = 1,71$; $p < 0,1$)] wiesen Normen deutlich stärkere O_2Hb -Anstiege auf (vgl. Abb.12). Der links präfrontale Kanal 3 setzte diesen statistischen Trend auch in der *Differenz* der Bedingungen fort.

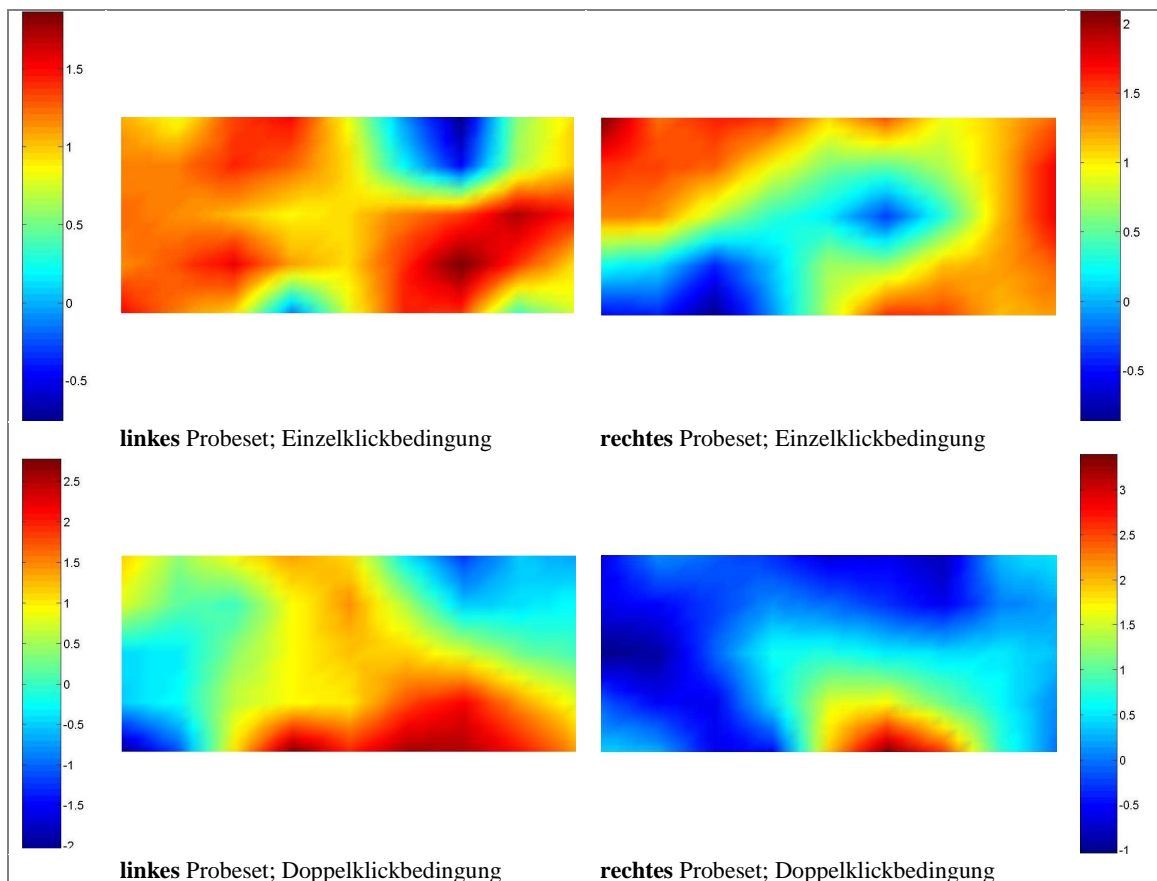


Abbildung 12: Zwischengruppenvergleich Kontrollen ($n=12$) vs. Patienten ($n=47$); t-Wert-maps für O_2Hb getrennt nach Einzel- bzw. Doppelclickbedingung, jeweils für linkes und rechtes Probeset; Ausrichtung: der anteriore Anteil des Probesets ist jeweils in der linken Spalte links, in der rechten rechts abgebildet.

²³ Differenzen zu den Ergebnissen im Elektrophysiologieteil liegen in geringfügig abweichender Zusammensetzung der Probandenkollektive beider Ergebnissteile begründet (vgl. auch Abschnitte 4.1.1 und 4.1.2).

Vergleich von Kontrollen und Diagnosegruppe systematischen Schizophrenie

Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Gating-Quotienten hochsignifikant im Sinne deutlich höherer Werte bei SS (MW \pm SD: $0,17 \pm 0,20$ vs. $0,65 \pm 0,53$; $t_{25} = -3,23$; $p = 0,004$). Im Vergleich der Reaktion auf die *Einzelklickbedingung* fanden sich bei den SS durchgehend geringere O₂Hb-Anstiege als bei gesunden Kontrollen in einem großflächigen Bereich bilateral von präfrontal bis parietal, temporoparietal betont. Linkshemisphärisch hob sich die temporale Region von Kanal 6, 10 und 11 ($t_{25} = 3,0/2,99/2,98$; $p < 0,01$) einschließlich Kanal 5 ($t_{25} = 2,47$; $p < 0,05$) besonders stark hervor, weniger deutlich eine frontale Zone bei Kanal 7,16,17 und 21 ($t_{25} = 2,1/2,22/2,18$; $p < 0,05$, Tendenzen bei 4/8/12/18). Rechtshemisphärisch stellten sich zum einen der präfrontale Kanal 14 ($t_{25} = 2,07$; $p < 0,05$) und zum anderen ein frontotemporales Areal (Kanäle 7,9,12,13,16,17, 18 und 22; t-Werte von 2,18 bis 2,62; $p < 0,05$) als signifikant verschieden heraus. Die hämodynamische Antwort auf *Doppelklickreize* zeigte entsprechende Abweichungen bilateral präfrontal lokalisiert: links für Kanal 3 ($t_{25} = 2,41$; $p < 0,05$; mit Tendenz in Kanal 2), rechts für Kanal 2 ($t_{25} = 2,83$; $p < 0,01$; mit Trend bei Kanal 7; vgl. Abb. 13). Stellte man jedoch die Doppel-

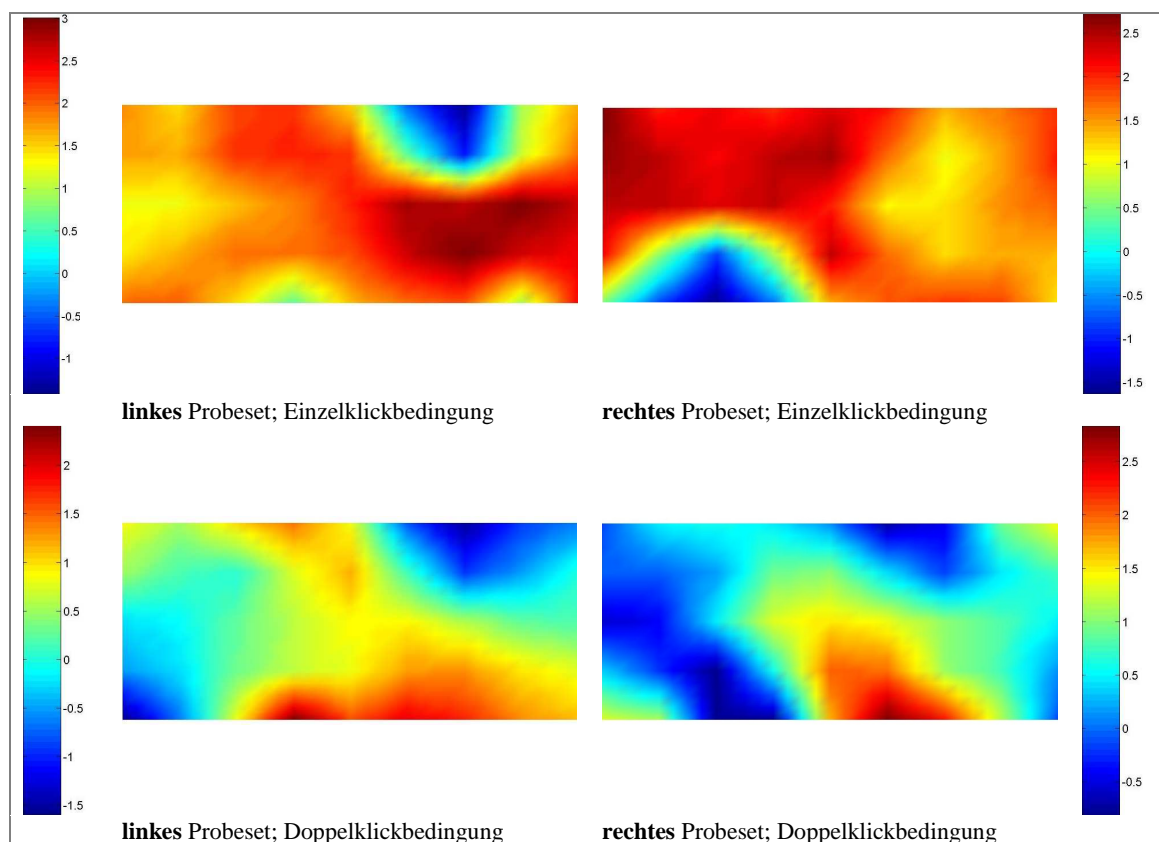


Abbildung 13: Zwischengruppenvergleich Kontrollen (n=12) vs. SS (n=15); t-Wert-maps für O₂Hb getrennt nach Einzel- bzw. Doppelklickbedingung, jeweils für linkes und rechtes Probeset; Ausrichtung: der anteriore Anteil des Probesets ist jeweils in der linken Spalte links, in der rechten rechts abgebildet.

Einzelklick-*Differenzen* gegenüber, kehrte sich das Bild um: Die Patienten zeigten deutlich stärkere Konzentrationsunterschiede links präfrontal (Kanal 9 und 17 ($t_{25} = -2,44$; $p < 0,05$) mit Trends bei 4 und 13), sowie biparietal [Kanal 14 links und Kanal 18 rechts ($t_{25} = -2,11/-2,48$; $p < 0,05$)].

Kontrollen versus Diagnosegruppe **unsystematische Schizophrenie**

Wiederum wiesen die Kontrollen signifikant geringere Gating-Quotienten auf ($0,17 \pm 0,20$ vs. $0,61 \pm 0,72$; $t_{28} = -2,5$; $p = 0,02$). Nach *Einzelklickstimulus* waren rechts frontotemporal bei den US deutlich geringere O_2Hb -Konzentrationen zu messen [Kanal 3 ($t_{28} = 2,84$; $p < 0,01$) und 8 ($t_{28} = 2,13$; $p < 0,05$)]. Die hämodynamische *Doppelklickantwort* zeigt auch in diesem Vergleich bilaterale Abweichungen im inferioren PFC (IPFC) im Sinne signifikant höherer O_2Hb -Werte für Normen: links bei Kanal 3 ($t_{28} = 2,22$; $p < 0,05$; mit Trend bei 2 und 6), rechts entsprechend bei Kanal 2 ($t_{28} = 2,83$; $p < 0,01$; mit Trend bei 3; vgl. Abb. 14). In der *Differenz* betrachtet, ergaben sich für die Kontrollen im linken IPFC tendenziell höhere Konzentrationen (Kanal 3; $t_{28} = 2,0$; $p < 0,1$).

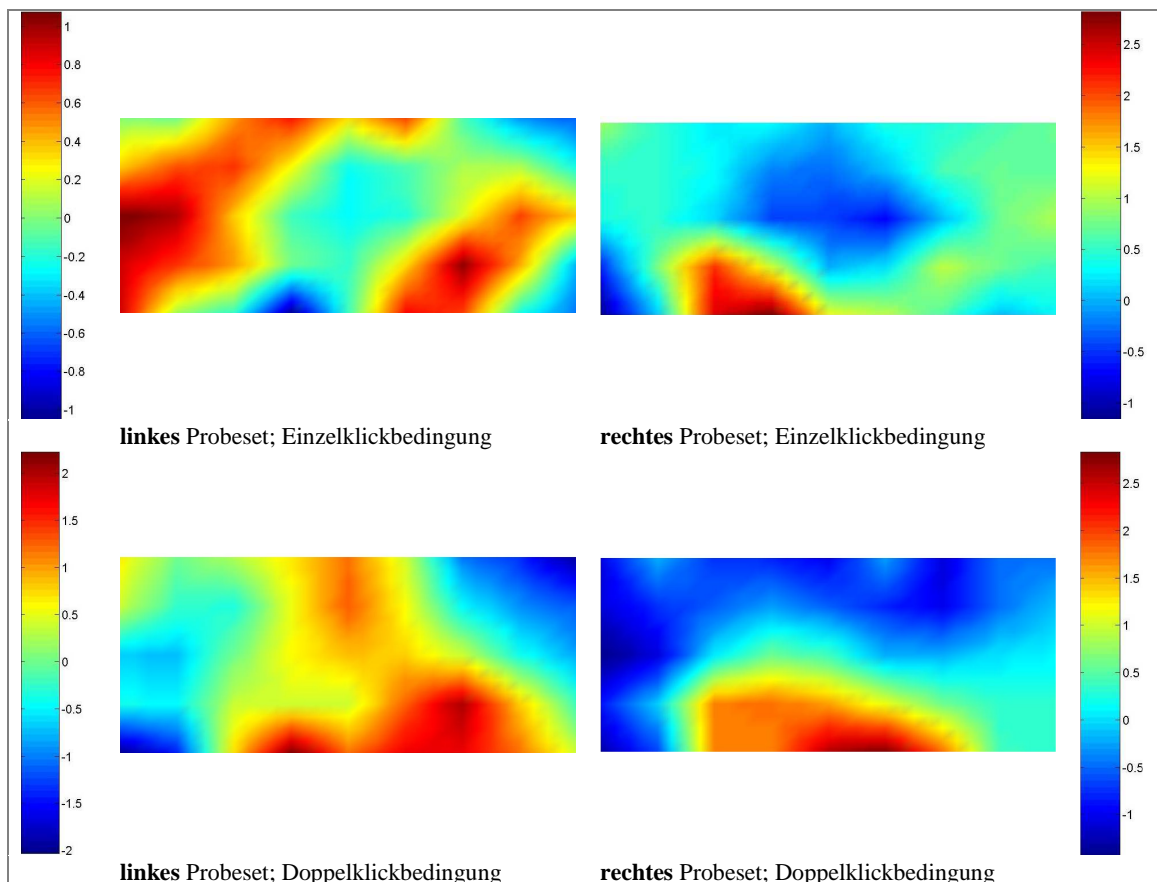


Abbildung 14: Zwischengruppenvergleich Kontrollen ($n=12$) vs. US ($n=18$); t-Wert-maps für O_2Hb getrennt nach Einzel- bzw. Doppelklickbedingung, jeweils für linkes und rechtes Probeset; Ausrichtung: der anteriore Anteil des Probesets ist jeweils in der linken Spalte links, in der rechten rechts abgebildet.

Kontrollen versus Diagnosegruppe Zyklische Psychose

In diesem Zwischengruppenvergleich erwies sich der Unterschied der Gating-Quotienten lediglich als statistischer Trend hin zu besserem Gating bei Normpersonen ($0,17 \pm 0,20$ vs. $0,55 \pm 0,74$; $t_{24} = -1,82$; $p = 0,09$). Im Vergleich zu den Normen zeigten Patienten mit ZP bei beiden Bedingungsantworten ausnahmslos geringere Hämoglobin-Konzentrationen. Nach *Einzelklick* war dies eher punktuell der Fall: beidseits frontoparietal (links Kanal 20; $t_{24} = 2,41$; $p < 0,05$; rechts Trends bei 17/21/22), rechts zudem frontal (Kanal 3; $t_{24} = 2,07$; $p < 0,05$ und Trend bei 14; vgl. Abb. 15).

Nach *Doppelklick* zeigte sich ähnliches bilateral im IPFC links mit Ausdehnung nach temporal [links Kanal 2 ($t_{24} = 3,69$; $p < 0,01$), 3 ($t_{24} = 2,54$; $p < 0,05$), 1 und 6 ($t_{24} = 2,55/2,34$; $p < 0,05$); rechts Kanal 2 ($t_{24} = 3,1$; $p < 0,01$), 3 ($t_{24} = 2,96$; $p < 0,05$) mit Trend bei 6 und 8]. Mit Blick auf die *Differenz* der Bedingungen ergaben sich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede.

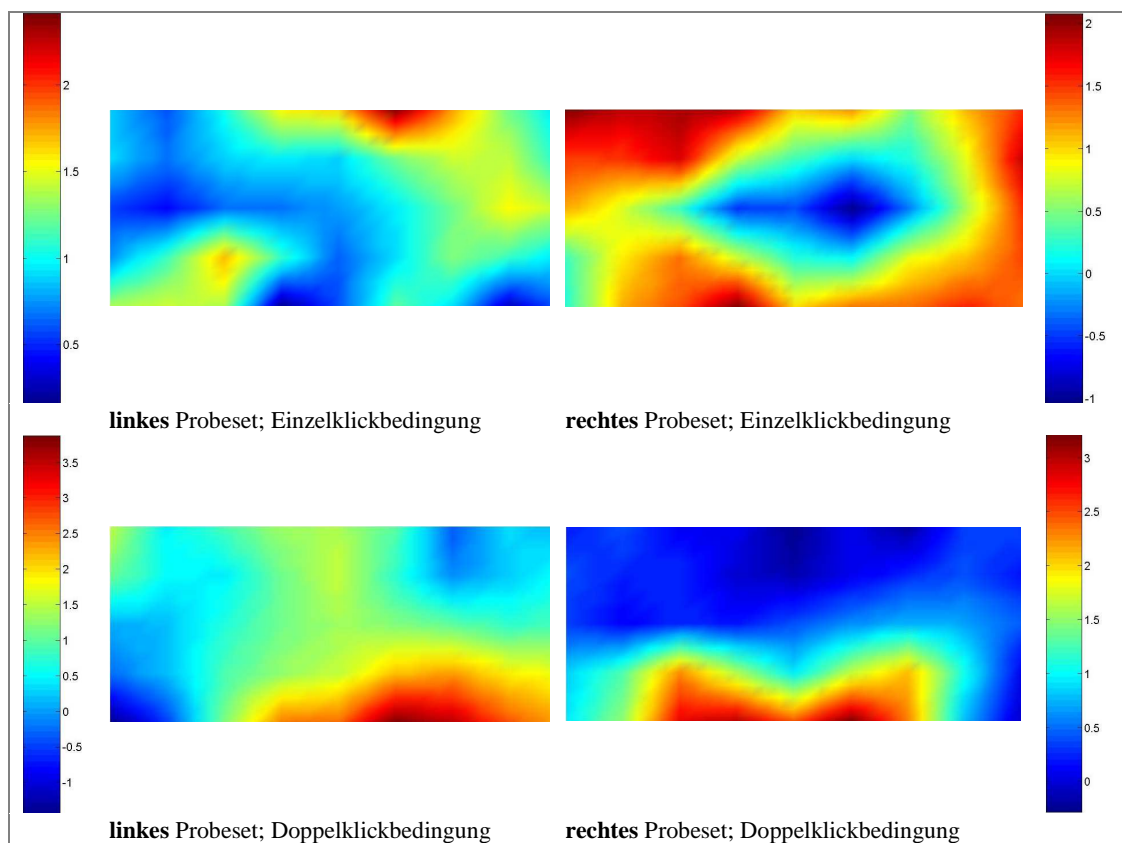


Abbildung 15: Zwischengruppenvergleich Kontrollen ($n=12$) vs. ZP ($n=14$); t-Wert-maps für O_2Hb getrennt nach Einzel- bzw. Doppelklickbedingung, jeweils für linkes und rechtes Probeset; Ausrichtung: der anteriore Anteil des Probesets ist jeweils in der linken Spalte links, in der rechten rechts abgebildet.

5.2.3 Korrelation von kortikaler Aktivität (NIRS) und Gating-Quotient (EEG)

Im Folgenden werden nun alle Kanäle beschrieben, für die eine Korrelation zwischen Ausmaß der hämodynamischer Antwort und dem Gating-Quotienten und gefunden werden konnte. Es wurden also die nahinfrarotspektroskopisch gemessenen Hämoglobinkonzentrationen, die sich aus der Differenz von Einzel- und Doppelklickbedingung ergaben, in Beziehung gesetzt zum Gating-Quotienten. Die Ergebnisse sind getrennt für O₂Hb, HHb und Gesamt-Hb aufgelistet, zunächst für die Kontrollen, dann für alle Patienten in toto und schließlich für die drei Diagnosegruppen separat (ausführliche Datenwerttabellen finden sich im Anhang wieder: Tabellen 25 bis 29).

NORMEN: Für die Konzentrationsänderung von **oxygeniertem Hämoglobin** in der Differenz der Bedingungen im Vergleich mit dem Gating-Quotienten zeigte sich eine signifikante positive Korrelation links frontal bei Kanal 8 ($r = 0,59$; $p < 0,05$; mit Trend bei 2 und 3) sowie rechts temporal bei Kanal 8 ($r = 0,58$; $p < 0,05$; mit Trend bei 2). Keine deutliche Beziehung bestand zwischen Konzentrationsänderung von **desoxygeniertem Hämoglobin** und Gating-Quotient. Für den Zusammenhang von **Gesamthämoglobinmenge** und Quotient zeigt sich lediglich eine statistische Tendenz rechts temporal (Kanal 8; $r = 0,55$; $p < 0,1$).

PATIENTEN: Das Patientenkollektiv insgesamt wies ausschließlich rechtshemisphärisch Korrelationen auf, besonders präfrontal. So deutete sich für **O₂Hb** in Kanal 1 eine positive Korrelation an ($r = 0,28$; $p < 0,1$). Für **HHb** zeigte sich eine positive Korrelation mit dem Gating-Quotienten in Kanal 6 präfrontal ($r = 0,3$; $p < 0,05$; mit Trend in Kanal 1)

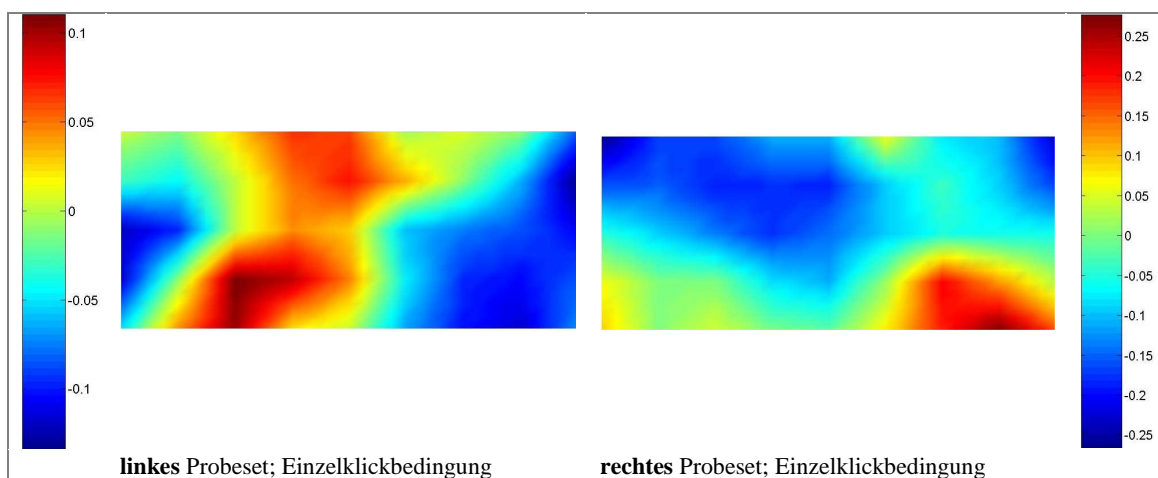


Abbildung 16: Korrelation von O₂Hb-Differenz und Gating-Quotient für die Patientengruppe ($n=47$); r-Wertmaps, jeweils für linkes und rechtes Probeset; Ausrichtung: der anteriore Anteil des Probesets ist jeweils in der linken Spalte links, in der rechten rechts abgebildet.

sowie ein Trend im präzentralen Kanal 12, allerdings mit negativer Korrelation. Auch für das **Gesamt-Hb** waren Korrelationen rechts präfrontal erkennbar: Kanal 1 ($r=0,31$; $p<0,05$; mit Trend in Kanal 6; vgl Abb. 16).

SYSTEMATISCHE SCHIZOPHRENIE: In dieser Diagnosegruppe fanden sich bilateral präfrontal signifikante Korrelationen. Für **O₂Hb** linksseitig in Kanal 4 und 21 ($r = 0,57$ bzw. $0,58$; $p<0,05$) und rechtsseitig um Kanal 1 ($r = 0,7$; $p<0,01$; mit Trend in 2 und 6). **HHb** korrelierte deutlich mit dem Quotienten in Kanal 10 rechts präfrontal, allerdings negativ ($r = -0,55$; $p<0,01$ Trend bei 1). Auch für das **Gesamt-Hb** wiederholt sich dieses präfrontale Muster: Signifikante Korrelation links in Kanal 4 ($r = 0,65$; $p<0,01$; und Trend bei 21), rechts entsprechend in Kanal 1 ($r=0,67$; $p<0,01$; mit Trend bei 10).

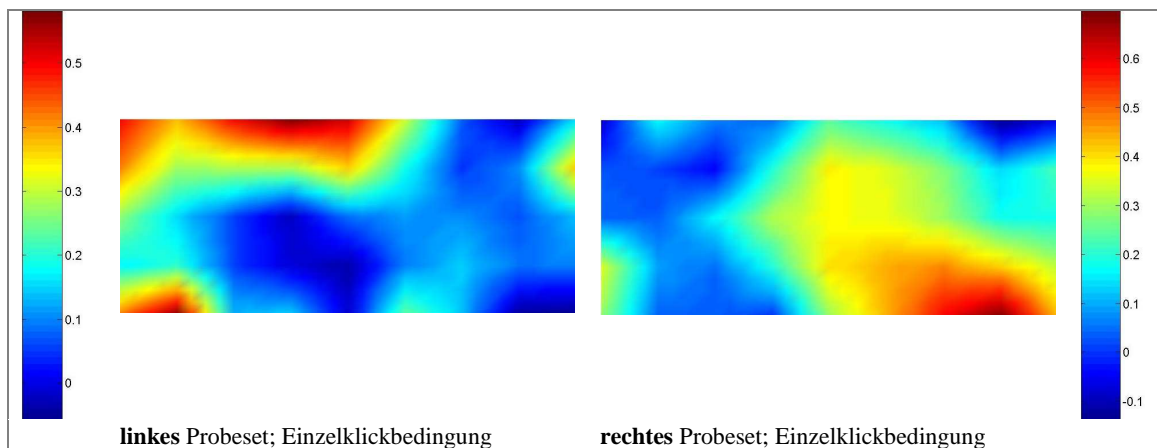


Abbildung 17: Korrelation von O₂Hb-Differenz und Gating-Quotient für die Gruppe der SS ($n=15$); r-Wertmaps, jeweils für linkes und rechtes Probeset; Ausrichtung: der anteriore Anteil des Probesets ist jeweils in der linken Spalte links, in der rechten rechts abgebildet.

UNSYSTEMATISCHE SCHIZOPHRENIE: In dieser Gruppe zeichnete sich die deutlichste Korrelation ab, auffallend allerdings sind die ausschließlich negativen Koeffizienten (vgl. Abb. 18). Bereiche hoher Signifikanz für einen gegensinnigen Zusammenhang zwischen **O₂Hb** und Gating-Quotient sind linkshemisphärisch temporoparietal [Kanäle 1, 5, 6, 14, 19 (r -Werte zwischen $-0,57$ und $-0,72$; $p<0,01$), ergänzende Tendenzen in 2, 10, 11] und präfrontal [Kanal 22 ($r = -0,5$; $p<0,01$), Trends bei 9, 13, 17, 18] gelegen. Rechtshemisphärisch ist eine ähnliche Verteilung erkennbar: dorsal um Kanal 12 und 13 ($r = -0,63$; $p<0,01$) mit Signifikanzen in den umgebenden Kanälen 4, 7, 8, 16, 17, 18, 21 und 22 (r -Werte zwischen $-0,48$ und $-0,59$; $p<0,05$) sowie präfrontal bei Kanal 19 [$r = -0,59$; $p<0,01$; mit Kanal 11, 10, 14 und 15 (r -Werte von $-0,44$ bis $-0,57$; $p<0,05$)]. Für **HHb** ergab sich eine deutliche Korrelation mit dem Quotienten rechts frontal: Kanal 7,

12 und 16 ($r = -0,5/-0,56/-0,55$; $p < 0,05$; mit Trend bei 6). Für das **Gesamt-Hb** zeichnete sich ein zu O_2Hb analoges Verteilungsmuster ab: beidseits temporoparietal lokalisiert [links: Kanäle 1, 5, 6, 10, 14 und 19 (r -Werte zwischen $-0,62$ und $-0,85$; $p < 0,01$) sowie 15 ($r = -0,58$; $p < 0,05$), rechts: Kanäle 12, 13 und 22 ($r = -0,66/-0,62/-0,73$; $p < 0,01$) sowie 8, 17 und 21 ($r = -0,56/-0,52/-0,54$; $p < 0,05$)]. Außerdem fanden sich signifikante Korrelationen links frontal [Kanal 16 ($r = -0,49$; $p < 0,05$) mit Trends in 20, 22, 13, 17 und 17] sowie rechts frontal bei Kanal 7, 11 und 16 ($r = -0,53/-0,58$; $p < 0,05$) und präfrontal um Kanal 19 [$r = -0,6$; $p < 0,01$; mit Kanal 14 und 15 ($r = -0,55/-0,58$; $p < 0,05$)].

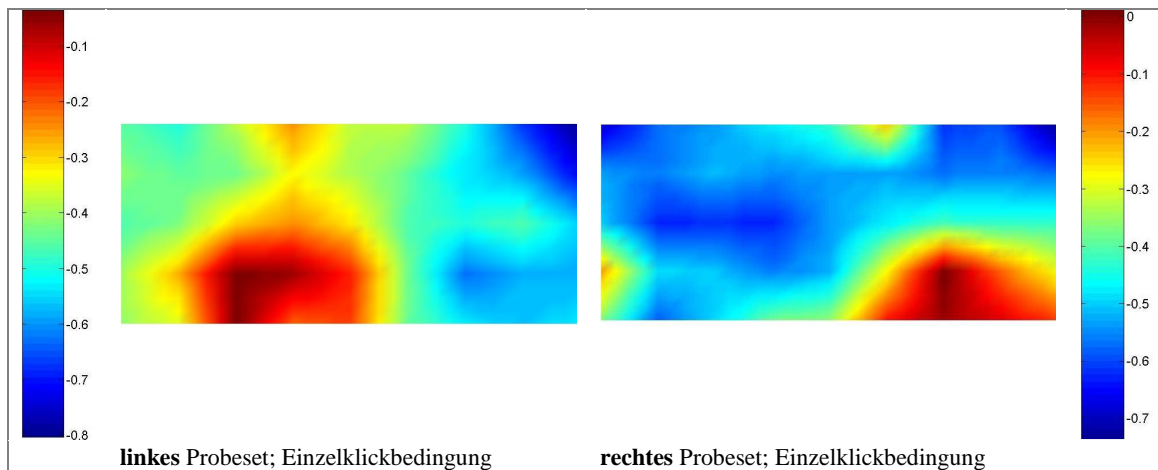


Abbildung 18: Korrelation von O_2Hb -Differenz und Gating-Quotient für die Gruppe der US ($n=18$); r -Wert-maps, jeweils für linkes und rechtes Probeset; Ausrichtung: der anteriore Anteil des Probesets ist jeweils in der linken Spalte links, in der rechten rechts abgebildet.

ZYKLOIDE PSYCHOSE: In der Fraktion der Patienten mit Zyklorder Psychose fand sich lediglich für einen einzelnen links parietal lokalisierten Kortextbereich ein signifikanter Zusammenhang zwischen **HHb** und Gating-Quotient (bei Kanal 19; $r = 0,57$; $p < 0,05$).

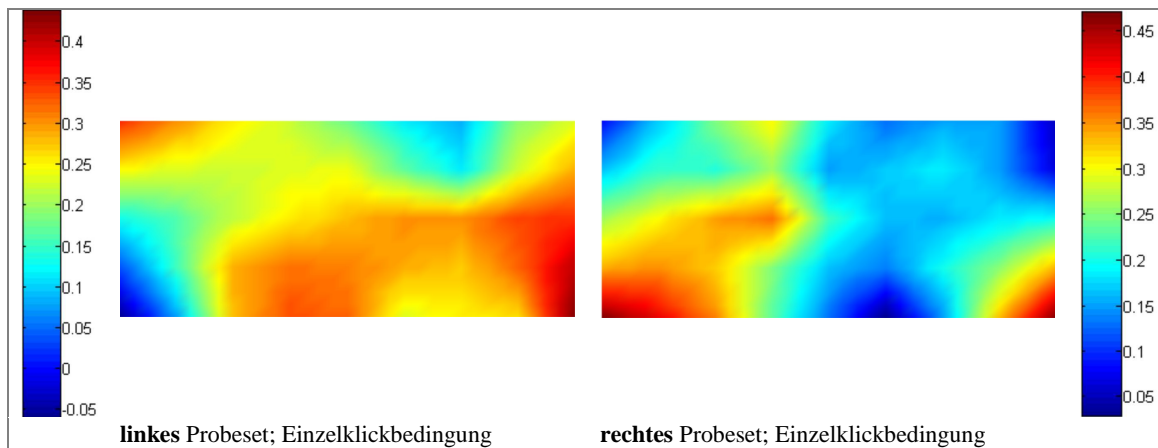


Abbildung 19: Korrelation von O_2Hb -Differenz und Gating-Quotient für die Gruppe der ZP ($n=14$); r -Wert-maps, jeweils für linkes und rechtes Probeset; Ausrichtung: der anteriore Anteil des Probesets ist jeweils in der linken Spalte links, in der rechten rechts abgebildet.

5.2.4 Zusammenfassung der NIRS-Ergebnisse

Die Ergebnisse der **Einzelgruppen** lassen sich wie folgt resümieren: Während die Kontrollen sowohl auf Einzel- als auch Doppelklickreiz mit signifikanter Aktivierung (uni- bzw. bilateral) reagierten, verhielten sich die HR im Patientenkollektiv konträr mit bilateraler (linksbetonter) Minderperfusion nach S1 und im Vergleich zu den Kontrollen weitaus geringerer Aktivierung durch S2. Im Gegensatz zu den Normen waren Gating-spezifisch O₂Hb-Konzentrationsanstiege im Patientenkollektiv nicht symmetrisch bilateral in einem umschriebenen Areal (IPFC) messbar, sondern unspezifisch, flächiger an abweichenden Loci.

Bei differenzierter Betrachtung der Patientenkohorte fielen Eigenheiten der drei Diagnosegruppen auf. Das Reaktionsmuster der Perfusionsminderung nach S1 war besonders bei den SS, in geringerem Maße auch bei den ZP zu beobachten, die US hingegen ließen keine signifikante hämodynamische Reaktion auf S1 erkennen. S2-bedingte kortikale Aktivitätszunahme war signifikant bei den US, nicht aber in den anderen beiden DG messbar. Entsprechend groß waren die Differenzen zwischen den Hämoglobinkonzentrationen nach Einzel- im Vergleich zu Doppelklickbedingung in der Gruppe der SS und der Bereich so genannter Gating-spezifischer Aktivität. Bei den US und insbesondere den ZP waren entsprechende Areale lokal begrenzter und beschränkten sich auf temporoparietale und anterior präfrontale Gebiete. Die Gruppe der Zykliden Psychosen zeigte insgesamt die geringste Reagibilität.

Im **Zwischengruppenvergleich** lag der Hauptunterschied von Normen und Patienten in toto in der HR auf S2, die Normen zeigten nach der Doppelklickbedingung signifikant stärkere Aktivierung der inferioren präfrontalen Kortizes und des linken Gyrus temporalis superior (GTS). Im jeweiligen Vergleich der einzelnen DG mit den Kontrollen bestätigte sich dieser Befund ausnahmslos. Die größte Abweichung von den Kontrollen zeichnete sich für die Gruppe der SS ab, sowohl im kortikalen Aktivitätsmuster nach S1 als auch in der Differenz der Bedingungen.

In der **Korrelationsanalyse** stach am augenfälligsten die signifikant negative Korrelation zwischen Gating-Quotient und Gating-spezifischer hämodynamischer Antwort in der Gruppe der US hervor, dagegen zeigten Normen frontotemporal, Patienten gesamt und die Gruppe der SS präfrontal sowie die DG der ZP parietal signifikant positive Korrelationen.

6. Diskussion

Im Folgenden werden die vorgehend dargestellten Ergebnisse dieser Studie genauer erörtert und unter Berücksichtigung aktueller Befunde der wissenschaftlichen Literatur interpretiert und diskutiert.

6.1 Elektrophysiologie

Seitdem die P50 in den 1980ern als Nachweismethode des auditorischen Sensory Gating etabliert wurde, häuften sich in der Literatur die dazu veröffentlichten Studien. Dabei fällt auf, dass sowohl die Werte der P50-Amplitude nach dem Teststimulus S2 als auch der Gating-Quotient eine gewisse Variabilität aufweisen (Smith et al., 1994; Bramon et al., 2004; de Wilde et al., 2007). Trotz zum Teil großer Standardabweichungen zeigen die Befunde dennoch mehrheitlich konsistent defizitäres Gating bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden (z.B. Adler et al., 1982; Freedman et al., 1983, 1987; Nagamoto et al., 1989; Judd et al., 1992; Boutros et al., 1997; Bramon et al., 2004), in Zahlen: Quotienten von meist $<0,4$ bei Gesunden im Gegensatz zu Quotienten von $>0,5$ bei schizophren Erkrankten (Patterson et al., 2008). Als besonders stabiler und reliabler psychophysiologischer Parameter ist zwar die Amplitude des konditionierenden Stimulus S1 beschrieben (Boutros et al., 1991; Smith et al., 1994), da sie in der Literatur jedoch selten angegeben wird, setzte sich aufgrund besserer Vergleichbarkeit der Quotient als Suppressionsmaß durch.

Die 15 in der vorliegenden Arbeit getesteten **Normpersonen** liegen mit einem mittleren Quotienten von $0,30 \pm 0,44$ (jew. MW \pm SD) absolut im Bereich der vorbeschriebenen Ergebnisse (Cullum et al., 1993; Thoma et al., 2003; Ehliis et al., 2009). Zwar werden die hier gemessenen Quotienten teilweise in früheren Studien deutlich unterboten (Adler et al., 1982; Franks et al., 1983; Siegel et al., 1984; Baker et al., 1987; Nagamoto et al., 1989; Freedman et al., 1996), mit Amplitudenreduktion um mehr als 80%. In anderen Studien dagegen sind Suppressionsquotienten von $0,44 \pm 0,24$ (Ringel et al., 2004) oder gar $0,73 \pm 0,83$ (Kathmann & Engel, 1990) für gesunde Probanden beschrieben. Nicht zuletzt die umfangreiche Überblicksarbeit von Patterson et al. (2008) aber bestätigt, dass Gatingwerte gesunder Probanden im Mittel um $0,39 \pm 0,15$ rangieren.

Der P50-Quotient im **gesamten Patientenkollektiv** dieser Studie reichte mit $0,67 \pm 0,95$ nicht an Extremwerte von 0,8 und mehr anderer Untersuchungen heran (Adler et al., 1982; Siegel et al., 1984; Nagamoto et al. 1989; Kathmann & Engel, 1990; Cullum et al., 1993; Freedman et al., 1996), auch der errechnete mittlere Quotient der 46 bei Patterson (2008) zusammengefassten Studien lag mit 0,79 darüber. Die vorliegenden Ergebnisse rangieren also mit relativ guten Gating-Werten eher am unteren Rand der Schwankungsbreite, im Bereich der Ergebnisse von Baker (1987; 0,72), Thoma (2003; 0,56) bzw. Ringel (2004; 0,64). Die breite Varianz der P50-Quotienten „schizophrener“ Patienten in der Literatur ist zumindest zum Teil den abweichenden Einschlusskriterien und somit der ungleichen Zusammensetzung der Patientengruppen, uneinheitlicher Klassifikation und der Inhomogenität des Krankheitsbildes an sich geschuldet (de Wilde et al., 2007; Patterson et al., 2008).

Das Gating-Defizit der gesamten Patientenkohorte gegenüber den Normen war in dieser Studie ausgeprägter als in der direkten Vorgängerarbeit von Ringel et al. (2004). Es verfehlte knapp das Signifikanzniveau und bestätigt den allgemeinen Trend: im Literaturvergleich bei Patterson et al. (2008) schnitten die Patienten in 45 von 46 untersuchten Arbeiten schlechter ab als die Normen, jedoch war die Differenz nur in 35 Studien signifikant.

Sowohl in der Norm- als auch in der Patientengruppe konnte der Befund einer signifikanten **P50-Amplitudensuppression** nach S2 gegenüber S1 repliziert werden (Ringel et al., 2004). Die Potentialantwort nach S1 in der Patientengruppe war durchweg geringer als bei gesunden Kontrollen (vgl. Adler et al., 1982, Jansen et al., 2010), allerdings im Unterschied zu Ringel et al. (2004) nicht signifikant, während die Reizreaktion nach S2 kaum zwischen Normen und Patienten differierte (Jansen et al., 2010). Das heißt, dass sich die Gating-Differenzen im untersuchten Probandenkollektiv vornehmlich aus der abnorm veränderten Reizantwort der Patienten auf S1 speisten.

Somit fand sich auch in dieser Studie der insgesamt einheitliche und gut fundierte Befund eines Gating-Defizits bei schizophrenen Patienten – im Rahmen der in der Literatur gefundenen Teststärken – bestätigt (Bramon et al., 2004). Abweichungen einzelner Arbeiten sind möglicherweise durch methodische Aspekte, wie variierende Ein- und insbesondere Ausschlusskriterien (s.o.), Differenzen bei der Art der Reizpräsentation und -ableitung, unterschiedliche Auswertalgorithmen sowie mangelhafte Berücksichtigung der Heterogenität der Erkrankungen des schizophrenen

Formenkreises zu erklären (de Wilde et al., 2007). Nun zu weiteren Faktoren mit möglichem Einfluss auf die P50-Inhibition.

Die Befunde zu **geschlechtsspezifischen** Gating-Differenzen sind uneinheitlich: einzelne Untersuchungen fanden Unterschiede bei Gesunden zugunsten männlicher Probanden (Hetrick et al., 1996; Patterson et al., 2008²⁴) oder selten auch bei schizophran Erkrankten mit Gating-Vorteil für Frauen (Ringel et al., 2004²⁵). Diese Ergebnisse ließen sich bei näherer Betrachtung zum Teil entkräften, so dass in der Literatur mehrheitlich kein bedeutender geschlechtsspezifischer Effekt auf die Gating-Fähigkeit angenommen wird (Freedman et al., 1987; Rasco et al., 2000; Brinkman & Stauder, 2007; Patterson et al., 2008; Hong et al., 2009; Lijffijt et al., 2009; Santos et al., 2010). Damit konform gehen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, bei der sich weder in der Patienten- noch in der Kontrollgruppe für den Gating-Quotienten oder die Einzelamplituden eine signifikante Geschlechterdifferenz zeigte.

Zur Frage, ob das **Alter** Einfluss auf die Gating-Fähigkeit ausübt, sind die Angaben der Literatur nicht einstimmig. Ringel und Kollegen (2004) fanden Alter und P50-Quotient unter Schizophrenen negativ korreliert, was sich durch die ungleiche Alterszusammensetzung der drei Diagnosegruppen mit deutlich abweichenden Gating-Quotienten erklären könnte. Häufiger sind jedoch Studien an Gesunden: Brinkman & Stauder (2007) beschrieben eine negative Korrelation von Alter und Quotient, welche auf dem Gating-Defizit von 5-7 jährigen gegenüber 8-28 jährigen basierte und zudem nur in der baseline-to-peak Messung Signifikanz erreichte. Für Normen im Alter von 16-57 Jahre ist wiederum eine schwach signifikante positive Korrelation beschrieben (Patterson et al., 2008), allerdings nur unter festgelegten Filter-Parametern (10-Hz Hochpass-Filter). Die Datenlage lässt sich wie folgt zusammenfassen: Es scheint eine negative Korrelation zwischen Alter und P50-Quotient bzw. Latenz vor allem im Kindes- und Jugendalter parallel zum Reifungsprozess des Gehirns zu geben (Brinkman & Stauder, 2007; Freedman et al., 1987). Ist das individuelle Gating-Niveau²⁶ erreicht, erweisen sich die Quotienten bis ins hohe Alter als relativ stabil, wie auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt (Myles-Worsley et al., 1996; Rasco et al., 2000; Marshall et al., Croft et

²⁴ Ergebnis war abhängig vom jew. angewendeten Bandpass-Filter; in der Gruppe mit Filtern entsprechend den hier verwendeten zeigten sich keinerlei Geschlechtsunterschiede mehr.

²⁵ Schlecht gematchte Subgruppenverteilung: männliche Probanden gehörten überwiegend einer Subgruppe (SS) an, die zu schlechteren Gating-Werten neigt.

²⁶ vermutlich im 8. Lebensjahr (Brinkman & Stauder, 2007)

al., 2004; de Wilde et al., 2007; Lijffijt et al., 2009; Santos et al., 2010; Gmehlin et al., 2011).

Während die Aussagen über Entwicklung des Gating-Quotienten mit dem Alter überwiegend auf Studien an gesunden Kontrollpersonen beruhen, wird in der Literatur nur wenig über das Verhältnis von Gating-Quotient und **Erkrankungsdauer** bei schizophrenen Patienten berichtet. Die Arbeitsgruppen um Bramon respektive Ringel (2004) sowie Louchart-de la Capelle (2005) sehen diesbezüglich keinen Effekt, die vorliegenden Daten hingegen zeigen zumindest den Trend zu steigenden P50-Quotienten mit zunehmender Erkrankungsdauer. Weitere Studien wären von Nöten, um diesen Zusammenhang zu klären. Weitgehend Einigkeit besteht darüber, dass das Suppressionsdefizit schon während der ersten Krankheitsepisode oder gar in der Prodromalphase vorhanden ist (Chen et al., 2005, 2011; Brockhaus-Dumke et al., 2008; Devrim-Uçok et al., 2008; Hong et al., 2009), lediglich eine einzige Studie konnte diesen Befund nicht mit aller Deutlichkeit replizieren (de Wilde et al., 2007). Auch in der vorliegenden Arbeit wurde bereits bei Patienten im ersten Jahr nach diagnostiziertem Erkrankungsbeginn ein erhebliches Suppressions-Defizit festgestellt. Unabhängig vom Stadium ist das Gating-Defizit sowohl bei akut Erkrankten als auch bei poststationären Individuen mit Schizophrenie ein reliabler Befund (Adler et al., 1982; Franks et al., 1983; Ward et al., 1996).

Die **Händigkeit** unter den Probanden war nicht normalverteilt, ein Anteil an Linkshändern von 0,09 entsprach aber der Häufigkeit in der mitteleuropäischen Bevölkerung. Die Präferenz einer Hand korreliert mit unterschiedlichsten Mustern der Rechts-Links-Asymmetrie der Hemisphären (Kolb & Wishaw, 2003); auch der Gating-Prozess unterliegt einer Seitendominanz, er scheint primär linkshemisphärisch lokalisiert zu sein (Thoma et al., 2003; Hanlon et al., 2005). Dennoch hatte die Händigkeit keinen signifikanten Effekt auf die Ausprägung der Gating-Fähigkeit; auch in der Literatur finden sich keine derartigen Hinweise.

Der außergewöhnlich hohe Anteil an Rauchern unter Schizophrenie-Patienten von immerhin 80 Prozent gegenüber ca. 40 Prozent unter allen Klinikpatienten bzw. 25 Prozent in der allgemeinen Bevölkerung²⁷ (Hughes et al., 1986; de Leon et al., 1995; Dervaux & Laqueille, 2008 u.a.m.) legt die Vermutung einer potentiellen Assoziation mit dem Krankheitsbild nahe. Nachdem erste Studien zeigten, dass akute **Nikotinzufuhr**

²⁷ Auch in der vorliegenden Studie war der Raucheranteil unter Patienten signifikant höher als unter Kontrollen.

ursprünglich defizitäres Gating schizophrener Patienten vorübergehend normalisieren kann, womit eine positive Wirkung auf kognitive und Negativsymptome verbunden ist (Adler et al., 1992, 1993; Griffith et al., 1998), entstand die Hypothese der Selbstmedikation der Patienten mittels Rauchen (Adler et al., 1992; Griffith et al., 1998; Leonard et al., 2007). Weitere Untersuchungen zum Effekt chronischen Rauchens folgten (Crawford et al., 2002; Croft et al., 2004; Chen et al., 2011; Brinkmeyer et al., 2011) und brachten zunehmend widersprüchliche Ergebnisse. Starke Raucher in der Allgemeinbevölkerung zeigten teils bessere²⁸ (Crawford et al., 2002; Croft et al., 2004; Chen et al., 2011), teils schlechtere Suppressionswerte (Brinkmeyer et al., 2011) als Nichtraucher. Unter Individuen mit Schizophrenie waren Raucher gegenüber Nichtrauchern bezüglich des Gatings im Vorteil (Adler et al., 1992, 1993; Chen et al., 2011). Akute Nikotinapplikation bei gesunden Nichtrauchern verschlechterte den P50-Quotienten²⁹ (Knott et al., 2010). Die vorliegende Studie war nicht primär darauf ausgelegt, den Nikotineffekt auf P50-Suppression zu erforschen, die Beschreibung des Ergebnisses hat daher eher nebenbefundlichen Charakter und zeigt, entsprechend ähnlich ausgerichteter Arbeiten (Ringel et al., 2004; Louchart-de la Capelle et al., 2005), keinen statistischen Zusammenhang zwischen Raucherstatus und Gating-Quotient, weder in der gesamten Stichprobe noch bei getrennter Betrachtung von Normen und Patienten. Dies könnte teils den geringer Fallzahlen, teils uneinheitlichen Abstinenzzeiten geschuldet sein. Mangels einer entsprechenden Bedingung im Studiendesign kann lediglich die 40minütige Versuchsvorbereitung als sicher abstinent gelten. Innerhalb dieses Intervalls sollte die akute Nikotinwirkung, trotz der Halbwertszeit von 2 Stunden, bereits deutlich abgeflaut sein (Adler et al., 1993). Aufgrund des komplexen Zusammenhangs von Nikotinwirkung und Schizophrenie sollte bei künftigen Studien stets ein einheitliches Abstinenzintervall eingehalten und die Raucheranamnese möglichst detailliert und objektiv erhoben werden.

Während Nikotin sich wie beschrieben durchaus positiv auf das sensorische Gating schizophrener Erkrankter auswirkt, ist dies für **antipsychotische Medikamente** weniger gut belegt. Einige Studien beschrieben positive Effekte auf das Gating für Atypika. Insbesondere für Clozapin wurde gezeigt, dass es sowohl klassischen Antipsychotika (Light et al., 2000; Becker et al., 2004) als auch neueren Atypika, wie Risperidon, Olanzapin und Quetiapin, überlegen (Adler et al., 2004) und gar in der Lage sei bei

²⁸ bedingt durch höhere P50-Amplituden nach S1 für R gegenüber NR

²⁹ bedingt durch höhere P50-Amplituden nach S2 nach Nikotinapplikation mittels Kaugummi

klinischem Ansprechen die Gating-Werte gänzlich zu normalisieren (Nagamoto et al., 1996, 1999³⁰). Auch Risperidon wurde Überlegenheit gegenüber Typika attestiert (Adler et al., 2004). Andere Untersuchungen berichten dem entgegengesetzt, dass weder klassische noch atypische Antipsychotika die P50-Suppression merklich beeinflussten [Yee et al., 1998 (Risperidon vs. Fluphenazin); Arango et al., 2003 (Haloperidol vs. Olanzapin); Louchart-de la Capelle et al., 2005; Hong et al., 2009 (Sulpirid vs. Olanzapin vs. Clozapin)] und dass überhaupt keine Gating-Differenzen zwischen unmedizierten Patienten und solchen unter Pharmakotherapie bestünden (Freedman et al., 1983; Adler et al., 1990; Bramon et al., 2004). Auch in den vorliegenden Daten zeigen sich keine Gating-Unterschiede zwischen unmedizierten Probanden und solchen verschiedener Medikationsgruppen. Bis auf wenige Ausnahmen (Arango et al., 2003; Hong et al., 2009) stammen die Hinweise auf medikationsbedingte Effekte aus kleinen Querschnittsstudien; um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, bedarf es zukünftig umfangreicherer, randomisierter und kontrollierter Studien (Potter et al., 2006).

Wenig untersucht ist zudem die Auswirkung der **Gesamtdosis an Antipsychotika** (gemessen in CPZÄ) auf den Gating-Quotienten. Sowohl in dieser Studie als auch bei Myles-Worsley (2002) zeigt sich diesbezüglich kein statistischer Zusammenhang.

Untersuchungen an gesunden Verwandten ersten Grades von Individuen mit Schizophrenie ergaben, dass bei rund 50 Prozent ebenfalls reduzierte Reizinhibition vorliegt (Siegel et al., 1984; Waldo et al., 1995; Clementz et al., 1998; Myles-Worsley, 2002; Louchart-de la Capelle et al., 2005), ein möglicher Hinweis auf die **Erblichkeit defizitären Gatings** (Adler et al., 1982; Young et al., 1996; Hall et al., 2006; Anokhin et al., 2007). Potenziert sich folglich das Gating-Defizit bei Patienten mit zunehmender Anzahl an betroffenen Familienmitgliedern? Die vorliegenden Daten sprechen dagegen; sie zeigen, dass der **Grad familiärer Belastung** mit psychischen Erkrankungen, insbesondere schizophrenen Psychosen, bei erstgradig Verwandten keinen direkten statistischen Zusammenhang mit dem Gating-Quotienten hat. Andererseits führt starke Erblast meist zu frühem Krankheitsausbruch und besonders ausgeprägter Symptomatik (Ross et al., 1999). Im untersuchten Patientenkollektiv besteht allerdings keine Korrelation zwischen **Alter bei Erkrankungsbeginn** und Gating-Quotient (vgl. Ross et al., 1999), anders als es bereits für die Präpulsinhibition (PPI) gezeigt werden konnte (Kumari et al., 2000). Insofern ist das Ausmaß des Gating-Defizits weder als Prädiktor

³⁰ Gating-Benefit hervorgerufen durch gesteigerte Amplituden nach Stimulus S1.

für das Ersterkrankungsalter geeignet, noch kann es als Gradmesser für die Schwere der Erkrankung gelten.

Als weiteres Maß für die **Beeinträchtigung** durch die Erkrankung kann sowohl die **Zahl der Hospitalisierungen**, als auch der **PANSS-Gesamtpunktwert** herangezogen werden, der mittels semi-strukturiertem psychiatrischem Interview erhoben wird. In beiden Fällen bestand keine Korrelation zum P50-Quotienten. Dies bestätigt die Hypothese, dass eingeschränkte P50-Inhibition weder ein Maßstab für Beeinträchtigung durch die Erkrankung noch für die Ausprägung klinischer beobachtbarer Symptome ist. Anschließend noch eine Bemerkung zum Verhältnis von sensorischem Gating und schulischer bzw. beruflicher Leistungsfähigkeit. Ungeachtet der immer wieder beschriebenen Assoziation von mangelnder Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit mit dem Gating-Defizit (Cullum et al., 1993; Smith et al., 2010), zeigte sich im untersuchten Patientenkollektiv weder ein signifikanter Effekt von Ausbildungsniveau oder Schulabschluss auf den P50-Quotienten, noch bestand eine Korrelation mit der Anzahl an absolvierten Schuljahren (Chen et al., 2011; Brinkmeyer et al., 2011). Im Gegenteil, Patienten ohne Schulabschluss zeigten sogar ein ausgesprochen gutes Gating ($Q: 0,25 \pm 0,36$).

Die überwiegende Zahl an Studien, die den Zusammenhang von sensorischem Gating und **Psychopathologie** mittels PANSS oder vergleichbarer Skalen untersuchten, konnte keine signifikante Assoziation zeigen (Potter et al., 2006), weder für den Gesamtscore (Boutros et al., Ringel et al., 2004; Chen et al., 2011), noch für die Unterskalen.

Entgegen der ursprünglichen Hypothese, dass schwaches sensorisches Gating verantwortlich für die Produktivität der **Positivsymptomatik** sei (Venables et al., 1964), zeigt sich in dieser und vorangehenden Studien (Ringel et al., 2004; Luchart-de la Capelle et al., 2005) keine Korrelation zwischen P50-Quotient und der Unterskala für Positivsymptomatik der PANSS oder vergleichbaren Skalen (Erwin et al., 1998; Light et al., 2000; Boutros et al., 2004; Santos et al., 2010). Dies liegt möglicherweise daran, dass die Patienten meist erst postakut in stabilerem Zustand mit bereits verbesserten Scores auf der **Positivskala** untersucht werden. Gelingt es, die Messungen schon während der akut produktiv-psychotischen Phase, möglichst vor Behandlungsbeginn durchzuführen, ist dagegen hypothesenkonforme Korrelation feststellbar (Hong et al., 2009).

Einzelne Studien widmeten sich in diesem Zusammenhang explizit einem Item der Subskala, den **Wahrnehmungsstörungen**. Entgegen der Erwartung hatten gerade die Probanden ohne Wahrnehmungsstörungen schlechtere Gating-Werte, Patienten mit

halluzinatorischem Erleben unterschieden sich von den Kontrollen nicht signifikant (Jin et al., 1998). Während Ringel et al. (2004) dieses Ergebnis tendenziell bestätigen konnten, unterschieden sich im Patientenkollektiv dieser Studie Probanden mit bzw. ohne akustische, optische, olfaktorische oder haptische Halluzinationen weder untereinander noch im Vergleich zu den Normen signifikant. Dieser uneinheitliche Befund wirft weitere Fragen auf und macht deutlich, dass das Phänomen der Wahrnehmungsstörungen weitaus komplexer ist als dass es allein durch Defizite im sensorischen Gating hinreichend erklärt werden könnte.

Weitgehende Übereinstimmung herrscht in der Literatur darüber, dass P50-Quotienten und **Negativsymptomatik** nicht miteinander korrelieren (Boutros et al., 2004; Louchart-de la Capelle et al., 2005; Thoma et al., 2005; Santos et al., 2010) und dass sich Patienten mit überwiegend Positiv- respektive Negativsymptomatik im Gating nicht unterscheiden (Adler et al., 1990³¹; Freedman et al., 1991). Konsistent dazu zeigen sich die Daten der vorliegenden Arbeit. Einzige Ausnahme bildet die Arbeitsgruppe um Ringel (2004), sie fand P50-Quotient mit Negativsymptomatik positiv korreliert, musste aber selbst eingestehen, dass dies einer teilweisen Überlappung von Items der Subskala mit den Kriterien für Schizophrenie vom desorganisierten Typ geschuldet war, welche in selbiger Studie die deutlich schlechtesten Gating-Werte erzielte.

Gänzlich einstimmig ist die Studienlage in puncto **Globalskala**, die ebenfalls keine Korrelation mit dem P50-Quotienten zeigte (Freedman et al., 1983; Ringel et al., 2004; Boutros et al., 2004).

Unter Anwendung der üblichen Kategorisierung ließ sich bislang somit kein eindeutiger Zusammenhang zwischen P50-Suppressionsdefizit und Symptomatologie feststellen. Vermutlich gestaltet sich das Zusammenwirken von Pathophysiologie und Psychopathologie weitaus komplexer und lässt sich mit bisherigen diagnostischen Kriterien nicht umfassend beschreiben. Eine weniger gebräuchliche, etwas detailliertere Einteilung bietet die Leonhard-Klassifikation, die auch in der Arbeit von Ringel et al. (2004) zur Anwendung kam.

Deutlich seltener sind Angaben der Literatur bezüglich der Gating-Eigenschaften bei **Untergruppen der Schizophrenie**. Nach DSM-IV wird zwischen paranoider und nicht-paranoider Schizophrenie unterschieden, letztere untergliedert sich weiter in

³¹ Zur Anwendung kamen hier die Kriterien von SANS- respektive SAPS-Skala.

desorganisierten und katatonen Subtyp. Boutros et al. (1991, 1993) verglichen schizophrene Patienten vom paranoiden und vom nicht-paranoiden Typ hinsichtlich ihrer P50-Amplitude nach Einzelklickreiz und fanden Unterschiede zwischen beiden Diagnosegruppen sowohl in der Baseline-Messung als auch im Ansprechen auf zwei Wochen Behandlung mit Antipsychotika. Johannesen et al. (2005) konnten hingegen keine signifikanten Differenzen für P50-Quotient oder Amplituden zwischen paranoidem, non-paranoidem Subtyp und gesunden Kontrollen ausmachen. Santos und Kollegen (2010) verglichen Patienten mit Defizit- und Nicht-Defizit-Schizophrenie, das heißt mit primär oder sekundär bestehender Negativsymptomatik und fanden keine Differenzen bezüglich des P50-Quotienten.

Eine Differenzierung der Ergebnisse für einzelne Diagnosegruppen (DG) auf Basis der **Leonhard-Klassifikation**, wie in der vorliegenden Studie, ist bislang nur von Ringel et al. (2004) publiziert, die ebenfalls die P50 bei Patienten mit systematischer (SS), unsystematischer Schizophrenie (US) und Zykloider Psychose (ZP)³² untersuchten. Die Ergebnisse der genannten Studie konnten in der vorliegenden Untersuchung zu weiten Teilen repliziert werden. Es bestätigte sich der Befund des deutlich geringsten Gatings in der Gruppe der SS, die sich als einzige DG signifikant von den gesunden Kontrollen unterschied. Weiterhin übereinstimmend war, dass US und ZP bezüglich ihrer Suppressionswerte in einem Bereich zwischen den Normen und den SS rangierten. SS und US waren als Gruppe der SP deutlich von den ZP und den Normen different, wiesen aber anders als bei Ringel et al. in den untersuchten Aspekten größere Übereinstimmung auf. In beiden Studien zeigten die ZP die geringsten Unterschiede zu den Normen: leicht eingeschränktes Gating in der vorliegenden Studie, uneingeschränktes gar bei Ringel und Kollegen. Dies und die Tatsache, dass bei Ringel et al. die Gruppe der SS ausschließlich die Unterdiagnose der Hebephrenie enthielt, waren wahrscheinlich ursächlich für die deutlich ausgeprägteren Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen in der Vergleichsstudie. Ein möglicher weiterer Aspekt war die weniger ausgewogene Zusammensetzung des Patientenkollektivs bei Ringel et al. in puncto Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und CPZ-Äquivalente, abgesehen davon wurde die Verteilung der Unterdiagnosen innerhalb der US und der ZP in dieser Arbeit gar nicht erwähnt.

³² Suppressionsquotienten bei Ringel et al.: $0,96 \pm 0,11$ bei SS, $0,56 \pm 0,21$ bei US sowie $0,34 \pm 0,15$ bei ZP.

Signifikante Amplitudenreduktionen (A_{S2} versus A_{S1}) zeigten sich konsistent zu Ringel et al. in der Gruppe der SP und der ZP, nicht jedoch bei den US. In beiden Studien waren Gating-Differenzen primär Folge abnormer, attenuierter Antworten auf den Bedingungsreiz S1.

Dies ist die elektrophysiologische Erklärung des Suppressionsdefizits, dessen exaktes neurophysiologisches Korrelat bislang weitgehend unbekannt ist. Wie aber kommt es zu dem, mit dieser Studie replizierten, unterschiedlichen Gating-Verhalten der DG nach Leonhard? Gibt es eine klinisch erkennbare psychopathologische Entsprechung?

Wie auch bei Ringel et al. waren alle untersuchten Gating-Parameter der einzelnen DG unabhängig von soziodemographischen Faktoren, mit Ausnahme der DG der US: hier zeigten sich Tendenzen zur Korrelation von P50-Quotient und Erkrankungsdauer sowie Alter bei Krankheitsbeginn, die sich jedoch bei genauerer Betrachtung der Daten entkräften ließen, da sie durch stark abweichende Messwerte eines Probanden (vp46) bedingt waren. Alle 3 DG waren hinsichtlich Dauer der Erkrankung, Alter und Zahl der stationären Aufenthalte vergleichbar, das Gating-Defizit korrelierte nicht mit dem Alter und zeigte sich auch in vorausgehenden Studien alterunabhängig stabil (s.o.). Es ist somit unwahrscheinlich, dass das Gating-Defizit der SS lediglich das Vorkommen möglicher kognitiver Einschränkungen oder neuronaler Alteration im Residualstadium bei chronischem Verlauf widerspiegelt. Schwieriger zu entkräften ist der Einwand, dass das Suppressions-Defizit bei SS mit der sich in dieser DG stärker manifestierenden Negativsymptomatik assoziiert sein könnte. Laut PANSS waren sowohl Negativ- als auch Positivsymptomatik bei den SS am stärksten ausgeprägt, jedoch waren die drei DG untereinander hinsichtlich der Skalenwerte für Negativsymptomatik nicht signifikant different. Das diagnosegruppenspezifische Gating-Defizit scheint also nicht allein durch unterschiedlich stark ausgeprägte Negativsymptomatik bedingt zu sein. Obgleich einzuwenden bleibt, dass aufgrund der relativ geringen Fallzahl kein abschließendes Urteil möglich ist, mehrten sich doch die Hinweise, dass es sich um einen diagnosegruppen-spezifischen Effekt handelt, es also der Klassifikation nach Leonhard möglicherweise besser gelingt, psychopathologisch und pathophysiologisch homogene Subgruppen der Schizophrenie zu beschreiben.

Nach weiterer Untergliederung des Patientenkollektivs in die neun Unterdiagnosen nach Leonhard konnten, aufgrund entsprechend stark verringerter Gruppengrößen und folglich relativ erhöhten Standardabweichungen, kaum noch aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden. Ringel et al. (2004) hoben hier insbesondere die Diagnosesubgruppe der

Hebephrenien hervor. Entsprechend zu seinen Befunden, waren Hebephrene auch in dieser Studie mit signifikant geringerem Gating als ZP und Normen sowie signifikant geringeren S1-Amplituden als Normen ausgestattet; ebenfalls übereinstimmend zeigte sich keine signifikante Amplitudenreduktion nach S2 gegenüber S1. Einzig die Differenz der P50-Quotienten zwischen US und Hebephrenien fiel im Gegensatz zu den Ergebnissen von Ringel et al. nicht signifikant aus. Die Sonderstellung der Hebephrenien konnte somit größtenteils repliziert werden. Ob das Merkmal des Gating-Defizits nun, wie Ringel et al. vermuteten, als Spezifikum der Subgruppe der Hebephrenien gelten kann oder charakteristisch für die gesamte Gruppe der SS ist, kann anhand der vorliegenden Daten nicht abschließen beurteilt werden. Um die Eigenschaften der Subgruppen genauer beschreiben zu können, müssten entsprechende Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden.

In einer ersten **Zusammenfassung** ist festzuhalten, dass sich in dieser Studie die Fähigkeit zu präattentiver Inhibition redundanter akustischer Reize als weitgehend unabhängig von Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Art und Dosis der Medikation, Dauer der Erkrankung, Alter bei Erkrankungsausbruch sowie Grad familiärer und krankheitsbedingter Belastung erwies, dass sowohl Normen als auch Patienten signifikante Amplitudensuppressionen zeigten, dass bei gesunden Probanden intaktes sensorisches Gating nachweisbar war, während Probanden mit systematischer Schizophrenie (insbesondere Hebephrenie) signifikant erhöhte Gating-Quotienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen und auch gegenüber Probanden mit Zykloider Psychose aufwiesen, nicht jedoch im Vergleich zu denjenigen mit unsystematischer Schizophrenie. Somit konnte die **erste Hypothese** der vorliegenden Arbeit lediglich teilweise verifiziert werden.

6.2 Nahinfrarotspektroskopie

6.2.1 Einzelgruppenbetrachtung

Welches sind nun die neuronalen Korrelate intakten respektive defizitären sensorischen Gatings?

In der Kohorte der gesunden Studienteilnehmer zeichnete die Nahinfrarotspektroskopie folgendes Bild: Die **Kontrollpersonen** reagierten auf Einzelclickreize (S1) mit signifikant messbarem Anstieg der Konzentration von **O₂Hb** im rechten Gyrus temporalis superior (GTS), dem Bereich des primär auditorischen Kortex (AI). Leichte Aktivierung war zudem im angrenzenden Frontalkortex zu messen. Einfache akustische Reize führten demnach zu geringer, klar umschriebener Aktivierung im Areal der primären auditorischen Reizverarbeitung. Dieser Befund geht konform mit Ergebnissen zahlreicher EKP-Studien, die den anatomischen Ursprung der P50-Komponente im EEG bzw. dessen MEG-Korrelat (M50) im Gyrus temporalis superior (GTS) lokalisierten (Lee et al., 1984; Pelizzone et al., 1987; Reite et al., 1988; Liégeois-Chauvel et al., 1994; Mäkelä et al., 1994; Weisser et al., 2001; Huang et al., 2003; Edgar et al., 2003; Thoma et al., 2003, 2004; Hanlon et al., 2005; Mayer et al., 2009). Mögliche Erklärungen für die beobachtete rechtshemisphärische Dominanz einfacher auditorischer Reizverarbeitung sind beschriebene Volumendifferenzen des Lobus frontalis beim Menschen meist zu Gunsten der rechten Hemisphäre (Broca, 1865; Knight et al., 1999), die rechtsseitig im Allgemeinen größer ausgebildete primären Hörrinde (Chi et al., 1977) und schließlich die vorwiegend rechtshemisphärische Verarbeitung nichtsprachlicher akustischer Reize (Wernicke, 1874; Milner, 1958; Zatorre et al., 2002).

Die Doppelclickbedingung (S2) löste hypothesengemäß bilateral eine hochsignifikante Mehraktivierung aus: O₂Hb-Zunahme zeigte sich wiederum im primär auditorischen Kortex (AI), jedoch bilateral³³, sowie im inferioren-präfrontalen Kortex (IPFC) beider Hemisphären, linksseitig zudem in einem weiteren dorsolateral-präfrontalen Areal (DLPFC). In der Literatur ist der GTS auch bei repetitiven Stimuli als Quelle der P50 beschrieben (Weisser et al., 2001; Thoma et al., 2003; Huang et al., 2003), darüber hinaus wurden weitere Ursprünge der P50 bzw. M50 im Frontalkortex gefunden. Die frontale Quelle trat teils mit zeitlicher Latenz auf, sowie mit stärker ausgeprägter

³³ unterschiedliche Aktivität nach S1 resp. S2 ist ggf. bedingt durch Spezialisierung der AI: Prozessierung auditorischer Reize links-hemisphärisch präferentiell zeitlich, rechtsseitig spektral (z.B. Musik) (Zatorre et al., 2001, 2002)

Attenuierung der Potentialantwort auf repetitive Reizung (Weisser et al., 2001; Garcia-Rill et al. 2008). Knott et al. (2009) beschrieben sie ausschließlich bei starken „Gatern“. Weitere Studien lokalisierten die zusätzliche Quelle im PFC (Weisser et al., 2001; Grunwald et al., 2003), andere explizit im DLPFC (Tregellas et al., 2007; Williams et al., 2011). Die vorliegenden Ergebnisse passen sich somit gut in die vorhandene Datenlage ein.

Stärkere akustische Reizung führte zu stärkerer kortikaler Aktivierung, zusätzlich zum genannten Bereich AI in Arealen, denen Aufmerksamkeits- und kognitive Prozesse zugeschrieben werden. Vermehrte Aktivierung temporal könnte auch durch gesteigerte Beanspruchung des auditorischen Kortex bei stärkerer akustischer Reizung hervorgerufen werden. Die zusätzlich beobachtete Aktivität im Präfrontalkortex ist damit schwerer zu erklären, sie könnte durch allgemeine kognitive und Aufmerksamkeitsprozesse verursacht sein. Es wird deutlich, dass Kortexareale, die an der zerebralen Reaktion auf akustische Reize beteiligt sind, nicht notwendigerweise Gating-modulierende Strukturen sind. Entsprechend kann der Ursprung der P50 nicht zwangsläufig mit der neuroanatomische Lokalisation des Gating-Prozesses gleichgesetzt werden.

Mit den bisherigen Analyseschritten lässt sich noch keine Aussage über Gating-spezifische Hirnaktivität treffen. Um herauszufiltern, in welchen speziellen Bereichen sich Gating-bedingte Aktivierung zeigt, wurde die Differenz der Bedingungen betrachtet. Hierbei diente die Einzelklickbedingung als Kontrollbedingung um unspezifische hämodynamische Antworten auf einfache auditorische Reize zu identifizieren und herauszurechnen. Durch die Bildung der Differenz der beiden Bedingungen (S2 minus S1) erhält man das Gating-spezifische Aktivierungsmuster, welches signifikante O₂Hb-Zunahme bilateral symmetrisch im IPFC zeigte, die jedoch der modifizierten Bonferroni-Korrektur für multiples Testen nicht standhielt. In diesem Areal könnte somit sensorisches Gating moduliert oder generiert werden.

Die Konzentration an **HHb** wurde durch die akustische Stimulation nicht wesentlich beeinflusst. Die Bereiche mit Zunahme der **Gesamt-Hb**-Konzentration waren etwas ausgedehnter und stimmten weitgehend mit denen des oxygenierten Hämoglobins überein: vorherrschend rechtsseitiger Konzentrationsanstieg nach S1, gefolgt von hochsignifikanter Zunahme an Gesamt-Hb bilateral im GTS sowie präfrontal nach S2. Die Gating-spezifische Aktivierung fiel weniger deutlich aus, da der miteingerechnete HHb-Konzentrationsverlauf den Effekt teilweise egalisierte.

Der Vergleich mit der direkten Vorgängerarbeit und einzig weiteren NIRS-EKP-Kombinationsmessung an gesunden Probanden von Ehlis et al. (2009) ergab lediglich Überschneidungen, keine gänzliche Übereinstimmung. Parallelen zeigten sich in der rechtsseitigen Dominanz bei Verarbeitung einfacher akustischer Stimuli, in der S2-bedingten Aktivitätszunahme sowie in den geringen Schwankungen der HHb-Konzentration. Der Fokus der Aktivierung lag nicht frontotemporal, sondern stärker präfrontal sowohl nach Einzel- als auch nach Doppelklickstimulus.

Unterschiede zeigten sich auch in der Differenz der Bedingungen; signifikante Gating-spezifische Aktivität war nicht, wie in der vorliegenden Arbeit, im IPFC sondern im anterioren PFC (APFC) gelegen. Dennoch bestätigen beide Befunde die Vermutung, dass spezifische Areale des PFC in den Prozess des sensorischen Gating involviert sein könnten. Gründe für die Abweichungen könnten in der Art der Datenaufbereitung (Baseline-Berechnung und Peak-Detektion in individuell gemittelten Kurven statt HRF), der relativ geringen Probandenzahl und in der Zusammensetzung der Probandenkohorte liegen.

Es konnte gezeigt werden, dass gesunde Probanden während Bedingungen gesteigerten sensorischen Gatings (Doppelklickstimulation) signifikante Aktivierung temporaler und präfrontaler Kortexregionen aufweisen. Damit ist die **zweite Hypothese** zum Großteil verifiziert und Resultate neuerer fMRT-Studien werden bestätigt, die ebenfalls im auditorischen und PFC die primären Mediatoren des sensorischen Gatings sehen (Mayer et al., 2009). Nicht bestätigen ließ sich eine signifikante Beteiligung parietaler Kortexanteile am sensorischen Gating (vgl. Grunwald et al., 2003; Ehlis et al., 2009) bei gesunden Kontrollen, während bei Patientengruppen mit schlechterem Gating dies durchaus der Fall war (s.u.). Zieht man in Betracht, dass in der Arbeit von Ehlis und Kollegen die gesunden Testpersonen höhere Quotienten als die Kontrollgruppe dieser Studie hatten (Q: 0,34 vs. 0,19), könnte man spekulieren, dass „intaktes Gating“ keiner parietalen Beteiligung bedarf.

Anders fiel der bildgebende Befund im **Patientenkollektiv** ($n=47$) aus. Hier führte die Einzelklickkondition nur zu geringer **O₂Hb**-Zunahme frontotemporal rechtsbetont, im Sinne auditiver Reizverarbeitung, jedoch zu signifikanter ausgedehnter O₂Hb-Reduktion bilateral im APFC, links zusätzlich frontotemporal. Auf S2 folgten relativ zu S1 deutlich höhere O₂Hb-Konzentrationen, die jedoch nur punktuell schwache Signifikanz

erreichten³⁴. Primär bedingt durch die negativen Werte in der Einzelclickbedingung fiel die Differenz der Bedingungen entsprechend deutlich aus: bilateral im APFC, sowie rechts frontoparietale und links frontotemporale signifikante Mehraktivierung nach S2 gegenüber S1. Das Muster der **Gesamt-Hb**-Verteilung zeigte große Übereinstimmung mit der des oxygenierten Hämoglobins. Die Schwankungen der **HHb**-Konzentration waren auch im Patientenkollektiv sehr gering, nach S1 etwas ausgeprägter in Form von vornehmlich linksseitiger Reduktion.

Im Unterschied zu den Normen waren bei den Patienten insgesamt weder eine signifikante Aktivierung des primär auditorischen Kortex durch S1 noch des IPFC durch S2 zu messen. Zudem zeigte sich eine unerwartete lokale Minderperfusion. S2 erzeugte zwar Mehraktivierung gegenüber S1, aber nur schwach signifikant. Die Differenz der Bedingungen fiel dagegen deutlich aus, sie zeigte flächig ausgedehnte Aktivierung besonders für O₂Hb in Arealen, die bei den Normen nicht involviert waren: parietal und im Bereich des APFC (vgl. Grunwald et al., 2003). Auch Tregellas et al. (2007) beobachteten eine präfrontale Perfusionsabnahme nach dem Einzelstimulus mit konsekutiver starker Perfusionssteigerung bei repetitiver Reizung. Eine Dysfunktion des Frontallappens bei Schizophrenie wird schon lange im Zusammenhang mit dem Gating-Defizit diskutiert (Judd et al., 1992³⁵; Weinberger et al., 1994; Knight et al., 1989). Auch der Befund einer Minderaktivität des Frontalkortex (Hypofrontalität) bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis ist vorbeschrieben (Weinberger et al., 1986; Riehemann et al., 2001; Hill et al., 2004; Hoshi et al., 2006). Das beobachtete geringere Aktivitätsniveau des PFC nach Einzelstimulus könnte als eine verminderte Integration des PFC in die auditorische Reizverarbeitung interpretiert werden, was wiederum eine verringerte Kontrollfunktion des PFC über den sensorischen Input für die primär sensorischen Kortizes zur Folge hätte (Knight et al., 1999) und somit ursächlich für mangelhafte Filterfunktion und fehlerhaftes Gating sein könnte. Wiederholte Stimuli werden nicht oder kaum inhibiert, ungefiltert verarbeitet und involvieren große Kortexareale, es kommt sichtlich zur „Reizüberflutung“. Eine andere Erklärung könnte sein, dass der Gating-Prozess weniger strukturiert und geordnet abläuft als bei gesunden Vergleichspersonen und deshalb flächigere kortikale Aktivierung hervorruft (Huang et al., 2003; Thoma et al., 2003) oder dass sensorisches Gating gar in anderen, weniger spezialisierten Arealen stattfindet.

³⁴ O₂Hb-Konzentrationszunahme rechts temporal und frontal, links temporoparietal und im APFC

³⁵ weniger Suppression der P50-Amplitude an der Fz- als an der Pz-Elektrode bei schizophrenen Probanden

Die Analyse der elektrophysiologischen Daten zeigte, dass die Fähigkeit zu sensorischem Gating innerhalb der Patientenkohorte recht heterogen ausgeprägt war. Welche Gruppenunterschiede stellten sich in der neurophysiologischen Untersuchung mit NIRS dar?

Zunächst zur Diagnosegruppe der **systematischen Schizophrenien**: Sowohl für **O₂Hb** als auch **Gesamt-Hb** zeigte sich bilateral nach S1 eine großflächige, linksseitig betonte, signifikante Reduktion der Konzentrationen; ausgespart blieb lediglich der Bereich des GTS rechts (dort geringe Hb-Anstiege). Repetitive Reizung löste nur minimale Konzentrationsanstiege aus (rechts temporal und links parietal, n.s.), es scheint im untersuchten Kortexareal kein aktiver Gating-Mechanismus nachweisbar. Die Differenz der Bedingungen speiste sich vornehmlich aus S1-bedingter Minderperfusion und erlangte Signifikanz in bilateral ausgedehnten Arealen: links temporoparietal und im PFC, links parietal und schwächer präfrontal. Für **HHb** konnten nur punktuell signifikante Konzentrationsänderungen gemessen werden besonders links frontotemporal. Wie in der gesamten Patientengruppe, zeigten sich auch bei den SS kaum Hinweise auf aktive auditorische Verarbeitung einfacher akustischer Reize in AI, ebenso schien der IPFC nicht in die Prozessierung repetitiver auditorischer Stimuli integriert, stattdessen im Bereich des lobus parietalis und des APFC. Zu bemerken ist zudem die flächig reduzierte O₂Hb-Konzentration nach S1, die ein vermindertes allgemeines Aktivitätsniveau widerspiegelt, welches in dieser DG am stärksten ausgeprägt war.

In der Gruppe der **unsystematischen Schizophrenien** war, anders als bei SS und ZP, nach S1 nur ein minimaler **O₂-** und **Gesamt-Hb-Rückgang** (links präfrontal, n.s.) erkennbar sowie nichtsignifikante Konzentrationsanstiege beidseits präzentral bis temporoparietal, nicht aber im Bereich AI rechts. S2 rief dagegen signifikante Aktivierung hervor, die deutlicher ausfiel als bei SS und ZP, ähnlich deutlich wie bei den Normen, sich jedoch in der Lokalisation unterschied: beidseits temporoparietal mit Übergang nach präfrontal. In der Differenz der Bedingungen zeigte sich für O₂Hb und Gesamt-Hb ein relativ umschriebener Bereich Gating-spezifischer Aktivierung rechts temporoparietal sowie ein Trend links präfrontal. Die Modulation der **HHb**-Konzentration war bei den US am stärksten ausgeprägt. Charakteristisch für diese Patientengruppe war, dass Einzelklickreize zwar keine signifikante Reaktion des Kortex hervorriefen, allerdings auch keine Perfusionsabnahme. Somit zeigte die Gruppe der US

ein etwas höheres allgemeines Aktivitätsniveau als die Gruppe der SS, insbesondere der PFC schien besser in die Reizverarbeitung integriert.

Zuletzt zur Diagnosegruppe der **Zykliden Psychosen**: hier zeigten sich signifikante **O₂Hb**- und **Gesamt-Hb**-Reduktionen biparietal und rechtsbetont im APFC während S1. S2 führte beidseits zu minimaler Aktivierung präfrontal, überwiegend jedoch zu O₂Hb- und Gesamt-Hb-Reduktion temporoparietal linksbetont. In der Differenz zeigte sich eine klar abgrenzbare, rechtsbetonte, punktuell signifikante Gating-spezifische Aktivierung bilateral frontoparietal und beidseits im inferioren PFC (n.s.). **HHb** wies auf minimale frontoparietale Aktivität hin, die Konzentrationsänderungen erreichten jedoch keine Signifikanz. Unter den untersuchten DG wiesen die ZP die geringsten kortikalen Perfusionsschwankungen auf, trugen also nur wenig zum Aktivitätsmuster des gesamten Patientenkollektivs bei. Sowohl nach Einzel- als auch nach Doppelklickstimulus überwogen Hb-Konzentrationsabnahmen, Areale signifikanter Reaktion waren rar und lokal begrenzt. Die Hauptaktivität fand im Unterschied zu SS, US und Normen frontoparietal statt. Der Schwerpunkt der Aktivität während Bedingungen verstärkter sensorischer Gatings scheint in der DG der ZP in andere kortikale Areale verlagert. Dies könnte als Anpassung an dysfunktionale präfrontale Anteile des Gating-Prozesses verstanden werden, obgleich die Hypofrontalität in der DG der ZP insgesamt weniger ausgeprägt scheint (Ehli et al., 2005) als in den Vergleichsgruppen (SS und US). Das Ausbleiben überschießender kortikaler Reaktion nach repetitivem Stimulus beziehungsweise die stark fokal begrenzte Aktivierung bei gleichzeitig, relativ zu SS und US gesehen, gutem Gating-Quotient (Q: 0,55) könnte sowohl positiv ausgelegt für effektive neuronale Organisation als auch negativ interpretiert für verminderte kortikale Reagibilität und schwächere Integration des PFC mit sekundärer Verlagerung des Gating-Prozesses zugunsten subkortikaler Anteile (vgl. Tregellas et al., 2007; Williams et al., 2011) sprechen.

Allen 3 Diagnosegruppen gemeinsam war die nicht messbar aktive Verarbeitung einfacher auditiver Reize im primär auditorischen Kortex. Der Einzelklickstimulus führt in allen 3 DG überwiegend zu O₂Hb-Konzentrationsabnahmen, lediglich bei den US war punktuell links temporale Aktivierung erkennbar. Bei den gesunden Kontrollen war hier ausschließlich eine rechtsseitige Aktivitätszunahme zu beobachten gewesen. Obwohl Doppelklickstimuli nur in der Gruppe der US zu flächig signifikanter kortikaler Aktivierung führten, war in allen 3 DG die Aktivität während S2 signifikant größer als

während S1. Die Ursache für die signifikanten Werte in der Differenz der Bedingungen (S2-S1) war demnach primär in den deutlichen Hb-Konzentrationsabnahmen nach Einzelstimulus zu suchen. Des Weiteren schien der IPFC nicht in die Prozessierung repetitiver auditorischer Stimuli integriert, im Gegensatz zu den Normen lag der Schwerpunkt Gating-spezifischer Aktivität im APFC mit unterschiedlich starker temporoparietaler Beteiligung (US>ZP>SS). Größere Differenzen zwischen den Diagnosegruppen zeigten sich hinsichtlich des allgemeinen Aktivitätsniveaus insbesondere des PFC (SS <US<ZP). Explizit Gating-spezifische Aktivierung war im Grunde nur in der DG der US zu beobachten. Gruppenunterschiede zeigten sich auch bezüglich der Ausdehnung involvierter Areale (SS>US>ZP) und deren Lokalisation. Spezifische Tests für Seitendifferenz wurden nicht durchgeführt, dennoch erschien im Patientenkollektiv insgesamt gesehen und insbesondere in der DG der SS die dysfunktionale Minderperfusion des PFC stärker linkslastig (vgl. Thoma et al., 2003; Hanlon et al., 2005).

Aus dem Genannten resultieren somit mehrere Hinweise darauf, dass es sich beim (wiederholt replizierten) Gating-Defizit der Patienten mit Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis lediglich um die gemeinsame Endstrecke eines Phänomens handelt, dass durch mehrere, voneinander verschiedene pathophysiologische Mechanismen verursacht sein kann. In allen drei Diagnosegruppen war das Gating-Defizit unterschiedlich stark ausgeprägt und mit spezifischen kortikalen Aktivierungsmustern assoziiert, es könnten folglich drei pathophysiologische Varianten des Gating-Defizits unterstellt werden. Möglicherweise gelingt es mit Hilfe der Leonhardschen Klassifikation schizophrener Psychosen nicht nur rein klinisch unterscheidbare sondern auch neurophysiologisch divergente Diagnosen zu erfassen.

In der gesamten nahinfrarotspektroskopischen Messung erwies sich desoxygeniertes Hämoglobin als wenig verlässlicher Indikator der kortikalen Aktivierung, einerseits aufgrund geringerer Amplitudenunterschiede, andererseits aufgrund von Abweichungen vom klassischerweise präsumierten Konzentrationsverlauf für HHb (statt komplementäre Konzentrationsabnahme auch parallele Konzentrationszunahme, im Sinne lokaler Mehrausschöpfung, bei lokalem O₂Hb-Konzentrationsanstieg). Dieses Phänomen wurde wiederholt beschrieben (Kato et al., 1993; Villringer et al., 1994; Fallgatter & Strik, 1998; Ehli et al., 2005) und könnte Folge höherer räumlicher Spezifität und geringerer statistischer Power für HHb in der NIRS sein (Ehli et al., 2005; Plichta et al., 2007).

Einigkeit herrscht in der Literatur hingegen darüber, dass O₂Hb der reliablere Parameter für kortikale Aktivität ist (Plichta et al., 2006). Deshalb orientierte sich die Interpretation der Ergebnisse vorwiegend am Muster der O₂Hb-Konzentrationsverläufe.

6.2.2 Zwischengruppenvergleiche

Hauptunterschied zwischen gesunden **Kontrollpersonen** und **Patienten** war die signifikant geringere Aktivierung des inferioren PFC und des GTS linksseitig nach Doppelklickstimulus in der Patientengruppe, während die Antworten auf Einzelklickreize nicht signifikant verschieden waren. Auch die Gating-spezifische Aktivierung ist bei Normen insbesondere im linken IPFC signifikant stärker ausgeprägt als im untersuchten Patientenkollektiv. Dies könnte ein weiterer Hinweis auf die besondere Rolle des linken GTS (Mayer et al., 2009) sowie der IPFCs beim Generieren bzw. Modulieren des sensorischen Gatings sein und lässt vermuten, dass das Gating-Defizit der Patienten durch Minderaktivität in diesen Kortexarealen mitbedingt ist. Auf die Sonderstellung des linkhemisphärischen GTS weist auch die Arbeit von Thoma et al. (2003) hin. Sie lokalisierten im GTS die anatomische Quelle der M50. Schlechteres Abschneiden der schizophrenen Patientengruppe war primär linksseitigem Gating-Defizit und insgesamt weniger fokussierter Aktivierung geschuldet (Thoma et al., 2003; Hanlon et al., 2005). Auch in der vorliegenden Studie könnte die weniger koordinierte und fokussierte hämodynamische Antwort im GTS zum schlechteren Abschneiden der Patientengruppe geführt haben. Differenzen zwischen Patienten und Kontrollen bezüglich der Beteiligung des IPFC lassen sich teilweise durch die bei Patienten gemessene frontale Minderperfusion erklären.

Keine Aktivitätsunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen im Bereich des GTS fanden sich dagegen in zwei weiteren Vergleichstudien. Bei Williams et al. (2011) stellte sich in keiner der untersuchten Regionen (GTS, DLPFC, Hippocampus, Thalamus) eine signifikante Aktivitätsdifferenz zwischen Patienten und Kontrollen dar, allerdings auch keine Differenzen zwischen Einzel- und Doppelklickantwort. Tregellas et al. (2007) fanden ebenfalls keine signifikanten Aktivitätsunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen im GTS, dafür stärkere Aktivierung im Hippocampus, tendenziell auch in DLPFC und Thalamus für Patienten während Bedingungen verstärkten sensorischen Gatings, allerdings unter Anwendung eines abgewandelten Paradigmas mit stärkerer akustischer Reizung (9-fache Klickserie statt Doppelklick). Abweichende Methoden und Paradigmen der angeführten Studien erschweren den

Vergleich, weitere NIRS-Studien wären zur besseren Einordnung der Ergebnisse hilfreich.

Beim paarweisen Vergleich der gesunden Kontrollen mit den **3 Diagnosegruppen**, bestätigte sich der Befund eines durch Doppelklickreize bilateral signifikant geringeren aktivierten IPFC und GTS ausnahmslos in allen drei DG. Nicht einheitlich waren die Unterschiede zu den Kontrollen in der Einzelklickbedingung und folglich auch in der Differenz der Bedingungen (S2-S1). Subgruppen-spezifische Gating-Differenzen schienen demnach vornehmlich durch charakteristische kortikale Aktivierungsmuster bei der Verarbeitung der Einzelstimuli determiniert. Nach S1 zeigten die SS mit ausgedehnter kortikaler Minderaktivierung von frontal bis temporoparietal, den auffälligsten Unterschied zu den Normen. Bei den US begrenzte sich der Bereich mit signifikant geringerer O₂Hb-Konzentration auf ein rechtsseitig frontotemporales Gebiet, bei den ZP auf beidseits frontoparietale Areale. Auch im Gating-spezifischen Aktivierungsmuster (S2-S1) zeigten die SS die ausgedehntesten Differenzen, sie hatten biparietal und im linken anterioren PFC signifikant geringere O₂Hb-Konzentrationen, US und ZP unterschieden sich nicht signifikant von den Normen. In allen Diagnosegruppen war die hämodynamische Antwort für alle drei Bedingungen signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verringert, am deutlichsten in der Gruppe der systematischen Schizophrenen. Somit ist auch die **dritte Hypothese** verifiziert.

Je größer die Abweichungen der Patientengruppen von den Normen bezüglich des gesamten, insbesondere aber des Gating-spezifischen Aktivierungsmusters, umso größer war der jeweilige Gating-Quotient der Gruppe (ZP<US<SS). Die Gating-Quotienten unterschieden sich in den NIRS-Gruppen sogar noch deutlicher als in den EEG-Gruppen. Die Reihenfolge blieb dabei die gleiche (vgl. auch Ringel et al., 2004): größtes Gating-Defizit bei den SS (Q: $0,65 \pm 0,53$; $p < 0,01$) gefolgt von den US (Q: $0,61 \pm 0,72$ und $p = 0,02$) und ZP (Q: $0,55 \pm 0,74$ und $p = 0,09$), jeweils im Vergleich zu den Kontrollen (Q: $0,17 \pm 0,20$) gesehen. Für die gesamte Patientenkohorte lag der Quotient bei $0,61 \pm 0,66$ ($p < 0,001$).

6.2.3 Korrelationsanalyse

Die Hypothese war, dass ein Zusammenhang zwischen der Gating-Qualität und dem Ausmaß der Aktivierung spezifischer Kortexareale besteht. Mit Hilfe der Korrelation von Quotient und Hb-Konzentrationsdifferenz zwischen den Bedingungen sollten nun

die spezifisch mit Gating korrelierten Areale aufgedeckt werden. Angenommen wurde, dass starke Gating-spezifische Aktivierung mit verbessertem Gating, also kleinen P50-Quotienten korreliert sei (Ehlis et al., 2009). In der vorliegenden Studie war aber interessanterweise bei den **Kontrollen** linksbetont die frontotemporale Aktivitätsdifferenz positiv mit dem P50-Quotienten korreliert, d.h. intaktes Gating korreliert mit eher geringer, nicht überschießender Mehraktivität nach repetitivem gegenüber Einzelreiz in diesem Bereich. Es zeigt sich hier eine Parallele zur Arbeit von Thoma et al. (2003), der für Kontrollen eine positive Korrelation von P50- und linksseitig (über dem GTS) abgeleitetem M50-Quotient fand, während zwischen P50- und rechtsseitigem M50-Quotient keine Korrelation bestand. Diese Befunde weisen auf die Bedeutung insbesondere des linken auditorischen Kortex bei sensorischem Gating hin (vgl. auch Mayer et al., 2009). Die Tatsache, dass der Bereich mit am stärksten ausgeprägter Aktivitätsdifferenz einen statistischen Zusammenhang mit dem Gating-Quotienten zeigte, kann als Hinweis dafür gelten, dass dieses superfizielle Kortexareal in den Gating-Prozess eingebunden und an der Generierung des P50-Potentials beteiligt (Thoma et al., 2003), aber nicht dessen alleinige Quelle ist (Tregellas et al., 2007; Mayer et al., 2009; Williams et al., 2011). Der Befund der positiven Korrelation spricht dagegen, dass der aktive inhibitionsinduzierende Gating-Mechanismus im GTS lokalisiert ist und dafür, dass intaktes Gating einen mehrstufigen Prozess umfasst (Grunwald et al., 2003), an dem nach bisheriger Erkenntnis neben GTS wahrscheinlich Teile des PFC (Ehlis et al., 2009), Hippocampus und Thalamus (Tregellas et al., 2007; Mayer et al., 2009; Williams et al., 2011) beteiligt sind. Ehlis et al. (2009) vermuteten den Ort aktiver Reizinhibition im APFC aufgrund dort gemessener negativer Korrelation mit dem P50-Quotienten. Dieses Resultat konnte nicht repliziert werden. Ursächlich dafür könnten Unterschiede im Auswertalgorithmus und in der Zusammensetzung der Kontrollgruppe sein; bei Ehlis et al. (2009) belief sich der mittlere P50-Quotient auf immerhin $0,34 \pm 0,25$ gegenüber $0,17 \pm 0,20$ in der vorliegenden Arbeit.

Es gilt anzumerken, dass die äußerst geringe Beta-Wert-Varianz vor allem in dieser Messreihe, die noch geringere Werte bei Differenzbildung (S2-S1) nach sich zog, das Auffinden statistisch signifikanter, insbesondere erwarteter negativer Korrelationen erschwerte. Nachteilig wirkte sich hier sicherlich auch aus, dass ein Teil der NIRS-Messung, wie im Methodenteil beschrieben, aufgrund massiver Artefakte, nicht verwertet werden konnte und sich so die Datenmenge halbierte. Diese Einschränkungen müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Auch die Korrelation von P50-Amplitude nach Doppelklick mit entsprechender hämodynamischer Antwort ergab anders als bei Ehlis et al. (2009) keinen signifikanten statistischen Zusammenhang. Um reliablere Resultate hinsichtlich der Lokalisation Gating-spezifischer kortikaler Aktivierung bei gesunden Probanden zu erhalten wäre es nötig, Studien an größeren Kollektiven untergliedert nach Gating-Leistungsniveau durchzuführen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag eher auf einem ersten NIRS-basierten Vergleich von Kontrollen, Patienten und Patientensubgruppen; sie lieferte einen ersten Anhalt für deren charakteristische Differenzen.

Das Korrelations-Ergebnis der **Patienten** unterschied sich klar von dem der Normen. In der Patientengruppe war eine rechtsbetont inferior-präfrontale Hb-Konzentrationsdifferenz positiv mit dem Gating-Quotienten korreliert. Die Konzentrationsdifferenz speiste sich allerdings vornehmlich aus der O₂Hb-Konzentrationsabnahme nach Einzelstimulus und nur zu einem geringen Anteil aus der lokalen Aktivitätszunahme nach Doppelklick. Dies kann als ein Anzeichen dafür interpretiert werden, dass sich funktionelle Hypoaktivität im PFC bei Schizophrenen (Weinberger et al., 1986; Riehemann et al., 2001; Watanabe & Kato, 2004; Zielasek et al., 2005; Hoshi et al., 2006) nachteilig auf das Gating auswirkt. Das Resultat der Korrelationsanalyse in der Patientenkohorte, nämlich im Unterschied zu den Normen keine Korrelation zwischen Aktivität im GTS und P50-Quotient (Thoma et al., 2003), aber positive Korrelationen zwischen Aktivität im PFC und P50-Quotient, stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Befunden überein (Tregellas et al., 2007; Williams et al., 2011). Entgegen den vorliegenden Ergebnissen wurden dabei vornehmlich positive Korrelationen im DLPFC berichtet, die teils für Patienten und Kontrollen (Tregellas et al., 2007), teils ausschließlich für die schizophren Erkrankten (William et al., 2011) signifikant waren. Möglicherweise ist für intaktes auditorisch sensorisches Gating die Funktion des GTS entscheidend, während bei defizitärem Gating der PFC stärker involviert bzw. frontale Dysfunktion ursächlich scheint, abgesehen vom Einfluss subkortikaler Kerngebiete, die der NIRS-Messung nicht zugänglich sind.

Auch auf der Ebene der Diagnosesubgruppen zeigten sich Spezifika in der Korrelationsanalyse. In der Gruppe der **SS**, in der die frontale Hypoaktivität am stärksten ausgeprägt war, wiederholte sich das oben genannte Muster der Patienten. Anders in der Gruppe der **US**, hier korrelierte die Aktivitätssteigerung nach S2 negativ mit dem P50-Quotienten, wirkte sich also potentiell Gating-verbessernd aus. Temporoparietale (linksbetont) sowie anterior-präfrontale Areale könnten demnach aktiv am inhibitions-

induzierenden Schritt des Gating-Prozesses beteiligt sein (Ehlis et al., 2009). Unplausibel war allerdings, dass gerade in der Gruppe der US mit defizitärem Gating starke negative Korrelation zwischen Differenz und Quotient errechnet wurde. Möglicherweise ist fehlerhaft funktionierendes Gating verbunden mit größerer Anstrengung dieses Defizit auszugleichen und zieht stärkere Aktivierung nach sich. Weiterhin wäre denkbar, dass die Dysfunktion anderer, möglicherweise subkortikal gelegener (Grunwald et al., 2003; Tregellas et al., 2007; Mayer et al., 2009; William et al., 2004) und somit der NIRS-Messung nicht zugänglicher Anteile des komplexen Gating-Prozesses für das insgesamt vorhandene Gating-Defizit der US verantwortlich sein könnte. Insgesamt geringe hämodynamische Schwankungen in den untersuchten Kortextbereichen erschweren das Auffinden statistischer Korrelationen in der Gruppe der **ZP**, dennoch korrelierte auch hier links parietale Aktivierung mit verbessertem Gating. Der Bereich Gating-korrelierter Aktivierung war weitaus begrenzter als in der Gruppe der US, möglicherweise ist ein geringerer Grad an Gating-Dysfunktion mit einem besser organisierten neuronalen Gating-Netzwerk zu erklären. Bessere Koordinierung und Vernetzung könnte geringere Anstrengung und messbar geringere kortikale Aktivierung erfordern. Die Gating-verbessernde Wirkung des APFC und temporoparietaler Areale könnte also gerade bei nicht optimalem Gating-Ausgangsniveau zum tragen kommen. Bei der Interpretation der Korrelationsanalyse müssen die geringe Probandenzahl pro DG und die teils sehr geringen hämodynamischen Schwankungen berücksichtigt werden. Die hier erstmals beschriebenen Differenzen im kortikalen Aktivitätsmuster der Patientensubgruppen gilt es in Folgeuntersuchungen genauer zu analysieren und zu verifizieren.

Insgesamt gesehen sind Angaben zur Korrelation von Gating-spezifischer Aktivierung und P50-Quotient in der Literatur rar und uneinheitlich. Für Normen sind einerseits signifikant negative Korrelation des P50-Quotienten mit Aktivität im linken anterioren PFC beschrieben (Ehlis et al., 2009), andererseits signifikant positive Korrelation mit Aktivität des GTS (Thoma et al., 2003) und des Hippocampus (Tregellas et al., 2007; Williams et al., 2011). Signifikant positive Korrelation mit thalamischer respektive dorsolateral-präfrontaler Aktivität (Tregellas et al., 2007) konnte nicht repliziert werden (Williams et al., 2011). Auch bei den untersuchten Patienten zeigten sich teils divergente Ergebnisse: signifikant positive Korrelationen von P50-Quotient und Aktivität im DLPFC (Tregellas et al., 2007; Williams et al., 2011) sind gezeigt, positive Korrelation mit thalamischer und hippocampaler Aktivität (Tregellas et al., 2007) ließ

sich dagegen bislang nicht replizieren (William et al., 2011). Zwar besteht hinsichtlich der Lokalisation beteiligter Areale relativ große Übereinstimmung, die Ergebnisse der Korrelationsanalysen sind dennoch teils widersprüchlich. Mögliche Gründe für differierende Befunde und verminderte Vergleichbarkeit der angeführten Studien sind unterschiedliche Messbedingungen und -methoden (NIRS, EEG-Source Analysis, MEG, fMRT), abweichende Paradigmen (Doppelklick vs. Klicksalve) und variierende Zusammensetzung der Patientenkohorte (ambulant, stationär, Dauer der Nikotinabstinenz u.a.m.). Zudem könnten die uneinheitlichen Angaben in der Literatur zum Teil der mangelnden Berücksichtigung der Heterogenität des schizophrenen Patientenkollektivs geschuldet sein, wie die vorliegende Studie bekräftigt.

Die **vierte Hypothese** muss zurückgewiesen werden. Intaktes Gating korreliert nicht mit starker hämodynamischer Antwort. Im Gegenteil, es hat den Anschein, dass gerade in Gruppen mit lokal begrenzter Gating-spezifischer Aktivität verhältnismäßig gute Gating-Fähigkeit vorhanden war. Dennoch erklären kortikale Aktivitätsmuster alleine die Gating-Unterschiede nicht hinreichend. Neuere Studien legen die Vermutung nahe, dass der komplexe Prozess des auditorischen sensorischen Gatings nur zum Teil durch Strukturen moduliert wird, die der Nahinfrarotspektroskopie zugänglich sind. In der aktuellen Datenlage scheint das Modell eines mehrstufigen Gating-Prozesses favorisiert zu werden (Grunwald et al., 2003; Tregellas et al., 2007; Mayer et al., 2009; Williams et al., 2011). Messbare Beteiligung am Gating-Zyklus kann nicht gleichgesetzt werden mit aktiver Inhibition. Die Funktion, Verknüpfung und Bedeutung der jeweiligen Abschnitte bleibt dabei weiterhin größtenteils ungeklärt.

Eine spekulative Erklärung der unterschiedlichen Korrelationsmuster der Patientensubgruppen wäre die folgende: Während in der Gruppe des defizitärsten Gatings (SS) Dysfunktionen sowohl in kortikalen als auch in subkortikalen Anteilen des Gating-Mechanismus bestehen, begrenzt sich die Störung im Gating-Zyklus bei den anderen Subgruppen auf einzelne, vermutlich primär subkortikal gelegene Bereiche. Möglicherweise spielen jene subkortikalen Anteile für die Gating-Funktion bei US und ZP sowie für intaktes Gating bei Gesunden eine gewichtige Rolle (Tregellas et al., 2007; Williams et al., 2011).

7. Zusammenfassung, Kritik und Ausblick

Die vorliegende Arbeit gehört zu den wenigen bislang veröffentlichten Studien, die additive Effekte der Kombination von EKP und funktioneller Bildgebung zur Erforschung des auditorisch sensorischen Gatings nutzten (Tregellas et al., 2007; Thoma et al., 2008; Ehlis et al., 2009; Mayer et al., 2009) und sie ist die bislang einzige simultane NIRS-EKP-Kombinationsstudie an schizophren erkrankten Patienten.

HINTERGRUND: Zu den erstaunlichen Ergebnissen der modernen Hirnforschung gehört die Erkenntnis, dass neuronale Netzwerke weitaus stärker über hemmende als über aktivierende Mechanismen arbeiten. Die Notwendigkeit präzise funktionierender Abläufe zeigt sich besonders gut am Beispiel der Aufmerksamkeit, so kann Fokussierung nur durch gleichzeitiges Ausblenden irrelevanter Reize funktionieren. Es scheint evident, dass bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis diese Hemmmechanismen nicht oder fehlfunktionieren und zu einer Störung der Aufmerksamkeitsfähigkeit führen (Adler et al., 1982; Braff, 1993; Yee et al., 1998).

ZIEL: Das Ziel der Studie war es, den vorbeschriebenen Befund des P50-Gating-Defizits bei Schizophrenie, insbesondere die Unterschiede zwischen den verschiedenen Subgruppen nach Leonhard zu replizieren und darüber hinaus diejenigen kortikalen Areale zu detektieren, die während Bedingungen gesteigerten sensorischen Gatings mit signifikanter Aktivierung reagieren. Ferner sollten mögliche Differenzen im Muster kortikaler Aktivierung zwischen gesunden Kontrollen und Patienten aufgedeckt werden, um das kortikale Substrat defizitären sensorischen Gatings zu ermitteln.

METHODEN: Simultane Messung der elektrischen Potentialantwort P50 im EEG sowie der hämodynamischen Antwort des frontotemporalen Kortex mittels NIRS während repetitiver akustischer Stimuli (Doppelklickparadigma) an 64 Patienten und 15 gesunden Kontrollpersonen, um sowohl den Grad der Inhibition redundanter sensorischer Information (Adler et al., 1982) als auch die Lokalisation des Hemmmechanismus zu erfassen.

ERGEBNISSE: 1. Während Kontrollpersonen intaktes sensorisches Gating mit signifikanter Amplitudenreduktion von S_2 gegenüber S_1 zeigten, konnte für Individuen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis der Befund des Gating-Defizits repliziert werden. Der Gating-Quotient erwies sich dabei als weitgehend unabhängig von soziodemographischen und krankheitsassoziierten Faktoren. Psychotrope Substanzen (Nikotin, Antipsychotika) trugen in geringem Maße zur Variabilität des Quotienten bei, der Effekt war in dieser Studie nicht signifikant. (Die Studie war weder darauf ausgerichtet pharmakologische Einflüsse auf den P50-Quotienten zu quantifizieren, noch umfasste sie die dafür nötige Fallzahl.)

2. Es bestätigten sich deutliche Gating-Differenzen zwischen den Subgruppen nach Leonhard. Probanden mit systematischer Schizophrenie (insbesondere Hebephrenie) wiesen signifikant höhere Gating-Quotienten auf als Probanden mit Zykloider Psychose, nicht jedoch im Vergleich zu denjenigen mit unsystematischer Schizophrenie (SS>US>ZP). Auch diese Differenzen waren nur minimal durch soziodemographische oder krankheitsassoziierte Faktoren moduliert. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass es sich bei den Gating-Differenzen um biologisch determinierte, diagnosespezifische Charakteristika der Subgruppen handelt.

3. Einfache auditorische Reize wurden bei gesunden Kontrollen vorwiegend im Bereich des primär auditiven Kortex verarbeitet. Bedingungen verstärkten sensorischen Gatings riefen bei gesunden Kontrollen hypothesengemäß verstärkte Aktivierung temporaler und präfrontaler Kortexareale hervor. Personen mit intakter Gating-Funktion zeigten somit Gating-spezifische Aktivierung auch in Arealen, die nicht primär der auditorischen Reizverarbeitung dienen. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die besondere Rolle des Präfrontalkortex (IPFC) bei der Mediation respektive Modulation auditorisch sensorischen Gatings (Knight et al., 1999; Weisser et al., 2001; Grunwald et al., 2003; Ehlis et al., 2009). Das Ergebnis verweist zudem auf die Bedeutung optimaler Reizverarbeitung im GTS als Prämisse für intaktes auditorisch sensorisches Gating.

4. Die Patienten zeigten im Unterschied zu den Normen nach einfacher auditorischer Reizung eine frontalbetonte Abnahme kortikaler Aktivität. Bedingungen verstärkten sensorischen Gatings führten ebenfalls zu deutlichem Aktivitätsanstieg im PFC (APFC) sowie in temporalen und parietalen Arealen. Die Aktivitätszunahme fiel jedoch

signifikant geringer aus als in der Kontrollgruppe. Auch die Gating-spezifische Aktivität war wesentlich geringer als bei den Normen. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass frontale und temporale Dysfunktion, genauer funktionelle Hypoaktivität im PFC und somit verminderter inhibitorischer Einfluss des Frontalkortex sowie weniger fokussierte und koordinierte Aktivität im GTS bei Schizophrenen ursächlich für das schwache Gating innerhalb der Patientengruppe ist.

5. Die differenzierte Betrachtung der Patientenkohorte untergliedert nach der Leonhard-Klassifikation ergab Subgruppen-spezifische Aktivierungsmuster mit Differenzen bezüglich der Ausdehnung (Grad der Konnektivität und Koordination) und Lokalisation involvierter Areale sowie hinsichtlich des kortikalen Aktivitätsniveaus. Am stärksten ausgeprägt war die Hypofrontalität in der Gruppe der systematischen Schizophrenen, starke Hypoaktivität und diffuse Gating-spezifische Aktivierung wirkten sich negativ auf den P50-Quotienten aus.

In allen drei Diagnosegruppen zeigte sich eine mangelhafte Prozessierung einfacher auditiver Reize im primär auditorischen Kortex. Übereinstimmend riefen repetitive akustische Reize in allen Untergruppen stärkere Aktivierung hervor als einfache, dennoch fiel in allen Subgruppen die hämodynamische Antwort geringer aus als bei den Kontrollpersonen.

6. Oxygeniertes Hämoglobin erwies sich in dieser Messreihe als verlässlicherer Indikator für kortikale Aktivierung als desoxygeniertes Hämoglobin.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: 1. Die vorliegende Arbeit unternahm den Versuch, anhand des Gating-Defizits zu erfassen, inwieweit biologische Heterogenität zwischen einzelnen Subtypen der Schizophrenie herrscht.

Sowohl die Ergebnisse der Elektrophysiologie, als auch die neurophysiologischen Befunde erbrachten Hinweise auf die neurokognitive Heterogenität der Erkrankung der „Schizophrenie“ (Vinogradov et al., 1996). In allen drei Diagnosegruppen war das Gating-Defizit unterschiedlich stark ausgeprägt und mit jeweils spezifischen kortikalen Aktivierungsmustern assoziiert. Dies ist kein Beweis für die biologische Eigenständigkeit der Diagnosegruppen nach Leonhard, dennoch scheint dieses Modell der Heterogenität der Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises besser gerecht zu werden. Möglicherweise gelingt es mit Hilfe der Leonhardschen Klassifikation schizophrener

Psychosen nicht nur rein klinisch unterscheidbare, sondern auch neurophysiologisch divergente Diagnosen zu erfassen. Das als P50-Quotient quantifizierbare Phänomen des Gating-Defizits scheint nur das gemeinsame Symptom verschiedener biologischer Entitäten der Schizophrenie zu sein, welches durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen verursacht sein kann. Es bedarf allerdings weiterer, umfangreicher Studien, um diese ersten Befunde zu replizieren und deren Gültigkeit zu prüfen.

2. Die Tatsache, dass repetitive akustische Stimuli gegenüber einfacher Reizung zu höherer Konzentration an oxygeniertem Hämoglobin in bestimmten Kortexarealen, also stärkerer metabolischer Aktivierung führten, während die Amplitude der P50 sinkt ($A_{S1} > A_{S2}$), und dass zudem gutes Gating mit starker hämodynamischer Antwort in Regionen, die nicht primär akustischer Reizverarbeitung dienen, korreliert, spricht für einen Vorgang der aktiven Inhibition, der zusätzliche Regionen mit einbezieht, und gegen die Theorie einer einfachen Refraktärzeit entsprechender Neurone (Rosburg et al., 2004). Nicht zuletzt die Dauer des ISI von 500 ms im angewendeten Paradigma, welches die Dauer einer einfachen Refraktärphase übersteigt, ist ein weiterer Hinweis darauf, dass dem sensorischen Gating eine polysynaptische inhibitorische Verschaltung zugrunde liegt (Freedman et al., 1991).

3. Das P50-Gating-Defizit erwies sich in dieser Studie als weitgehend unabhängig von soziodemographischen oder krankheitsassoziierten Faktoren, insbesondere war es nicht beeinflusst von Alter und Erkrankungsdauer, es spiegelt weder das Fortschreiten der Erkrankung, noch eine rein altersabhängige degenerative Erscheinung des Gehirns wider. Die Studienergebnisse sprechen also dafür, dass das P50-Gating-Defizit eher ein State- als ein Trait-Marker zu sein scheint.

4. Aussagen über eine mögliche Beteiligung subkortikaler Strukturen, wie dem Hippocampus oder Thalamus am Prozess des sensorischen Gatings im Sinne eines wiederholt postulierten mehrstufigen Gating-Zyklus (z.B. Grunwald et al., 2003; Tregellas et al., 2007; Garcia-Rill et al., 2008; Mayer et al., 2009; Williams et al., 2011) können nicht getroffen werden, da mittels NIRS ausschließlich kortikale Anteile des Gehirns beurteilt werden können. Zudem können aufgrund der Trägheit der hämodynamischen Antwortkurve keine Angaben darüber gemacht werden ob, die verschiedenen kortikalen Areale in einer bestimmten Reihenfolge zeitlich versetzt oder zeitgleich aktiv sind. Die

Studienergebnisse stehen jedoch auch nicht im Widerspruch zum Mehrstufen-Modell, sondern wären damit vielmehr gut vereinbar.

KRITIKPUNKTE: Aufgrund der zum Teil immer noch nicht genau bekannten Einflussgrößen auf den Gating-Quotienten sollten möglichst homogene Gruppen untersucht werden (de Wilde et al., 2007). Die Vergleichsgruppen dieser Studie waren gut gematched, dennoch hätte in Anbetracht des nicht unerheblichen Einflusses von Nikotin auf die Gating-Fähigkeit die Einhaltung einer einheitlichen Periode der Nikotinabstinenz vor Beginn der Messung strenger überprüft werden müssen, was sich jedoch aufgrund mangelhafter Compliance der Patienten schwierig realisieren lässt. Auch die Intensität des Nikotinabusus hätte detaillierter quantifiziert werden können (Chen et al., 2011).

Zur besseren Vergleichbarkeit der Messwerte hätte sicherlich auch die Festlegung eines einheitlichen Untersuchungszeitpunktes beigetragen, da so die Auswirkungen tageszeitlicher Schwankungen der Aufmerksamkeitsfähigkeit reduziert werden können. Zusätzlichen nützlichen Informationsgehalt hätte sicherlich umfangreichere neuropsychologische Datenerhebung erbracht, insbesondere die Erfassung des Grades der Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit (Yee et al., 2010).

Mit der Durchführung der Studie im Untersucher-blinden Modus wurde ein wichtiger Beitrag zur Reduktion der Variabilität der P50-Suppression geleistet, wie die zwischenzeitlich veröffentlichte Metaanalyse von de Wilde et al. (2007) betont.

Während die frühe elektrische Potentialantwort kaum bewusst beeinflussbar ist, ist die hämodynamische Antwort mit ihrer größeren Latenz anfälliger für Artefakte und Manipulation. Geringe Gruppengröße und Artefaktbelastung der Messreihe könnten ursächlich für die verhältnismäßig geringe Beta-Wert-Varianz in der statistischen Auswertung der NIRS-Daten sein. Aufgrund der geringen Gruppengröße kann die Studie nur explorativen Charakter haben, zudem ist mit einer einfachen Querschnittsstudie bei einem derart heterogenen Krankheitsbild wie Schizophrenie nur begrenzt Information zu erlangen.

Ein weiterer Nachteil der NIRS besteht darin, dass sie ausschließlich superfizielle kortikale Aktivität abbildet, hämodynamische Antworten in tiefer gelegenen Kerngebieten, die möglicherweise in den komplexen, mehrstufigen Gating-Prozess integriert sind (Grunwald et al., 2003; Tregellas et al., 2007; Mayer et al., 2009; Williams et al., 2011), können nicht erfasst werden.

Trotz hoher Wahrscheinlichkeit einer Assoziation zwischen akustischer Stimulation und konsekutiver kortikaler Aktivität, ist es geboten, indirekte bildgebende Befunde stets kritisch zu beurteilen, denn alleinige Koinzidenz von Ereignissen beweist noch keinen Kausalzusammenhang. Obgleich eine möglichst reizarme Umgebung geschaffen wurde, zeigt die kortikale Aktivierung nicht mit letzter Sicherheit ausschließlich Effekte des Experiments, sondern möglicherweise auch angestrengte Konzentration auf das Experiment oder das angemahnte Stillsitzen respektive mangelnde Konzentration und Abschweifen der Gedanken.

Kleineren technischen Schwierigkeiten, die durch gleichzeitiges Anbringen von EEG-Elektroden und NIRS-Optoden-Set entstanden, kann mit den mittlerweile verfügbaren integrierten Hauben besser begegnet werden.

AUSBLICK: Popov et al. (2011) untersuchten die Wirkung spezifischen bzw. unspezifischen kognitiven Trainings auf die Güte des auditorischen sensorischen Gateings und fanden dabei heraus, dass durch spezifisches Üben innerhalb von nur vier Wochen die Geschwindigkeit und Genauigkeit der auditorischen Informationsverarbeitung sowie der Gating-Quotient selbst verbessert werden kann. Dieses Ergebnis erlaubt den Ausblick auf eine mögliche Erweiterung des Behandlungsspektrums für Patienten, die an einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis erkrankt sind, stellt eine mögliche Therapieoption für verbale Gedächtnisschwäche dar, die für bisherige, überwiegend medikamentöse Therapie kaum zugänglich war, und stellt darüberhinaus einen Bezug zur praktischen Anwendung der neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse der vorliegenden Studie her.

Literaturverzeichnis

- Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Peceovich M, Waldo MC, Freedman R, 1982. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in Sensory Gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 17 (6):639-54.
- Adler LE, Gerhardt GA, Franks R, Baker N, Nagamoto H, Drebing C, Freedman R, 1990. Sensory physiology and catecholamines in schizophrenia and mania. *Psychiatry Res*. 3:297-309.
- Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J, Waldo MC, Freedman R, 1992. Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1;32(7):607-16.
- Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R, 1993. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 150(12):1856-61.
- Adler LE, Olincy A, Cawthra EM, McRae KA, Harris JG, Nagamoto HT, Waldo MC, Hall MH, Bowles A, Woodward L, Ross RG, Freedman R, 2004. Varied effects of atypical neuroleptics on P50 auditory gating in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*. 161(10):1822-8.
- Andreasen NC, 1982. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 39 (7):784-8.
- Anokhin AP, Vedeniapin AB, Heath AC, Korzyukov O, Boutros NN, 2007. Genetic and environmental influences on sensory gating of mid-latency auditory evoked responses: a twin study. *Schizophr Res*. 89(1-3):312-9.
- Arango C, Summerfelt A, Buchanan RW, 2003. Olanzapine effects on auditory sensory gating in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160(11):2066-8.
- Arciniegas D, Olincy A, Topkoff J, McRae K, Cawthra E, Filley CM, Reite M, Adler LE, 2000: Impaired auditory gating and P50 nonsuppression following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 12:77-85.
- Baker N, Adler LE, Franks RD, Waldo M, Berry S, Nagamoto H, Muckle A, Freedman R, 1987. Neurophysiological assessment of sensory gating in psychiatric inpatients: comparison between schizophrenia and other diagnoses. *Biol Psychiatry*. 22(5):603-17.
- Becker J, Gomes I, Ghisolfi ES, Schuch A, Ramos FL, Ehlers JA, Nora DB, Lara DR, da Costa JC, 2004. Clozapine, but not typical antipsychotics, correct P50 suppression deficit in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 115(2):396-401.
- Birbaumer N, Schmidt RF, 2006. *Biologische Psychologie* (6. Auflage). Heidelberg: *Springer*.
- Blumenfeld LD, Clementz BA, 2001. Response to the first stimulus determines reduced auditory evoked response suppression in schizophrenia: single trials analysis using MEG. *Clin Neurophysiol*. 112(9):1650-9.
- Boutros NN, Overall J, Zouridakis G, 1991. Test-retest reliability of the P50 mid-latency auditory evoked response. *Psychiatry Res*. 39(2):181-92.
- Boutros N, Zouridakis G, Rustin T, Peabody C, Warner D, 1993. The P50 component of the auditory evoked potential and subtypes of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 47(3):243-54.
- Boutros NN, Korzyukov O, Jansen B, Feingold A, Bell M, 2004. Sensory gating deficits during the mid-latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 30;126(3):203-15.
- Braff DL, 1993. Information processing and attention dysf. in schizophr.. *Schizophr Bull*. 19(2):233-59.

- Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S, 2004. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1;70(2-3):315-29.
- Braus DF, 2005. *Schizophrenie: Bildgebung – Neurobiologie - Pharmakotherapie.* Stuttgart: *Schattauer.*
- Brecher M, Begleiter H, 1985. Brainstem auditory evokes potentials in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 20:199.
- Brenner CA, Kieffaber PD, Clementz BA, Johannesen JK, Shekhar A, O'Donnell BF, Hetrick WP, 2009. Event-related potential abnormalities in schizophrenia: a failure to "gate in" salient information? *Schizophr Res.* 113(2-3):332-8.
- Brinkman MJ, Stauder JE, 2007. Development and gender in the P50 paradigm. *Clin Neurophysiol.* 118(7):1517-24.
- Brinkmeyer J, Mobascher A, Musso F, Schmitz M, Wagner M, Frommann I, Gründer G, Spreckelmeyer KN, Wienker T, Díaz-Lacava A, Holler D, Dahmen N, Thuerauf N, Clepce M, Kiefer F, de Millas W, Gallinat J, Winterer G, 2011. P50 sensory gating and smoking in the general population. *Addict Biol.* 16(3):485-98.
- Broca P, 1865. Sur la faculté du langage articulé. *Bulletins et Memoires de la Societé D'Anthropolpgie de Paris* 6:377-393.
- Brockhaus-Dumke A, Schultze-Lutter F, Mueller R, Tendolkar I, Bechdolf A, Pukrop R, Klosterkoetter J, Ruhrmann S, 2008. Sensory gating in schizophrenia: P50 and N100 gating in antipsychotic-free subjects at risk, first-episode, and chronic patients. *Biol Psychiatry.* 1;64(5):376-84.
- Brunnhuber S, Frauenknecht S, Lieb K, 2005. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie (5.Auflage).* München: *Elsevier, Urban & Fischer.*
- Chance B, Zhuang Z, Unah C, Alter C, Lipton L, 1993. Cognition-activated low-frequency modulation of light absorption in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 15;90(8):3770-4.
- Chen XS, Zhang MD, Wang HX, Lou CY, Wang JJ, Guo Q, Liu L, Gao CY, Liu P, Liu XW, Duan HJ, Guo FL, Liang JH, Chen C, Chen XW, 2005. Sensory gating of patients with first-episode schizophrenia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 28;85(49):3457-9.
- Chen XS, Li CB, Smith RC, Xiao ZP, Wang JJ, 2011. Differential sensory gating functions between smokers and non-smokers among drug-naive first episode schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 15;188(3):327-33.
- Chi JG, Dooling EC, Gilles FH, 1977. Left-right asymmetries of the temporal speech areas of the human fetus. *Archives of Neurology* 34:346-348.
- Clementz BA, Geyer MA, Braff DL, 1997. P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis. *Biol Psychiatry.* 15;41(10):1035-44.
- Clementz BA, Geyer MA, Braff DL, 1998. Multiple site evaluation of P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects. *Schizophrenia Research* 30:71-80.
- Cope M, Delpy DT, 1988. System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination. *Med Biol Eng Comput* 26:289–294.
- Crawford HJ, McClain-Furmanski D, Castagnoli N Jr, Castagnoli K, 2002. Enhancement of auditory sensory gating and stimulus-bound gamma band (40 Hz) oscillations in heavy tobacco smokers. *Neurosci Lett.* 14;317(3):151-5.
- Croft RJ, Dimoska A, Gonsalvez CJ, Clarke AR, 2004. Suppression of P50 evoked potential component, schizotypal beliefs and smoking. *Psychiatry Research* 128:53-62.

- Cullum CM, Harris JG, Waldo MC, Smernoff E, Madison A, Nagamoto HT, Griffith J, Adler LE, Freedman R, 1993. Neurophysiological and neuropsychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res.* 10(2):131-41.
- Davidson LL, Heinrichs RW, 2003. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 15;122(2):69-87.
- de Leon J, Dadvand M, Canuso C, White AO, Stanilla JK, Simpson GM, 1995. Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry.* 152(3):453-5.
- Dervaux A, Laqueille X, 2008. L'encephale. Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features 34(3):299-305.
- Devrim-Uçok M, Keskin-Ergen HY, Uçok A, 2008. P50 gating at acute and post-acute phases of first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 12;32(8):1952-6.
- de Wilde OM, Bour LJ, Dingemans PM, Koelman JH, Linszen DH, 2007. A meta-analysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: differences in methodology between research groups. *Schizophr Res.* 97(1-3):137-51.
- de Wilde OM, Bour LJ, Dingemans PM, Koelman JH, Linszen DH, 2007. Failure to find P50 suppression deficits in young first-episode patients with schizophrenia and clinically unaffected siblings. *Schizophr Bull.* 33(6):1319-23.
- Edgar JC, Huang MX, Weisend MP, Sherwood A, Miller GA, Adler LE, Canive JM, 2003. Interpreting abnormality: an EEG and MEG study of P50 and the auditory paired-stimulus paradigm. *Biol Psychol.* 65:1-20.
- Ehlis AC, Zielasek J, Herrmann MJ, Ringel T, Jacob C, Wagener A, Fallgatter AJ, 2005. Evidence for unaltered brain electrical topography during prefrontal response control in cycloid psychoses. *Int J Psycho-physiol.* 55(2):165-78.
- Ehlis AC, Herrmann MJ, Wagener A, Fallgatter AJ, 2005. Multi-channel NIRS detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials. *Biol Psychol.* 69(3): 315-31.
- Ehlis AC, Ringel TM, Plichta MM, Richter MM, Herrmann MJ, Fallgatter AJ, 2009: Cortical correlates of auditory Sensory Gating: a simultaneous near-infrared spectroscopy event-related potential study. *Neuroscience* 159:1032-1043.
- Erwin RJ, Mawhinney-Hee M, Gur RC, Gur RE, 1991. Midlatency auditory evoked responses in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1;30(5):430-42.
- Erwin RJ, Turetsky BI, Moberg P, Gur RC, Gur RE, 1998. P50 abnormalities in schizophrenia: relationship to clinical and neuropsychological indices of attention. *Schizophr Res.* 9;33(3):157-67.
- Fallgatter AJ, Strik WK, 1998. Frontal brain activation during the Wisconsin Card Sorting Test assessed with two-channel near-infrared spectroscopy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 248(5):245-9.
- Fein G, Biggins C, MacKay S, 1996. Cocaine abusers have reduced auditory P50 amplitude and suppression compared to both normal controls and alcoholics. *Biol Psychiatry* 39:955-965.
- Firbank M, Okada E, Delpy DT, 1998. A theoretical study of the signal contribution of regions of the adult head to NIRS studies of visual evoked responses. *Neuroimage* 8(1):69-78.
- Flach KA, Adler LE, Gerhardt GA, Miller C, Bickford P, MacGregor RJ, 1996. Sensory gating in a computer model of the CA3 neural network of the hippocampus. *Biol Psychiatry* 15;40(12):1230-45.
- Fox PT, Raichle ME, 1984. Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate Cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J Neurophysiol.* 51(5):1109-20.

- Franks RD, Adler LE, Waldo MC, Alpert J, Freedman R, 1983. Neurophysiological studies of sensory gating in mania: comparison with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 18:989–1005.
- Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Pachtman E, Franks RD, 1983. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatry* 18:537–551.
- Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA, Waldo M, Baker N, Rose GM, Drebing C, Nagamoto H, Bickford-Wimer P, Franks R, 1987. Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 13(4):669-78.
- Freedman R, Adler LE, Waldo M, 1987. Gating of the auditory evoked potential in children and adults. *Psychophysiology* 24(2):223-7.
- Freedman R, Waldo MC, Bickford-Wimer P, Nagamoto H, 1991: Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 4:233-243.
- Freedman R, Adler LE, Myles-Worsley M, Nagamoto HT, Miller C, Kisley M, McRae K, Cawthra E, Waldo M, 1996. Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. Human recordings, computer simulation, and an animal model. *Arch Gen Psychiatry.* 53(12):1114-21.
- Friston KJ, Holmes A, Worsley K, Poline J, 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 2, 189-210.
- Gmehlin D, Kreisel SH, Bachmann S, Weisbrod M, Thomas C, 2011. Age Effects on Preattentive and Early Attentive Auditory Processing of Redundant Stimuli: Is Sensory Gating Affected by Physiological Aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 25.
- Godey B, Schwartz D, de Graaf JB, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C, 2001. Neuromagnetic source localization of auditory evoked fields and intracerebral evoked potentials: a comparison of data in the same patients. *Clin Neurophysiol* 112:1850–1859.
- Gratton G, Coles MGH, 1989. Generalization and evaluation of eye-movement correction procedures. *J Psycho-physiol.* 3:1-50.
- Griffith JM, O'Neill JE, Petty F, Garver D, Young D, Freedman R, 1998. Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 15;44(2):98-106.
- Grunwald T, Boutros NN, Pezer N, von Oertzen J, Fernández G, Schaller C, Elger CE, 2003. Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biol Psychiatry* 53:511–519.
- Hall MH, Schulze K, Rijdsdijk F, Picchioni M, Ettinger U, Bramon E, Freedman R, Murray RM, Sham P, 2006. Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. *Behav Genet.* 36(6):845-57.
- Hamilton M, 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 23, 56-62.
- Hanlon FM, Miller GA, Thoma RJ, Irwin J, Jones A, Moses SN, Huang M, Weisend MP, Paulson KM, Edgar JC, Adler LE, Cañive JM, 2005. Distinct M50 and M100 auditory gating deficits in schizophrenia. *Psychophysiology* 42(4):417-27.
- Hartje W, Poeck K, 2002. *Klinische Neuropsychologie (5. Auflage).* Stuttgart: *Thieme.*
- Herrmann MJ, Ehlis AC, Fallgatter AJ, 2003a. Frontal activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy. *Brain Res Bull.* 30;61(1):51-6.
- Herrmann MJ, Ehlis AC, Fallgatter AJ, 2003b. Prefrontal activation through task requirements of emotional induction measured with NIRS. *Biol Psychol.* 64(3):255-63.

- Hetrick WP, Sandman CA, Bunney WE Jr, Jin Y, Potkin SG, White MH, 1996. Gender differences in gating of the auditory evoked potential in normal subjects. *Biol Psychiatry* 1;39(1):51-8.
- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ, 2004. Hypofrontality in schizophrenia: a metaanalysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand.* 110(4):243-56.
- Hillyard SA, Hink RF, Schment VL, Picton TW, 1973. Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science* 182:177-180.
- Hong X, Chan RC, Zhuang X, Jiang T, Wan X, Wang J, Xiao B, Zhou H, Jiang L, Weng B, 2009. Neuroleptic effects on P50 sensory gating in patients with first-episode never-medicated schizophrenia. *Schizophr Res.* 108(1-3):151-7.
- Hoshi Y, Tamura M, 1993. Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man. *Neurosci Lett.* 5;150(1):5-8.
- Hoshi Y, Tamura M, 1997. Near-infrared optical detection of sequential brain activation in the prefrontal cortex during mental tasks. *Neuroimage* 5(4 Pt 1):292-7.
- Hoshi Y, Shinba T, Sato C, Doi N, 2006. Resting hypofrontality in schizophrenia: A study using near-infrared time-resolved spectroscopy. *Schizophr Res.* 84(2-3):411-20.
- Huang MX, Edgar JC, Thoma RJ, Hanlon FM, Moses SN, Lee RR, Paulson KM, Weisend MP, Irwin JG, Bustillo JR, Adler LE, Miller GA, Canive JM, 2003. Predicting EEG responses using MEG sources in superior temporal gyrus reveals source asynchrony in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol.* 114(5):835-50.
- Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA, 1986. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry.* 143(8):993-7.
- Huppert TJ, Hoge RD, Diamond SG, Franceschini MA, Boas DA, 2006. A temporal comparison of BOLD, ASL and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage* 15;29(2):368-82.
- Jablensky A, 1995. Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiol Rev.* 17(1):10-20. Review.
- Jansen BH, Hu L, Boutros NN, 2010. Auditory evoked potential variability in healthy and schizophrenia subjects. *Clin Neurophysiol.* 121(8):1233-9.
- Jessen F, Kucharski C, Fries T, Papassotiropoulos A, Hoenig K, Maier W, Heun R, 2001. Sensory gating deficit expressed by a disturbed suppression of the P50 event-related potential in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 158:1319-1321.
- Jin Y, Bunney WE Jr, Sandman CA, Patterson JV, Fleming K, Moenter JR, Kalali AH, Hetrick WP, Potkin SG, 1998. Is P50 suppression a measure of sens. gating in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 15;43(12):873-8.
- Jöbsis FF, 1977. Noninvasive, infrared-monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198:1264-67.
- Johannesen JK, Kieffaber PD, O'Donnell BF, Shekhar A, Evans JD, Hetrick WP, 2005. Contributions of subtype and spectral frequency analyses to the study of P50 ERP amplitude and suppression in schizophrenia. *Schizophr Res.* 15;78(2-3):269-84.
- Johnson MR, Adler LE, 1993. Transient impairment in P50 auditory sensory gating induced by a cold-pressor test. *Biol Psychiatry* 33:380-387.
- Judd LL, McAdams L, Budnick B, Braff DL, 1992. Sensory gating deficits in schizophrenia: new results. *Am J Psychiatry* 149(4):488-93.

- Kathmann N, Engel RR, 1990. Sensory gating in normals and schizophrenics: a failure to find strong P50 suppression in normals. *Biol Psychiatry* 1;27(11):1216-26.
- Kato T, Kamei A, Takashima S, Ozaki T, 1993. Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 13(3):516-20.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA, 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 13(2):261-76.
- Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP, 1988. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res.* 23(1):99-110.
- Kay SR, Opler LA, Fiszbein A, 1992. Positive and Negative Syndrome Scale Manual. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems, Inc.
- Kennan RP, Horovitz SG, Maki A, Yamashita Y, Koizumi H, Gore JC, 2002. Simultaneous recording of event-related auditory oddball response using transcranial near infrared optical topography and surface EEG. *Neuroimage* 16(3 Pt 1):587-92.
- Knight RT, Scabini D, Woods DL, 1989. Prefrontal cortex gating of auditory transmission in humans. *Brain Res.* 18; 504(2):338-42.
- Knight RT, Staines WR, Swick D, Chao LL, 1999. Prefrontal Cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta Psychol* 101:159-178.
- Knott V, Millar A, Fisher D, 2009. Sensory gating and source analysis of the auditory P50 in low and high suppressors. *Neuroimage* 1;44(3):992-1000.
- Knott VJ, Fisher DJ, Millar AM, 2010. Differential effects of nicotine on P50 amplitude, its gating, and their neural sources in low and high suppressors. *Neuroscience* 27;170(3):816-26.
- Kolb B, Wishaw IQ, 2003. Fundamentals of human neuropsychology (5th ed.). New York: *Worth Publishers*.
- Kumari V, Soni W, Mathew VM, Sharma T, 2000. PPI of the startle response in men with schizophrenia: effects of age of onset of illness, symptoms, and medication. *Arch Gen Psychiatry* 57(6):609-14.
- Laux G, Dietmaier O, König W, 2001. *Pharmakopsychiatrie* (4. Auflage). München: *Urban & Fischer*.
- Lee YS, Lueders H, Dinner DS, Lesser RP, Hahn J, Klem G, 1984. Recording of auditory evoked potentials in man using chronic subdural electrodes. *Brain.* 107 (Pt 1):115-31.
- Leonhard K, 1986. Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie (6.Auflage). Berlin, *Akademie-Verlag*.
- Leonhard K, Beckmann H, 2003. Aufteilung der Endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie (8. Auflage). Stuttgart: *Thieme*.
- Leonard S, Mexal S, Freedman R, 2007. Smoking, Genetics and Schizophrenia: Evidence for Self Medication. *J Dual Diagn.* 1;3(3-4):43-59.
- Liégeois-Chauvel C, Musolino A, Badier JM, Marquis P, Chauvel P, 1994. Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 92(3):204-14.
- Light GA, Malaspina D, Geyer MA, Luber BM, Coleman EA, Sackeim HA, Braff DL, 1999. Amphetamine disrupts P50 suppression in normal subjects. *Biol Psychiatry* 1;46(7):990-6.
- Light GA, Braff DL, 2000. Do self-reports of perceptual anomalies reflect gating deficits in schizophrenia patients? *Biol Psychiatry.* 1;47(5):463-7.

- Light GA, Geyer MA, Clementz BA, Cadenhead KS, Braff DL, 2000. Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 157:767–771.
- Lijffijt M, Moeller FG, Boutros NN, Burroughs S, Lane SD, Steinberg JL, Swann AC, 2009. The Role of Age, Gender, Education, and Intelligence in P50, N100, and P200 Auditory Sensory Gating. *J Psychophysiol.* 23(2):52-62.
- Louchart-de la Chapelle S, Levillain D, Ménard JF, Van der Elst A, Allio G, Haouzir S, Dollfus S, Campion D, Thibaut F, 2005. P50 inhibitory gating deficit is correlated with the negative symptomatology of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 15;136(1):27-34.
- Louchart-de la Chapelle S, Nkam I, Houy E, Belmont A, Ménard JF, Roussignol AC, Siwek O, Mezerai M, Guillermou M, Fouldrin G, Levillain D, Dollfus S, Campion D, Thibaut F, 2005. A concordance study of three electrophys. measures in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 162(3):466-74.
- Mäkelä JP, Hämäläinen M, Hari R, McEvoy L, 1994. Whole-head mapping of middle-latency auditory evoked magnetic fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 92(5):414-21.
- Maier W, Rietschel M, Lichtermann D, Wildenauer DB, 1999. Family and genetic studies on the relationship of schizophrenia to affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 249 Suppl 4:57-61. Review.
- Maki A, Yamashita Y, Watanabe E, Koizumi H, 1996. Visualizing human motor activity by using non-invasive optical topography. *Front Med Biol Eng.* 7(4):285-97.
- Marneros A, Andreasen NC, 1992. Positive and negative symptoms of schizophrenia. *Nervenarzt* 63(5): 262-70.
- Marshall PJ, Bar-Haim Y, Fox NA, 2004. The development of P50 suppression in the auditory event-related potential. *Int J Psychophysiol.* 51(2):135-41.
- Mayer AR, Hanlon FM, Franco AR, Teshiba TM, Thoma RJ, Clark VP and Canive JM, 2009. The Neural Networks Underlying Auditory Sensory Gating. *Neuroimage* 1;44(1):182–189.
- McGhie A, Chapman J, 1961. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol.*; 34:103-16.
- McGrath J, Murray R, 1995. Risk factors for schizophrenia. Oxford Blackwell 187-205.
- McGue M, Gottesmann II, 1991. The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci.* 240:174-181.
- Meek JH, Elwell CE, Khan MJ, Romaya J, Wyatt JS, Delpy DT, Zeki S, 1995. Regional changes in cerebral haemodynamics as a result of a visual stimulus measured by NIRS. *Proc Biol Sci.* 22;261(1362):351-6.
- Milner B, 1958. Psychological defects produced by temporal lobe excision. *Research publication of the Association for Research in Nervous and Mental Disease* 38:244-257.
- Minagawa-Kawai Y, Mori K, Furuya I, Hayashi R, Sato Y, 2002. Assessing cerebral representations of short and long vowel categories by NIRS. *Neuroreport.* 16;13(5):581-4.
- Möller HJ, Laux G, Deister A, 2005. *Psychiatrie und Psychotherapie* (3. Auflage). Stuttgart: *Thieme*.
- Myles-Worsley M, Coon H, Byerley W, Waldo M, Young D, Freedman R, 1996. Developmental and genetic influences on the P50 sensory gating phenotype. *Biol Psychiatry.* 15;39(4):289-95.
- Myles-Worsley M, 2002. P50 sensory gating in multiplex schizophrenia families from a Pacific Island isolate. *Am J Psychiatry* 159:2007–2012.

- Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, Freedman R, 1989. Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulation interval. *Biol Psychiatry* 1;25(5):549-61.
- Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, Griffith J, Freedman R, 1991. Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls. Effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave. *Schizophr Res.* 4(1):31-40.
- Nagamoto HT, Adler LE, Hea RA, Griffith JM, McRae KA, Freedman R, 1996. Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. *Biol Psychiatry* 40:181-188.
- Nagamoto HT, Adler LE, McRae KA, Huettl P, Cawthra E, Gerhardt G, Hea R, Griffith J, 1999. Auditory P50 in schizophrenics on clozapine: improved gating parallels clinical improvement and changes in plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol. *Neuropsychobiology.* 39(1):10-7.
- Neylan TC, Fletcher DJ, Lenoci M, McCallin K, Weiss DS, Schoenfeld FB, Marmar CR, Fein G, 1999. Sensory gating in chronic posttraumatic stress disorder: reduced auditory P50 suppression in combat veterans. *Biol Psychiatry* 46:1656-1664.
- Okamoto M, Dan H, Sakamoto K, Takeo K, Shimizu K, Kohno S, Oda I, Isobe S, Suzuki T, Kohyama K, Dan I, 2004. Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage.* 21(1):99-111.
- Obrig H, Wolf T, Döge C, Hülsing JJ, Dirnagl U, Villringer A, 1996. Cerebral oxygenation changes during motor and somatosensory stimulation in humans, as measured by near-infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol.* 388:219-24.
- Obrig H, Villringer A, 2003. Beyond the visible - imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab.* 23(1):1-18.
- Patrick G, Straumanis JJ, Struve FA, Fitz-Gerald MJ, Leavitt J, Manno JE, 1999. Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marijuana users: a pilot study. *Biol Psychiatry.* 15;45(10):1307-12.
- Patterson JV, Hetrick WP, Boutros N, Jin Y, Sandman C, Stern H, Potkin S, Bunney W, 2008. P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: a review and data analysis. *Psychiatry Res.* 15;158(2):226-47.
- Pelizzone M, Hari R, Mäkelä JP, Huttunen J, Ahlfors S, Hämäläinen M, 1987. Cortical origin of middle-latency auditory evoked responses in man. *Neurosci Lett.* 4;82(3):303-7.
- Pfefferbaum A, Horvath TB, Roth WT, Tinklenberg JR, Kopell BS, 1980. Auditory brainstem and cortical evoked potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 15:209.
- Plichta MM, Herrmann MJ, Baehne CG, Ehlis AC, Richter MM, Pauli P, Fallgatter AJ, 2006. Event-related functional near-infrared spectroscopy: are the measurements reliable? *Neuroimage* 15; 31(1):116-24.
- Plichta MM, Heinz S, Ehlis AC, Pauli P, Fallgatter AJ, 2007. Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy data: A parametric validation study. *NeuroImage* 35, 625-634.
- Poeck K, Hacke W, 2006. *Neurologie* (12. Auflage). Heidelberg: *Springer*.
- Popov T, Jordanov T, Rockstroh B, Elbert T, Merzenich M, Miller G, 2011. Specific cognitive Training normalizes Auditory Sensory Gating in Schizophrenia: A Randomized Trial. *Biol Psychiatry* 69:465-471.
- Potter D, Summerfelt A, Gold J, Buchanan RW, 2006. Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 32(4):692-700.

- Rasco L, Skinner RD, Garcia-Rill E, 2000. Effect of age on sensory gating of the sleep state-dependent P1/P50 midlatency auditory evoked potential. *Sleep Res Online*. 3(3):97-105.
- Reite M, Teale P, Zimmerman J, Davis K, Whalen J, 1988. Source location of a 50 msec latency auditory evoked field component. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 70(6):490-8.
- Riehemann S, Volz HP, Stutzer P, Smesny S, Gaser C, Sauer H, 2001. Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test - a fMRI study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251: 66-71.
- Ringel TM, Heidrich A, Jacob CP, Pfuhlmann B, Stoeber G, Fallgatter AJ, 2004. Sensory gating deficit in a subtype of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 15;125(3):237-45.
- Ross RG, Olincy A, Harris JG, Radant A, Hawkins M, Adler LE, Freedman R, 1999. Evidence for bilineal inheritance of physiological indicators of risk in childhood-onset schizophrenia. *Am J Med Genet*. 16; 88 (2):188-99.
- Rosburg T, Trautner P, Korzyukov OA, Boutros NN, Schaller C, Elger CE, Kurthen M, 2004. Short-term habituation of the intracranially recorded auditory evoked potentials P50 and N100. *Neurosci Lett*. 6;372(3):245-9.
- Roy CS, Sherrington CS, 1890. On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol Lond* 11: 85-108.
- Saha S, Welham J, Chant D, McGrath J, 2006. Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country: evidence from a system. review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 41(5):338-40.
- Sankoh AJ, Huque MF, Dubey SD, 1997. Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in vlinical trials. *Stat Med* 16:2529-2542.
- Santos JL, Sánchez-Morla EM, Aparicio A, García-Jiménez MA, Villanueva C, Martínez-Vizcaíno V, Arango C, 2010. P50 gating in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res*. 119(1-3): 183-90.
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, 2010. *Physiologie des Menschen* (31. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Schroeter ML, Schmiedel O, von Cramon DY, 2004b. Spontaneous low frequency oscillations decline in the aging brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 24, 1183–1191.
- Siegel C, Waldo M, Mizner G, Adler LE, Freedman R, 1984. Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Arch Gen Psychiatry*. 41(6):607-12.
- Smith DA, Boutros NN, Schwarzkopf SB, 1994. Reliability of P50 auditory event-related potential indices of sensory gating. *Psychophysiology*. 31(5):495-502.
- Smith AK, Edgar JC, Huang M, Lu BY, Thoma RJ, Hanlon FM, McHaffie G, Jones AP, Paz RD, Miller GA, Cañive JM, 2010. Cognitive abilities and 50- and 100-msec paired-click processes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*.167(10):1264-75.
- Thoma RJ, Hanlon FM, Moses SN, Edgar JC, Huang M, Weisend MP, Irwin J, Sherwood A, Paulson K, Bustillo J, Adler LE, Miller GA, Canive JM, 2003. Lateralization of auditory sensory gating and neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:1595–1605.
- Thoma RJ, Hanlon FM, Sanchez N, Weisend MP, Huang M, Jones A, Miller GA, Canive JM, 2004. Auditory sensory gating deficit and cortical thickness in schizophrenia. *Neurol Clin Neurophysiol*. 30;2004:62.

- Thoma RJ, Hanlon FM, Moses SN, Ricker D, Huang M, Edgar C, Irwin J, Torres F, Weisend MP, Adler LE, Miller GA, Canive JM, 2005. M50 sensory gating predicts negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1;73(2-3):311-8.
- Thoma RJ, Hanlon FM, Miller GA, Huang M, Weisend MP, Sanchez FP, Waldorf VA, Jones A, Smith A, Formoso MJ, Cañive JM, 2006. Neuropsychological and sensory gating deficits related to remote alcohol abuse history in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc.* 12(1):34-44.
- Thoma RJ, Hanlon FM, Petropoulos H, Miller GA, Moses SN, Smith A, Parks L, Lundy SL, Sanchez NM, Jones A, Huang M, Weisend MP, Cañive JM, 2008. Schizophrenia diagnosis and anterior hippocampal volume make separate contributions to sensory gating. *Psychophysiology.* 45(6):926-35.
- Tregellas JR, Davalos DB, Rojas DC, Waldo MC, Gibson L, Wylie K, Du YP, Freedman R, 2007. Increased hemodynamic response in the hippocampus, thalamus and prefrontal cortex during abnormal sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Res* 92:262–272.
- Venables PH, 1964. Input dysfunction in schizophrenia. *Prog Exp Pers Res.* 72:1-47.
- Vinogradov S, Solomon S, Ober BA, Biggins CA, Shenaut GK, Fein G, 1996. Do semantic priming effects correlate with sensory gating in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 1;39(9):821-4.
- Villringer A, Planck J, Hock C, Schleinkofer L, Dirnagl U, 1993. NIRS: a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain funct. in human adults. *Neurosci Lett.* 14;154(1-2):101-4.
- Villringer A, Planck J, Stodieck S, Bötzel K, Schleinkofer L, Dirnagl U, 1994. Noninvasive assessment of cerebral hemodynamics and tissue oxygenation during activation of brain cell function in human adults using near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol.* 345:559-65.
- Waldo MC, Freedman R, 1986. Gating of auditory evoked responses in normal college students. *Psychiatry Res.* 19(3):233-9.
- Waldo M, Myles-Worsley M, Madison A, Byerley W, Freedman R, 1995. Sensory gating deficits in parents of schizophrenics. *Am J Med Genet.* 18;60(6):506-11.
- Ward PB, Hoffer LD, Liebert BJ, Catts SV, O'Donnell M, Adler LE, 1996. Replication of a P50 auditory gating deficit in Australian patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 27;64(2):121-35.
- Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, Takashiro K, Yamashita Y, Koizumi H, Mayanagi Y, 1998. Non-invasive assessment of language dominance with NIRS mapping. *Neurosci Lett.* 30;256(1):49-52.
- Watanabe A, Kato T, 2004. Cerebrovascular response to cognitive tasks in patients with schizophrenia measured by near-infrared spectroscopy. *Schizophr Bull.* 30(2):435-44.
- Weate SJ, Moore JL, Drake ME Jr, 1995. Effect of frontal and temporal seizure foci on P50 auditory evoked potentials. *Clin Electroencephalogr.* 26(4):214-8.
- Weinberger DR, Berman KF and Zee RF, 1986. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry,* 43:114-124.
- Weinberger DR, Aloia MS, Goldberg TE, Berman KF, 1994. The frontal lobes and schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 6(4):419-27.
- Weisser R, Weisbrod M, Roehrig M, Rupp A, Schroeder J, Scherg M, 2001. Is frontal lobe involved in the generation of auditory evoked P50? *Neuroreport* 12:3303–3307.
- Wernicke C, 1874. *Der aphasische Symptomenkomplex: eine psychologische Studie auf anatomischer Basis.* Breslau, Germany: M. Cohn und Weigart.

- Williams TJ, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Yee CM, 2011. Distinct neural generators of sensory gating in schizophrenia. *Psychophysiology* 48(4):470-8.
- Woods SW, 2003. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64(6):663-7. Review.
- Yee CM, Nuechterlein KH, Morris SE, White PM, 1998. P50 suppression in recent-onset schizophrenia: clinical correlates and risperidone effects. *J Abnorm Psychol.* 107(4):691-8.
- Yee CM, Williams TJ, White PM, Nuechterlein KH, Ames D, Subotnik KL, 2010. Attentional modulation of the P50 suppression deficit in recent-onset and chronic schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 119(1):31-9.
- Young DA, Waldo M, Rutledge JH, Freedman R, 1996. Heritability of inhibitory gating of the P50 auditory-evoked potential in monozygotic and dizygotic twins. *Neuropsychobiology* 33(3):113-7.
- Zatorre RJ, Belin P, 2001. Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cereb Cortex.* 11(10):946-53.
- Zatorre RJ, Bouffard M, Ahad P, Belin P, 2002. Where is 'where' in the human auditory cortex? *Nat Neurosci.* 5(9):905-9.
- Zielasek J, Ehrlis AC, Herrmann MJ, Fallgatter AJ, 2005. Reduced prefrontal response control in patients with schizophrenias: a subgroup analysis. *J Neural Transm.* 112(7):969-77.
- Zubin J, Spring B, 1977. Vulnerability -a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psych.,* 86(2):103-26.

Anhang

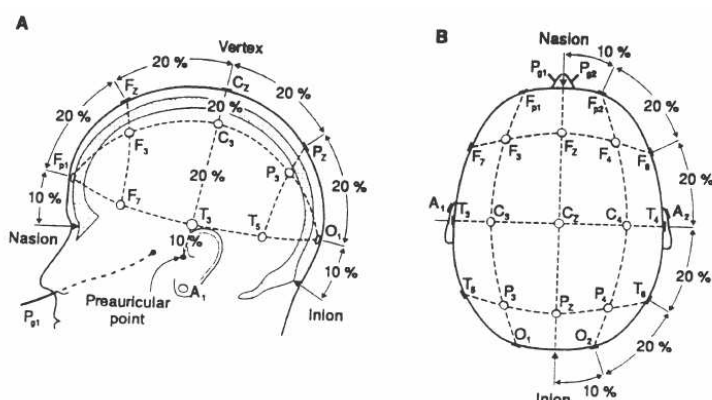


Abbildung A: Schema zur Elektrodenanordnung des 21-Kanal-EEGs nach dem internationalen 10-20-System.

A: Seitansicht, B: von oben.

Quelle: Handbuch EEG der Uni Graz, Labor für biomedizinische Techniken

Tabelle 8: Klinisch-empirische Äquivalenzdosen von Antipsychotika (in mg)

Antipsychotikagruppe	Handelsname	Wirkstoff	Dose in mg	Umrechnungsfaktor
Bezugssubstanz	Propaphenin	Chlorpromazin	300	1
Typische Antipsychotika	Fluanxol	Flupentixol	6	50
	Taxilan	Perazin	200	1,5
Atypische Antipsychotika	Risperdal	Risperidon	2-3	100
	Leponex	Clozapin	200	1,5
	Zyprexa	Olanzapin	10	30

Quelle: Laux, Dietmaier & König (2000)

Tabelle 9: Zwischengruppenvergleiche zu Gating-Eigenschaften

	A_{S1}	A_{S2}	Q
Normen ($n=15$) vs. SS ($n=12$)	$t_{19,3}=1,76$; $p=0,095$	$t_{25}=-0,16$; $p=0,87$	$t_{25}=-2,23$; $p=0,035$
Normen ($n=15$) vs. US ($n=17$)	$t_{30}=1,25$; $p=0,22$	$t_{30}=-0,39$; $p=0,70$	$t_{30}=-1,20$; $p=0,24$
Normen ($n=15$) vs. ZP ($n=14$)	$t_{27}=-1,0$; $p=0,33$	$t_{27}=-0,36$; $p=0,73$	$t_{27}=-1,07$; $p=0,29$
Normen ($n=15$) vs. Patienten Gesamt ($n=43$)	$t_{56}=0,32$; $p=0,75$	$t_{56}=-0,44$; $p=0,66$	$t_{56}=-1,43$; $p=0,16$
Normen ($n=15$) vs. SP ($n=29$)	$t_{18,0}=1,51$; $p=0,15$	$t_{42}=-0,37$; $p=0,72$	$t_{42}=-1,51$; $p=0,14$
SP ($n=29$) vs. ZP ($n=14$)	$t_{14,1}=1,96$; $p=0,071$	$t_{41}=-0,06$; $p=0,95$	$t_{41}=0,59$; $p=0,56$
SS ($n=12$) vs. US ($n=17$)	$t_{27}=-0,71$; $p=0,48$	$t_{27}=-0,28$; $p=0,78$	$t_{24}=0,72$; $p=0,48$
SS ($n=12$) vs. ZP ($n=14$)	$t_{14,6}=-2,11$; $p=0,053$	$t_{24}=-0,28$; $p=0,78$	$t_{27}=0,02$; $p=0,99$
US ($n=17$) vs. ZP ($n=14$)	$t_{15,4}=-1,79$; $p=0,093$	$t_{29}=0,07$; $p=0,95$	$t_{29}=0,47$; $p=0,65$
Hebephren ($n=5$) vs. Normen ($n=15$)	$t_{16,2}=2,12$; $p=0,05$	$t_{18}=-0,26$; $p=0,80$	$t_{18}=-2,25$; $p=0,037$
Hebephren ($n=5$) vs. US ($n=17$)	$t_{20}=-0,79$; $p=0,44$	$t_{20}=-0,01$; $p=0,99$	$t_{20}=0,22$; $p=0,83$
Hebephren ($n=5$) vs. ZP ($n=14$)	$t_{13,7}=-2,30$; $p=0,038$	$t_{17}=0,05$; $p=0,96$	$t_{17}=0,85$; $p=0,41$

Anmerkungen: A_{S1} = Amplituden in μV nach S1; A_{S2} = Amplituden in μV nach S2; Q = Quotient; SS = systematische Schizophrenie; US = unsystematische Schizophrenie; ZP = Zyklische Psychose; SP = schizophrene Psychose; Teststatistik [t-Test für unabhängige Stichproben; **Fett**: statistische Signifikanz ($p < 0,05$) bzw. Trend ($p < 0,1$)].

Tabelle 10: Übersichtstabelle Gating-Eigenschaften

	N	A _{S1} (MW ± SD)	A _{S2} (MW ± SD)	A _{S2} vs. A _{S1}	Q (MW ± SD)
Normen	15	5,56 ± 5,16	1,68 ± 2,65	t ₁₄ =3,70; p=0,002 ###	0,30 ± 0,44
Patienten gesamt	43	5,00 ± 5,99	1,95 ± 1,76	t ₄₂ =3,38; p=0,002 ###	0,67 ± 0,95
SS	12	2,99 ± 2,10	1,82 ± 1,23	t ₁₁ =2,05; p=0,065 #	0,73 ± 0,56
US	17	3,72 ± 3,06	2,02 ± 2,28	t ₁₆ =2,09; p=0,053 #	0,73 ± 1,30
ZP	14	8,28 ± 9,12	1,97 ± 1,54	t ₁₃ =2,65; p=0,02 ##	0,54 ± 0,74
SP	29	3,42 ± 2,68	1,94 ± 1,89	t ₂₈ =2,82; p=0,009 ###	0,73 ± 1,04
Hebephrenie	5	2,61 ± 0,90	2,01 ± 1,35	t ₄ =0,75; p=0,50	0,86 ± 0,59
Syst. Paraphrenie	3	2,09 ± 1,06	1,92 ± 0,31	t ₂ =0,26; p=0,82	1,09 ± 0,59
Syst. Katatonie	4	4,15 ± 3,38	1,50 ± 1,69	t ₃ =2,42; p=0,09 #	0,31 ± 0,30
Affektvolle Paraphrenie	4	5,33 ± 5,70	1,70 ± 1,32	t ₃ =1,63; p=0,20	0,45 ± 0,24
Kataphasie	6	3,55 ± 1,97	2,76 ± 3,39	t ₅ =0,46; p=0,67	1,21 ± 2,16
Periodische Katatonie	7	2,94 ± 1,71	1,57 ± 1,60	t ₆ =2,81; p=0,03 ##	0,47 ± 0,47
AGS	6	12,26 ± 12,19	2,01 ± 1,60	t ₅ =2,078; p=0,09 #	0,23 ± 0,17
Verwirrtheitspsychose	4	3,19 ± 3,73	1,64 ± 0,89	t ₃ =0,98; p=0,40	1,12 ± 1,20
Motilitätspsychose	4	7,42 ± 5,61	2,24 ± 2,23	t ₃ =1,95; p=0,15	0,47 ± 0,51

Anmerkungen: MW ± SD = Mittelwert ± Standardabweichung; A_{S1} = Amplituden in µV nach S1; A_{S2} = Amplituden in µV nach S2; Q = Gating-Quotient; SS = systematische Schizophrenie; US = unsystematische Schizophrenie; ZP = Zyklische Psychose; SP = schizophrene Psychose; AGS = Angst-Glücks-Psychose; Teststatistik [t-Test für unabhängige Stichproben; **Fett:** statistische Signifikanz (p<0,05) bzw. Trend (p<0,1)].

Tabelle 11: Potentielle Einflussfaktoren auf den Gating-Quotienten gegliedert nach Diagnosesubgruppen

	Q _{SS} (n=12)	Q _{US} (n=17)	Q _{ZP} (n=14)	Q _{SP} (n=29)
Geschlecht	t ₁₀ = 0,84; p = 0,42 (8 m, 4 w)	t ₁₅ = -1,10; p = 0,29 (9 m, 8 w)	t ₁₂ = 0,45; p = 0,66 (6 m, 8 w)	t ₂₇ = -0,76; p = 0,45 (17 m, 12 w)
Alter	r = 0,19; p = 0,55	r = 0,06; p = 0,82	r = 0,19; p = 0,54	r = 0,08; p = 0,67
Rauchen	t ₁₀ = -1,02; p = 0,33 (7R, 5NR)	t ₁₅ = -1,09; p = 0,30 (8R, 9NR)	t ₁₂ = 1,36; p = 0,20 (8R, 6NR)	t ₁₀ = -1,02; p = 0,33 (15R, 14NR)
Medikation (Ø/A/T/K)	F _{3,8} = 1,48; p = 0,29	F _{3,13} = 1,38; p = 0,29	F _{1,12} = 0,96; p = 0,35	F _{3,25} = 1,96; p = 0,14
CPZÄ	r = -0,4; p = 0,2	r = 0,23; p = 0,37	r = -0,37; p = 0,19	r = 0,12; p = 0,53
Schulzeit in Jahren	r = 0,40; p = 0,2	r = -0,20; p = 0,44	r = 0,25; p = 0,39	r = -0,08; p = 0,70
Alter bei Ersterkrankung	r = 0,20; p = 0,53	r = -0,51; p = 0,04	r = 0,43; p = 0,12	r = -0,37; p = 0,05
Dauer der Erkrankung	r = 0,05; p = 0,89	r = 0,47; p = 0,059	r = -0,25; p = 0,39	r = 0,37; p = 0,046

Anmerkungen: Q_{SS} = Quotient für Gruppe systematische Schizophrenie; Q_{US} = Quotient für Gruppe unsystematische Schizophrenie; Q_{ZP} = Quotient für Gruppe Zyklische Psychose; Q_{SP} = Quotient für Gruppe schizophrene Psychose; m = männlich, w = weiblich; R = Raucher, NR = Nichtraucher; Ø = keine Medikation, A = Atypika, T = Typika, K = Kombination; CPZÄ = Chlorpromazin-Äquivalente; Teststatistik [T-Test für unabhängige Stichproben vs. Korrelation nach Pearson vs. univariate Varianzanalyse; **Fett:** statistische Signifikanz (p<0,05) bzw. Trend (p<0,1)].

Tabelle 12: Übersicht zu den 9 Diagnosesubgruppen nach Leonhard

Quotient	Syst. Paraphrenie (n=3)	Syst. Katatonie (n=4)	Affektvolle Paraphrenie (n=4)	Kataphasie (n=6)	Periodische Katatonie (n=7)	AGS (n=6)	Verwirrtheits-psychose (n=4)	Motilitäts-psychose (n=4)
Hebephrenie (n=5)	U=5,0; z=-0,75; p=0,46	U=4; z=-1,47; p=0,14	U=5,0; z=-1,23; p=0,22	U=11,0; z=-0,73; p=0,47	U=11,0; z=-1,06; p=0,29	U=3,0; z=-2,19; p=0,03	U=10,0; z=0,0; p=1,0	U=5,0; z=-1,23; p=0,22
Syst. Paraphrenie (n=3)		U=1,0; z=-1,77; p=0,08	U=1,0; z=-1,77; p=0,08	U=4,0; z=-1,29; p=0,20	U=4,0; z=-1,48; p=0,14	U=0,0; z=-2,32; p=0,02	U=5,0; z=-0,35; p=0,72	U=2,0; z=-1,41; p=0,16
Syst. Katatonie (n=4)			U=6,0; z=-0,58; p=0,56	U=10,0; z=-0,34; p=0,67	U=12,0; z=-0,38; p=0,71	U=8,0; z=-0,85; p=0,39	U=4,0; z=-1,16; p=0,25	U=7,0; z=-0,29; p=0,77
Affektvolle Paraphrenie (n=4)				U=10,0; z=-0,43; p=0,67	U=13,0; z=-0,19; p=0,85	U=3,0; z=-1,92; p=0,06	U=6,0; z=-0,58; p=0,56	U=7,0; z=-0,29; p=0,77
Kataphasie (n=6)					U=19,0; z=-0,29; p=0,77	U=11,0; z=-1,12; p=0,26	U=8,0; z=-0,85; p=0,39	U=10,0; z=-0,43; p=0,67
Periodische Katatonie (n=7)						U=14,5; z=-0,93; p=0,35	U=9,0; z=-0,95; p=0,35	U=14,0; z=0,0; p=1,0
AGS (n=6)							U=6,0; z=-1,28; p=0,20	U=8,0; z=-0,85; p=0,39
Verwirrtheits-psychose (n=4)								U=5,0; z=-0,87; p=0,39

Anmerkungen: Gating-Quotienten im Subgruppenvergleich. AGS = Angst-Glücks-Psychose; Syst. = systematisch; Teststatistik [Mann-Whitney U-Test; **Fett:** statistische Signifikanz ($p < 0,05$) bzw. Trend ($p < 0,1$)].

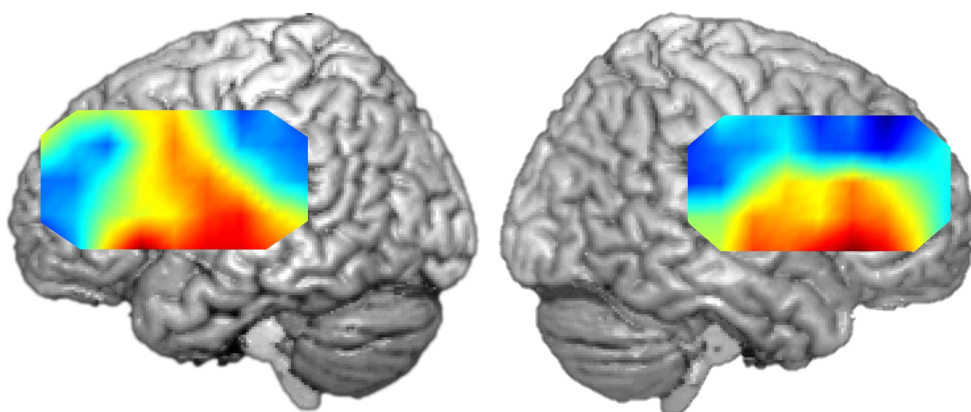


Abbildung B: t-Wert-maps für O₂Hb vs. 0 in der Kontrollgruppe (n=12), exemplarisch für die Differenz der Bedingungen (S2-S1) für linkes und rechtes Probeset.

Tabelle 13: Mittlerer Pearson-Korrelationskoeffizienten für jeweils 22 NIRS-Kanäle

		Einzelklick			Doppelklick			Differenz		
		O ₂ Hb	HHb	Ges-Hb	O ₂ Hb	HHb	Ges-Hb	O ₂ Hb	HHb	Ges-Hb
Normen (n=12)	links	0,562	0,445	0,462	0,602	0,478	0,594	0,519	0,397	0,623
	rechts	0,529	0,451	0,467	0,653	0,503	0,622	0,509	0,383	0,574
Patienten ges. (n=47)	links	0,646	0,211	0,548	0,457	0,237	0,395	0,524	0,233	0,474
	rechts	0,592	0,209	0,461	0,437	0,242	0,388	0,420	0,217	0,351
DG1 - SS (n=15)	links	0,653	0,304	0,577	0,652	0,322	0,563	0,444	0,269	0,399
	rechts	0,695	0,295	0,562	0,617	0,274	0,583	0,416	0,256	0,351
DG2 - US (n=18)	links	0,757	0,233	0,616	0,437	0,346	0,385	0,671	0,246	0,630
	rechts	0,641	0,335	0,525	0,417	0,445	0,391	0,581	0,378	0,494
DG3 - ZP (n=14)	links	0,664	0,366	0,642	0,409	0,315	0,495	0,633	0,351	0,642
	rechts	0,609	0,372	0,580	0,394	0,349	0,476	0,634	0,492	0,658

Anmerkungen: DG = Diagnosegruppe; SS = systematische Schizophrenie; US = unsystematische Schizophrenie; ZP = Zyklische Psychose; Ges-Hb = Gesamt-Hämoglobin.

Tabelle 14: Armitage-Parmer korrigiertes Alpha-Niveau für jeweils 22 NIRS-Kanäle

		Einzelklick			Doppelklick			Differenz		
		O ₂ Hb	HHb	Ges-Hb	O ₂ Hb	HHb	Ges-Hb	O ₂ Hb	HHb	Ges-Hb
Normen (n=12)	links	0,0132	0,0092	0,0097	0,0149	0,0102	0,0145	0,0115	0,0079	0,0158
	rechts	0,0119	0,0094	0,0099	0,0174	0,0110	0,0158	0,0112	0,0076	0,0136
Patienten ges.(n=47)	links	0,0170	0,0045	0,0126	0,0095	0,0048	0,0079	0,0117	0,0048	0,0100
	rechts	0,0144	0,0044	0,0096	0,0090	0,0049	0,0077	0,0085	0,0045	0,0069
DG1 - SS (n=15)	links	0,0174	0,0060	0,0130	0,0173	0,0063	0,0132	0,0091	0,0053	0,0080
	rechts	0,0198	0,0058	0,0132	0,0156	0,0054	0,0140	0,0084	0,0051	0,0889
DG2 - US (n=18)	links	0,0239	0,0048	0,0155	0,0090	0,0068	0,0076	0,0184	0,0050	0,0162
	rechts	0,0168	0,0065	0,0117	0,0084	0,0092	0,0078	0,0139	0,0075	0,0107
DG3 - ZP (n=14)	links	0,0180	0,0072	0,0168	0,0082	0,0062	0,0107	0,0164	0,0069	0,0168
	rechts	0,0152	0,0073	0,0139	0,0078	0,0068	0,0101	0,0164	0,0106	0,0176

Anmerkungen: DG = Diagnosegruppe; SS = systematische Schizophrenie; US = unsystematische Schizophrenie; ZP = Zyklische Psychose; Ges-Hb = Gesamt-Hämoglobin.

Tabelle 15: Armitage-Parmar korrigierte t-Werte

		Einzelklick			Doppelklick			Differenz		
		O ₂ Hb	HHb	Ges-Hb	O ₂ Hb	HHb	Ges-Hb	O ₂ Hb	HHb	Ges-Hb
Normen (n=12)	links	2,9523	3,1530	3,1246	2,8837	3,0972	2,8973	3,0265	3,2372	2,8481
		2,5644	2,7651	2,7368	2,4955	2,7095	2,5092	2,6388	2,8489	2,4596
	rechts	3,0091	3,1429	3,1129	2,7956	3,0536	2,8492	3,0441	3,2616	2,9321
		2,6213	2,7551	2,7252	2,4066	2,6659	2,4607	2,6564	2,8732	2,5441
Patienten gesamt (n=47)	links	2,4759	2,9899	2,5966	2,7059	2,9610	2,7789	2,6253	2,9652	2,6860
		2,1845	2,7302	2,3138	2,4303	2,6999	2,5078	2,3444	2,7042	2,4091
	rechts	2,5424	2,9921	2,7014	2,7295	2,9550	2,7876	2,7501	2,9840	2,8298
		2,2558	2,7325	2,4255	2,4554	2,6935	2,5169	2,4771	2,7240	2,5616
DG1- SS (n=15)	links	2,6959	3,2381	2,8144	2,6979	3,2107	2,8364	3,0217	3,2927	3,0906
		2,3374	2,8887	2,4589	2,3394	2,8612	2,4814	2,6701	2,9436	2,7398
	rechts	2,6306	3,2517	2,8382	2,7526	3,2855	2,8056	3,0653	3,3130	1,8281
		2,2701	2,9025	2,4832	2,3956	2,9364	2,4499	2,7143	2,9641	1,4188
DG2-US (n=18)	links	2,4804	3,2430	2,6888	2,9497	3,0814	3,0255	2,6083	3,2248	2,6677
		2,1333	2,9191	2,3507	2,6198	2,7546	2,6975	2,2669	2,9006	2,3288
	rechts	2,6521	3,0971	2,8222	2,9783	2,9381	3,0169	2,7403	3,0347	2,8681
		2,3126	2,7706	2,4886	2,6491	2,6079	2,6887	2,4041	2,7068	2,5359
DG3- ZP (n=14)	links	2,7052	3,1837	2,7413	3,1143	3,2644	2,9769	2,7554	3,2061	2,7417
		2,3379	2,8231	2,3748	2,7533	2,9041	2,6146	2,3892	2,8456	2,3752
	rechts	2,7949	3,1739	2,8414	3,1390	3,2104	3,0069	2,7543	2,9820	2,7161
		2,4296	2,8133	2,4770	2,7781	2,8500	2,6449	2,3882	2,6197	2,3491

Anmerkungen: DG = Diagnosegruppe; SS = systematische Schizophrenie; US = unsystematische Schizophrenie; ZP = Zyklotische Psychose; Ges-Hb = Gesamt-Hämoglobin.; jeweils obere Zeile: einseitiges Signifikanzniveau, untere Zeile: zweiseitiges Signifikanzniveau.

EINZELGRUPPENBETRACHTUNG

Tabelle 16: NIRS-Kanäle der Kontrollgruppe (n=12) mit signifikanten Konzentrationsänderungen für a) O₂Hb, b) HHb bzw. c) Gesamt-Hb

a) O ₂ Hb	Probeset 1/Links			Probeset 2/Rechts		
	Kanal	Beta-Werte	t ₁₁ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₁₁ -(p-) Werte
Einzelklick	-	-	-	3**	0,032 ± 0,039	2,824 (0,017)
				7*°	0,020 ± 0,032	2,167 (0,053)
				8*°	0,023 ± 0,042	1,957 (0,079)
				16*°	0,026 ± 0,042	2,100 (0,060)
Doppelklick	2***	0,043 ± 0,041	3,644 (0,004)	2***	0,060 ± 0,057	3,676 (0,004)
	3**	0,048 ± 0,060	2,727 (0,020)	3***	0,056 ± 0,047	4,075 (0,002)
	6***	0,039 ± 0,046	2,960 (0,013)	6*	0,034 ± 0,050	2,351 (0,038)
	11*°	0,032 ± 0,061	1,829 (0,095)	7**	0,036 ± 0,049	2,548 (0,027)
	16***	0,026 ± 0,029	3,046 (0,011)	8*	0,044 ± 0,061	2,494 (0,030)
	21*°	0,030 ± 0,056	1,856 (0,090)			
Differenz	2*°	0,037 ± 0,066	1,949 (0,077)	2*	0,053 ± 0,083	2,212 (0,049)
	3*	0,067 ± 0,102	2,268 (0,044)			

b) HHb	Probeset 1/Links			Probeset 2/Rechts		
	Kanal	Beta-Werte	t ₁₁ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₁₁ -(p-) Werte
Einzelklick	-			-		
Doppelklick	-			-		
Differenz	-			19*°	0,013 ± 0,023	2,002 (0,071)

c) Gesamt-Hb	Probeset 1/Links			Probeset 2/Rechts		
	Kanal	Beta-Werte	t ₁₁ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₁₁ -(p-) Werte
Einzelklick	10* ^o	0,018 ± 0,034	1,815 (0,097)	3*	0,031 ± 0,043	2,536 (0,028)
	11* ^o	0,020 ± 0,034	2,003 (0,070)	4* ^o	0,024 ± 0,039	2,173 (0,053)
				6*	0,019 ± 0,028	2,400 (0,035)
				7*	0,025 ± 0,037	2,353 (0,038)
				8*	0,021 ± 0,033	2,206 (0,050)
				12* ^o	0,018 ± 0,030	2,080 (0,062)
				13*	0,019 ± 0,027	2,420 (0,034)
				16*	0,025 ± 0,037	2,369 (0,037)
				17* ^o	0,017 ± 0,029	2,038 (0,066)
				20* ^o	0,020 ± 0,034	2,099 (0,060)
Doppelklick	1**	0,033 ± 0,043	2,646 (0,023)	2***	0,060 ± 0,068	3,058 (0,011)
	2***	0,047 ± 0,050	3,238 (0,008)	3***	0,055 ± 0,055	3,460 (0,005)
	3* ^o	0,045 ± 0,081	1,953 (0,077)	4* ^o	0,038 ± 0,064	2,035 (0,067)
	6***	0,041 ± 0,039	3,608 (0,004)	6*	0,042 ± 0,061	2,360 (0,038)
	11*	0,041 ± 0,057	2,490 (0,030)	7*	0,039 ± 0,056	2,436 (0,033)
	16***	0,026 ± 0,031	2,926 (0,014)	8**	0,037 ± 0,048	2,699 (0,021)
	20*	0,021 ± 0,032	2,291 (0,043)	11* ^o	0,033 ± 0,053	2,163 (0,053)
	21**	0,030 ± 0,037	2,754 (0,019)	12* ^o	0,028 ± 0,050	1,947 (0,078)
	-	-	-	20* ^o	0,026 ± 0,044	2,057 (0,064)
Differenz	6* ^o	0,031 ± 0,057	1,887 (0,086)	-		

Anmerkungen: jeweils ***2-tailed, **1-tailed, * sign ≤0,05, *^oTrend ≤0,1.

Tabelle 17: NIRS-Kanäle der Patientengruppe insgesamt (n=47) mit signifikanten Konzentrationsänderungen für a) O₂Hb, b) HHb bzw. c) Gesamt-Hb

a) O ₂ Hb	Probeset 1/Links			Probeset 2/Rechts			
	Kanal	Beta-Werte	t ₄₆ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₄₆ -(p-) Werte	
Einzelklick	2**	-0,018 ± 0,055	-2,261 (0,029)	1* ^o	-0,017 ± 0,058	-1,971 (0,055)	
	3*	-0,017 ± 0,056	-2,070 (0,044)	2***	-0,023 ± 0,062	-2,256 (0,014)	
	4**	-0,021 ± 0,061	-2,344 (0,023)	5* ^o	-0,012 ± 0,047	-1,722 (0,092)	
	6**	-0,019 ± 0,057	-2,292 (0,027)	14**	-0,018 ± 0,052	-2,377 (0,022)	
	7* ^o	-0,013 ± 0,047	-1,970 (0,055)	21* ^o	-0,015 ± 0,058	-1,727 (0,091)	
	8***	-0,020 ± 0,047	-2,882 (0,006)	22* ^o	-0,020 ± 0,071	-1,924 (0,061)	
	9***	-0,018 ± 0,048	-2,545 (0,014)				
	10* ^o	-0,016 ± 0,058	-1,879 (0,067)				
	13*	-0,012 ± 0,040	-2,137 (0,038)				
	17* ^o	-0,011 ± 0,043	-1,696 (0,097)				
	18* ^o	-0,013 ± 0,054	-1,688 (0,098)				
	Doppelklick	4*	0,015 ± 0,049	2,156 (0,036)	9*	0,013 ± 0,042	2,034 (0,048)
		10*	0,012 ± 0,040	2,071 (0,044)	16* ^o	0,014 ± 0,056	1,745 (0,088)
		22* ^o	0,012 ± 0,044	1,829 (0,074)	21*	0,014 ± 0,047	2,057 (0,045)
Differenz	2*	0,022 ± 0,068	2,274 (0,028)	1* ^o	0,021 ± 0,076	1,857 (0,070)	
	4***	0,036 ± 0,074	3,369 (0,002)	5* ^o	0,017 ± 0,063	1,810 (0,077)	
	5* ^o	0,013 ± 0,054	1,688 (0,098)	13* ^o	0,017 ± 0,070	1,689 (0,098)	
	6***	0,028 ± 0,063	3,047 (0,004)	14***	0,025 ± 0,056	3,117 (0,003)	
	7* ^o	0,018 ± 0,065	1,849 (0,071)	17*	0,022 ± 0,065	2,346 (0,023)	
	8**	0,025 ± 0,066	2,597 (0,013)	18*	0,023 ± 0,070	2,220 (0,031)	
	9***	0,021 ± 0,047	3,083 (0,003)	21***	0,029 ± 0,058	3,388 (0,001)	

10***	0,028 ± 0,057	3,354 (0,002)	22**	0,024 ± 0,063	2,562 (0,014)
11***	0,024 ± 0,061	2,651 (0,011)			
12*	0,019 ± 0,058	2,152 (0,037)			
13**	0,017 ± 0,045	2,590 (0,013)			
14* ^o	0,016 ± 0,064	1,728 (0,091)			
17* ^o	0,014 ± 0,049	2,003 (0,051)			
18**	0,020 ± 0,057	2,394 (0,021)			
20***	0,023 ± 0,056	2,867 (0,006)			
21* ^o	0,016 ± 0,063	1,779 (0,082)			
22**	0,019 ± 0,051	2,496 (0,016)			

b) HHb	Probeset 1/Links			Probeset 2/Rechts		
	Kanal	Beta-Werte	t ₄₆ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₄₆ -(p-) Werte
Einzelklick	1* ^o	-0,010 ± 0,035	-1,998 (0,053)	9* ^o	0,008 ± 0,032	1,710 (0,094)
	2**	-0,009 ± 0,021	-2,775 (0,008)	21* ^o	-0,004 ± 0,014	-1,899 (0,064)
	9**	-0,004 ± 0,010	-2,917 (0,005)	-	-	-
	10*	0,008 ± 0,026	2,123 (0,039)	-	-	-
	17* ^o	-0,005 ± 0,016	-1,992 (0,052)	-	-	-
Doppelklick	11* ^o	0,007 ± 0,026	1,812 (0,077)	10* ^o	-0,003 ± 0,012	-1,715 (0,093)
	-	-	-	22*	0,009 ± 0,026	2,465 (0,017)
Differenz	1*	0,010 ± 0,035	2,027 (0,048)	-	-	-
	2* ^o	0,009 ± 0,038	1,711 (0,094)	-	-	-

c) Gesamt-Hb	Probeset 1/Links			Probeset 2/Rechts		
	Kanal	Beta-Werte	t ₄₆ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₄₆ -(p-) Werte
Einzelklick	1***	-0,018 ± 0,050	-2,517 (0,015)	2**	-0,026 ± 0,072	-2,477 (0,017)
	2***	-0,026 ± 0,064	-2,827 (0,007)	3* ^o	-0,014 ± 0,051	-1,820 (0,075)
	3* ^o	-0,016 ± 0,064	-1,720 (0,092)	5*	-0,014 ± 0,044	-2,217 (0,032)
	6*	-0,020 ± 0,061	-2,210 (0,032)	14***	-0,021 ± 0,052	-2,804 (0,007)
	7* ^o	-0,014 ± 0,053	-1,778 (0,082)	21*	-0,018 ± 0,057	-2,213 (0,032)
	8*	-0,016 ± 0,050	-2,221 (0,031)			
	9***	-0,022 ± 0,049	-3,077 (0,004)			
	13**	-0,015 ± 0,042	-2,500 (0,016)			
	17**	-0,015 ± 0,043	-2,447 (0,018)			
	18*	-0,016 ± 0,053	-2,116 (0,040)			
Doppelklick	4*	0,024 ± 0,070	2,385 (0,021)	16* ^o	0,018 ± 0,070	1,789 (0,080)
	10*	0,015 ± 0,050	2,042 (0,047)	21*	0,015 ± 0,050	2,020 (0,049)
	11*	0,019 ± 0,060	2,236 (0,030)			
	22* ^o	0,013 ± 0,050	1,799 (0,079)			
Differenz	1*	0,017 ± 0,055	2,133 (0,038)	14***	0,026 ± 0,062	2,883 (0,006)
	2**	0,032 ± 0,085	2,557 (0,014)	21***	0,033 ± 0,060	3,828 (0,000)
	4***	0,039 ± 0,087	3,094 (0,003)	22***	0,029 ± 0,064	3,095 (0,003)
	5* ^o	0,015 ± 0,056	1,904 (0,063)	5*	0,020 ± 0,064	2,168 (0,035)
	6*	0,027 ± 0,088	2,075 (0,044)	17*	0,024 ± 0,071	2,306 (0,026)
	7* ^o	0,024 ± 0,082	1,972 (0,055)	18*	0,022 ± 0,063	2,430 (0,019)
	8*	0,026 ± 0,087	2,037 (0,047)	19* ^o	0,020 ± 0,073	1,889 (0,065)
	9***	0,024 ± 0,051	3,279 (0,002)			
	10***	0,023 ± 0,058	2,681 (0,010)			

11***	0,029 ± 0,067	2,996 (0,004)
12*°	0,020 ± 0,070	1,924 (0,061)
13**	0,018 ± 0,048	2,581 (0,013)
14*	0,020 ± 0,058	2,356 (0,023)
16*°	0,019 ± 0,068	1,915 (0,062)
17*	0,017 ± 0,051	2,228 (0,031)
18***	0,023 ± 0,057	2,758 (0,008)
19*°	0,037 ± 0,142	1,807 (0,077)
21*°	0,013 ± 0,053	1,719 (0,092)
22**	0,020 ± 0,053	2,584 (0,013)

Anmerkungen: jeweils ***2-tailed, **1-tailed,* sign ≤0,05, *°Trend ≤0,1

Tabelle 18: NIRS-Kanäle der Diagnosegruppe systematische Schizophrenie (n=15) mit signifikanten Konzentrationsänderungen für a) O₂Hb, b) HHb bzw. c) Gesamt-Hb

a) O ₂ Hb	Probeset 1/Links			Probeset 2/Rechts		
	Kanal	Beta-Werte	t ₁₄ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₁₄ -(p-) Werte
Einzelklick	2*°	-0,034 ± 0,062	-2,111 (0,053)	1*°	-0,034 ± 0,061	-2,138 (0,051)
	3*	-0,033 ± 0,060	-2,158 (0,049)	2*°	-0,036 ± 0,070	-2,003 (0,065)
	4***	-0,034 ± 0,048	-2,729 (0,016)	9**	-0,030 ± 0,047	-2,446 (0,028)
	5***	-0,033 ± 0,044	-2,844 (0,013)	12**	-0,043 ± 0,073	-2,270 (0,040)
	6***	-0,043 ± 0,056	-3,013 (0,009)	13**	-0,036 ± 0,061	-2,299 (0,037)
	7***	-0,037 ± 0,047	-3,009 (0,009)	14*	-0,032 ± 0,056	-2,188 (0,046)
	8**	-0,027 ± 0,041	-2,588 (0,021)	17*°	-0,040 ± 0,075	-2,042 (0,060)
	9*°	-0,027 ± 0,057	-1,844 (0,086)	18**	-0,044 ± 0,069	-2,481 (0,026)
	10***	-0,038 ± 0,047	-3,117 (0,008)	21*°	-0,039 ± 0,078	-1,943 (0,072)
	11***	-0,048 ± 0,063	-2,945 (0,011)	22*°	-0,043 ± 0,082	-2,034 (0,061)
	12**	-0,031 ± 0,045	-2,613 (0,020)	-		
	14*	-0,040 ± 0,068	-2,299 (0,037)	-		
	16**	-0,040 ± 0,060	-2,604 (0,021)	-		
	17*°	-0,030 ± 0,054	-2,138 (0,051)	-		
18*°	-0,033 ± 0,065	-1,958 (0,070)	-			
Doppelklick	-			-		
Differenz	2*	0,040 ± 0,072	2,166 (0,048)	5*°	0,026 ± 0,053	1,887 (0,080)
	4**	0,047 ± 0,062	2,916 (0,011)	9*	0,035 ± 0,052	2,627 (0,020)
	5*	0,034 ± 0,052	2,573 (0,022)	12*°	0,039 ± 0,072	2,076 (0,057)
	6***	0,055 ± 0,069	3,056 (0,009)	13*°	0,041 ± 0,079	2,004 (0,065)
	7*	0,040 ± 0,061	2,518 (0,025)	14*°	0,025 ± 0,048	2,013 (0,064)
	8*	0,036 ± 0,053	2,643 (0,019)	17*°	0,041 ± 0,079	1,991 (0,066)
	9***	0,034 ± 0,038	3,443 (0,004)	18***	0,047 ± 0,059	3,090 (0,008)
	10***	0,048 ± 0,046	4,045 (0,001)	21*°	0,035 ± 0,077	1,766 (0,099)
	11***	0,056 ± 0,061	3,572 (0,003)	22*°	0,036 ± 0,037	2,006 (0,065)
	12***	0,040 ± 0,049	3,192 (0,007)	-		
	13*	0,023 ± 0,037	2,411 (0,030)	-		
	14***	0,040 ± 0,047	3,304 (0,005)	-		
	16**	0,044 ± 0,063	2,742 (0,016)	-		
	17***	0,033 ± 0,039	3,311 (0,005)	-		
	18***	0,040 ± 0,050	3,096 (0,008)	-		

20*	0,042 ± 0,074	2,171 (0,048)	-
21*	0,024 ± 0,042	2,241 (0,042)	-
22*	0,030 ± 0,048	2,386 (0,032)	-

b) HHb	Probeset 1/Links			Probeset 2/Rechts		
	Kanal	Beta-Werte	t ₁₄ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₁₄ -(p-) Werte
Einzelklick	9*	-0,004 ± 0,006	-2,345 (0,034)	21*	-0,087 ± 0,015	-2,251 (0,041)
	11***	0,014 ± 0,015	3,626 (0,003)	-		
Doppelklick	11***	0,018 ± 0,023	3,116 (0,008)	10*°	-0,008 ± 0,015	-1,950 (0,071)
	16*°	0,007 ± 0,015	1,776 (0,097)	17*°	0,008 ± 0,180	1,805 (0,093)
Differenz	9*°	0,007 ± 0,014	1,996 (0,066)	21*°	0,009 ± 0,017	2,094 (0,055)

c) Gesamt-Hb	Probeset 1/Links			Probeset 2/Rechts			
	Kanal	Beta-Werte	t ₁₄ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₁₄ -(p-) Werte	
Einzelklick	1***	-0,040 ± 0,050	-3,106 (0,008)	2*°	-0,029 ± 0,071	-1,943 (0,072)	
	2*°	-0,039 ± 0,073	-2,064 (0,058)	10*°	-0,027 ± 0,057	-1,203 (0,088)	
	4*	-0,032 ± 0,055	-2,262 (0,040)	12*	-0,039 ± 0,066	-2,287 (0,038)	
	5***	-0,034 ± 0,047	-2,823 (0,014)	14*	-0,037 ± 0,058	-2,474 (0,027)	
	6**	-0,046 ± 0,069	-2,587 (0,022)	16*	-0,031 ± 0,053	-2,277 (0,039)	
	7**	-0,035 ± 0,051	-2,691 (0,018)	17*°	-0,037 ± 0,070	-2,077 (0,057)	
	8*°	-0,022 ± 0,043	-2,010 (0,064)	18**	-0,042 ± 0,058	-2,837 (0,013)	
	9*°	-0,031 ± 0,058	-2,055 (0,059)	21*	-0,048 ± 0,075	-2,471 (0,027)	
	10*	-0,031 ± 0,055	-2,169 (0,048)				
	11*°	-0,034 ± 0,067	-1,941 (0,073)				
	12*	-0,025 ± 0,045	-2,204 (0,045)				
	14*	-0,043 ± 0,069	-2,369 (0,033)				
	16*	-0,034 ± 0,054	-2,456 (0,028)				
	17*	-0,029 ± 0,052	-2,181 (0,047)				
	18*	-0,038 ± 0,063	-2,338 (0,035)				
	Doppelklick	-			-		
	Differenz	1***	0,040 ± 0,050	3,092 (0,008)	2**	0,031 ± 0,071	1,698 (0,112)
		2*	0,048 ± 0,085	2,175 (0,047)	5**	0,032 ± 0,072	1,712 (0,109)
4*		0,049 ± 0,073	2,610 (0,021)	12***	0,042 ± 0,071	2,277 (0,039)	
5*°		0,031 ± 0,068	1,794 (0,094)	13**	0,036 ± 0,087	1,581 (0,136)	
6*		0,069 ± 0,114	2,355 (0,034)	14**	0,024 ± 0,060	1,570 (0,139)	
7*		0,045 ± 0,072	2,363 (0,033)	16***	0,029 ± 0,052	2,154 (0,049)	
8*°		0,037 ± 0,067	2,134 (0,051)	17***	0,047 ± 0,078	2,323 (0,036)	
9***		0,041 ± 0,044	3,594 (0,003)	18***	0,051 ± 0,055	3,560 (0,003)	
10*		0,049 ± 0,069	2,648 (0,019)	19***	0,044 ± 0,091	1,898 (0,078)	
11***		0,060 ± 0,066	3,516 (0,003)	21***	0,044 ± 0,076	2,255 (0,041)	
12*		0,041 ± 0,062	2,534 (0,024)	22***	0,043 ± 0,073	2,292 (0,038)	
13**		0,026 ± 0,036	2,827 (0,013)				
14**		0,040 ± 0,052	2,952 (0,011)				
16*		0,045 ± 0,075	2,310 (0,037)				
17***	0,032 ± 0,037	3,380 (0,004)					
18***	0,045 ± 0,054	3,229 (0,006)					
21*	0,029 ± 0,046	2,446 (0,028)					

22* 0,032 ± 0,055 2,244 (0,041)

Anmerkungen: jeweils ***2-tailed, **1-tailed, * sign ≤0,05, *°Trend ≤0,1

Tabelle 19: NIRS-Kanäle der Diagnosegruppe unsystematische Schizophrenie (n=18) mit signifikanten Konzentrationsänderungen für a) O₂Hb, b) HHb bzw. c) Gesamt-Hb

a) O ₂ Hb	Probeset 1/Links			Probeset 2/Rechts		
	Kanal	Beta-Werte	t ₁₇ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₁₇ -(p-) Werte
Einzelklick	-			-		
Doppelklick	4*	0,023 ± 0,042	2,376 (0,030)	4*°	0,055 ± 0,125	1,871 (0,079)
	5*°	0,022 ± 0,044	2,087 (0,052)	6*°	0,022 ± 0,052	1,777 (0,094)
	10**	0,025 ± 0,036	2,927 (0,009)	9***	0,030 ± 0,037	3,446 (0,003)
	11*°	0,018 ± 0,037	2,081 (0,053)	11***	0,029 ± 0,039	3,122 (0,006)
	12*	0,013 ± 0,026	2,180 (0,044)	13*	0,026 ± 0,047	2,305 (0,034)
	14*	0,024 ± 0,039	2,610 (0,018)	16*	0,026 ± 0,045	2,424 (0,027)
	19*	0,023 ± 0,043	2,286 (0,035)	17*°	0,020 ± 0,047	1,818 (0,087)
	20*°	0,016 ± 0,038	1,813 (0,088)	18*	0,025 ± 0,045	2,385 (0,029)
	22*°	0,018 ± 0,041	1,829 (0,085)	21***	0,033 ± 0,044	3,177 (0,006)
Differenz	13*°	0,024 ± 0,050	2,074 (0,054)	4***	0,042 ± 0,064	2,827 (0,012)
				8*°	0,024 ± 0,054	1,895 (0,075)
				21*°	0,025 ± 0,057	1,820 (0,086)

b) HHb	Probeset 1/Links			Probeset 2/Rechts		
	Kanal	Beta-Werte	t ₁₇ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₁₇ -(p-) Werte
Einzelklick	1*	-0,012 ± 0,018	-2,913 (0,010)	20*	-0,009 ± 0,011	-2,675 (0,016)
	2**	-0,011 ± 0,016	-2,920 (0,010)			
	10*°	0,013 ± 0,030	1,827 (0,085)			
	17*°	-0,009 ± 0,020	-1,904 (0,074)			
Doppelklick	7*	0,007 ± 0,013	2,209 (0,041)	20*	-0,004 ± 0,022	-2,142 (0,047)
	9*	-0,005 ± 0,009	-2,312 (0,034)	22*°	0,016 ± 0,037	1,867 (0,079)
Differenz	1*	0,012 ± 0,022	2,381 (0,029)	-		
	2*°	0,011 ± 0,023	1,952 (0,068)			
	5*°	0,009 ± 0,019	1,924 (0,071)			
	7***	0,010 ± 0,010	3,889 (0,001)			
	11*°	0,013 ± 0,030	1,810 (0,088)			
12*	0,006 ± 0,012	2,193 (0,043)				

c) Gesamt Hb	Probeset 1/Links			Probeset 2/Rechts		
	Kanal	Beta-Werte	t ₁₇ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₁₇ -(p-) Werte
Einzelklick	13*°	-0,017 ± 0,039	-1,805 (0,089)	-		
Doppelklick	4*°	0,031 ± 0,065	2,048 (0,056)	1*	0,019 ± 0,037	2,199 (0,042)
	5*	0,028 ± 0,049	2,410 (0,028)	6*°	0,027 ± 0,060	1,910 (0,073)
	7*°	0,021 ± 0,049	1,821 (0,086)	11*	0,039 ± 0,078	2,133 (0,048)
	10*	0,027 ± 0,050	2,289 (0,035)	13*°	0,025 ± 0,053	2,029 (0,058)
	11*	0,025 ± 0,043	2,479 (0,024)	16*	0,034 ± 0,058	2,463 (0,025)
	12*°	0,015 ± 0,032	1,984 (0,064)	17*°	0,021 ± 0,050	1,804 (0,089)
	14**	0,030 ± 0,045	2,802 (0,012)	18*°	0,018 ± 0,038	2,024 (0,059)

	19*	0,023 ± 0,046	2,135 (0,048)	21***	0,037 ± 0,051	3,074 (0,007)
	20*°	0,020 ± 0,048	1,783 (0,092)	22*°	0,035 ± 0,071	2,057 (0,055)
Differenz	4*°	0,029 ± 0,060	2,039 (0,057)	8*	0,030 ± 0,058	2,177 (0,044)
	13*	0,025 ± 0,050	2,141 (0,047)	13*°	0,028 ± 0,060	1,991 (0,063)
	-			21*	0,031 ± 0,055	2,372 (0,030)
	-			22*°	0,030 ± 0,063	2,016 (0,060)

Anmerkungen: jeweils ***2-tailed, **1-tailed, * sign ≤0,05, *°Trend ≤0,1

Tabelle 20: NIRS-Kanäle der Diagnosegruppe zyklische Psychose (n=14) mit signifikanten Konzentrationsänderungen für a) O₂Hb, b) HHb bzw. c) Gesamt-Hb

a) O ₂ Hb	Probeset 1/Links			Probeset 2/Rechts		
	Kanal	Beta-Werte	t ₁₃ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₁₃ -(p-) Werte
Einzelklick	8*°	-0,033 ± 0,064	-1,942 (0,074)	14*°	-0,026 ± 0,051	-1,898 (0,080)
	19*	-0,022 ± 0,038	-2,171 (0,049)	21**	-0,019 ± 0,027	-2,618 (0,021)
	20*°	-0,015 ± 0,027	-2,005 (0,066)	22*°	-0,019 ± 0,036	-1,937 (0,075)
Doppelklick	1***	-0,014 ± 0,015	-3,284 (0,006)	-		
Differenz	15*°	0,027 ± 0,047	2,127 (0,053)	1*°	0,030 ± 0,056	2,016 (0,065)
	20*	0,021 ± 0,036	2,172 (0,049)	5*°	0,029 ± 0,060	1,803 (0,095)
	-			14*°	0,035 ± 0,062	2,134 (0,052)
	-			21***	0,027 ± 0,044	2,877 (0,013)

b) HHb	Probe1/Links			Probe2/Rechts		
	Kanal	Beta-Werte	t ₁₃ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₁₃ -(p-) Werte
Einzelklick	17*°	-0,005 ± 0,010	-1,823 (0,091)	-		
Doppelklick	20*°	-0,011 ± 0,021	-2,016 (0,065)	21*°	-0,003 ± 0,007	-1,872 (0,084)
Differenz	-			-		

c) Gesamt Hb	Probe1/Links			Probe2/Rechts		
	Kanal	Beta-Werte	t ₁₃ -(p-) Werte	Kanal	Beta-Werte	t ₁₃ -(p-) Werte
Einzelklick	19*°	-0,016 ± 0,031	-1,909 (0,079)	5*°	-0,204 ± 0,043	-2,044 (0,062)
	-			14*	-0,028 ± 0,048	-2,183 (0,048)
	-			21*°	-0,019 ± 0,034	-2,104 (0,055)
Doppelklick	15*°	0,014 ± 0,029	1,816 (0,092)	-		
Differenz	15*°	0,024 ± 0,048	1,825 (0,091)	1*°	0,030 ± 0,055	2,058 (0,060)
	-			5*°	0,032 ± 0,060	2,008 (0,066)
	-			14*°	0,039 ± 0,073	1,980 (0,069)
	-			21*°	0,025 ± 0,046	1,990 (0,068)

Anmerkungen: jeweils ***2-tailed, **1-tailed, * sign ≤0,05, *°Trend ≤0,1

ZWISCHENGRUPPENVERGLEICHE

Tabelle 21: Zwischengruppenvergleich (NIRS): Signifikante Beta-Wert-Differenzen zwischen Kontrollen und Patienten ($n=12$ vs. $n=47$)

O₂Hb		Mittelwert \pm SD	t ₅₇ -(p-) Werte
Gating-Quotient***		0,168 \pm 0,204 vs. 0,605 \pm 0,658	-3,879 (<0,001)
Einzelklick	Kanal 6* (links)	0,014 \pm 0,039 vs. -0,019 \pm 0,057	1,863 (0,068)
	Kanal 10* (links)	0,015 \pm 0,043 vs. -0,016 \pm 0,058	1,711 (0,092)
	Kanal 14* (rechts)	0,011 \pm 0,050 vs. -0,018 \pm 0,052	1,747 (0,086)
Doppelklick	Kanal 1** (links)	0,028 \pm 0,054 vs. -0,001 \pm 0,040	2,088 (0,041)
	Kanal 2** (links)	0,043 \pm 0,041 vs. 0,004 \pm 0,048	2,582 (0,012)
	Kanal 3*** (links)	0,048 \pm 0,060 vs. -0,010 \pm 0,066	2,777 (0,007)
	Kanal 6** (links)	0,039 \pm 0,046 vs. 0,009 \pm 0,043	2,166 (0,035)
	Kanal 2*** (rechts)	0,060 \pm 0,057 vs. -0,004 \pm 0,057	3,493 (0,001)
	Kanal 7* (rechts)	0,036 \pm 0,049 vs. 0,003 \pm 0,062	1,712 (0,092)
	Differenz	Kanal 3* (links)	0,067 \pm 0,102 vs. 0,007 \pm 0,092

Anmerkungen: jeweils ***2-tailed, **1-tailed, * sign \leq 0,05, *°Trend \leq 0,1

Tabelle 22: Zwischengruppenvergleich (NIRS): Signifikante Beta-Wert-Differenzen zwischen Kontrollgruppe und DG systematische Schizophrenie ($n=12$ vs. $n=15$)

O₂Hb		Mittelwert \pm SD	t ₂₅ -(P-) Werte
Gating-Quotient***		0,168 \pm 0,204 vs. 0,650 \pm 0,531	-3,231 (0,004)
Einzelklick	Kanal 2* (links)	0,006 \pm 0,039 vs. -0,034 \pm 0,062	2,045 (0,052)
	Kanal 4* (links)	0,001 \pm 0,040 vs. -0,034 \pm 0,048	2,013 (0,055)
	Kanal 5** (links)	0,007 \pm 0,037 vs. -0,033 \pm 0,044	2,470 (0,021)
	Kanal 6*** (links)	0,014 \pm 0,039 vs. -0,043 \pm 0,056	3,001 (0,006)
	Kanal 7** (links)	<0,001 \pm 0,043 vs. -0,037 \pm 0,047	2,096 (0,046)
	Kanal 8* (links)	0,003 \pm 0,039 vs. -0,027 \pm 0,041	1,953 (0,062)
	Kanal 10*** (links)	0,015 \pm 0,043 vs. -0,038 \pm 0,047	2,993 (0,006)
	Kanal 11*** (links)	0,010 \pm 0,037 vs. -0,048 \pm 0,063	2,978 (0,007)
	Kanal 12* (links)	0,003 \pm 0,046 vs. -0,031 \pm 0,045	1,838 (0,078)
	Kanal 14* (links)	0,007 \pm 0,055 vs. -0,040 \pm 0,068	1,959 (0,061)
	Kanal 16** (links)	0,005 \pm 0,040 vs. -0,040 \pm 0,060	2,215 (0,036)
	Kanal 17** (links)	0,008 \pm 0,029 vs. -0,030 \pm 0,054	2,184 (0,039)
	Kanal 18* (links)	0,007 \pm 0,053 vs. -0,033 \pm 0,065	1,722 (0,097)
	Kanal 21** (links)	0,016 \pm 0,033 vs. -0,020 \pm 0,048	2,220 (0,036)
	Kanal 1* (rechts)	0,004 \pm 0,036 vs. -0,034 \pm 0,061	1,985 (0,059)
	Kanal 2* (rechts)	0,008 \pm 0,053 vs. -0,036 \pm 0,070	1,799 (0,084)
	Kanal 7** (rechts)	0,020 \pm 0,032 vs. -0,028 \pm 0,062	2,575 (0,017)
	Kanal 9** (rechts)	0,005 \pm 0,034 vs. -0,030 \pm 0,047	2,178 (0,039)
	Kanal 12** (rechts)	0,012 \pm 0,032 vs. -0,043 \pm 0,073	2,585 (0,018)
	Kanal 13** (rechts)	0,012 \pm 0,035 vs. -0,036 \pm 0,061	2,429 (0,023)
Kanal 14** (rechts)	0,011 \pm 0,050 vs. -0,032 \pm 0,056	2,066 (0,049)	
Kanal 16** (rechts)	0,026 \pm 0,042 vs. -0,026 \pm 0,059	2,547 (0,017)	
Kanal 17** (rechts)	0,014 \pm 0,045 vs. -0,040 \pm 0,075	2,291 (0,031)	
Kanal 18** (rechts)	0,017 \pm 0,047 vs. -0,044 \pm 0,069	2,616 (0,015)	

	Kanal 20* (rechts)	0,020 ± 0,050 vs. -0,024 ± 0,059	2,052 (0,051)
	Kanal 21* (rechts)	0,015 ± 0,061 vs. -0,039 ± 0,078	1,969 (0,060)
	Kanal 22** (rechts)	0,010 ± 0,044 vs. -0,043 ± 0,082	2,154 (0,042)
Doppelklick	Kanal 2* (links)	0,043 ± 0,041 vs. 0,006 ± 0,054	1,958 (0,062)
	Kanal 3** (links)	0,048 ± 0,060 vs. -0,006 ± 0,054	2,414 (0,023)
	Kanal 2*** (rechts)	0,060 ± 0,057 vs. -0,007 ± 0,065	2,832 (0,009)
	Kanal 7* (rechts)	0,036 ± 0,049 vs. -0,008 ± 0,062	2,014 (0,055)
Differenz	Kanal 4* (links)	-0,003 ± 0,070 vs. 0,047 ± 0,062	-1,968 (0,060)
	Kanal 9** (links)	-0,003 ± 0,039 vs. 0,034 ± 0,038	-2,439 (0,022)
	Kanal 13* (links)	-0,003 ± 0,036 vs. 0,023 ± 0,037	-1,848 (0,076)
	Kanal 14** (links)	-0,007 ± 0,069 vs. 0,040 ± 0,047	-2,113 (0,045)
	Kanal 17** (links)	-0,004 ± 0,040 vs. 0,033 ± 0,039	-2,443 (0,022)
	Kanal 18** (rechts)	-0,015 ± 0,071 vs. 0,047 ± 0,059	-2,481 (0,020)

Anmerkungen: jeweils ***2-tailed, **1-tailed, * sign ≤0,05, °Trend ≤0,1

Tabelle 23: Zwischengruppenvergleich (NIRS): Signifikante Beta-Wert-Differenzen zwischen Kontrollgruppe und DG unsystematische Schizophrenie (n=12 vs. n=18)

O₂Hb		Mittelwert ± SD	t ₂₈ -(P-) Werte
(Gating-Quotient**)		0,168 ± 0,204 vs. 0,613 ± 0,715	-2,495 (0,021)
Einzelklick	Kanal 3*** (rechts)	0,032 ± 0,039 vs. -0,008 ± 0,038	2,827 (0,009)
	Kanal 8** (rechts)	0,023 ± 0,042 vs. -0,013 ± 0,048	2,133 (0,042)
Doppelklick	Kanal 2* (links)	0,043 ± 0,041 vs. 0,010 ± 0,058	1,711 (0,098)
	Kanal 3** (links)	0,048 ± 0,060 vs. -0,013 ± 0,081	2,223 (0,034)
	Kanal 6* (links)	0,039 ± 0,046 vs. 0,010 ± 0,033	2,018 (0,053)
	Kanal 2*** (rechts)	0,060 ± 0,057 vs. -0,005 ± 0,065	2,829 (0,009)
	Kanal 3* (rechts)	0,056 ± 0,047 vs. 0,017 ± 0,068	1,705 (0,099)
Differenz	Kanal 3* (links)	0,067 ± 0,102 vs. -0,014 ± 0,113	2,003 (0,055)

Anmerkungen: jeweils ***2-tailed, **1-tailed, * sign ≤0,05, °Trend ≤0,1

Tabelle 24: Zwischengruppenvergleich (NIRS): Signifikante Beta-Wert-Differenzen zwischen Kontrollgruppe und DG Zyklotische Psychose (n=12 vs. n=14)

O₂Hb		Mittelwert ± SD	t ₂₄ -(p-) Werte
(Gating-Quotient*)		0,168 ± 0,204 vs. 0,554 ± 0,743	-1,816 (0,089)
Einzelklick	Kanal 20 ** (links)	0,017 ± 0,040 vs. -0,015 ± 0,027	2,413 (0,024)
	Kanal 3** (rechts)	0,032 ± 0,039 vs. -0,002 ± 0,044	2,074 (0,049)
	Kanal 14* (rechts)	0,011 ± 0,050 vs. -0,026 ± 0,051	1,858 (0,075)
	Kanal 17* (rechts)	0,014 ± 0,045 vs. -0,014 ± 0,035	1,775 (0,089)
	Kanal 21* (rechts)	0,015 ± 0,061 vs. -0,019 ± 0,027	1,774 (0,085)
	Kanal 22* (rechts)	0,010 ± 0,044 vs. -0,019 ± 0,036	1,833 (0,079)
Doppelklick	Kanal 1** (links)	0,028 ± 0,054 vs. -0,014 ± 0,015	2,545 (0,025)
	Kanal 2*** (links)	0,043 ± 0,041 vs. -0,005 ± 0,021	3,688 (0,002)
	Kanal 3** (links)	0,048 ± 0,060 vs. -0,012 ± 0,059	2,538 (0,018)
	Kanal 6** (links)	0,039 ± 0,046 vs. 0,004 ± 0,030	2,343 (0,028)
	Kanal 2*** (rechts)	0,060 ± 0,057 vs. 0,001 ± 0,036	3,103 (0,006)
	Kanal 3*** (rechts)	0,056 ± 0,047 vs. 0,001 ± 0,047	2,956 (0,007)

	Kanal 6* (rechts)	0,034 ± 0,050 vs. 0,001 ± 0,029	2,023 (0,059)
	Kanal 8* (rechts)	0,044 ± 0,061 vs. 0,002 ± 0,028	2,164 (0,047)
Differenz	-	-	-

Anmerkungen: jeweils ***sign ≤0,01; ** sign ≤0,05; *Trend ≤0,1; DG = Diagnosegruppe

KORRELATIONEN

Tabelle 25: Korrelation von HRF (Beta-Werte) mit Gating-Quotient für Kontrollen (n=12)

Pearson	Probeset 1/Links		Probeset 2/Rechts	
	Kanal	Korrelation (Sign.)	Kanal	Korrelation (Sign.)
Differenz O ₂ Hb	2*°	0,523 (0,081)	2*°	0,513 (0,088)
	3*°	0,535 (0,073)	8**	0,577 (0,050)
	8**	0,594 (0,042)		
Differenz HHb	-	-	-	
Differenz Gesamt Hb	-	-	8*°	0,554 (0,067)

Anmerkungen: jeweils ***sign ≤0,01; ** sign ≤0,05; *°Trend ≤0,1; Teststatistik (Korrelation nach Pearson).

Tabelle 26: Korrelation von HRF (Beta-Werte) mit Gating-Quotient für Patientengruppe (n=47)

Pearson	Probeset 1/Links		Probeset 2/Rechts	
	Kanal	Korrelation (Sign.)	Kanal	Korrelation (Sign.)
Differenz O ₂ Hb	-	-	1*°	0,276 (0,060)
Differenz HHb	-	-	1*°	0,243 (0,099)
	-	-	6**	0,302 (0,039)
	-	-	12*°	-0,247 (0,094)
Differenz Gesamt Hb	-	-	1**	0,308 (0,035)
	-	-	6*°	0,252 (0,087)

Anmerkungen: jeweils ***sign ≤0,01; ** sign ≤0,05; *°Trend ≤0,1; Teststatistik (Korrelation nach Pearson).

Tabelle 27: Korrelation von HRF (Beta-Werte) mit Gating-Quotient für DG systematische Schizophrenie (n=15)

Pearson	Probeset 1/Links		Probeset 2/Rechts	
	Kanal	Korrelation (Sign.)	Kanal	Korrelation (Sign.)
Differenz O ₂ Hb	4**	0,567 (0,028)	1***	0,697 (0,004)
	21**	0,581 (0,023)	2*°	0,443 (0,098)
	-	-	6*°	0,475 (0,073)
Differenz HHb	-	-	1*°	0,477 (0,072)
	-	-	10**	-0,554 (0,032)
Differenz Gesamt Hb	4***	0,645 (0,009)	1***	0,666 (0,007)
	21*°	0,491 (0,063)	6*°	0,479 (0,071)

Anmerkungen: jeweils ***sign ≤0,01; ** sign ≤0,05; *°Trend ≤0,1; DG = Diagnosegruppe; Teststatistik (Korrelation nach Pearson).

Tabelle 28: Korrelation von HRF (Beta-Werte) mit Gating-Quotient für DG unsystematische Schizophrenie (n=18)

Pearson	Probeset 1/Links		Probeset 2/Rechts	
	Kanal	Korrelation (Sign.)	Kanal	Korrelation (Sign.)
Differenz O ₂ Hb	1**	-0,567 (0,014)	4**	-0,586 (0,011)
	2*°	-0,444 (0,065)	7**	-0,519 (0,027)
	5***	-0,587 (0,010)	8**	-0,505 (0,033)
	6***	-0,634 (0,005)	10*°	-0,435 (0,071)
	9*°	-0,402 (0,098)	11**	-0,472 (0,048)
	10*°	-0,459 (0,056)	12***	-0,627 (0,005)
	11*°	-0,464 (0,052)	13***	-0,628 (0,005)
	13*°	-0,427 (0,077)	14**	-0,574 (0,013)
	14***	-0,721 (0,001)	15**	-0,567 (0,014)
	15**	-0,539 (0,021)	16**	-0,532 (0,023)
	17*°	-0,427 (0,070)	17**	-0,516 (0,028)
	18*°	-0,417 (0,085)	18**	-0,538 (0,021)
	19***	-0,672 (0,002)	19***	-0,592 (0,010)
	22**	-0,503 (0,033)	21**	-0,477 (0,045)
	-	-	22**	-0,574 (0,013)
Differenz HHb	-	-	6*°	0,453 (0,059)
	-	-	7**	-0,496 (0,036)
	-	-	12**	-0,556 (0,016)
	-	-	16**	-0,554 (0,017)
Differenz Gesamt Hb	1***	-0,640 (0,004)	7**	-0,528 (0,024)
	2*°	-0,401 (0,099)	8**	-0,561 (0,015)
	5***	-0,659 (0,003)	11**	-0,531 (0,023)
	6***	-0,646 (0,004)	12***	-0,657 (0,003)
	10***	-0,619 (0,006)	13***	-0,620 (0,006)
	13*°	-0,418 (0,085)	14**	-0,550 (0,018)
	14***	-0,847 (<0,001)	15**	-0,583 (0,011)
	15**	-0,516 (0,028)	16**	-0,581 (0,012)
	16**	-0,486 (0,041)	17**	-0,517 (0,028)
	17*°	-0,413 (0,088)	18**	-0,531 (0,023)
	18*°	-0,440 (0,068)	19***	-0,595 (0,009)
	19***	-0,730 (0,001)	21**	-0,538 (0,021)
	20*°	-0,431 (0,074)	22***	-0,730 (0,001)
22*°	-0,453 (0,059)	-	-	

Anmerkungen: jeweils ***sign ≤0,01; ** sign ≤0,05; *°Trend ≤0,1; DG = Diagnosegruppe; Teststatistik (Korrelation nach Pearson).

Tabelle 29: Korrelation von HRF (Beta-Werte) mit Gating-Quotient für DG Zyklotische Psychose (n=14)

Pearson	Probeset1/Links		Probeset 2/Rechts	
	Kanal	Korrelation (Sign.)	Kanal	Korrelation (Sign.)
Differenz O ₂ Hb	-	-	-	-
Differenz HHb	19**	0,571 (0,033)	-	-
Differenz Gesamt Hb	-	-	-	-

Anmerkungen: jeweils***sign ≤0,01; ** sign ≤0,05; *°Trend ≤0,1; DG = Diagnosegruppe; Teststatistik (Korrelation nach Pearson).

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. J. Deckert für die Möglichkeit zur Promotion an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Andreas J. Fallgatter, meinem Doktorvater, für die Themenstellung und das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit in seiner Arbeitsgruppe bedanken. Ich danke ihm für die unmittelbare Hilfestellung und Begutachtung der Dissertation, für seine Unterstützung und seine Nachsicht. In seiner unkomplizierten, motivierenden Art weckte er in mir Begeisterung sowohl für das wissenschaftliche Arbeiten als auch für das Fach der Psychiatrie weit über diese Promotion hinaus.

Mein Dank gilt ebenfalls Prof. Dr. med. Gerald Stöber, der mit seiner großen klinischen Erfahrung die Diagnosen nach der differenzierten Leonhard'schen Klassifikation stellte, somit das teilweise Untersucher-blinde Design ermöglichte und mit der Vorauswahl potentieller Probanden auf den Stationen die Voraussetzung für die zügige Rekrutierung der mehr als 70 Probanden sorgte.

In besonderem Maße gilt mein Dank Dr. Ann-Christine Ehlis, die mit der Betreuung dieser Arbeit betraut war. Sie stand mir stets kompetent und freundlich zur Seite, behielt manchmal an meiner statt den Überblick und war insbesondere in statistischen Fragen eine *conditio sine qua non*. Ich danke ihr für die Unterstützung bei der Einarbeitung, für die umgehende Hilfe bei Problemen aller Art, für ihre Mühe beim Korrekturlesen. Sie hatte stets ein offenes Ohr für alle Sorgen und Nöte, die eine Promotion mit sich bringt, sie glaubte auch dann noch an das Gelingen der Arbeit, wenn die Autorin selbst bereits zweifelte und wurde mir letztlich über die Zeit der Arbeit zur geschätzten Freundin.

Weiterhin möchte ich danken: Dr. Michael M. Plichta, der sich mit all seiner Expertise in die Datenanalyse einbrachte; Dr. Martin Scheckelmann, als Ansprechpartner bei NIRS-Fragen; Dr. Thomas Dresler, der großen Einsatz bei der Erstellung der t-Maps zeigte; Dipl.-Psych. Julia Langer und MTA Ramona Täglich sowie allen weiteren wissenschaftlichen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, die mich hilfsbereit unterstützten und zu einem freundlichen Arbeitsklima beitrugen.

Ein Dank von Herzen gilt meinem treuen Gefährten Johannes und meiner lieben Familie, die mir eine unentbehrliche Stütze sind, die mit mir durch alle Höhen und Tiefen gehen, mich fortwährend tatkräftig moralisch, freundschaftlich und liebend unterstützen und die Rahmenbedingungen schufen, die es überhaupt erst ermöglichten ein Studium zu absolvieren und dieses mit einer Dissertation zu krönen.

An dieser Stelle seien auch all meine lieben Freundinnen dankend erwähnt, die mich durch das Studium und die Promotionszeit begleiteten, die mir die Würzburger Zeit bescherte und die mich auch weiterhin auf meinem Weg begleiten und mein Leben bereichern mögen.

Zu guter Letzt möchte ich all die vielen Probanden, Patienten und Bekannten, erwähnen, die sich freiwillig zur Verfügung stellten an der Studie teilzunehmen. Ich bin ihnen zu großem Dank verpflichtet, denn ohne ihren Beitrag entbehrte diese Arbeit ihrer Grundlage.

Curriculum vitae
