

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

Zeitliche (EEG) und räumliche (fMRT) Aspekte hirnfunktioneller
Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Susanne Karch

aus

Düsseldorf

2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Hegerl
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Hartmut Brückmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hansjürgen Distel
Prof. Dr. Peter Grafe

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Christoph Mulert

Dekan: Prof. Dr. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 30.07.2008

INHALTSVERZEICHNIS

1. STAND DER FORSCHUNG	1
1.1. SCHIZOPHRENIE	1
1.1.1. SYMPTOMATIK	2
1.1.2. SYNDROMALE ZUORDNUNG	6
1.1.3. ÄTIOPATHOGENESE UND EINFLUSSFAKTOREN	7
1.1.4. HIRNFUNKTIONELLE UND -STRUKTURELLE AUFFÄLLIGKEITEN	10
1.1.4.1. MORPHOLOGISCHE BESONDERHEITEN SCHIZOPHRENER PATIENTEN	10
1.1.4.2. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE AUFFÄLLIGKEITEN	11
1.1.4.3. FUNKTIONELL-MAGNETRESONANZTOMOGRAPHISCHE BESONDERHEITEN	12
1.2. INFORMATIONSPROZESSE	15
1.2.1. ELEKTROPHYSIOLOGISCHER INDIKATOR: P300	15
1.2.2. GENERATOREN DER P300	16
1.2.3. EINFLUSSFAKTOREN	18
1.2.4. INFORMATIONSPROZESSE BEI DER SCHIZOPHRENIE	19
1.2.4.1. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE BESONDERHEITEN BEI DER INFORMATIONSPROZESS- ARBEITUNG UND POTENTIELLE EINFLUSSFAKTOREN	19
1.2.4.2. LOKALISATION DER VERÄNDERUNGEN: LORETA UND BILDGEBENDE STUDIEN	23
1.2.5. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE AUFFÄLLIGKEITEN BEI SONSTIGEN PSYCHIATRISCHEN ERKRANKUNGEN	24
1.2.6. BEDEUTUNG DER BEFUNDE FÜR DIE AKTUELLE STUDIE	24
2. FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN	25
3. METHODEN	29
3.1. BESCHREIBUNG DER STICHPROBEN	29
3.1.1. SCHIZOPHRENE PATIENTEN	29
3.1.2. KONTROLLPERSONEN	31
3.2. UNTERSUCHUNGSMETHODEN	32
3.2.1. EEG / EVOZIERTE POTENTIALE	32
3.2.2. FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE [fMRI]	33
3.2.3. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ELEKTROPHYSIOLOGISCHER UND HÄMODYNAMISCHER AKTIVITÄT	34
3.2.4. VOR- UND NACHTEILE DER SIMULTANEN ERFASSUNG VON EVOZIERTEN POTENTIALEN UND fMRI	35

3.3. ERHEBUNGSINSTRUMENTE	36
3.3.1. KOGNITIVE AUFGABE: ODDBALL-PARADIGMA	37
3.3.2. ERFASSUNG DER MOTIVATION	37
3.3.3. EINFLUSS DER AUFMERKSAMKEITSDAUER AUF KOGNITIVE LEISTUNGEN	39
3.3.4. KONTROLLE DER VALIDITÄT DER EEG-DATEN DURCH MESSUNGEN VOR UND IM MRT	39
3.3.5. REAKTIONSARTABHÄNGIGE UND -UNABHÄNGIGE ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UND HÄMODYNAMISCHE VERÄNDERUNGEN	40
3.3.6. ABLAUF DER UNTERSUCHUNGEN	41
3.4. AUFNAHMEPARAMETER UND AUSWERTUNG	41
3.4.1. AUSWERTUNG DER BEHAVIORALEN DATEN + FRAGEBOGENBEWERTUNGEN	41
3.4.2. EEG	41
3.4.3. MRT	42
4. ERGEBNISSE	45
4.1. UNTERSCHIEDE ZWISCHEN SCHIZOPHRENEN PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLPERSONEN	45
4.1.1. VERHALTENSDATEN	45
4.1.2. EVOZIERTE POTENTIALE	45
4.1.3. FUNKTIONELLE BILDGEBUNG	47
4.1.3.1. GLM AUSWERTUNG	47
4.1.3.2. ROI-ANALYSEN	51
4.1.4. MOTIVATION UND ANSTRENGUNGSBEREITSCHAFT	52
4.2. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN BEHAVIORALEN DATEN, ERPs UND HÄMODYNAMISCHEN ERGEBNISSEN	54
4.2.1. KORRELATION DER BEHAVIORALEN ERGEBNISSE MIT EVOZIERTEN POTENTIALEN	54
4.2.2. KORRELATION DER BEHAVIORALEN ERGEBNISSE MIT BOLD-REAKTIONEN	55
4.2.3. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ELEKTROPHYSIOLOGISCHEN UND HÄMODYNAMISCHEN REAKTIONEN	55
4.3. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN NEURONALER AKTIVITÄT BZW. VERHALTENSDATEN UND DER PSYCHOPATHOLOGIE DER PATIENTEN	57
4.3.1. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PSYCHOPATHOLOGIE UND VERHALTENSDATEN BZW. ELEKTROPHYSIOLOGISCHER AKTIVITÄT	57
4.3.2. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PSYCHOPATHOLOGIE UND ROI-AKTIVIERUNGEN	57
4.3.3. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM „CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCORE [CGI]“ UND BEHAVIORALEN BZW. NEURONALEN PARAMETERN	58

4.4. EINFLUSS DER MEDIKATION	58
4.5. EINFLUSS DER MOTIVATION AUF NEURONALE UND BEHAVIORALE PARAMETER	58
4.5.1. KORRELATION DER VERHALTENS DATEN MIT MOTIVATIONSURTEILEN	58
4.5.2. KORRELATION DER EVOZIERTEN POTENTIALE MIT MOTIVATIONSURTEILEN	58
4.5.3. KORRELATION BILDGEBENDEN ERGEBNISSE MIT MOTIVATIONSURTEILEN	60
4.5.4. MOTIVATION BZW. ANSTRENGUNGSBEREITSCHAFT IM VERLAUF DER TESTUNG	60
4.5.4.1. BEHAVIORALE DATEN DER ERSTEN VS. ZWEITEN TESTHÄLFTE	60
4.5.4.2. HÄMOYDYNAMISCHE REAKTIONEN DER ERSTEN VS. ZWEITEN TESTHÄLFTE	61
4.6. EINFLUSSES DES MRTs AUF DIE EEG ERGEBNISSE	62
4.7. EINFLUSS DES REAKTIONSMODUS AUF ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UND HÄMODYNAMISCHE KORRELATE DES ODDBALL-PARADIGMAS	64
4.7.1. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE ERGEBNISSE	64
4.7.2. HÄMODYNAMISCHE ERGEBNISSE	65
4.8. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ALTER BZW. AUSBILDUNGSDAUER UND NEURONALEN BZW. BEHAVIORALEN PARAMETERN	66
5. DISKUSSION	68
6. ZUSAMMENFASSUNG	80
7. LITERATURVERZEICHNIS	83
8. ANHANG	105

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1-1: Symptome bei der Schizophrenie	3
TABELLE 1-2: Kognitive Auffälligkeiten schizophrener Patienten	5
TABELLE 1-3: Elektrophysiologische Auffälligkeiten schizophrener Patienten	12
TABELLE 3-1: Beschreibung der Patienten	30
TABELLE 3-2: Demographische Angaben der Versuchspersonen und Patienten	32
TABELLE 4-1: P300 Amplituden nach Präsentation des seltenen Tons bei Gesunden und Patienten	47
TABELLE 4-2: Zunahme der BOLD-Aktivität bei der Präsentation der seltenen Töne im Vergleich zu den häufigen Tönen bei Kontrollpersonen im Vergleich zu schizophrenen Patienten	50
TABELLE 4-3: Durchschnittliche Anzahl signifikanter Voxel in den ROIs bei Patienten und Kontrollprobanden	52
TABELLE 4-4: Durchschnittswerte der selbstbeurteilten Befindlichkeit [EWL] von Kontrollpersonen und Patienten bzw. Vergleich zwischen den Gruppen	54
TABELLE 4-5: Korrelation der Amplitude bzw. Latenz der P3 mit der Reaktionszeit	55
TABELLE 4-6: Zusammenhang zwischen der Anzahl signifikanter Voxel pro ROI und Amplitude und Latenz des evozierten Potentials bei Pz	56
TABELLE 4-7: Zusammenhang zwischen der Anzahl der signifikanten Voxel pro ROI und der Psychopathologie	57
TABELLE 4-8: Zusammenhang zwischen behavioralen Daten und der in die Aufgaben investierten Mühe bzw. Anstrengungsbereitschaft	58
TABELLE 4-9: Zusammenhang zwischen EP und der Anstrengungsbereitschaft / Mühe bzw. der Bewertung der eigenen Leistung	59
TABELLE 4-10: Zusammenhang zwischen der Anzahl signifikanter Voxel pro ROI und der Mühe bei der Bearbeitung der Aufgabe	60
TABELLE 4-11: Reaktionszeiten der Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten separat für die erste und zweite Testhälfte	61
TABELLE 4-12: Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der ersten und zweiten Testhälfte bei Kontrollpersonen und Patienten	62
TABELLE 4-13: Amplituden und Latenzen beim vor vs. im MRT abgeleiteten EEG	63

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 3-1:	Ergebnisse der MRT Gruppenanalyse und LORETA Ergebnisse	35
ABBILDUNG 3-2:	EEG Ableitung mit MRT bedingten Artefakten	36
ABBILDUNG 3-3:	EEG / fMRT Synchronisation	37
ABBILDUNG 3-4:	Global field power der zielreiz-spezifischen Aktivität innerhalb und außerhalb des MRTs	39
ABBILDUNG 3-5:	FMRT Aktivierungen und LORETA Stromdichteaktivität korrespondierender Schichten	40
ABBILDUNG 4-1:	Reaktionszeiten und Anzahl der Fehler der Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten	45
ABBILDUNG 4-2:	Evozierte Potentiale der Patienten und Kontrollprobanden bei Pz	46
ABBILDUNG 4-3:	Hämodynamische Reaktionen der Kontrollpersonen und schizophrenen Patienten	48
ABBILDUNG 4-4:	Vergleich der BOLD-Reaktionen von Kontrollpersonen und schizophrenen Patienten	49
ABBILDUNG 4-5:	Regions of Interest [ROIs]	51
ABBILDUNG 4-6:	Bewertung der Motivation bzw. Anstrengungsbereitschaft	53
ABBILDUNG 4-7:	Reaktionszeiten der Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten separat für die erste und zweite Testhälfte	61
ABBILDUNG 4-8:	Evozierte Potentiale bei Pz vor und im MRT	63
ABBILDUNG 4-9:	Evozierte Potentiale bei nach der Präsentation der seltenen Töne bei der Tastendruck- bzw. Zähltaufgabe	64
ABBILDUNG 4-10:	BOLD-Reaktionen beim Tastendruck bzw. Zählen der Töne	65
ABBILDUNG 4-11:	BOLD-Reaktionen: Tastendruck minus Zählen der Töne	66

1 STAND DER FORSCHUNG

1.1. SCHIZOPHRENIE

Den heute gebräuchlichen Krankheitsbegriff *Bewusstseinspaltung* oder *Schizophrenie* (v. altgriech. *σχίζειν*, „abspalten“ und *φρήν*, „Zwerchfell, Seele“) prägte Eugen Bleuler (Bleuler 1911). Er beschrieb als elementarste Merkmale der Erkrankung eine „*mangelhafte Einheit, in einer Zersplitterung und Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens und des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit*“. Die Bezeichnung löste die den bisherigen Begriff der *Dementia praecox* von Emil Kraepelin ab. Dieser hatte angenommen, dass sich die Geistesfunktionen bei der *Dementia praecox* zunehmend, teils jedoch sprunghaft und unregelmäßig, verschlechtern und grenzte diese Erkrankung von dem *manisch-depressiven Irreseins* (affektive Psychose) ab, bei der sich die Symptome wieder zurückbilden.

Unter Schizophrenie wird eine Gruppe psychischer Störungen mit Wahnsymptomen, Wahrnehmungs- und Denkstörungen, Störungen der Intention, des Affekts und des logischen Gedankengangs verstanden. Häufig fehlt die Krankheitseinsicht, was zur Ablehnung der Behandlung und erneuten Krankheitsexazerbation führen kann. Aggressivität, die gelegentlich auch gegen den Patienten selbst gerichtet ist, und Suizidalität sind mit 5 bis 10 % häufig. Die Lebenszeitprävalenz für eine schizophrene Erkrankung liegt ungefähr bei 1 %, die jährliche Inzidenz zwischen 0.01 und 0.05 %. Eine WHO Studie ergab, dass die Inzidenzraten in einer Vielzahl verschiedener Staaten identisch sind (Jablensky et al. 1992). Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen, allerdings ist der Krankheitsbeginn bei Männern durchschnittlich 5 Jahre früher als bei Frauen: etwa 90 % der Männer aber nur zwei Drittel der Frauen erkranken vor dem 30. Lebensjahr. Erstmanifestationen im Kindesalter oder nach dem 40. Lebensjahr sind selten (Möller und Deister 2000).

Vielfach hat die Erkrankung lange vor dem ersten stationären Aufenthalt begonnen mit unspezifischen Symptomen, beispielsweise einem Leistungsknick. Der Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel, reicht von stabilen Remissionen nach einer Episode bis sehr ungünstigen Verläufen mit langjähriger Hospitalisierung. Singuläre Episoden und chronische Verläufe sind relativ selten, häufiger kommt es zu mehreren Episoden (Marneros et al. 1991). Die Zeit zwischen den Krankheitsschüben kann relativ symptomfrei sein mit deutlicher Abnahme der paranoid-halluzinatorischen Symptomatik möglicherweise aber vorhandener Residualsymptomatik. Nur bei 7 % der Erkrankten ist ein vollständiges Abklingen der Akutsymptome langfristig zu beobachten (Marneros et al. 1991).

1.1.1. SYMPTOMATIK

„The characteristic feature of psychotic symptoms is that they are entirely outside the normal range of experiences. They are therefore impossible to “understand”. (Jaspers 1962)

Es gab unterschiedliche Ansätze, die Symptome systematisch zu klassifizieren. Bleuler unterschied Grundsymptome (Zerfahrenheit, Ambivalenz, Autismus) von akzessorischen (Wahn, Halluzinationen, katatone Störungen). Klinisch verbreitet ist die Unterscheidung nach Positiv- oder Produktivsymptomatik (z.B. Halluzinationen, Denkstörungen, Wahn) und Negativ- oder Minussymptomatik (u.a. Anhedonie, Alogia) (Andreasen und Olsen 1982; Zubin 1985). Dabei stellen positive und negative Symptome keine voneinander unabhängigen Symptomkomplexe dar, sondern korrelieren häufig miteinander (Häfner und Maurer 1991). Eine allgemein anerkannte Definition dessen, was unter positiver und negativer Symptomatik zu verstehen ist, existiert bisher nicht (Möller und Deister 2000) S. 1010). Daneben treten vielfach kognitive Beeinträchtigungen auf.

Gewöhnlich werden POSITIVE SYMPTOME in Halluzinationen [= falsche Wahrnehmungen] und Wahnvorstellungen [= falsche Annahmen] unterteilt. Aber auch formale Denkstörungen (z.B. Zerfahrenheit), ein bizarres oder desorganisiertes Verhalten, eine inkohärente Sprache und Stereotypien zählen zur Symptomatik. Zu den NEGATIVEN SYMPTOMEN zählen unter anderem Affektverflachung, Handlungsarmut, Sprachverarmung, Anhedonie, allgemeine Verlangsamung und Affektinkongruenz. Gestört ist dabei vor allem das spontane, selbstinitiierte Verhalten. Es wird vermutet, dass die bewusste Handlungsroutine gestört ist. Dieser Erklärungsansatz würde eine Reihe von Symptomen wie Handlungsarmut, Perseverationen und Stereotypien erklären. Negative Symptome sind tiefgreifender und fluktuieren weniger als positive Symptome und sind deutlich assoziiert mit einem geringeren psychosozialen Funktionsniveau und kognitiven Beeinträchtigungen (Frith et al. 1991). Teilweise werden primäre von sekundären negativen Symptomen unterschieden: primäre sind Ausdruck der Erkrankung selbst (z.B. Affektverflachung, Sprachverarmung), sekundäre die Folge dieser z.B. durch die Pharmakotherapie und langfristige Hospitalisierung (z.B. sozialer Rückzug, Apathie).

TABELLE 1-1: Symptome bei der Schizophrenie

SYMPTOME	
HALLUZINATIONEN	
Wahrnehmungserlebnisse ohne entsprechende gegenständliche Reizquelle, die für wirkliche Sinneseindrücke gehalten werden	
▪ GEDANKENLAUTWERDEN:	eigenen Gedanken erscheinen „hörbar“
▪ IMPERATIVE STIMMEN:	Stimmen, die Befehle / Kommentare geben
▪ DIALOGISIERENDE STIMMEN:	Stimmen mit Rede und Gegenrede
WAHN	
▪	krankhafte Fehlbeurteilung der Realität, die erfahrungsunabhängig auftritt und an der mit subjektiver Gewissheit festgehalten wird
▪	Wahnthemen können eigenartig und schwer nachvollziehbar sein (z.B. metaphysische Ideen)
▪	v.a. Beeinträchtigungs- und Verfolgungswahn
STÖRUNG DES ICH-ERLEBENS	
Patienten sind nicht mehr in der Lage sich selbst sicher von ihrer Umwelt abzugrenzen	
▪ DEREALISATION:	gestörte Wahrnehmung der Umwelt
▪ DEPERSONALISATION:	gestörte Wahrnehmung der eigenen Person
▪ GEDANKEN-EINGEBUNG:	Gefühl, Gedanken anderer lesen zu können
▪ GEDANKEN-AUSBREITUNG / -ENTZUG:	Gefühl, eigene Gedanken können von anderen wahrgenommen werden
DENKSTÖRUNGEN	
INHALTLICH:	
▪ DENKZERFAHRENHEIT:	Denken ist zusammenhanglos und alogisch
▪ GEDANKENABREIßEN:	Gedankengang stoppt plötzlich
▪ GEMACHTE GEDANKEN:	Gedanken werden als von außen aufgezwungen erlebt
FORMAL:	
▪ INKOHÄRENZ:	Gedankengang ist sprunghaft, unzusammenhängend
▪ VORBEIREDEN:	Patient bleibt nicht beim Thema
STÖRUNG DER AFFEKTIVITÄT	
▪	innere Unruhe, Anspannung, Ängstlichkeit
▪	Affektarmut, Ratlosigkeit, läppischer Affekt, inadäquater Affekt (Parathymie)
▪	depressive Verstimmungen
▪	evtl. Zeichen der Desintegration des inneren Erlebens und des Affektausdrucks
▪	v.a. im späteren Verlauf der Erkrankung affektive Steifigkeit und Modulationsarmut
ANTRIEBSSTÖRUNG UND STÖRUNG DER PSYCHOMOTORIK	
▪	Störung der Antriebs im Sinne einer Antriebsarmut bzw. -steigerung
▪	bizarres Verhalten, Bewegungs- und Haltungstereotypen, Rigidität
SPRACHE	
▪	Defizite meist im Rahmen von anderen Störungen (Kognition, Denken) zu sehen
▪	Rededrang bzw. -hemmung, Mutismus, Neologismen

KOGNITIVE STÖRUNGEN gehören zu den Kernsymptomen der Schizophrenie (Lautenbacher und Möser 2004). Annahmen darüber, dass sie nur bei einem Teil der Patienten auftreten, werden in neuen Studien in Frage gestellt: hier fanden sich häufig bei Patienten, die zunächst als neuropsychologisch unauffällig bewertet wurden, diskrete Auffälligkeiten im Vergleich zu Gesunden (Allen et al. 2003; Kremen et al. 2000), die möglicherweise deshalb so gering ausgeprägt waren, weil die Patienten über bessere kognitive Kompensationsmöglichkeiten verfügen als andere Patienten (Holthausen et al. 2002). Kognitive Beeinträchtigungen tragen in besonderem Maße bei zu den psychosozialen Problemen schizophrener Patienten außerhalb des klinischen Kontexts und stehen in engem Zusammenhang zu sozialer Desintegration und beruflichen Misserfolgen schizophrener Patienten (Sachs und Katschnig 2001; Tamminga et al. 1998).

Auftreten kann eine Vielzahl unterschiedlicher kognitiver Defizite. Eine Metaanalyse (Heinrichs und Zakzanis 1998) ergab besondere Beeinträchtigungen im verbalen Gedächtnis, der Handlungsintelligenz, der Daueraufmerksamkeit und bei Wortflüssigkeitsaufgaben. Andere Studien beschreiben vor allem Defizite im Bereich des Arbeitsgedächtnisses (Carter et al. 1996; Keefe et al. 1995; Weickert et al. 2000; Wexler et al. 1998) und exekutiver Funktionen (Catafau et al. 1994; Weinberger et al. 1986). Insgesamt scheinen verschiedene Funktionsbereiche relativ gleichmäßig betroffen zu sein, so dass eher von einem generellen neuropsychologischen Defizit mit Akzentuierung in bestimmten Funktionsbereichen auszugehen ist als von mehreren isolierten Problemen (Frith 1992; Lautenbacher und Möser 2004). Ein anderer Erklärungsansatz impliziert, dass die starke Heterogenität der gefundenen Defizite Folge davon ist, dass bei den Patienten zwei unterschiedliche neuropsychologische Störungsmuster auftreten können: Patienten mit primär frontalen Defiziten einerseits und eine Gruppe, bei denen kognitiven Funktionen, die vor allem mit dem Temporallappen in Zusammenhang stehen, betroffen sind (Allen et al. 2001).

Frühere Annahmen neuroleptika-induzierter neuropsychiatrischer Auffälligkeiten erwiesen sich als hinfällig, vielmehr werden z.T. positive Effekte durch Atypika beschrieben (Keefe et al. 1999; Kuperberg und Heckers 2000; Rund et al. 2004). Das Ausmaß kognitiver Auffälligkeiten ist relativ unabhängig von der Ausprägung der psychiatrischen Symptome (Nieuwenstein et al. 2001). Lediglich negative Symptome korrelierten leicht mit schlechten Aufmerksamkeitsleistungen und exekutiven Fähigkeiten. Weiterhin unklar bleibt, ob die Defizite im Laufe der Erkrankung zunehmen im Sinne einer neurodegenerativen Symptomatik oder stabil bleiben. Eine prospektive Studie, welche die kognitiven Fähigkeiten von Kindern an Schizophrenie erkrankter Personen untersuchte, ergab, dass im Alter von 9 Jahren festgestellte neuropsychologische Defizite und hier besonders Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit das Auftreten einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis in den

kommenden 15 Jahren sehr gut vorhersagen konnte. Ein weiterer Hinweis auf genetische Beeinflussung der Kognition sind Ergebnisse von Studien, welche belegen, dass auch bei Angehörigen schizophrener Patienten verschiedene gering ausgeprägte Auffälligkeiten auftreten können (Chen et al. 2000b; Staal et al. 2000).

TABELLE 1-2: Kognitive Auffälligkeiten schizophrener Patienten

KOGNITIVE AUFFÄLLIGKEITEN		
ARBEITSGEDÄCHTNIS		
▪ visuo-räumlich	Beeinträchtigungen vor allem bei längeren Intervallen	Saykin et al. 1991 Keefe et al. 1995
▪ auditiv	mehr Auslassungen und falsche Reaktionen	Saykin et al. 1991 McGurk et al. 2004
GEDÄCHTNIS		
▪ episodisch	beeinträchtigt	Saykin et al. 1991
▪ verbal	reduzierte Anzahl frei reproduzierter Wörter	Saykin et al. 1991
▪ Speicherung / Abruf	beeinträchtigt	Perry et al. 2000 Rund et al. 2004
AUFMERKSAMKEIT		
	breite Störung der Aufmerksamkeitsfunktionen: phasische alertness, Daueraufmerksamkeit, selektive Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis	Lussier und Stip 2001
geteilte Aufmerksamkeit	beeinträchtigt	Rund et al. 2004
Daueraufmerksamkeit / Aufmerksamkeitsspanne	Defizite bei akut psychotischen und remittierten Patienten sowie bei Kindern psychotischer Eltern	Rund et al. 2004 Nuechterlein und Dawson 1984
EXEKUTIVE FUNKTIONEN		
Wisconsin Card Sorting Test	Perseverationen	Braff et al. 1991 Saykin et al. 1991 Perry und Braff 1998; Perry et al. 2001
Trail Making Test B	beeinträchtigt	Saykin et al. 1991 Goldberg et al. 1993
INTELLIGENZ		
handlungsbezogen	beeinträchtigt	Saykin et al. 1991

ANMERKUNGEN: in Anlehnung an Siever und Kollegen (2004; Am J Psychiatry: 161:398-413)

Zusammengefasst legen die Ergebnisse nahe, dass kognitive Fähigkeiten bei Schizophrenen bereits zu Beginn der Erkrankung beeinträchtigt sind [1] und dies bei allen,

auch wenn die absoluten Defizite je nach Ausgangsniveau stark schwanken [2]. Die Probleme sind relativ stabil [3] und haben nur wenig mit der Ausprägung positiver und negativer Symptome zu tun [4]. Geringer ausgeprägte Defizite finden sich auch bei nicht erkrankten Angehörigen der Schizophrenen [5].

MOTIVATION BZW. ANSTRENGUNGSBEREITSCHAFT

Deficit develops over time, as a kind of drift in the cognitive processes; patients' resources are not limited in absolute sense, but are rapidly exhausted (Kahneman 1973)

Bei Schizophrenen auftretende kognitive Beeinträchtigungen werden wenigstens zum Teil auf eine reduzierte Anstrengungsbereitschaft bzw. Motivation zurückgeführt. Annahme ist, dass bei schizophrenen Patienten nicht die Informationsverarbeitungsfähigkeit reduziert ist, sondern vielmehr die bewusst beeinflussbare Koordination von Arousal und Aktivierung, eine Art Antriebskraft hinter Denken und Schlussfolgern (siehe auch Nuechterlein und Dawson 1984). Hinweise darauf, dass eine unzureichende Motivation Schizophrener kognitive Defizite mit beeinflusst, beschrieb bereits Kraepelin (1913): die Leistung von Patienten ließen sehr rasch nach bei einer einfachen Additionsaufgabe; er interpretierte dies im Sinne einer rasch nachlassenden Willensspannung. Neuere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse (Everett et al. 1989; Schmand et al. 1994). Vor allem negative Symptome sind stark mit motivationalen Defiziten verbunden. Als mögliche Ursachen dafür wird eine fehlender interner Standard angenommen oder die Unfähigkeit, diesen Standard zu erreichen (siehe auch Benson und Stuss 1990).

1.1.2. SYNDROMALE ZUORDNUNG

In DSM-IV und ICD-10 werden mehrere Unterformen unterschieden. Für alle gilt, dass die allgemeinen Kriterien einer Schizophrenie erfüllt sein müssen. In unterschiedlichen Episoden im Krankheitsverlauf können auch verschiedene Unterformen diagnostiziert werden.

PARANOIDE FORM: Im Vordergrund stehen hier anhaltende Wahnideen, die häufig von Halluzinationen begleitet werden.

HEBEPHRENE FORM (desorganisierter Typ nach DSM-IV): Es kommt vor allem zu Beeinträchtigungen im Affekt im Sinne einer Affektverflachung oder Inadäquatheit des Affekts. Daneben müssen eine Störung des Verhaltens oder formale Denkstörungen vorhanden sein.

KATATONE FORM: Klinisch im Vordergrund stehen müssen mindestens 2 katatone Symptome.

SCHIZOPHRENES RESIDUUM: Geprägt von negativen Symptomen; aktuell müssen keine weiteren Kriterien mehr erfüllt werden.

UNDIFFERENZIERTE FORM: Patienten, die keine der Subgruppen oder mehrere erfüllen.

1.1.3. ÄTIOPATHOGENESE UND EINFLUSSFAKTOREN

Heute wird von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese der Erkrankung ausgegangen, bei der verschiedene Ursachen zu berücksichtigen sind. Zu den Einflussfaktoren gehören hirnrnorganische Veränderungen bzw. neurophysiologische und/oder biochemische Besonderheiten, die genetisch determiniert sein können oder die Folge exogener Einflüsse. Neben der erhöhten Vulnerabilität begünstigen psychosoziale Stressoren die Erstmanifestation bzw. den erneuten Ausbruch einer akuten psychotischen Symptomatik, adäquate Copingstrategien können protektiv wirken.

GENETISCHE FAKTOREN: Angehörige schizophrener Patienten haben ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken: wenn beide Elternteile betroffen sind, kann die Erkrankungswahrscheinlichkeit bis zu 50% betragen (McGuffin et al. 1995), 60-84 %, wenn ein monozygoter Zwilling erkrankt ist (Cardno et al. 1999). Adoptions- und Zwillingsstudien ergaben, dass dieses Risiko genetisch determiniert ist. Angenommen wird eine polygene Vererbung (Bondy et al. 1993). Was vererbt wird, ist allerdings unbekannt.

PSYCHOSOZIALE FAKTOREN scheinen beizutragen zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Schizophrenie. Früher glaubte man z.B., dass der Kommunikationsstil und damit die Verständigung zwischen Müttern und Kindern gestört sei (DOUBLE-BIND THEORIE; Bateson et al. 1956). Beim EXPRESSED-EMOTION KONZEPT wird das Ausmaß der emotionalen Äußerungen im Sinne kritischer Bemerkungen und überprotektiver Einstellung zum Patienten beurteilt. Ein hoher Wert als Indikator für Ablehnung und offene Feindschaft kann einher gehen mit einem erhöhten Rezidivrisiko. Daneben gibt es Hinweise auf eine Häufung kritischer Lebensereignisse vor dem Ausbruch einer Episode (LIFE-EVENT FORSCHUNG; Birley und Brown 1970). Die Häufung schizophrener Patienten in niedrigen sozialen Schichten scheint hingegen die Folge zu sein einer bereits zu Beginn der Erkrankung niedrigeren sozialen Ausgangssituation, als aufgrund der primären Intelligenz zu erwarten wäre und einem weiteren Abstieg im Verlauf der Erkrankung (Dunham 1964).

NEUROTRANSMITTER: Ausgehend von der Beobachtung, dass Dopaminantagonisten wirksame Neuroleptika in der Behandlung sind und durch Gabe von Dopaminagonisten schizophrenieähnliche Symptome hervorgerufen werden können, steht das Dopaminsystem und hier vor allem der Dopamin-D2-Rezeptor im Mittelpunkt der Betrachtung, da die antipsychotische Wirkung vor allem über diesen vermittelt wird. Dabei wird nach neuen Vorstellungen von einem mesolimbisch-mesokortikalen Ungleichgewicht ausgegangen, bei

dem es zu einer frontalen dopaminergen Hypoaktivität und einer daraus folgenden mesolimbischen Hyperaktivität kommt.

Da sich die Dopaminhypothese nur unzureichend bestätigen ließ, geht man inzwischen davon aus, dass auch andere Transmittersysteme beteiligt sind, vor allem das Glutamat- und serotonerge System. Dabei scheinen vor allem Wechselwirkungen verschiedener Neurotransmittersysteme untereinander und das Gleichgewicht verschiedener Neurotransmitter gestört zu sein (Möller und Deister 2000).

Für einen DEGENERATIVEN PROZESS sprechen die Progression klinischer Aspekte der Erkrankung bei einem Teil der Patienten und progressive Veränderungen der Hirnstrukturen, die sich in einigen strukturellen MRT Studien fanden. Andererseits zeigten sich jedoch vielfach kein entsprechender struktureller Befund (z.B. Illowsky et al. 1988); stabile Veränderungsmuster konnten nicht beschrieben werden. Auch konnten post mortem Untersuchungen diese Annahme nur teilweise bestätigen (Pakkenberg et al. 1993; Selemon et al. 1998; Harrison et al. 1999). Eine Überlegung ist, dass die Reduktion kortikaler Strukturen möglicherweise die Folge ganz verschiedener Faktoren wie zum Beispiel Veränderung der Umwelt bzw. des Gewichts, Alkoholkonsum, Einnahme von Neuroleptika ist und eine neuroplastische Anpassung an Umweltbedingungen oder das Erleben einer Psychose darstellt (Weinberger et al. 2002). Insgesamt sind die Hinweise auf das Vorliegen eines degenerativen Prozesses inkonsistent. Ausgehend von den uneinheitlichen Ergebnissen, gelangte die Hypothese einer CEREBRALEN ENTWICKLUNGSSTÖRUNG stärker in den Fokus der Aufmerksamkeit (z.B. Abi-Dargham et al. 1991). Dafür sprechen unter anderem Studien, die bereits bei Kindern, die später eine Psychose entwickelten, Auffälligkeiten fanden: eine prospektive Studie ergab beispielsweise, dass bereits 11-Jährige, die später an Schizophrenie erkrankten, vermehrt ungewöhnliche Annahmen und Wahrnehmungen berichteten im Vergleich zu Kindern im gleichen Alter ohne spätere Schizophrenie (Poulton et al. 2000). Cannon und Kollegen (2001) beschrieben ein abnormes Misstrauen bzw. Sensitivität oder Probleme mit anderen bereits in der Kindheit; dies erwies sich als prognostisch für Schizophrenie. Auch kognitive Defizite können sich bereits 10-15 Jahre vor Ausbruch der Erkrankung manifestieren (Erlenmeyer-Kimling 2000; Goldstein et al. 2000). Neurologisch zeigen sich zum Teil frühzeitig leichte Bewegungsstörungen (Chen et al. 2000a; Karp et al. 2001; Rosso et al. 2000). Darüber hinaus zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Grad der prä-morbiden Anpassung in der Kindheit und einer Vergrößerung der Ventrikel (Weinberger et al. 1980), was auf statische strukturelle Auffälligkeiten hinweist. Strukturelle Abnormalitäten fanden sich auch bereits zu Beginn der ersten klinischen Episode (Weinberger et al. 1982) und korrelierten nicht mit der Dauer der Erkrankung (Suddath et al. 1989).

Mögliche Risikofaktoren für eine cerebrale Entwicklungsstörung könnten Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen (Lewis 1987), Einflüsse in der frühen Entwicklungs- und Fetalphase durch mütterliche Unterernährung (Susser et al. 1996), mütterliche virale Infektionen (Machon et al. 1997; Torrey 1991), eine Geburt im Winter (Hultman et al. 1999) oder in städtischer Umgebung (Lewis et al. 1992) sein. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der frühen strukturellen Hirnschädigungen und dem Erkrankungsrisiko konnte bisher nicht ausreichend nachgewiesen werden.

PATHOPHYSIOLOGISCHE MODELLE gehen davon aus, dass schizophrene Symptome durch hirnstrukturelle und funktionelle Defizite verursacht werden, z.B. eine ACC-FEHLFUNKTION (Tamminga et al. 2000) bzw. DEFIZITE IM BEREICH DER CORTICO-STRIATALEN BAHNEN (Frith 1992). Grundlage für die Annahme ist, dass Läsionen in diesen Strukturen zu identischen Symptomen führen können: Beeinträchtigungen der Basalganglien können beispielsweise einhergehen mit einer Beeinträchtigung der Fähigkeit, eine Handlung auszuführen. In anderen Modellen werden BEEINTRÄCHTIGUNGEN DES DORSOLATERALEN-PRÄFRONTALEN CORTEX als zentral angesehen für die Schizophrenie, da dieser eine integrative Funktion hat (z.B. Fuster 1999; Goldman-Rakic 1994; Mesulam 1986; Smith und Jonides 1999). Typische Symptome einer Schädigung des Stirnhirns wie z.B. Motivationsverlust, Apathie, Urteilsschwäche, fehlende antizipatorische Fähigkeiten, soziale Enthemmung, Rückzug oder psychomotorische Verlangsamung (Fuster 1999; Mesulam 1986) haben große Ähnlichkeiten zu Negativsymptomen der schizophrenen Erkrankung. Sieht man als eine Ursache der Schizophrenie eine unzureichende Selbstüberwachung und eine Fehlattribution von Gedanken als externe Stimmen an, könnte dies die Folge sein unzureichender ACC Aktivität bzw. einer gestörten Konnektivität zwischen Frontallappen, in denen Sprache und Gedanken generiert werden, und dem Temporallappen (DEFIZITE DER FRONTO-TEMPORALE KONNEKTIVITÄT; Fletcher-Frith-Dolan; Ford et al. 2002).

Insgesamt existieren vielfältige Konzepte und Annahmen darüber, welche Faktoren die Entstehung einer Schizophrenie beeinflussen können. Kausale Zusammenhänge konnten bisher nicht nachgewiesen werden, vielmehr wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen. Aktuell im Vordergrund bei diesen Überlegungen stehen genetische Faktoren und der Einfluss von Neurotransmittern, während hingegen der Einfluss von sozialen Faktoren geringer bewertet wird als in früheren Jahren. Eine cerebrale Entwicklungsstörung könnte im Sinne einer Prädisposition einen Einfluss auf die Entstehung und die Ausprägung der Erkrankung haben.

1.1.4. HIRNFUNKTIONELLE UND -STRUKTURELLE AUFFÄLLIGKEITEN

At first glance, an overview of biological studies of schizophrenia suggests that schizophrenia is associated with a reduction of whatever is being measured: gray matter volume, neurotransmitter function, or receptor density, with deficiencies in any of these resulting in lower voltage ERPs (Ford et al. 1992).

Bildgebende und neurophysiologische Studien konnten zeigen, dass bei der Schizophrenie in einer Reihe verschiedener kortikaler und subkortikaler Regionen, die an kognitiven, emotionalen und motivationalen Aspekten des menschlichen Verhaltens beteiligt sind, strukturell und funktionell Veränderungen auftreten (Kasai et al. 2002).

1.1.4.1. MORPHOLOGISCHE BESONDERHEITEN SCHIZOPHRENER PATIENTEN

Zu den prominentesten Veränderungen zählt die Vergrößerung der lateralen VENTRIKEL, die bei etwa 30-50% der schizophrenen Patienten zu finden ist (Andreasen et al. 1994; Lawrie und Abukmeil 1998; Wright et al. 2000). Vergrößerte Ventrikel gehen einher mit der Ausprägung bestimmter schizophrenie-typischer Symptome (z.B. unfreiwillige Bewegungen, negative Symptome), sowie mit einem negativeren Therapieverlauf (van Os et al. 1995; Weinberger et al. 1980).

Daneben zeigten kernspintomographische Untersuchungen eine allgemeine VOLUMENREDUKTION der grauen Substanz um 2-4% (Lawrie und Abukmeil 1998; Wright et al. 2000). Dabei scheinen im Parietal- und Okzipitallappen nur wenige oder keine Anomalitäten aufzutreten (Bogerts 1999). Von der Reduktion besonders betroffen zu sein scheint u.a. der Hippokampus-Amygdala Komplex (Bogerts et al. 1990; Conrad et al. 1991), der Thalamus (Andreasen et al. 1994; Staal et al. 1998), der Gyrus temporalis superior (Hirayasu et al. 1998; Menon et al. 1995) und der Heschl Gyrus (Hirayasu et al. 1998). Präfrontal zeigten sich strukturelle Veränderungen der grauen Substanz (Hirayasu et al. 2001), sowohl inferior präfrontal (Buchanan et al. 1998) als auch dorsolateral (Mendrek et al. 2005) und im anterior cingulären Cortex (Goldstein et al. 1999; Noga et al. 1995). Sowohl Ventrikelerweiterungen und als auch Strukturdefizite in limbischen Regionen konnten bereits zu Beginn der Erkrankung nachgewiesen werden (z.B. Weinberger 1988) und sind nicht progredient.

Auffallend ist auch, dass bei schizophrenen Patienten die normale Asymmetrie des Frontallappens (rechts > links) und des Okzipitallappens (links > rechts) aufgehoben ist (Bilder et al. 1994; Falkai et al. 1995). Auch die bei Gesunden gefundene Asymmetrie der Anisotropie im Bereich des ACC (links > rechts) war bei schizophrenen Patienten aufgehoben.

Zusammengenommen sprechen die strukturellen Befunde am ehesten für eine Hirnentwicklungsstörung, auf die möglicherweise im Bereich kortikaler Strukturen ein zweiter

progressiver Prozess aufgepfropft ist. Die umfassenden Defizite lassen vermuten, dass regionen-unspezifische Prozesse der Hirnorganisation defizitär sind (Friston und Frith 1995; McGuire und Frith 1996). Ein grundsätzliches Problem der neuropathologischen Forschung ist jedoch die große Schwankungsbreite der Befunde. Alle Messwerte hirnstruktureller Parameter bei schizophrenen Patienten zeigen eine deutliche Überlappung mit den Werten neuropsychiatrisch unauffälliger Kontrollpersonen; die Werte der meisten schizophrenen Patienten liegen im normalen Bereich, auch wenn die Mittelwerte statistisch signifikant differieren. Dies macht eine Zuordnung von Personen zu den verschiedenen Gruppen (Schizophrenie; Gesund) unmöglich. Vielmehr scheint es sich entweder um Veränderungen zu handeln, die nur einen Teil der Patienten betreffen und ähnlich auch bei nicht erkrankten Personen zu finden sind. Alternativ sind die Unterschiede zwischen den Gruppen so gering, dass sich die Ergebnisse von Einzelpersonen nicht zuverlässig zuordnen lassen.

1.1.4.2. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE AUFFÄLLIGKEITEN

Auch auf der Seite der Elektrophysiologie finden sich bei schizophrenen Patienten ein Reihe von Besonderheiten. Dabei sind Befunde über die Art der Veränderungen sehr heterogen.

Die Amplitude evozierter Potentiale ist bei Patienten häufig reduziert. Dies findet man beispielweise bei einer durch ein akustisches Signal hervorgerufenen N1 (z.B. Roth et al. 1980), vor allem bei Patienten mit paranoid-halluzinatorischer Symptomatik (Kessler und Steinberg 1989) bzw. Denkstörungen (Saletu et al. 1971) oder auch bei der Mismatch Negativity (Alain et al. 2002a; Salisbury et al. 2002), der N400 Komponente oder bei fehlerassoziierten Potentialen (ERN/Pe) (Mathalon et al. 2002). Die ERN ist vor allem bei Patienten mit paranoider Schizophrenie reduziert bzw. nicht vorhanden (Alain et al. 2002b; Mathalon et al. 2002). Dies könnte hinweisen auf eine Störung im anterior cingulären und dorsolateral-präfrontalen Cortex (Mathalon et al. 2002), welche in funktionell bildgebenden Studien bestätigt werden konnte (Carter et al. 2001). Assoziiert mit der Inhibition von Verhalten fand sich bei Patienten eine im Vergleich zu Gesunden eine geringere links-Lateralisierung der ERPs über frontalen Arealen (Fallgatter et al. 2003; Weisbrod et al. 2000).

TABELLE 1-3: Elektrophysiologische Auffälligkeiten schizophrener Patienten

	AUFFÄLLIGKEIT / DEFIZIT	
P50 Hemmung	Störung der P50 Hemmung; aber: unauffällige P50 bei unmedizierten Patienten [Arnfred et al. 2003]	Braff et al. 2001 Freedman et al. 1996
visuelle P100 auditive N100	reduzierte Amplitude reduzierte Amplitude reduzierte auditive Reaktivität reduzierte Modulation	Campanella et al. 2006 Kogoj et al. 2005 Ford und Mathalon 2004 Mathalon et al. 2004
auditive P300	reduzierte Amplitude reduzierte Modulation	Brown et al. 2002; Ford et al. 1999; Salisbury et al. 1999
NoGo P300	reduzierte Modulation der Reaktion durch <ul style="list-style-type: none"> ▪ Länge des Interstimulusintervalls ▪ positive vs. negative Gesichter fehlende Lateralisierung frontal geringere NoGo-Anteriorisierung	Mathalon und Ford 2002 An et al. 2003 Weisbrod et al. 2000 Fallgatter et al. 2003
N400	reduzierte Amplitude	Kiang et al. 2007; Kostova et al. 2005
latente Hemmung	reduzierte latente Hemmung z.B. bei ausgeprägter Positivsymptomatik	Weiner 2003 Gray et al. 1995
Mismatch negativity (MMN)	MMN reduziert, sowohl bei einfachen als auch bei komplexeren Aufgaben MMN bei Angehörigen reduziert bei positiver Symptomatik keine Lateralisierung	Alain et al. 2002a; Salisbury et al. 2002 Michie et al. 2002 Youn et al. 2003
ERN	ERN auch bei richtigen Reaktionen	Mathalon et al. 2002

ANMERKUNG: in Anlehnung an Siever et al. 2004; Am J Psychiatry: 161:398-413

Die einheitlichsten elektrophysiologischen Befunde bei der Schizophrenie finden sich im Zusammenhang mit der P300 (siehe Kapitel 2.2.3). Im Gegensatz dazu scheinen andere EEG-Veränderungen weniger zuverlässig: viele Ergebnisse sind widersprüchlich, häufig fanden Studien keinen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollpersonen.

1.1.4.3. FUNKTIONELL-MAGNETRESONANZTOMOGRAPHISCHE BESONDERHEITEN

Funktionelle Bildgebungsstudien zeigen bei schizophrenen Patienten häufig eine „Hypofrontalität“, also eine im Vergleich zu Gesunden geringere Hirndurchblutung frontal sowohl in Ruhephasen als auch während der Bearbeitung einer Reihe von unterschiedlichen kognitiven Aufgaben (u.a. Arbeitsgedächtnis, exekutive Funktionen, Verhaltenshemmung)

vor allem bei chronischem Krankheitsverlauf oder einer dominierenden Negativsymptomatik (Barch et al. 2001; Callicott et al. 2000; Catafau et al. 1994; Perlstein et al. 2001; Rubia et al. 2003). Negativsymptome korrelierten vor allem mit funktionellen Auffälligkeiten im dorsolateral präfrontalen Cortex (Wolkin et al. 1992), einer reduzierten Durchblutung in der linken Thalamusregion (Min et al. 1999) bzw. links frontaler Hypoperfusion (Klemm et al. 2001). Patienten mit produktiver Symptomatik zeigen hingegen häufiger eine temporo- limbische Dysfunktion bzw. eine reduzierte Durchblutung in der linken Temporalregion bei gleichzeitig erhöhter Perfusion rechts (Min et al. 1999). Die Ergebnisse legen nahe, dass positive und negative Symptome einer Schizophrenie mit Fehlfunktionen in unterschiedlichen Hirnregionen und unterschiedlich lateralisierten Fehlfunktionsmustern zu tun haben (Min et al. 1999).

Andere Studien hingegen fanden keine Aktivierungsunterschiede zwischen Schizophrenen und Gesunden (Honey et al. 2002) bzw. eine Mehraktivität im Sinne einer Hyperfrontalität (Manoach et al. 2000; Manoach et al. 1999; Ramsey et al. 2002). Da in diesen Experimenten die Leistungen der Patienten und Gesunden vergleichbar waren, wurde dies als Hinweis auf eine funktionelle Ineffizienz gewertet: um die gleiche Leistung wie Gesunde zu erreichen müssen schizophrene Patienten anscheinend größere Bereiche des präfrontalen Cortex aktivieren konstatierten die Autoren. Schlechte Leistungen waren hingegen teilweise funktionell mit einer Hypofrontalität assoziiert (Callicott et al. 2003). Auch eine Studie von Walter und Kollegen (2003) zeigte keine signifikanten Unterschiede der frontalen Aktivität bei Patienten im Vergleich zu Gesunden; die Performance der Patienten war hier ebenfalls reduziert. Die Autoren erklärten diese Ergebnisse durch die Medikation der untersuchten Patienten mit atypischen Neuroleptika. Hinweise wurden beschrieben für subtile, aufgabenspezifische präfrontale Fehlfunktionen: Kontrollpersonen zeigten eine Dominanz des linken inferioren frontalen Cortex bei einer verbalen Arbeitsgedächtnisaufgabe und eine Dominanz rechts präfrontal bei einer räumlichen Aufgabe; diese domänenspezifischen Effekte zeigten sich bei den Patienten nicht.

Bei der Durchführung von Exekutivaufgaben zeigten sich daneben erhöhte hämodynamische Reaktionen im anterioren Cingulum (Nordahl et al. 2001; Toone et al. 2000). Diese waren teilweise assoziiert mit einer erhöhten Anzahl von Fehlern (Nordahl et al. 2001) und wurden im Sinne einer verstärkten Handlungskontrolle des ACC interpretiert. Andere Studien hingegen fanden Aktivierungsdefizite im ACC, die unter anderem assoziiert waren mit exekutiven Anforderungen (Dolan et al. 1995) oder der selektiven Aufmerksamkeit (Carter et al. 1997; Holcomb et al. 2000; Volz et al. 1999) bzw. die Studien zeigten eine verminderte fehlerassoziierte Aktivität (Carter et al. 2001).

Insgesamt sind die Ergebnisse relativ inkonsistent und zum Teil widersprüchlich. Meta-Analysen von Davidson und Kollegen (2003) sowie Hill und Kollegen (2004) ergaben

bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Kontrollpersonen überwiegend eine reduzierte Aktivität in präfrontalen Regionen. Diese Abnormalitäten unterscheiden etwa die Hälfte der schizophrenen Patienten von gesunden Personen (Davidson und Heinrichs 2003).

Diskutiert wird auch eine veränderte KONNEKTIVITÄT ZWISCHEN VERSCHIEDENEN HIRNSTRUKTUREN. Strukturelle und funktionelle Untersuchungen legen beispielweise eine gestörte Konnektivität zwischen dem temporo- limbischen System und dem Frontalhirn als eine wesentliche pathophysiologische Komponente der Erkrankung nahe. Angenommen werden dabei Hirnfunktionsstörungen Schizophrener in limbischen Strukturen, insbesondere im medialen Temporallappen, einer zentralen Konvergenzstelle von Informationen aus höheren kortikalen Assoziationsarealen. Dieser Bereich vermittelt zwischen neokortikaler Aktivitäten und dem Septum-Hypothalamus-Hirnstammbereich. Struktur- und Funktionsstörungen in temporolimbischen Arealen sind teilweise assoziiert mit einer Dissoziation zwischen höheren, kognitiven Prozessen und elementaren, emotionalen Reaktionsformen, was im Sinne einer Entkopplung von Kognition und Emotion interpretiert wurde. Ein veränderter Metabolismus ist möglicherweise ebenfalls ein Indikator für eine fronto-temporale Entkopplung bzw. eine abnorme Konnektivität zwischen diesen beiden Hirnstrukturen.

Hinweise für Beeinträchtigungen präfrontal-parietaler Verbindungen zeigten sich unter anderem bei der Präsentation einer visuellen Arbeitsgedächtnisaufgabe: schizophrene Patienten aktivierten bei ihrer Bearbeitung ventrolaterale präfrontale Areale; parietale Aktivität, die bei Gesunden auftrat, fehlte hingegen (Kim et al. 2003). Die Autoren interpretierten die Ergebnisse dahingegen, dass dies darauf hinweisen könnte, dass Patienten und Gesunde unterschiedliche Strategien anwendet haben für die Lösung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe: statt dysfunktionaler dorsolateraler Strukturen werden unbeeinträchtigte ventrolaterale Areale genutzt. Eine kürzlich erschienene Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem dorsolateralen präfrontalen Cortex und anderen Hirnregionen und fand bei schizophrenen Patienten eine verminderte Konnektivität zum Parietallappen, dem posterioren Gyrus cinguli, dem Thalamus und Striatum, während die Verbindungen zum linken posterioren Temporallappen und paralimbischen Regionen erhöht war (Zhou et al. 2007) in Ruhe. Die Autoren sahen dies als Hinweis an für eine funktionelle Dyskonnektivität.

Auch wenn ein direkter, kausaler Zusammenhang zwischen kognitiven Prozessen und spezifischen elektrophysiologischen bzw. hämodynamischen Reaktionen nicht sicher nachgewiesen werden konnte, sind - nach heutigem Erkenntnisstand - bestimmte kognitive Funktionen in besonderer Weise assoziiert mit neuronalen Reaktionen, die sich teilweise

hinsichtlich der Lokalisation, teils in Bezug auf ihre Intensität beschreiben lassen. Allerdings sind die Ergebnisse nicht immer konsistent bzw. zeichnen sich aus durch eine hohe inter- bzw. intraindividuelle Variabilität. Auch die Ergebnisse zu funktionellen Beeinträchtigungen bei Patienten mit Schizophrenie sind nicht immer konsistent; Auffälligkeiten im Bereich des präfrontalen Cortex sowie temporo-parietal zeigten sich jedoch in einer Vielzahl von Studien.

1.2. INFORMATIONSVERARBEITUNGSPROZESSE

1.2.1. ELEKTROPHYSIOLOGISCHER INDIKATOR: P300

P300 amplitude can therefore be viewed as a measure of central nervous system activity that occurs when stimulus memory representations are generated, with component size reflecting the degree to which information is processed (Polich und Comerchero 2003).

Bei der P300 handelt es sich um ein positives evoziertes Potential mit einem Maximum etwa 300 ms nach einem seltenen, verhaltensrelevanten Ereignis. Man geht davon aus, dass es sich um eine endogene Komponente handelt, das Potential also stark von der Verarbeitung des Stimuluskontext sowie dem Aufmerksamkeits- und Arousalniveau abhängt (Polich und Kok 1995). Die erste Beschreibung des Potentials kommt von Sutton und Kollegen (Sutton et al. 1965): das Potential trat auf bei Aufgaben, bei denen die Probanden nicht wussten, welcher Stimulus als nächstes präsentiert werden. Heute wird vor allem das sogenannte „oddball Paradigma“ verwendet, um die P300 hervorzurufen. Aufgabe der Probanden hier ist, einen abweichenden Reiz aus einer Serie identischer, nicht-relevanter Reize der gleichen Modalität zu erkennen. Potentialveränderungen zeigen sich vor allem in zwei Regionen: ein früher Anteil (P3a) mit Maximum fronto-zentral (Latenz ca. 250-350 ms) und ein späterer, parietaler Anteil der P300 (P3b: Latenz ca. 300-500 ms). Die maximale Ausprägung liegt hier parieto-zentral, gewöhnlich bei der Elektrode Pz.

Es gibt unterschiedliche Annahmen darüber, ob bzw. welche kognitiven Prozesse mit dem evozierten Potential assoziiert sein könnten: die AMPLITUDE DER P300 wurde in Verbindung gebracht mit der Beanspruchung kontrollierter und kapazitätsbegrenzter Informationsverarbeitungsprozesse, mit Gedächtnisprozessen, mit der Reorganisation eines internen Erwartungsmodells bezüglich der Umwelt (Donchin und Coles 1988) bzw. die Menge der Informationen im Bewusstsein (Picton 1992). Andere Autoren sehen die P300 vor allem als Indikator für Aufmerksamkeitsfunktionen: Ursprung dieser Annahme ist die Beobachtung, dass die P300 Amplitude proportional zur Menge der Aufmerksamkeitsressourcen, welche für eine bestimmte Aufgabe zur Verfügung gestellt werden, variiert (Kramer und Strayer 1988). Die Vielzahl der Modelle zeigt, dass sich bisher

kein klarer und eindeutiger Zusammenhang zwischen der P300 Amplitude und psychologischen Aspekten finden ließ.

Die LATENZ DER P300 wird als Indikator angesehen für die Geschwindigkeit der Stimulusklassifikation (Kutas et al. 1977; Polich 1986). Kürzere Latenzen sind assoziiert mit überlegenen kognitiven Fähigkeiten bei neuropsychologischen Tests welche erfassen, wie schnell Aufmerksamkeitsprozesse zur Verfügung gestellt werden können (Polich et al. 1983). P300 Latenz nimmt zu, wenn die mentale Kapazität reduziert ist durch psychische Erkrankungen. Die Test-Retest Reliabilität der Höhe der P300 Amplitude liegt bei gesunden Probanden etwa bei .50 bis .80 (Segalowitz und Barnes 1993), bei der Latenz bei .40 bis .70.

1.2.2. GENERATOREN DER P300

Intrakranielle Ableitungen mit Tiefenelektroden ergaben multiple Generatoren, die an der Entstehung der P300 beteiligt sind. Studien aus der Arbeitsgruppe um Halgren zeigten elektrophysiologische Reaktionen bei der Präsentation von seltenen Reizen unter anderem präfrontal z.B. in der Nähe des inferioren frontalen Sulcus, im Gyrus temporalis superior, im anterior cingulären und parietalen Cortex sowie im Hippokampus (Baudena et al. 1995; Halgren et al. 1995). Insgesamt sind die Hippokampusreaktionen beim oddball-Paradigma wenig umstritten. Unklar ist allerdings die Beteiligung des Hippokampus an den Ableitungen von der Kopfoberfläche.

Das auf dem Skalp gemessene P300 Potential lässt sich in mehrere, überlappende Subkomponenten zerlegen, denen verschiedene Funktionen und Generatoren zugeschrieben werden (Halgren et al. 1995; Halgren et al. 1998; Johnson 1989). Es existieren unterschiedliche Ansätze, die dem Potential zugrundeliegende Hirnaktivität und die beteiligten Hirnregionen zu bestimmen. Bledowski und Kollegen (2004) lokalisierten die P300 Generatoren mit Hilfe einer kombinierten EEG und fMRT Untersuchung und versuchten spezifische Einflussfaktoren auf die P3a und P3b von einander zu trennen. Das aus den funktionellen MRT-Daten erstellte Quellenmodell erklärte dabei über 99% der Varianz der auf der Kopfoberfläche gemessenen ereigniskorrelierten Potentiale. Es zeigte sich, dass die P3b vor allem beeinflusst wurde durch parietale und inferior-temporale Regionen, während hingegen frontale Areale und die Insel zur Ausprägung der P3a beitrugen. Die verstärkte frontale Beteiligung passt dabei zu der im Vergleich zur P3b anteriorer gelegenen Verteilung der P3a. Daneben schlussfolgerten die Autoren, dass sowohl visuelle als auch supramodale Assoziationsbereiche zur P3b beitragen. Die Lokalisation der P300 Generatoren mit Hilfe der LORETA © ergab eine Beteiligung einer Reihe unterschiedlicher Strukturen unter anderem des Gyrus parietalis inferior (bilateral), des Gyrus temporalis superior (links > rechts), des ACC/SMA, der Insel rechts, des Gyrus

frontalis medius (bilateral) und des Precuneus (Mulert et al. 2004). Dabei zeigte sich, dass die verschiedenen Hirnregionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten an der Lösung der Aufgabe beteiligt sind: der supplementär motorische Cortex ist zu einem frühen Zeitpunkt aktiv (230-280 ms), dann nimmt die Aktivität ab und die Region wird erst spät (380-480 ms) wieder aktiver. Auch der Gyrus parietalis inferior und der linke Gyrus frontalis medius waren substantiell an der späten P300 beteiligt.

Funktionelle Bildgebungsstudien zeigten, dass ein ganzes Netzwerk an Hirnregionen an der Bearbeitung des oddball-Paradigmas beteiligt ist. Kiehl und Kollegen (2001; 2003) fanden beispielweise neuronale Aktivität bilateral im anterioren temporalen Gyrus, im inferioren und superioren Parietallappen, im anterioren und posterioren Cingulum, im Thalamus und im rechten lateralen frontalen Cortex. Die Ergebnisse waren stabil über einen Zeitraum von 6 Wochen (Kiehl und Liddle 2003).

Insgesamt gibt es mehrere Untersuchungen, welche sich mit der Lokalisation der Generatoren der P300 beschäftigen. Eine Lokalisation anhand elektrophysiologischer Verfahren birgt allerdings die Problematik, dass sich alleine aus der gemessenen Aktivität nicht eindeutig bestimmen lässt, wo sich die Quelle des evozierten Potentials befindet („inverses Problem“). Durch die Anwendung von verschiedenen Programmen (BESA ©; LORETA ©) ist bestenfalls eine Annäherung möglich. Den intrakraniellen Ableitungen kommt mit Sicherheit die größte Bedeutung zu; allerdings lassen sich entsprechende Untersuchungen nur sehr begrenzt durchführen. Problem ist auch, dass sich die Elektroden bei diesen Ableitungen, die gewöhnlich im Rahmen der Epilepsiediagnostik gesetzt werden, bei Patienten in Hirnstrukturen finden, in denen bzw. in deren unmittelbarer Nähe ein epileptischer Fokus vermutet wird. Man kann also insgesamt funktionelle Beeinträchtigungen bzw. Besonderheiten in diesen Hirnregionen annehmen. Funktionell-bildgebende Studien ermöglichen die genaue Lokalisation von BOLD-Reaktionen, die mit der Präsentation eines oddball-Paradigmas assoziiert waren, erlauben alleine aber noch keine Aussage darüber, welche Regionen spezifisch mit den elektrophysiologischen Besonderheiten in Verbindung stehen.

1.2.3. EINFLUSSFAKTOREN

Verschiedene Parameter des Designs können die Ausprägung der P300 verändern, so nimmt die Amplitude zu, je seltener die relevanten Reize auftreten (Squires et al. 1976) und je länger das Interstimulusintervall ist (Polich 1990a; Polich 1990b; Polich et al. 1991).

Es gibt inkonsistente Ergebnisse zum Einfluss des ALTERS auf die Ausprägung der P300: einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der Amplitude der P300 und normalen Alterungsprozessen (Ford et al. 1982; Picton 1992; Polich 1991; Sidman et al. 1991), andere fanden keine derartige Korrelation (Hillman et al. 2002; Looren de Jong et al. 1989) oder legten nahe, dass vor allem die Latenz der P300 das Alter reflektiert. Möglicherweise sind vor allem Amplitude und Latenz posteriorer Anteile altersabhängig, weniger die frontalen (Fjell und Walhovd 2001).

Eine Studie zum Einfluss KOGNITIVER FÄHIGKEITEN ergab, dass intelligentere Probanden eine höhere P300 Amplitude und einer reduzierte Latenz im Vergleich zu weniger intelligenten Teilnehmern zeigten (Jausovec und Jausovec 2000). Andererseits belegte eine Nachfolgestudie der Autoren bei Intelligenteren im Vergleich zu weniger intelligenten Personen ein reduziertes aktiviertes kortikales Volumen. Diese Reduktion ging einher mit einer Zunahme der Stromdichte und eine verstärkten linkshemisphärischen Lateralisierung. Aus Sicht der Autoren lassen sich die Ergebnisse interpretieren im Sinne einer effizienten Nutzung der kognitiven Ressourcen intelligenter Personen (Jausovec und Jausovec 2001).

Evozierte Potentiale werden möglicherweise auch beeinflusst durch den REAKTIONSMODUS (z.B. Zählen der seltenen Ereignisse vs. Drücken einer Taste): der Tastendruck führte bei einem Teil der Studien im Vergleich zum Zählen zu verminderten Amplituden in Mittellinienelektroden (Barrett et al. 1987; Polich 1987; Salisbury et al. 2001) möglicherweise im Sinne einer aufmerksamkeitsassoziierten Potentialveränderung, da hier im Gegensatz zum Zählen keine Repräsentationen aufrecht erhalten werden müssen. Andere Studien fanden dieses Ergebnis nicht (Starr et al. 1997; Starr et al. 1995). Auch gibt es Hinweise für eine veränderte Topographie durch Konfundierung mit motorischen Potentialen (Salisbury et al. 2001): bei motorischer Reaktion: kleinere frontale Amplitude wegen ausgeprägter bilateraler negativer Felder; unilaterale Reduktion im motorischen Cortex kontralateral zur reagierenden Hand). Auch bildgebende Studien lieferten widersprüchliche Ergebnisse: teilweise fanden sich nur Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Aufgabenarten in Regionen, die direkt auf die motorische Reaktion der Probanden zurückgeführt werden können, sowie Intensitätsunterschiede: die neuronalen Reaktionen nach dem Tastendruck waren ausgeprägter als bei der Zähltaufgabe (Liddle et al 2004). Alle anderen Regionen waren bei beiden Aufgabentypen aktiv. Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass ein supramodales Aufmerksamkeitssystem für die Richtung der Aufmerksamkeit auf verhaltensrelevante Ereignisse verantwortlich ist, die Intensität der

Aktivität jedoch von der Art der Aufmerksamkeit abhängt. Linden und Mitarbeiter (Linden et al. 1999) hingegen fanden übereinstimmende neuronale Aktivitäten im Gyrus supramarginalis, im frontalen Operculum und der Insel. Die Autoren interpretieren dies als Hinweis, dass diese Regionen anscheinend an höheren multi-modalen Verarbeitungsprozessen beteiligt sind, die moduliert werden von den kognitiven Anforderungen. Der anterior cinguläre Cortex sowie der supplementär motorische Cortex waren in allen Bedingungen bis auf die auditive Stimulation mit nachfolgendem Tastendruck aktiv. Beim Zählen zeigten sich zusätzliche Cluster im rechten Gyrus frontalis medius; der Tastendruck hatte Aktivität im linken Rolandic Cortex, dem Precuneus und dem rechten Gyrus frontalis medius zur Folge.

1.2.4. INFORMATIONSVERARBEITUNGSPROZESSE BEI DER SCHIZOPHRENIE

Kognitionspsychologische Untersuchungen zeigten Beeinträchtigungen der Informationsverarbeitungskapazität bei schizophrenen Patienten. Die Patienten reagieren häufig langsamer als Gesunde oder machen mehr Fehler (z.B. van der Stelt et al. 2004).

1.2.4.1. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE BESONDERHEITEN BEI DER INFORMATIONSVERARBEITUNG UND POTENTIELLE EINFLUSSFAKTOREN

Die Reduktion der P300 Amplitude ist eine der robustesten biologischen Ergebnisse bei der Schizophrenie (Ford et al. 1994; Hegerl et al. 1995; Pritchard 1986). Die auditive P300 ist häufig stärker beeinträchtigt als die visuelle (Duncan 1988; Ford et al. 1994; Mathalon et al. 2000a; Pfefferbaum et al. 1989). Veränderungen der P300 bei schizophrenen Patienten wurden gefunden nach auditiven Stimuli bei chronischen, medizierten Patienten (Ford et al. 1994; Pritchard 1986), bei nicht medizierten Patienten in der ersten Episode (Salisbury et al. 1998), bei Schizophrenen ohne aktuelle Medikation (Faux et al. 1993; Ford et al. 1994) und nach Verbesserung der klinischen Symptomatik (Rao et al. 1995). Insgesamt erwies sich die auditive P300 als relativ unabhängig von der Medikation (Blackwood et al. 1987; Juckel et al. 1996; Pfefferbaum et al. 1989) und klinischen Symptomen (Blackwood et al. 1987; Duncan 1988; Ford et al. 1994). Latenzunterschiede waren nicht so ausgeprägt wie Amplitudenunterschiede zwischen Schizophrenen und Gesunden: sie wurden in manchen Studien gefunden (Blackwood et al. 1987; Pfefferbaum et al. 1989), in anderen hingegen nicht (Ford et al. 1994; Pfefferbaum et al. 1984).

Für die P3a, die Ausdruck einer Orientierungsreaktion ist, sind die Ergebnisse weniger deutlich: die P3a war relativ zur P3b bei schizophrenen Patienten größer als bei gesunden Kontrollpersonen. Diese wurde als Korrelat der Aufmerksamkeitsstörung und stärkerer Ablenkbarkeit der schizophrenen Patienten interpretiert (Grillon et al. 1990).

Die Heterogenität der Ergebnisse ließ sich nicht über die Schwierigkeit der Aufgaben, Filtereinstellungen, BPRS, Alter oder Geschlecht erklären (Bramon et al. 2004). Auch die Dauer der Erkrankung scheint keinen Einfluss zu haben auf die Ausprägung der P300. Als mögliche Ursachen für die Unterschiede der Ergebnisse zwischen den verschiedenen Gruppen werden die Häufigkeit, Art und Schwere der Symptome, Alter bei Beginn der Erkrankung, Variationen der Medikation, Zigaretten- und Substanzgebrauch vermutet. Da eine Reduktion der P300 auch bei unmedizierten Patienten auftrat (z.B. Bramon et al. 2004), kann die Medikation nicht als Auslöser für die Veränderungen angesehen werden.

Schaut man sich den ZUSAMMENHANG ZUR PSYCHOPATHOLOGIE an so ergab eine Metaanalyse, dass Amplitude und Latenz der P300 vor allem bei Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie verändert waren (Jeon und Polich 2003). Bei stabilisierten Patienten zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Residualsymptomatik in Form von formalen Denkstörungen bzw. Negativsymptomatik und der P300 Amplitude (Eikmeier et al. 1993; Juckel et al. 1996; Pfefferbaum et al. 1989; Strik et al. 1993). Andere Studien zeigten eine positive Korrelation zwischen der P300 Amplitude und positiven Symptomen (Bougerol 1996; Egan et al. 1994; Frodl-Bauch et al. 1999; Shenton et al. 1989). Dabei schien bei Patienten mit Positivsymptomatik v.a. der temporo-basale Anteil der P3 betroffen zu sein, bei negativen Symptomen vor allem temporo-superiore Anteile (Dipolquellenmodell; (Frodl-Bauch et al. 1999). Darüber hinaus fanden eine Reihe von Studien einen Zusammenhang der Ausprägung der P300 Veränderungen und Denkstörungen sowie kognitiven Beeinträchtigungen (Higashima et al. 1998; Iwanami et al. 2000). Higashima und Mitarbeiter (1998) schlussfolgerten, dass die Reduktion der P300 in medial parietalen und bilateral temporo-parietalen Regionen möglicherweise ein elektrophysiologischer Index ist für die Ausprägung der Denkstörungen der Patienten. Der Zusammenhang zwischen Amplitude der auditorischen P300 und Denkstörungen konnte in einer aktuellen Studie bestätigt werden: dabei war die Korrelation mit der links temporalen Region ausgeprägter als rechts temporal (Kiriara et al. 2005).

Untersuchungen von Strik und Kollegen zeigten hingegen bei einer Untergruppe der Schizophrenie mit zyklischer Psychose vergrößerte P300 Amplituden im Vergleich zu gesunden Probanden (z.B. Strik et al. 1997). Bisher konnten diese Befunde von anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden.

In Hinblick auf den ZUSAMMENHANG ZWISCHEN FUNKTIONELLEN UND STRUKTURELLEN AUFFÄLLIGKEITEN zeigte sich, dass reduzierte Amplituden der P300 korrelieren mit einem reduzierten Volumen der grauen Substanz im linken posterioren Gyrus temporalis superior bei chronischer Schizophrenie (McCarley et al. 1993). Frodl und Kollegen (2001) beschrieben den Zusammenhang zwischen der Amplitude der langsamen positiven Welle

und dem posterioren Anteil des Corpus Callosum: dieser Zusammenhang ist deshalb interessant, weil bei Gesunden gezeigt werden konnte, dass ein veränderter interhemisphärischer Transfer durch das Corpus Callosum die P300 Amplitude beeinflussen kann (Polich und Hoffman 1998). Daneben wurde auch ein Zusammenhang zwischen der Höhe der P300 Amplitude und volumetrischen Veränderungen in anterior medialen temporalen Strukturen gefunden (Kawasaki et al. 1997).

Vergleicht man die Ausprägung der elektrophysiologischen Aktivität mit den KOGNITIVEN LEISTUNGEN der Patienten so ergab sich ein Zusammenhang zu Aufmerksamkeitsdefiziten (Bruder et al. 1996; Pritchard 1986), zum Abschneiden beim Paarassoziationstest (Hinweis auf links temporale Fehlfunktion; Nagasawa et al. 1999) bzw. einem reduzierten IQ, reduzierten Gedächtnisleistungen, einer eingeschränkten Diskriminationsfähigkeit und Fähigkeiten zur semantischen Clusterbildung (Shajahan et al. 1997).

Wenig Übereinstimmung existiert darüber, ob die Potentialveränderungen bei Patienten in beiden Hemisphären symmetrisch auftreten. Einige Studien fanden eine stärkere linksseitige Reduktion der P3 in temporalen Arealen (Bruder et al. 1999; Faux et al. 1993; Faux et al. 1990; Heidrich und Strik 1997; McCarley et al. 1991; Morstyn et al. 1983; Salisbury et al. 1999; Strik et al. 1994), welche zum Teil mit einem reduzierten Volumen im linksseitigen Gyrus temporalis posterior in Zusammenhang gebracht werden konnte. Andere fanden keine HEMISPHÄRENASYMMETRIE (Ford et al. 1999; Ford et al. 2000; Ford et al. 1994; Kiehl und Liddle 2001; Stefansson und Jonsdottir 1996). Eine Metaanalyse von Jeon & Polich (2003) über Studien mit auditiven oddball-Paradigmen zeigte signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen bei Fz und Pz, jedoch keine reliablen Effektgrößen für die Amplitudenhöhe bei dem Vergleich von T3 und T4. Signifikante Unterschiede wurden gefunden zwischen TCP1 und TCP2. Eine Asymmetrie zeigte sich bei einer motorischen Reaktion erst nach einer Korrektur für motorische Potentiale. Salisbury und Kollegen kommen zu dem Schluss, dass die Art der Reaktion ein kritischer Faktor ist für die Bestimmung der Höhe der Amplitude der P300 und ihrer Verteilung über dem Skalp.

Offen ist auch, ob die gefundenen P300 Abnormalitäten Ausdruck eines momentanen psychopathologischen Zustands sind oder als Eigenschaft anzusehen sind (STATE VS TRAIT MERKMAL). Für eine anlagebedingte Variation des evozierten Potentials spricht, dass in der Mehrzahl der Studien die Ausprägung der P300 unabhängig war von der Intensität der aktuellen Symptomatik und der antipsychotischen Medikation (Blackwood et al. 1987; Jeon und Polich 2003; Molina et al. 2004) und Veränderungen auch bei remittierten Patienten (Blackwood et al. 1987; Rao et al. 1995) und bei der Erstmanifestation einer schizophrenen Psychose (Hirayasu et al. 1998; Salisbury et al. 1998) nachweisbar waren. Allerdings reduzierte sich die Höhe der P3 Amplitude anscheinend mit der Dauer der Erkrankung und

die Latenz verlängerte sich (Mathalon et al. 2000b). Dies könnte auf einen progressiven pathophysiologischen Prozess hinweisen.

Hinweise dafür, dass trait Aspekte wichtig sind, lieferten auch Studien, die belegten, dass stabilisierte und teilremittierte Patienten mit niedriger P3 Amplitude häufig eine deutlichere Residualsymptomatik aufweisen als entsprechende Patienten mit höherer P3 Amplitude. Vermutlich wird durch die kleinere P300 eine schizophrene Kerngruppe mit schlechter Prognose und vermehrter Residualsymptomatik charakterisiert (Hegerl und Mulert 2003). Bei akut-psychotischen Patienten könnte der Zusammenhang eher einer umgekehrten U-Kurve entsprechen: teilweise fand sich eine positive Korrelation zwischen schizophrener Symptomatik und P300 Amplituden, die sich eventuell über ein bei diesen Patienten erhöhtes allgemeines Aktivitätsniveau („Arousal“) erklären lässt; bei Patienten mit starker psychotischer Symptomatik scheint es sich eher um eine negative Korrelation zwischen Symptomatik und P3 Amplitude zu handeln (Hegerl und Mulert 2003).

Für eine GENETISCHE KOMPONENTE oder einen prämorbid vorhandenen Veranlagung der Veränderungen sprechen reduzierte P300 Amplituden auch bei klinisch unauffälligen Geschwistern Schizophrener (Eischen und Polich 1994) und die Ergebnisse von Zwillingsstudien (Katsanis et al. 1997; Rogers und Deary 1991). Es gibt aber auch widersprüchliche Befunde (z.B. Squires-Wheeler et al. 1993). Möglicherweise stehen P300 Veränderungen eher mit einer allgemeinen Disposition zu Verhaltensauffälligkeiten als spezifisch mit schizophrenen Störungen in Verbindung: Friedmann und Kollegen (1994) fanden in einer prospektiven Studie unauffällige P300 Amplitude bei Kindern schizophrener Eltern und keinen Zusammenhang zwischen der P300 Reduktion bei den Jugendlichen und dem Auftreten von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis im jugendlichen Erwachsenenalter. Jedoch bestand ein deutlicher Zusammenhang zwischen der P300 Reduktion bei den Jugendlichen und dem späteren Auftreten von Persönlichkeitsauffälligkeiten, die auch bei schizophrenen Störungen häufig vorkommen.

Zusammengefasst ist eine Amplitudenminderung weder ein notwendiges noch hinreichendes Merkmal für eine schizophrene Störung – eher schwacher Vulnerabilitätsmarker (Hegerl 1998). Sie kennzeichnet unter Umständen eine Untergruppe der Schizophrenie, mit Hirnentwicklungsstörungen, schlechter präorbider Anpassung mit kognitiven Störungen, ein früher schleichender Krankheitsbeginn, chronisch-progredientem Verlauf, Negativsymptomatik und Neigung zu Spätdyskinesien (Hegerl 1998). Die Amplitudenminderung ist kein eindeutiger Indikator für das Risiko einer Schizophrenie, da sie nicht schizophreniespezifisch zu sein scheint.

1.2.4.2. LOKALISATION DER VERÄNDERUNGEN: LORETA UND BILDGEBENDE STUDIEN

Schizophrene zeigten in einer Lokalisationsstudie von elektrophysiologischen Parametern mit LORETA eine signifikant reduzierte Beteiligung von links temporalen und inferior-parietalen Regionen sowie eine im Vergleich zu Gesunden stärkere Aktivität in links-präfrontalen und rechts-orbitofrontalen Arealen bei Patienten (Pae et al. 2003). Dabei standen links parieto-temporale Aktivierungen in Zusammenhang mit dem Gesamtwert der PANSS Skala, mit der Positiv- und Negativsymptomatik Schizophrener erfasst werden kann.

Im Bereich der Bildgebung ergab eine PET Studie mit dem oddball-Paradigma bei schizophrenen Patienten eine Beteiligung des superioren Gyrus temporalis, aber nicht des frontalen Cortex (Shajahan et al. 1997). Eine erste kernspintomographische Untersuchung zu P300 Veränderungen bei der Schizophrenie wurde von Kiehl und Liddle (2001) veröffentlicht. Schizophrene Patienten zeigten im Vergleich zu Gesunden Defizite im Ausmaß und der Intensität der Aktivität im rechten lateralen frontalen Cortex, im Thalamus, im Gyrus temporalis superior (bilateral), im anterioren und posterioren Cingulum, im rechten inferioren und superioren Parietallappen. Die Aktivierungen in den motorischen Arealen hingegen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die Ergebnisse sprechen für einen weitverbreiteten pathologischen Prozess, der von einer Vielzahl Areale beeinflusst wird, unter anderem den Assoziationskortex und dem Thalamus. Diese Ergebnisse wurden in weiteren Studie der gleichen Arbeitsgruppe bestätigt (Kiehl et al. 2005; Liddle et al. 2006). Hier zeigten sich darüber hinaus Minderaktivierungen in weiteren Hirnregionen, unter anderem der Amygdala. Gur und Kollegen (Gur et al. 2007) untersuchten visuelle Aufmerksamkeitsprozesse bei schizophrenen Patienten. Hier zeigten sich neben Minderaktivierungen bei der Zielreizpräsentation im Gyrus frontalis und temporalis superior, im Cingulum, im Thalamus und den Basalganglien eine stärkere Beteiligung der rechten Insel, des Gyrus frontalis medius, des posterioren Cingulums und des linken inferioren Parietallappens. Auch Präsentation von Distraktoren führte bei Patienten im Vergleich zu Gesunden zu einem veränderten Aktivierungsmuster; hier waren okzipitale Hirnregionen, der linke inferiore Parietallappen geringer aktiviert, parieto-okzipital, rechts medial-frontal und links inferior frontal waren die BOLD-Reaktionen bei den schizophrenen Patienten hingegen stärker ausgeprägt im Vergleich zur Kontrollgruppe. Aufmerksamkeits-assoziierte Veränderungen bei schizophrenen Patienten umfassten demnach sowohl eine unzureichende Beteiligung von Hirnregionen bei der Zielreiz-Erkennung als auch ein übermäßige Beteiligung bei der Verarbeitung der Distraktoren. Dies könnte hinweisen auf eine beeinträchtigte Fähigkeit die neuronale Aktivität entsprechend der Umstände und Ziele zu modulieren.

1.2.5. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE AUFFÄLLIGKEITEN BEI SONSTIGEN PSYCHIATRISCHEN ERKRANKUNGEN

Die Auffälligkeiten beim oddball Paradigma sind nicht spezifisch für die schizophrene Erkrankung sondern treten bei einer Reihe neuropsychiatrischer Erkrankungen auf unter anderem Autismus (Oades et al. 1988), bipolare Erkrankung (Salisbury et al. 1999), Demenz (Braverman et al. 2006; Goodin et al. 1978; Polich und Corey-Bloom 2005), Alkoholismus (Fein und Chang 2006; Reese und Polich 2003) und Depression (Himani et al. 1999). Wie auch bei der Schizophrenie sind auch die Ergebnisse bei anderen Störungsbildern zum Teil widersprüchlich: beispielsweise fand sich in einem Teil der Studien mit Zwangspatienten eine Reduktion der P300 Amplitude, in andere nicht (Sanz et al. 2001b; Towey et al. 1993); z.T. war die Latenz verringert (Miyata et al. 1998; Towey et al. 1990), z.T. verlängert (Sanz et al. 2001a). Auch finden sich für verschiedene Erkrankungen Auffälligkeiten in unterschiedlichen Regionen, die auf unterschiedliche Generatoren schließen lassen: bei bipolaren Erkrankungen war die P300 vor allem anterior reduziert (Salisbury et al. 1999), bei Schizophrenen vor allem links parietal (Bruder et al. 1999; Faux et al. 1993; Faux et al. 1990; Heidrich und Strik 1997; McCarley et al. 1991; Morstyn et al. 1983; Salisbury et al. 1998; Strik et al. 1994).

1.2.6. BEDEUTUNG DER BEFUNDE FÜR DIE AKTUELLE STUDIE

Vielfältige Studien konnten Veränderungen bei evozierten Potentialen, vor allem der P300, bei schizophrenen Patienten zeigen. Trotz der langjährigen und umfangreichen Studien zu diesem Thema bleiben einige Fragen unklar: insgesamt handelt es sich vor allem um elektrophysiologische Untersuchungen. Eine zuverlässige Lokalisation der Generatoren der P300 bzw. der mit der Schizophrenie einher gehenden Beeinträchtigungen ist mit dieser Methode nicht möglich. Bisher existiert eine funktionell-bildgebende Studie, welche sich mit dem oddball-Paradigma assoziierte BOLD-Reaktionen bei schizophrenen Patienten beschäftigte. Allerdings ließ sich hier nicht zeigen, welche Hirnregionen spezifisch mit der P300 in Zusammenhang stehen. Auch wurde nicht gesondert auf Unterschiede bezüglich der Psychopathologie der Patienten bzw. mögliche weitere Einflussfaktoren und Erklärungsansätze für die gefundenen Veränderungen (z.B. Einfluss von Medikation und motivationalen Faktoren) eingegangen. Dies soll in der aktuellen Studie betrachtet werden.

2. FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN

Neuropsychologische Untersuchungen konnten wiederholt kognitive Defizite bei schizophrenen Patienten feststellen, insbesondere hinsichtlich der Aufmerksamkeits- und Informationsverarbeitungskapazität. Daneben existieren umfangreiche Studien, welche elektrophysiologische Korrelate der kognitiven Beeinträchtigungen untersuchten. Eine Zuschreibung der validierten Beeinträchtigungen zu Hirnstrukturen ist mit den beschriebenen Untersuchungsmethoden jedoch nur mit Einschränkungen möglich; für eine zuverlässige Zuordnung der Defizite zu spezifischen Hirnregionen sind funktionell-bildgebende Verfahren essentiell. Es gibt bisher wenige Studien, die sich mit hämodynamischen Komponenten der Informationsverarbeitung bei schizophrenen Patienten befasst haben. Auch wurde kaum geprüft welchen Einfluss dabei psychopathologische und motivationale Faktoren und die Medikation haben. Die parallele Erfassung von EEG und funktionellem MRT bietet darüber hinaus die Möglichkeit, dass hämodynamische Veränderungen mit unterschiedlichen Parametern der evozierten Potentiale (Amplitude, Latenz) in Zusammenhang gebracht werden.

Ziel der Arbeit ist es die Fähigkeit zur Informationsverarbeitung bzw. ihre neuronalen Korrelate schizophrener Patienten zu vergleichen mit der gesunder Probanden und den Einfluss der Psychopathologie bzw. andere Faktoren wie Motivation auf die Hirnfunktionen zu bestimmen.

FRAGESTELLUNGEN:

1. Unterscheiden sich die Informationsverarbeitungskapazität [A] bzw. ihre elektrophysiologischen [B] und hämodynamischen Aspekte [C] schizophrener Patienten von denen gesunder Probanden hinsichtlich ihrer Intensität bzw. der zeitlichen Dynamik?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen elektrophysiologischer und hämodynamischer Aktivität?
3. Gibt es Zusammenhänge zwischen der aktuellen Psychopathologie und der Ausprägung der BOLD-Aktivität bzw. den elektrophysiologischen Reaktionen?
4. Haben Motivation bzw. Anstrengungsbereitschaft Einfluss auf die Informationsverarbeitungskapazität bzw. ihre elektrophysiologischen und hämodynamischen Aspekte?
5. Wird die Aufnahme von elektrophysiologischen Daten durch das Magnetfeld des Magnetresonanztomographen beeinträchtigt?

6. Welchen Einfluss hat der Reaktionsmodus (Tastendruck vs. Zählen) auf mit dem oddball-Paradigma hervorgerufenen neuronalen Reaktionen? Kann man reaktionsmodusabhängige von aufmerksamkeitsassoziierten neuronalen Reaktionen trennen?
7. Welchen Einfluss haben individuelle Faktoren (z.B. Alter; Schulbildung)?

HYPOTHESEN:

Informationsverarbeitungsfähigkeit bzw. Aufmerksamkeitsleistungen schizophrener Patienten sind im Vergleich zu denen gesunder Probanden häufig reduziert (z.B. Metaanalyse von Heinrichs & Zakzanis, 1998), dies zeigt sich beispielweise in verlängerten Reaktionszeiten oder einer erhöhten Fehlerzahl bei der Bearbeitung einer oddball-Aufgabe (van der Stelt et al., 2004). Elektrophysiologisch findet sich in einer Vielzahl von Studien eine Amplitudenminderung der P300 bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden (z.B. Hegerl et al., 1995); die Latenzen erwiesen sich zum Teil als verlängert (z.B. Blackwood et al., 1987; Pfefferbaum et al., 1989), die Ergebnisse sind allerdings inkonsistent. Bei bildgebenden Studien zeigte sich, dass bei Gesunden bei der Durchführung des oddball-Paradigmas ein Netzwerk an Hirnregionen aktiv ist (Kiehl & Liddle, 2001; Kiehl & Liddle, 2003; Mulert et al., 2004). Bei Patienten erwarten wir geringere Aktivität im rechten lateralen frontalen Cortex, im Thalamus, im Gyrus temporalis superior, im anterioren und posterioren Cingulum, im inferioren und superioren Parietallappen (Kiehl & Liddle, 2001; Kiehl et al., 2005). Daneben gibt es Hinweise für strukturelle Abnormalitäten vor allem in Frontal- und Temporallappen (z.B. Noga et al., 1995; Buchanan et al., 1998; Hirayasu et al., 1998; Goldstein et al., 1999; Hirayasu et al., 2001).

HYPOTHESE 1: Vergleich zwischen den Gruppen

- A. Die Patienten reagieren langsamer und machen mehr Fehler als gesunde Kontrollpersonen.
- B. Bei Schizophrenen ist die P300 Amplitude reduziert, die Latenz verlängert im Vergleich zu den Kontrollpersonen.
- C. Neuronale Reaktionen der schizophrenen Patienten sind vor allem in frontalen Hirnregionen und temporo-parietal reduziert.

Prinzipiell konnte ein Zusammenhang belegt werden zwischen lokalen Feldpotentialen des EEGs und hämodynamischen Veränderungen im MRT (Logothetis et al., 2001). Die simultane Erfassung von EEG und funktionellem MRT ergab eine hohe Übereinstimmung der Lokalisation der P300 Generatoren des EEGs mit MRT-Ergebnisse (Mulert et al., 2004; Pripfl, 2004). Diese Übereinstimmung erwarten wir auch bei Patienten.

HYPOTHESE 2:

Bei Patienten und Kontrollprobanden findet sich eine hohe Übereinstimmung der Lokalisation der EEG Generatoren mit BOLD Reaktionen im fMRT.

Untersuchungen zum Einfluss der Psychopathologie ergaben inkonsistente Ergebnisse: Denkstörungen und Negativsymptomatik (Pfefferbaum et al., 1989; Eikmeier et al., 1993; Strik et al., 1993) bzw. paranoiden Symptomen (Jeon & Polich, 2003) gingen einher mit einer reduzierten P300 Amplitude. Andere Studien zeigte eine positive Korrelation zwischen der P300 Amplitude und positiven Symptomen (Shenton et al., 1989; Egan et al., 1994). Auf welche Hirnregionen diese reduzierten P300-Amplituden zurückgeführt werden können, ist noch unklar.

HYPOTHESE 3:

Denkstörungen und Negativsymptomatik bzw. paranoiden Symptomen stehen in Zusammenhang mit reduzierten P300 Amplituden, positive Symptome mit einer erhöhten P300.

Verschiedene Studien zeigten, dass die Motivation und Anstrengungsbereitschaft von Schizophrenen teilweise reduziert sind (Nuechterlein & Dawson, 1984; Gorissen et al., 2005), bzw. die Leistungen rascher nachlassen als bei gesunden Personen (Schmand et al., 1994).

HYPOTHESE 4:

- A. Die Motivation und Anstrengungsbereitschaft der Patienten ist geringer als die der gesunden Probanden.
- B. Eine geringere Motivation ist assoziiert mit geringeren Leistungen und reduzierten neuronalen Reaktionen.
- C. Die Leistungen der Patienten und ihre neuronale Reaktivität nehmen im Verlauf des Experiments rascher ab als bei Gesunden aufgrund einer geringeren Anstrengungsbereitschaft.

Es konnte gezeigt werden, dass EEG-Ableitungen nur wenig gestört werden durch magnetische Einflüsse bzw. dadurch verursachte Artefakte separiert werden können (Mulert et al., 2004).

HYPOTHESE 5:

Evozierte Potentiale, die im MRT erhoben wurden, unterscheiden sich nur wenig von unabhängig gemessenen Potentialen.

EEG-Studien fanden Hinweise für beim Tastendruck im Vergleich zum Zählen verminderten Amplituden in Mittellinienelektroden (Barrett et al., 1987; Salisbury et al., 2001) bzw. eine veränderte Topographie (Salisbury et al., 2001), andere Studien konnten dies nicht bestätigen (Starr et al., 1995; Starr et al., 1997; Ford et al., 2000). Auch die Ergebnisse bildgebender Studien sind widersprüchlich, sprechen teilweise für ein reaktionsartunabhängiges supramodales Aufmerksamkeitssystem (Liddle et al. 2004), teilweise für reaktionsspezifische neuronale Reaktionen (Linden et al., 1999).

HYPOTHESE 6:

- A. Die Amplituden der P300 ist bei der Zählaufgabe stärker ausgeprägt als bei der Aufgabe, bei seltenen Tönen eine Taste zu drücken, auch die Topographie ist verändert.
- B. Der Tastendruck führt zu vermehrter neuronaler Aktivität in Regionen, die direkt mit der motorischen Reaktion zu tun haben (SMA, motorischer Cortex). Abgesehen davon führen beide Aufgabenarten zu neuronalen Reaktionen in den gleichen Hirnstrukturen im Sinne reaktionsmodus-unabhängiger Aufmerksamkeitsprozesse.

Ob bzw. wie sich das Alter auf die Ausprägung der P300 auswirkt ist noch nicht sicher; die Befunde sind inkonsistent (z.B. Polich, 1991; Hillman et al., 2002). Am wahrscheinlichsten erscheint dass vor allem posteriore Anteile altersabhängig sind, weniger die frontalen (Fjell & Walhovd, 2001; Fjell & Walhovd, 2003). Die Anzahl der Schul-, Ausbildungs- und Studienjahre wurden bisher nicht berücksichtigt.

HYPOTHESE 7:

- A. Die posterioren P300 Amplituden sind bei höherem Alter reduziert, die Latenzen verlängert.
- B. Personen mit längerer Schul-/Ausbildungs-/Studiumsdauer reagieren schneller und weisen höhere neuronale Reaktionen auf.

3. METHODEN

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU genehmigt. Jeder Studienteilnehmer wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist und er das Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann (Einverständniserklärung siehe Anhang).

3.1. BESCHREIBUNG DER STICHPROBEN

3.1.1. SCHIZOPHRENE PATIENTEN

Untersucht wurden 14 männliche schizophrene Patienten (diagnostiziert nach DSM IV), die sich im Zeitraum vom 15.1. und 15.11.2004 in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München in stationärer Behandlung befanden. Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung in einer offenen Station betreut. Neun Patienten erhielten die Diagnose einer paranoiden Schizophrenie (F 20.0), fünf Patienten die Diagnose einer hebephrenen Schizophrenie (F 20.1). Drei Patienten erhielten daneben noch weitere Diagnosen (F 12.2 Cannabisabhängigkeit; F 19.2 Polytoxikomanie; F 42.2 Zwangsstörung).

AUSWAHLKRITERIEN FÜR DIE AUFNAHME IN DIE STUDIE:

- dokumentierte klinische Diagnose einer Schizophrenie [F20.x]
- Der Patient muss geschäftsfähig sein und in der Lage, die Patienteninformation zu verstehen, die erforderlichen Untersuchungen und Termine durchzuführen und eine Einverständniserklärung nach erfolgter schriftlicher und mündlicher Aufklärung abzugeben.

AUSSCHLUSSKRITERIEN:

- zusätzliche neurologische Erkrankungen
- richterliche Unterbringung oder Betreuung der Patienten
- Herzschrittmacher oder magnetisierbare Metallteile im Körper (z.B. Metallprothesen, Insulinpumpen, Hörgeräte)
- Platzangst

Die schizophrenen Patienten (14 Männer) waren zwischen 18 und 38 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 25.9 Jahre (SD = 7.1). Alle untersuchten Patienten waren Rechtshänder (Edinburgh Fragebogen zur Händigkeit; (Oldfield 1971). Die durchschnittliche Summe der Schul-, Ausbildungs- bzw. Studienjahre lag bei 12.1 Jahre (SD = 2.8). Die Patienten befanden sich im Durchschnitt zum 1.54 Mal in stationär-psychiatrischer Behandlung (SD = 1.2). Der durchschnittliche CGI (Clinical Global Impression Score) bei

Aufnahme war 5.71 (SD = .914), zum Zeitpunkt der MRT Messung 4.67 (SD = .778) und bei Entlassung 3.67 (SD = .651). Der CGI bei Aufnahme schwankten zwischen maximal 7 und minimal 4 Punkten. Zum Zeitpunkt der EEG/fMRT-Untersuchung lag der CGI der Patienten zwischen 6 („ernstlich krank / severely ill“) und 3 Punkten („leicht krank / mildly ill“). Die Symptomatik hatte im Verlauf des stationären Aufenthalts bis zum Untersuchungszeitpunkt bei 9 Patienten abgenommen (Reduktion der CGI Werte um 1-2 Punkte); bei zwei Patienten waren die CGI-Werte zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht verfügbar. 3 Patienten zeigten im Vergleich zur Aufnahme unveränderte CGI-Werte. Keiner der Patienten erfüllte zum Zeitpunkt der EEG/fMRT Untersuchung die Kriterien einer Remission; vielmehr waren alle Patienten in stationär-psychiatrischer Behandlung.

TABELLE 3-1: Beschreibung der Patienten

PATIENTEN	M	SD		N	(%)
Tage seit Aufnahme	49.7	39.02	PSYCHOTROPE MEDIKATION:		
Anzahl stationäre Aufenthalte	1.5	1.20	atypische Neuroleptika	13	(92.86)
CGI bei EEG/MRT	4.7	.78	typische Neuroleptika	2	(14.29)
AMDP-WERTE			Antidepressiva (SSRI)	1	(7.14)
paranoid-halluz. S.	5.6	4.18	Benzodiazepine	3	(21.43)
depressives S.	5.1	4.63	SONSTIGE MEDIKATION:		
psychoorgan. S.	2.4	2.41	Anticholinergika	4	(28.57)
manisches S.	1.9	2.20	Betarezeptorenblocker	2	(14.29)
Hostilitätssyndrom	4.2	3.45			
vegetatives S.	.8	2.08		M	SD
apathisches S.	8.8	4.89	Chlorpromazin		
Zwangssyndrom	.7	1.27	-Äquivalent	392.5	345.97

ANMERKUNGEN: Ø: Durchschnitt; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Personen; CGI: Clinical Global Impression Score; AMDP: Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie; paranoid-halluz.: paranoid-halluzinatorisches; S.: Syndrom; psychoorgan.: psychoorganisches

Zum Zeitpunkt der MRT Messung befanden sich die Patienten durchschnittlich 49.71 Tage in stationär-psychiatrischer Behandlung (SD = 39.024). Alle Patienten erhielten eine psychotrope Medikation: dreizehn Patienten erhielten atypische Neuroleptika (Amisulprid,

Clozapin, Risperidon, Quetiapin), einer davon in Kombination mit einem Antidepressivum (SSRI), ein weiterer Patient in Kombination mit einem typischen Neuroleptikum (Haloperidol). Ein Patient erhielt ausschließlich Haloperidol. Daneben erhielten drei Patienten ein Schlafmittel (Zopiclon) und drei Patienten Benzodiazepine (Diazepam; Lorazepam). Zur Behandlung der Nebenwirkungen wurden bei vier Patienten zentral wirksame Anticholinergika (Biperiden) und bei zwei Patienten Betarezeptorenblocker (Dociton). Die PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) ergab einen durchschnittlichen Wert bei der Skala zur Positivsymptomatik von 16.2 (SD = 4.59), die Negativsymptomatik ergab einen Durchschnittswert von 19.6 (SD = 5.37). Auf der Skala allgemein erreichten die Patienten durchschnittlich einen Wert von 33.7 (SD = 6.04). Die AMDP-Skalenwerte wurden bei Entlassung der Patienten erhoben (siehe Tabelle 3-1).

Die demographischen Daten der Stichprobe sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst. Weitere Informationen über die Patienten bzw. detaillierte Angaben zum Krankheitsverlauf finden sich im Anhang (Tabelle A3-1 und A3-2 im Anhang).

3.1.2. KONTROLLPERSONEN

Den schizophrenen Patienten wurden gesunde Kontrollpersonen zugeordnet. Die 14 Kontrollpersonen wurden über Aushänge in der LMU München und im Bekanntenkreis rekrutiert. Das Durchschnittsalter von 27.1 Jahren (SD = 8.6; zwischen 20 und 45 Jahren) unterschied sich nicht signifikant vom Durchschnittsalter der Patienten mit Schizophrenie ($T = 0.409$; $p > .05$). Signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch hinsichtlich der Anzahl der Ausbildungsjahre, die bei den gesunden Kontrollprobanden mit durchschnittlich 16.1 Jahren signifikant größer war als bei den Patienten (SD = 2.8; $T = 3.93$; $p = .001$).

TABELLE 3-2: Demographische Angaben der Versuchspersonen und Patienten

		SCHIZOPHRENE PATIENTEN		KONTROLLPROBANDEN	
		M	SD	M	SD
Ø ALTER		25.9	7.07	27.1	8.56
Ø ANZAHL DER AUSBILDUNGSJAHRE		12.1	2.83	16.4	2.84
		SCHIZOPHRENE PATIENTEN		KONTROLLPROBANDEN	
		N	(%)	N	(%)
SCHULABSCHLUSS	KEIN ABSCHLUSS / HAUPTSCHULE	5	(35.7)	1	(7.1)
	REALSCHULE	5	(35.7)	1	(7.1)
	GYMNASIUM	4	(28.6)	12	(85.7)
BERUFSAUSBILDUNG	KEINE FORMALE BERUFSAUSBILDUNG	7	(50.0)	1	(7.1)
	IN DER AUSBILDUNG	1	(7.1)	1	(7.1)
	IM STUDIUM	0	(0)	8	(57.1)
	ABGESCHLOSSENE LEHRE/AUSBILDUNG	5	(35.8)	0	(0)
	(FACH-) HOCHSCHULE	1	(7.1)	3	(21.4)

ANMERKUNGEN: Ø: Durchschnitt; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Personen

3.2. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

3.2.1 EEG / EVOZIERTE POTENTIALE

Das EEG ist eine Methode zur Messung elektrischer Hirnströme, bei der Spannungsschwankungen des Gehirns erfasst werden. Erfasst wird die momentane Wirkung eines postsynaptischen Potentials, extrazellulär verteilt auf einen weiträumigen Bereich – ein kortikales Feldpotential (Zschocke 1995). Die bedeutendsten Potentialquellen dafür sind die großen, senkrecht angeordneten Pyramidenzellen der Hirnrinde. Wesentlich für den Nachweis einer neuronalen Aktivität im EEG ist dabei ein hoher Grad der Synchronisierung der synaptischen Aktivität. Die Spannungsschwankungen ermöglichen Aussagen über die Gehirnaktivität und den Bewusstseinszustand.

Ereigniskorrelierte Potentiale sind Ausdruck von hirnelektrischen Prozessen, die mit zeitlicher Koppelung vor oder nach bestimmten Ereignissen auftreten (Hegerl 1998). Schwierigkeit dabei ist es, die ereignisgekoppelten Potentialveränderungen von größeren,

unspezifischen hirnelektrischen Potentialveränderungen zu trennen. Dies gelingt indem man eine größere Anzahl von mit einem Ereignis einher gehenden elektrophysiologische Reaktionen aufsummiert und sich dadurch Zufallsschwankungen heraus mitteln. Die Potentiale lassen sich je nach Zeitpunkt ihres Auftretens grob unterscheiden in frühe Potentiale mit einer Latenz von weniger als 100 ms (exogene Komponente) und späten mit einer Latenz von mehr als 100 ms (endogene Komponente). Frühe Potentiale der EKP unterscheiden sich von späten Potentialen dadurch, dass ihre intraindividuelle Varianz zu einem großen Teil durch physikalische Stimulus-Parameter wie Modalität, Intensität, Interstimulusintervall erklärbar sind. Die Varianz später Potentiale dagegen ist besser durch psychologische Konstrukte wie z.B. Aufmerksamkeit, Motivation, Wachheit oder „Informationsverarbeitungsstrategie“, durch den Stimulus-Komplex sowie durch den Gesamtzustand und die Ausgangslage des Nervensystems erklärbar (Hegerl 1998).

Der Vorteil dieser Methode ist die sehr präzise zeitliche Auflösung [im Millisekundenbereich]. Größter Nachteil ist, dass sich die auf der Kopfoberfläche gemessenen Signale nur relativ ungenau auf anatomische Strukturen zurückführen lassen und es ist bisher noch nicht möglich die räumliche Ausdehnung der Aktivierung genau zu bestimmen.

3.2.2 FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE [fMRT]

Physiologische Basis des funktionellen MRTs ist die Tatsache, dass Hirnaktivität assoziiert ist mit lokalen Veränderungen im Metabolismus, vor allem des Glukose- und Sauerstoffverbrauchs, und dies über das Phänomen der sogenannten neurovaskulären Kopplung Einfluss hat auf den cerebralen Blutfluss [CBF] und die Anreicherung mit Sauerstoff [Oxygenierung]. Während vollständig oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch ist, sich also entgegen des externen Magnetfeldes magnetisiert, und ein Verhalten in einem externen Magnetfeld [Suszeptibilität] aufweist, das dem des umliegenden Hirngewebes entspricht, ist deoxygeniertes Hämoglobin hingegen paramagnetisch, d.h. die atomaren magnetischen Momente richten sich im externen Magnetfeld aus, und dies führt zu einer veränderten Suszeptibilität. Paramagnetismus führt zu einer Änderung der Magnetisierung bei Änderung der magnetischen Feldstärke und damit zu einer Störung der magnetischen Flussdichte [Feldinhomogenitäten] in der Umgebung von Gefäßen mit sauerstoffarmem Blut. Feldinhomogenitäten lassen sich im MRT darstellen als reduzierte Signalintensität. Deshalb ist es mit der funktionellen Magnetresonanztomographie möglich, diese Unterschiede zwischen oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin darzustellen mit Hilfe des BOLD Kontrasts [blood oxygenation level dependent contrast].

Neuronale Aktivierung verursacht einen erhöhten Energiebedarf, so dass es zu einer Zunahme des regionalen Blutflusses kommt. Die Zunahme des Blutflusses ist größer als der

tatsächliche Sauerstoffgebrauch, was dazu führt, dass die Oxygenierung vor allem auf der venösen Seite der Kapillaren und den venösen Gefäßen zunimmt. Da der Hauptmechanismus der Blutflusszunahme durch einen Anstieg der Geschwindigkeit verursacht wird, nimmt das deoxy-Hämoglobin ab. Die Abnahme des deoxy-Hämoglobin ist die Basis für den BOLD Kontrast im fMRT. Deoxygeniertes Hämoglobin stellt sich in T2* gewichteten Sequenzen als paramagnetische Substanz signalarm dar. Unter zerebraler Aktivierung steigt der lokale Anteil an diamagnetischem Hämoglobin und führt in diesen Sequenzen zu einem Signalanstieg.

Neuronale Veränderungen können mit der fMRT nur indirekt bestimmt werden. Sie hat jedoch den Vorteil einer sehr guten räumlichen Auflösung und die Möglichkeit eines präzisen Matchens auf anatomische Strukturen. Nachteil dieses Verfahrens ist, dass metabolische Veränderungen erst nach einigen Sekunden eintreten.

3.2.3 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ELEKTROPHYSIOLOGISCHER UND HÄMODYNAMISCHER AKTIVITÄT

Der mit funktionellem MRT messbare Energiebedarf scheint vor allem durch synaptische Aktivität und hier vor allem präsynaptische Aktivität, weniger durch Aktionspotentiale bestimmt zu werden (Kadecaro et al. 1985; Schwartz et al. 1979). Dabei führen exzitatorische und inhibitorische Ereignisse gleichermaßen zu einem erhöhten Energiebedarf (Villringer 2000). Da Erregung und Hemmung gleich geartete Veränderungen induzieren, bleiben bei der Darstellung des Metabolismus und von Blutflussveränderungen die zugrunde liegenden neurophysiologischen Prozesse unklar (Villringer 2000). Logothetis und Kollegen (2001) untersuchten den Zusammenhang zwischen dem BOLD Signal des funktionellen MRTs und der zugrundeliegenden neuronalen Aktivität durch simultane intrakortikale elektrophysiologische und Bildgebungsstudien bei anästhesierten Affen. Die Ergebnisse zeigten, dass eine räumlich lokalisierte Zunahme der BOLD Reaktion in einem direkten, monotonen Zusammenhang steht mit der Zunahme der neuronalen Aktivität. Aktionspotential und synaptische Aktivität wurden dabei separat erfasst: die durchschnittlichen lokalen Feldpotentiale (LFPs) erwiesen sich als bester Schätzer für das BOLD Signal. Die Ergebnisse legten nahe, dass der BOLD Kontrast vor allem input und intrakortikale Verarbeitungsmechanismen in einem umschriebenen Hirnareal erfasst. Einen indirekten Hinweis darauf, dass mit EEG und funktionellem MRT die gleichen neuronalen Prozesse gemessen werden können, liefern auch Studien die einen Zusammenhang zwischen EEG-Lokalisationen der P3a und P3b mit LORETA und fMRT Aktivierungen in mindestens 50 % der Probanden zeigen konnten (Pripfl 2004).

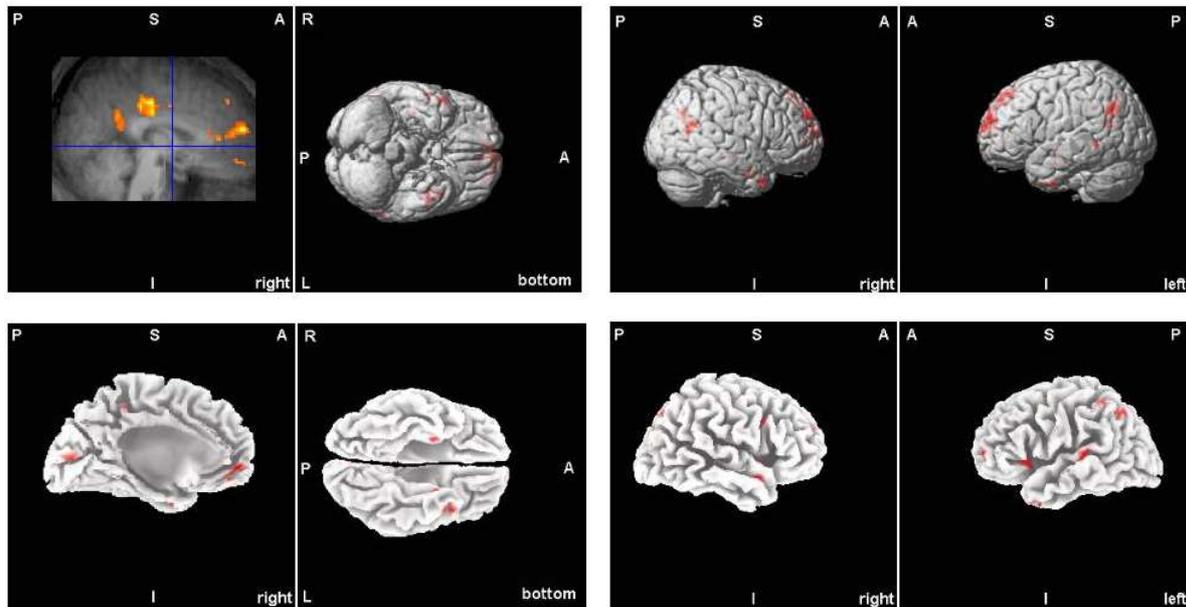


ABBILDUNG 3-1: Ergebnisse der MRT Gruppenanalyse (obere Zeile) und LORETA Ergebnisse (Latenz: 4s; untere Zeile) (Priplfl 2004)

3.2.4 VOR- UND NACHTEILE DER SIMULTANEN ERFASSUNG VON EVOZIERTEN POTENTIALEN UND FMRT

Die Erfassung von EEG und funktioneller MRT ermöglicht es, die jeweiligen Nachteile der Methode durch die andere Methode zu kompensieren. Gemeinsam lässt sich die neuronale Aktivität zeitlich und räumlich genau bestimmen. Der Vorteil der simultanen Messung dabei ist, dass beide Aufnahmen unter den gleichen Bedingungen stattfinden: damit unterscheiden sich vor allem probandenimmanente Parameter wie z.B. die Habituation an die Aufgabe, Vigilanz bzw. Arousal bei der Erhebung der Daten nicht.

Die EEG-Elektroden führen zu keinem erkennbaren nachteiligen Effekt auf die MRT-Datenanalyse, wenn die Anzahl von 64 EEG-Elektroden nicht überschritten wird (Scarff et al. 2004). Hingegen werden die EEG-Aufnahmen durch das Magnetfeld und mit der Aufnahme der funktionellen MR-Bilder einhergehenden Veränderungen der Magnetfeldstärke deutlich gestört (siehe Abbildung 3-2). Magnetfeldveränderungen treten immer dann auf, wenn die Gradienten der Kopfspule an- und ausgeschaltet werden. Durch verschiedene Korrekturprogramme lassen sich diese Artefakte zunehmend einfacher und zuverlässiger von Hirnaktivität separieren.

Eine andere Möglichkeit ist es, diesen Artefakten so weit als möglich aus dem Weg zu gehen, indem die funktionellen MRT Bilder nicht direkt im Anschluss an die Präsentation der Stimuli aufgenommen werden, sondern zeitlich leicht versetzt. Dies führt zu relativ artefakt-armen Sequenzen kurz vor und nach der Präsentation der Stimuli, die für die Auswertungen der evozierten Potentiale verwendet werden. Die infolge der

Stimuluspräsentation erwarteten hämodynamischen Reaktionen treten mit einer gewissen zeitlichen Latenz auf. Die zeitliche Diskrepanz zwischen der Präsentation des relevanten Stimulus und der Erfassung der BOLD Reaktion wird bei der Modellierung der erwarteten reizinduzierten neuronalen Reaktion berücksichtigt.

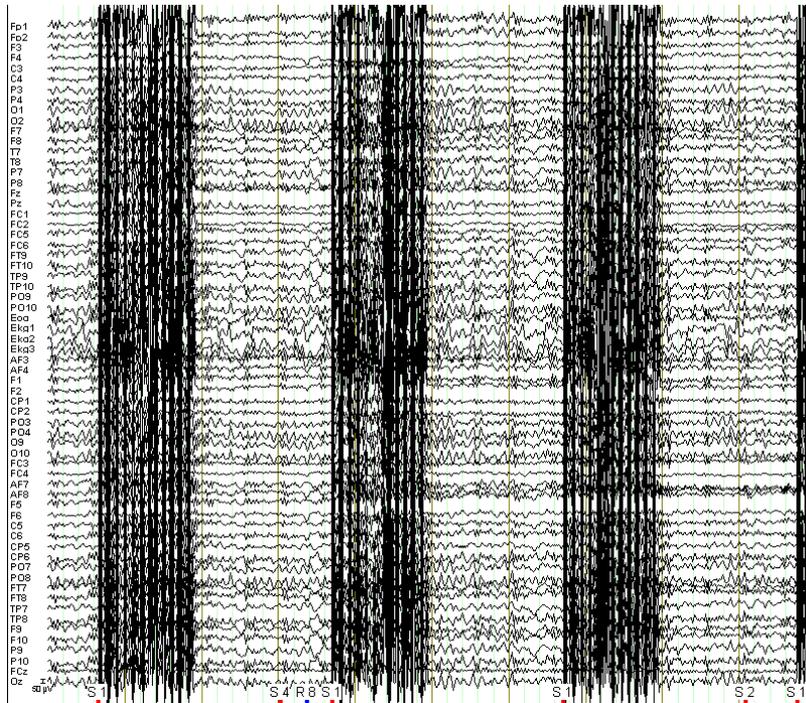


ABBILDUNG 3-2: EEG Ableitung mit MRT bedingten Artefakten [alle 3 Sekunden, jeweils beginnend mit S1; S4: Trigger für die Präsentation des seltenen Tons; S2: Trigger für Präsentation des häufigen Tons; R8: Trigger für Reaktion des Probanden]

Neben den gradientenbedingten Artefakten kommt es zu kardioballistischen Artefakten im EEG. Diese lassen sich relativ zuverlässig von elektrophysiologisch bedingten EEG Veränderungen trennen. Angewendet werde dabei unterschiedliche Methoden die vor allem auf der faktorenanalytischen Separation der verschiedenen EEG Anteile beruhen (BESA; BESA ähnliche Artefakt Korrektur im Artikel). Regelmäßige, im Abstand von etwa 500 ms auftretende, durch die Kühlungspumpe des MRTs verursachte Störungen des EEGs liegen im 40 Hz Bereich und können durch entsprechende Filterung der Daten eliminiert werden.

3.3. ERHEBUNGSINSTRUMENTE

Neben dem experimentellen Paradigma (oddball Paradigma) wurde die Motivation von Patienten und gesunden Probanden erfasst.

3.3.1. KOGNITIVE AUFGABE: ODDBALL PARADIGMA

Es wurde ein auditives oddball Paradigma durchgeführt. Dabei wurden den Probanden über Kopfhörer Töne in 2 unterschiedlichen Tonhöhen (800 vs. 1300 Hz Sinus Töne) in pseudo-randomisierter Reihenfolge präsentiert. Die Probanden sollen auf den selten präsentierten, höheren Ton (N = 80; 20% der Töne) so schnell wie möglich mit einem Tastendruck mit dem rechten Zeigefinger reagieren. Das Interstimulus-Intervall variiert zwischen 3 und 6 Sekunden. Die Töne werden in den Pausen zwischen zwei funktionellen MRT Aufnahmen präsentiert, 650 ms vor Beginn des MRT-Scans. In dieser Zeit ist das MRT relativ leise und das EEG wird nur relativ wenig vom MRT gestört, so dass die EEG-Abschnitte, die im Rahmen der EKP Analysen ausgewertet werden sollen, von Artefakten nur wenig gestört werden. Die Probanden wurden gebeten während des Experiments die Augen geschlossen zu halten um Augenbewegungsartefakte zu minimieren.

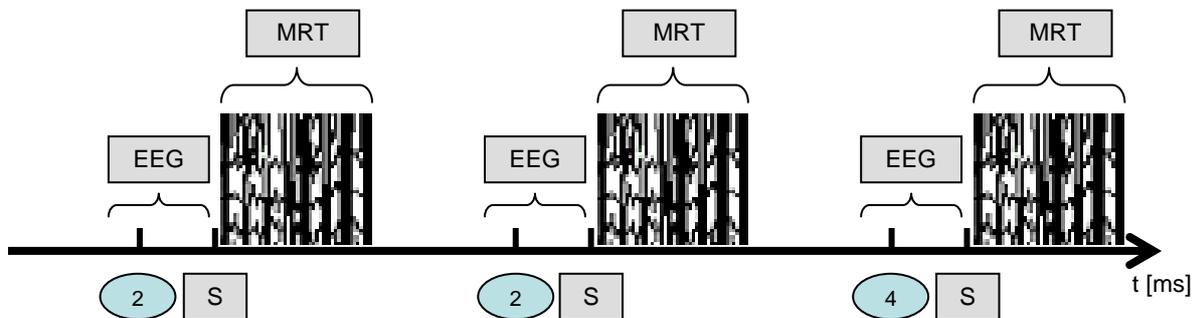


ABBILDUNG 3-3: EEG / fMRT Synchronisation [EEG: Zeitraum der Auswertung für evozierte Potentiale; MRT: Zeitraum der MRT Aufnahmen; S: Beginn der MRT Aufnahmen; 2: häufiger Ton; 4: seltener Ton; t [ms]: Zeit in Millisekunden]

3.3.2. ERFASSUNG DER MOTIVATION

MOTIVATIONSFRAGEBOGEN (MULERT)

Nach Beendigung des simultanen EEG/fMRT Experiments wurden die Patienten und Probanden gebeten, ihre eigenen Leistungen bei der Durchführung einzuschätzen [5-stufige Skalen] [Fragebogen siehe Anhang]:

- (1) Das P300 Paradigma erscheint mir grundsätzlich als ... leicht [1] – schwierig [5].
- (2) Für mich persönlich war es heute ... nicht anstrengend [1] – sehr anstrengend [5].
- (3) Ich habe mir ... keine [1] – sehr viel [5] ... Mühe gegeben schnell und korrekt zu reagieren.
- (4) In Bezug auf mein persönliches Leistungsvermögen schätze ich meine soeben erbrachte Leistung als ... sehr schlecht [1] – sehr gut [5] ... ein.

In eine EEG-Studie mit gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die Selbstbeurteilung der in die Aufgabe investierten Mühe/Anstrengung mit den Reaktionszeiten

der Probanden und der Höhe der N1 Amplituden korrelierte (Mulert et al. 2005). Die Mühe korrelierte darüber hinaus mit der Aktivität des anterior cingulären Cortex. Es scheint demnach mit dem Fragebogen möglich zu sein, die bewusste Anstrengung bzw. investierte Mühe eines Probanden zu erfassen.

EIGENSCHAFTSWÖRTERLISTE (EWL 60-S) (JANKE UND DEBUS 1978)

Die Eigenschaftswörterliste dient der mehrdimensionalen Erfassung des aktuellen Befindens. Die Liste besteht insgesamt aus 60 Adjektiven aus 6 verschiedenen Bereichen. Angegeben werden soll, in welchem Ausmaß ein Adjektiv dem aktuellen Befinden des Probanden entspricht (4-stufige Skalen; Kategorien: *gar nicht, etwas, ziemlich, stark*). Der Fragebogen wurde von den Probanden unmittelbar vor der EEG/fMRT Untersuchung ausgefüllt [Fragebogen siehe Anhang]. Für diese Studie sind vor allem die Items aus dem Bereich der *Leistungsbezogenen Aktivität* relevant (Skalen: *Aktiviertheit, Konzentriertheit*).

WORD MEMORY TEST (WMT) (GREEN UND ASTNER 1995)

Der Word Memory Test ist ein verbaler Gedächtnistest. Das Ziel ist vor allem, die Validität der Testwerte der Patienten bzw. ihre Anstrengungsbereitschaft (Effort) zu ermitteln. Gorissen und Kollegen (2005) konnten in einer Studie zeigen, dass knapp 70 % der untersuchten schizophrenen Patienten bei diesem Test unterdurchschnittlich abschnitten und damit die Kriterien einer geringen Motivation während der Bearbeitung der Aufgabe erfüllten. Hingegen schnitten lediglich knapp 30 % der Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen suboptimal ab und keiner der gesunden Kontrollprobanden bzw. Patienten mit neurologischen Erkrankungen. Das Abschneiden beim Word Memory Test erklärte darüber hinaus einen signifikanten Anteil der Varianz der Leistungen Schizophrener bei neuropsychologischen Tests. Insofern ist die Annahme, dass mit dem WMT geringere Anstrengungsbereitschaft Schizophrener erfasst werden kann.

Den Probanden wird 2-malig eine Wortliste vorgelesen, mit der Aufgabe, sich die Wörter zu merken. Direkt im Anschluss daran werden Wortpaare präsentiert: je eines der Wörter aus der zuvor präsentierten Wortliste, das andere Wort ist neu. Die Probanden sollen erkennen, welches der beiden Wörter aus der bekannten Wortliste stammt und welches sie noch nicht gehört haben (*Sofortiges Wiedererkennen*). Beurteilt wird der Anteil der korrekt erkannten Wörter beim *Sofortigen Wiedererkennen* sowie *beim Verzögertem Wiedererkennen* (nach 30 min.) sowie die *Konsistenz* der Leistung. In dieser Studie wurde diese Erinnerungsleistung nach der Durchführung des EEG/fMRT Experiments getestet, ungefähr 45-60 Minuten nach dem *Sofortigen Wiedererkennen* (Wortliste siehe Anhang).

3.3.3. EINFLUSS DER AUFMERKSAMKEITSDAUER AUF KOGNITIVE LEISTUNGEN

Die mit der Schizophrenie einhergehenden kognitiven Defizite werden wenigstens teilweise auf ein rasches Nachlassen der Leistungen zurückgeführt (Everett et al. 1989; Schmand et al. 1994): bereits Kraepelin interpretierte schlechte Leistungen schizophrener Patienten bei einer Additionsaufgabe als Hinweis für das Nachlassen der Willensspannung (Kraepelin 1913). Um den Einfluss der Aufmerksamkeitsdauer bestimmen zu können wurden die behavioralen und funktionellen MRT Ergebnisse der ersten und zweiten Testhälfte separat ausgewertet und Unterschiede im Verlauf berechnet.

3.3.4. KONTROLLE DER VALIDITÄT DER EEG-DATEN DURCH MESSUNGEN VOR UND IM MRT

Hinweise darauf, dass sich die evozierten Potentiale, die unabhängig vom Kernspintomographen erhoben wurden, nur wenig von den im MRT aufgenommenen und später artefakt-korrigierten Potentialen unterscheiden, lieferte eine Studie, welche diese direkt miteinander verglichen hat. Dabei zeigte sich, dass die Amplitude der N1/P2 Komponente bei der Aufnahme im Scanner reduziert war; keine Unterschiede fanden sich beim Vergleich der P300 Amplituden. Die Lokalisation der Potentiale mit Hilfe der low resolution electromagnetic tomography [LORETA] führte zu übereinstimmenden Aktivierungen in den meisten Regionen (Mulert et al. 2004; siehe Abbildung 3-4 und 3-5).

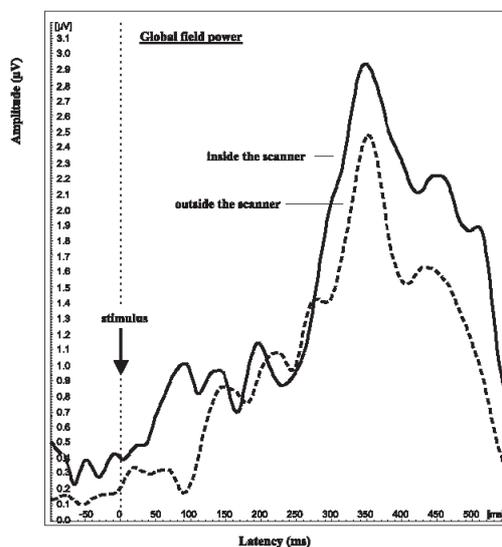


ABBILDUNG 3-4: Global field power der zielreiz-spezifischen Aktivität innerhalb und außerhalb des MRTs [aus Mulert et al. 2004]

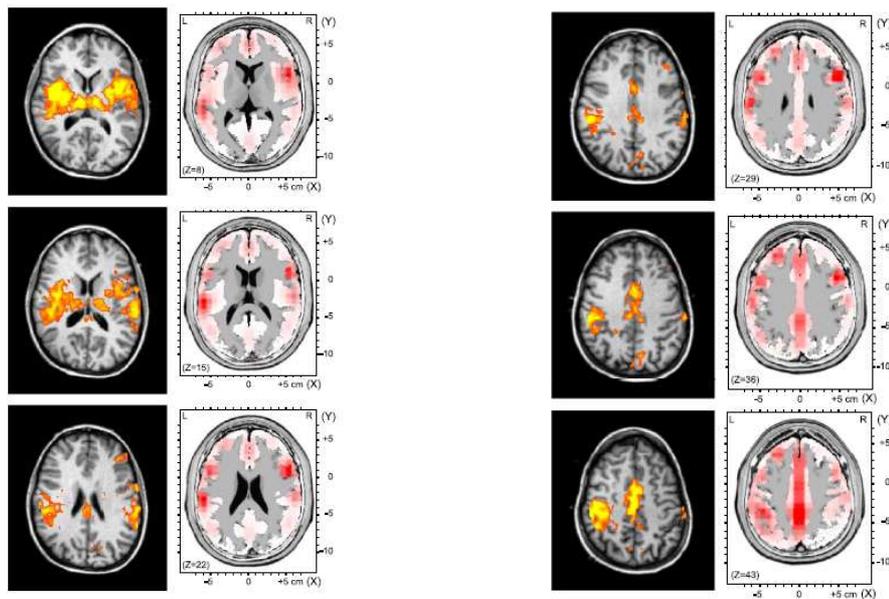


ABBILDUNG 3-5: FMRT Aktivierungen ($p < .05$; korrigiert für multiples Testen) und LORETA Stromdichteaktivität korrespondierender Schichten [aus Mulert et al. 2004].

Um die Güte der in dieser Studie erhobenen EEG-Ergebnisse zu prüfen, machten 7 gesunde Probanden das Experiment zweimal: direkt im Anschluss an die Ableitung des EEGs im Magnetresonanztomographen wurde das Experiment erneut durchgeführt. Während dieser Ableitung lagen die Probanden auf der MRT Liege außerhalb des Tomographen, so dass die EEG Ableitungen nicht durch Kardioballistik- und Scannerartefakte beeinträchtigt wurden. Im Gegensatz zur simultanen Messung war während der zweiten Ableitung kein Lärm vom MRT zu hören. Andere Parameter (Impedanzen, Sitz der EEG-Haube, etc.) blieben konstant.

3.3.5. REAKTIONSARTABHÄNGIGE UND -UNABHÄNGIGE ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UND HÄMODYNAMISCHE VERÄNDERUNGEN

Die Ergebnisse dazu ob bzw. in welchem Ausmaß die Art des Reaktionsmodus Einfluss hat auf elektrophysiologische als auch magnetresonanztomographische Reaktionen beim oddball Paradigma sind inkonsistent (siehe Einleitung Kapitel 1.2.2). Um trennen zu können, in wieweit die quantifizierten neuronalen Reaktionen durch die Reaktionsart bzw. reaktions-unabhängige Aufmerksamkeitsprozesse beeinflusst werden, nahmen 8 gesunde Kontrollpersonen 2 Mal am Experiment teil: beim ersten Durchgang hatten sie die Aufgabe, auf die seltenen Töne mit Tastendruck zu reagieren. In einem zweiten Durchgang an einem anderen Tag sollten sie die selten präsentierten Reize zählen und das Ergebnis im Anschluss mitteilen.

3.3.6. ABLAUF DER UNTERSUCHUNGEN

Die Auswahl geeigneter Patienten erfolgte mit Hilfe der behandelnden Ärzte/innen. Alle Patienten nahmen freiwillig an der Studie teil und konnten diese jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden [Patientenaufklärung und Einverständniserklärung im Anhang].

Am Untersuchungstag wurde zunächst das PANSS-Interview durchgeführt. Alle weiteren Untersuchungen fanden im Institut für Radiologische Diagnostik im Klinikum Großhadern statt. Dort füllten die Patienten einen Fragebogen zu demographischen Informationen [siehe Anhang] und die Eigenschaftswörterliste aus. Es folgte der erste Teil des WMT und das Setzen der EEG-Haube (Dauer etwa 30 min). Im MRT wurde die individuelle Hirnanatomie der Patienten aufgenommen (ca. 10 min) und das oddball-Paradigma durchgeführt (ca. 30 min). Nach Beendigung der MRT Sequenzen füllten die Patienten den Motivationsfragebogen aus und die *verzögerte Erinnerungsleistung* (WMT) der Patienten wurde geprüft.

3.4. AUFNAHMEPARAMETER UND AUSWERTUNG

Alle statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe von SPSS 14.0 für Windows durchgeführt.

3.4.1. AUSWERTUNG DER BEHAVIORALEN DATEN + FRAGEBOGENBEWERTUNGEN

Reaktionszeiten wurden berechnet auf Basis von Durchgängen, bei denen die Untersuchungsteilnehmer innerhalb von 1500 ms richtig reagierten. Reaktionen nach 1500 ms und keine Reaktionen wurden als Auslassungsfehler gewertet. Falsche Alarme sind alle Reaktionen innerhalb eines 1500 ms Zeitfensters nach der Präsentation eines häufigen Tons. Für die Berechnung der Signifikanz von Mittelwertsunterschieden wurden bei Varianzhomogenität t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse der ersten und zweiten Testhälfte wurden mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholung mit einander verglichen.

Unterschiede zwischen den Gruppen (schizophrene Patienten vs. Kontrollprobanden) bei den Fragebogenbeurteilungen wurden - bei bestehender Varianzhomogenität - mit dem t-Test für unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft.

3.4.2. EEG

Das EEG wurde mit Verstärkern aufgenommen, die speziell für die Anwendung im MRT entwickelt worden sind und nur wenig durch das Magnetfeld beeinflusst werden (Brain Products, München). Es wurden 64 Elektroden abgeleitet, mit der Anordnung entsprechend dem internationalen 10/10 System (Silber/Silberchlorid Elektroden; Cz als Referenz; EOG; 3 Elektroden für die Ableitung des Herzschlags; Aufnahmezeit: 5000 Hz; keine Filterung

während der Aufnahme). Der Widerstand zwischen Elektroden und Haut wurde lag gewöhnlich unter 10 k Ω . Zur Elimination bzw. Reduktion kardioballistischer Artefakte wurde die auf dem surrogate model beruhende automatische Artefakt-Korrektur von BESA[©] (MEGIS Software; Version 5.1.4) durchgeführt (Siniatchkin et al. 2007). Die weitere Datenanalyse erfolgte mit dem Vision Analyzer[©] (Brain Products; Version 1.05).

Für die Analyse der evozierten Potentiale wurde das kontinuierliche EEG segmentiert in Epochen beginnend 200 ms vor der Präsentation des Tons bis 600 ms nach dem Ton. Nach der Baseline Korrektur (-200 bis 0 ms) wurden die Daten gefiltert (high cutoff: 30 Hz) und eine Artefaktkorrektur durchgeführt: ausgeschlossen wurden Segmente mit einer Aktivität von mehr als $\pm 100 \mu\text{V}$. Die ausgewählten Segmente jedes Probanden wurden gemittelt entsprechend der experimentellen Bedingung [seltener vs. häufiger Ton]. Nur Potentiale, welche auf mindestens 30 Mittelungen beruhten, wurden akzeptiert. Die Peak-Analyse wurde semiautomatisch mit Hilfe der Vision Analyzer Software[©] durchgeführt. Der P300 Peak wurde definiert als der positivste Wert im Intervall zwischen 280 und 500 ms nach der Präsentation des seltenen Stimulus. Unterschiede der Höhe der Amplitude zwischen Kontrollpersonen und schizophrenen Patienten wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Unterschiede zwischen dem positiven Potential nach den häufigen Tönen und dem Peak nach seltenen Tönen wurde separat für die beiden Untersuchungsgruppen mit dem t-Test für abhängige Stichproben geprüft. Zusammenhänge zu den behavioralen Ergebnissen, Fragebogenurteilen und den funktionell bildgebenden Daten wurden separat für beide Gruppen (Patienten vs. Kontrollprobanden) mit dem Spearman-Rho Korrelationskoeffizienten geprüft. Die Prüfung der Unterschiede der zwischen den EEG Potentialen vor und im MRT bzw. der unterschiedlichen Reaktionsmodi (Tastendruck vs. Zählen) wurde wegen der geringen Stichprobengrößen mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test geprüft.

3.4.3. MRT

FUNKTIONELLE MESSUNGEN: Die MRT Messungen wurden an einem 1.5 Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen (Sonata, Siemens Medial Systems, Erlangen) mit zirkulär polarisierter Kopfspule durchgeführt. Der BOLD Effekt wurde mit einer T2* gewichtete EPI Sequenz mit 12 Schichten und einer Schichtdicke von 8 mm gemessen [TE = 53 ms; Matrix: 128 x 128; interleaved acquisition]. Zwischen benachbarten Schichten bestand eine Lücke von 0.4 mm. Die Schichtführung erfolgte in axialer Orientierung gekippt entlang der Verbundlinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur. Es wurde alle 3 Sekunden ein dreidimensionales Bild des Gehirns erzeugt.

STRUKTURELLE MESSUNGEN: Aufgenommen wurden eine 3D MPRAGE Gradientensequenz in sagittaler Schnitfführung mit 160 Schichten [T1 gewichtet; TR; TE; Schichtdicke, Matrix]. Die BOLD Aktivität wurde später auf diesen hochauflösenden anatomischen Referenzbilddatensatz überlagert.

AUSWERTUNG DER FMRT DATEN: Die gesamte Nachverarbeitung der MRT Daten und die Analyse der BOLD-fMRT Daten erfolgte mit der Brainvoyager Software © (Rainer Goebel, Maastricht, Niederlande). In die Analyse gingen 627 Aufnahmen ein, die ersten 3 Bilder wurden ausgeschlossen wegen des T1 Sättigungs-Effekts. Die 3D Bewegungskorrektur erfolgte durch trilineare Interpolation mit einem reduzierten Datensatz. Die Aufnahmezeiten der verschiedenen Schichten wurden mit Hilfe der sinc Interpolation korrigiert. Die Daten wurden zeitlich und räumlich (4 mm FWHM) geglättet und der lineare Trend aus den Daten entfernt. Im Anschluss daran wurden die funktionellen Daten manuell mit den anatomischen Bildern überlagert und in das Talairach-Koordinatensystem (Talairach 1988) übertragen. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des General Linear Models (GLM): die entsprechend dem Design erwarteten Signalveränderungen wurden bestimmt unter Berücksichtigung der hämodynamischen Reaktion und mit der tatsächlichen neuronalen BOLD Reaktion korreliert. Im Modell werden 3 Versuchsbedingungen [unabhängige Variablen] unterschieden: die Präsentation des seltenen Tons (1), des häufigen Tons (2) und eine Ruhebedingung (3): hier wird vor der Aufnahme der funktionellen Bilder kein Ton präsentiert wurde. Bestimmt wird, welche neuronalen Aktivitätsänderungen spezifisch sind für die Bearbeitung seltener verhaltensrelevanter Ereignisse [Kontrastvektor: neuronale Aktivität nach Präsentation des seltenen Tons – nach Präsentation des häufigen Tons]. Für die Gruppenanalyse wurden die BOLD Reaktionen der verschiedenen Probanden z-transformiert. Eine z-Transformation normalisiert die durchschnittliche Reaktion auf null, die Varianz beträgt eins. Die Transformation vereinheitlicht den relativen Anteil jedes Probanden bei der Erklärung der Gesamtvarianz der Signalintensitätsänderung.

REGION OF INTEREST [ROI]-ANALYSE: ROI-Analysen sind eine Möglichkeit hämodynamische Veränderungen in verschiedenen Hirnregionen zu quantifizieren. Dazu werden Hirnregionen bestimmt, in denen man untersuchungsabhängige Aktivierungsanpassungen erwartet. Die Auswahl der an der Aufgabenbearbeitung beteiligten Hirnregionen geschah anhand von Vorbefunden aus der Literatur. Studien mit gesunden Probanden zeigten (z.B. Mulert et al. 2004; Kiehl et al. 2001), dass mit dem oddball-Paradigma zerebrale Blutflussveränderungen in einer ganzen Reihe von Hirnregionen einher gehen:

anterior cingulärer Cortex [ACC]

supplementär motorischer Cortex [CMA/SMA]

Gyrus frontalis medius

Thalamus

Inselregion	Putamen
Gyrus temporalis superior	Precuneus
Gyrus parietalis inferior	

Die Größe der ROIs wurde bestimmt anhand funktioneller Kriterien: Grundlage für die Definition der ROIs waren signifikante Mehraktivierungen nach Präsentation des seltenen Ereignisses im Vergleich zur Präsentation des häufigen Tons der Gesamtgruppe (Patienten und Kontrollpersonen) (Signifikanzniveau: $p(\text{Bonf}) < .008$).

Für jeden Teilnehmer wurde ermittelt, wie stark die verschiedenen Regionen bei jedem einzelnen Probanden und Patienten beteiligt waren bei der Aufgabenbearbeitung (Anzahl der signifikanten Voxel). Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Der Zusammenhang zwischen der neuronalen Aktivität in den verschiedenen Hirnregionen und elektrophysiologischer Reaktivität sowie den Verhaltensdaten wurde separat für Patienten und Gesunden mit dem Spearman-Rho Korrelationskoeffizient ermittelt.

4. ERGEBNISSE

4.1. UNTERSCHIEDE ZWISCHEN SCHIZOPHRENEN PATIENTEN UND GESUNDEN KONTROLLPERSONEN

4.1.1. VERHALTENS DATEN

Die durchschnittlichen Reaktionszeiten unterschieden sich signifikant ($T = 2.946$, $p = .007$), wobei die Kontrollgruppe ($M = 337.2$, $SD = 89.89$) schneller reagierte als die schizophrenen Patienten ($M = 441.7$, $SD = 97.72$). Daneben verpassten die Kontrollpersonen signifikant seltener relevante Töne ($M = 0.1$, $SD = 0.27$) als die schizophrenen Patienten ($M = 1.2$, $SD = 1.41$; $T = -2.800$, $p = .014$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 4-1 dargestellt.

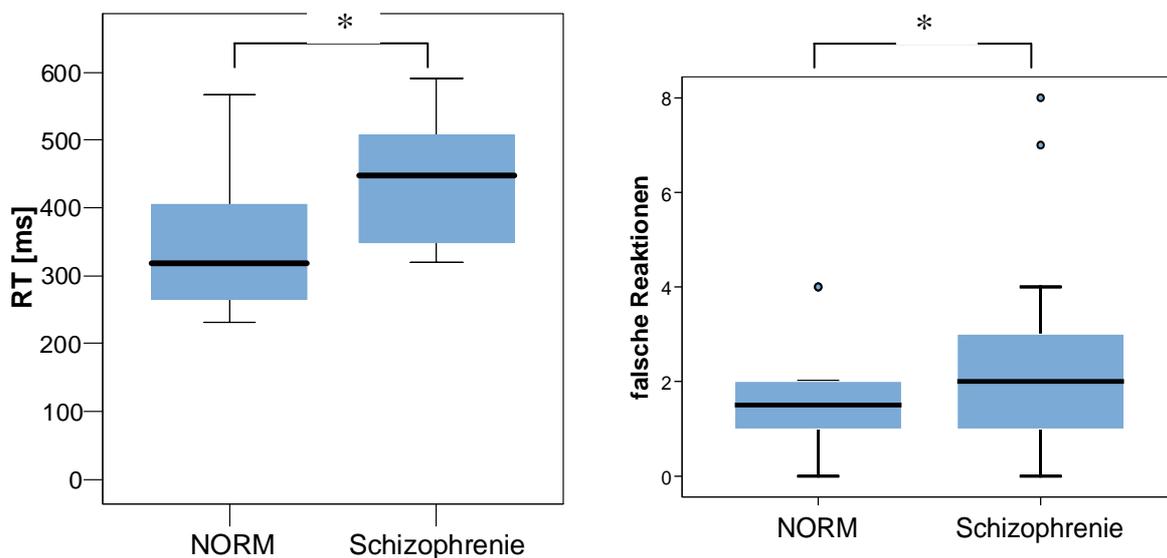


ABBILDUNG 4-1: Reaktionszeiten und Anzahl der Fehler der Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten [ANMERKUNGEN: RT: Reaktionszeit; ms: Millisekunden]

4.1.2. EVOZIERTE POTENTIALE

Der Vergleich der P300 Amplituden bei Pz von Patienten ($M = 5.75$; $SD = 2.33$) mit denen der gesunden Probanden ($M = 7.90$; $SD = 2.66$; $T = 2.282$; $p = .031$) ergab einen signifikanten Unterschied. Die Latenz der P300 bei Pz war bei Patienten ($M = 349.43$; $SD = 67.05$) länger als bei Gesunden ($M = 338.29$; $SD = 62.96$). Der Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant ($T = -.453$; $p = .654$; siehe Abbildung 4-2). Auch die Höhe der P300 Amplitude bei FCz unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen (Patienten: $M = 3.23$; $SD = 2.59$; Kontrollpersonen: $M = 9.59$; $SD = 6.70$; $T = 3.315$; $p = .004$); die

Latenzen unterschieden sich nicht bedeutsam. Die P300 Amplituden und Latenzen bei Fz, Cz und Oz unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (siehe Abbildung 4-2 und Tabelle 4-1).

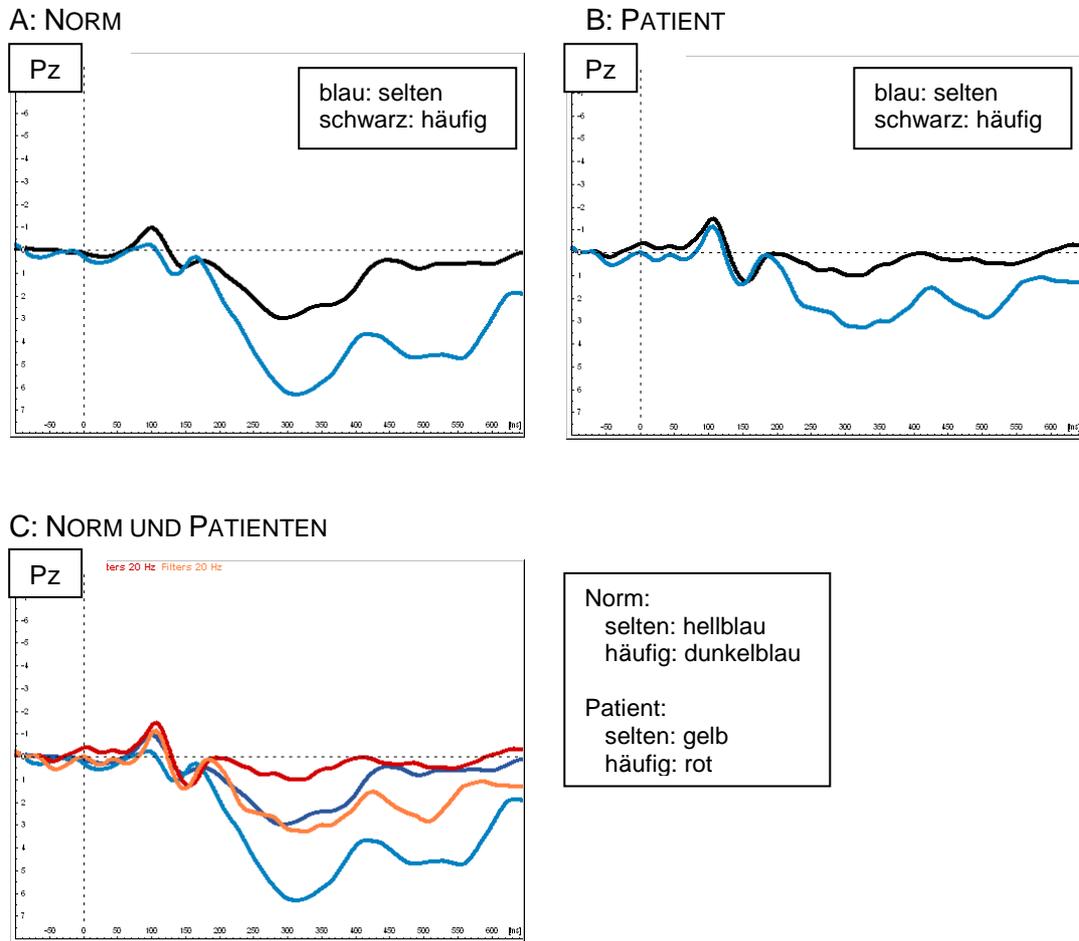


ABBILDUNG 4-2: Evozierte Potentiale der Patienten und Kontrollprobanden bei Pz

TABELLE 4-1: P300 Amplituden nach Präsentation des seltenen Tons bei Gesunden und Patienten

		NORM		PATIENT		T	P-WERT
		M	SD	M	SD		
FZ	AMPLITUDE	5.43	5.57	2.51	3.17	1.701	.101
	LATENZ	370.00	78.42	368.21	56.43	.080	.937
FCZ	AMPLITUDE	9.59	6.70	3.22	2.59	3.315	.004*
	LATENZ	345.29	65.09	352.00	63.33	-.277	.784
CZ	AMPLITUDE	5.72	3.97	3.97	1.35	1.561	.138
	LATENZ	353.64	89.83	363.36	80.68	-.301	.766
PZ	AMPLITUDE	7.90	2.66	5.75	2.33	2.282	.031*
	LATENZ	338.29	62.96	349.43	67.05	-.453	.654
OZ	AMPLITUDE	10.21	5.45	7.45	3.47	1.598	.122
	LATENZ	376.14	79.27	362.86	73.45	.460	.649

ANMERKUNGEN: M: Mittelwert, SD: Standardabweichung; p-Wert: Signifikanzniveau

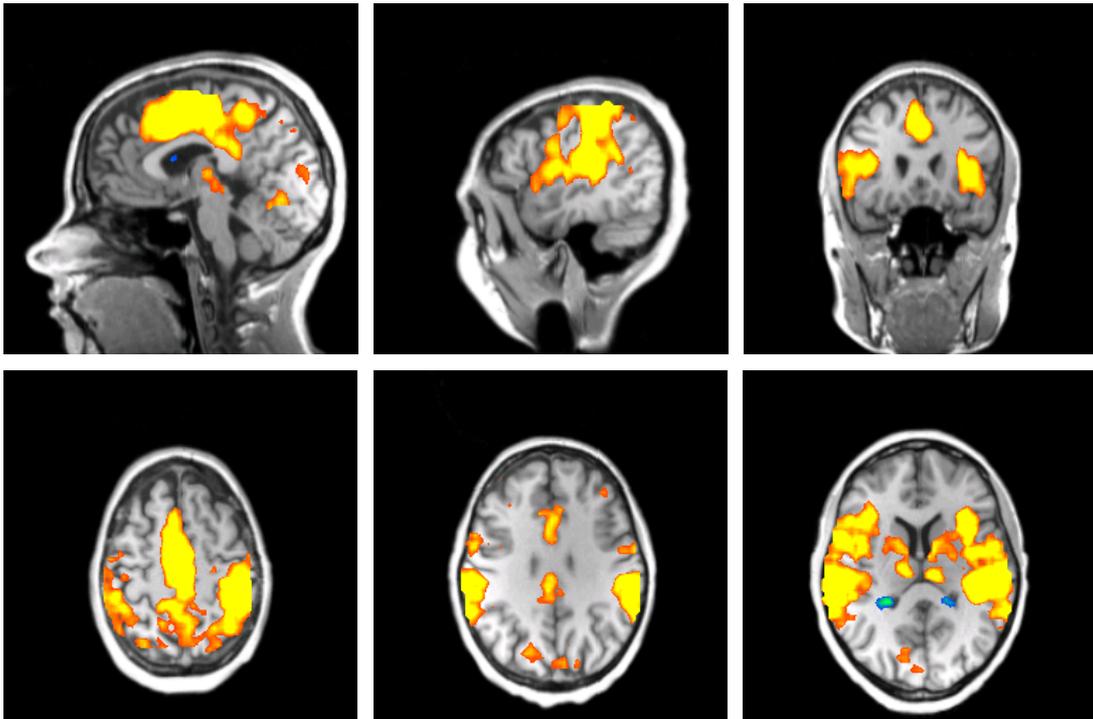
4.1.3. FUNKTIONELLE BILDGEBUNG

4.1.3.1. GLM AUSWERTUNG

Die gesunden Kontrollpersonen zeigten eine Beteiligung medial- und lateral-frontaler Hirnstrukturen sowie von temporo-parietalen Regionen, des Precuneus, des Thalamus und des Ncl. caudatus/Putamen bei der Präsentation der seltenen, verhaltensrelevanten Reize (siehe Abbildung 4-3).

Die Patienten zeigten das gleiche Aktivierungsmuster wie die gesunden Kontrollpersonen, allerdings waren die Aktivierungen geringer ausgeprägt (siehe Abbildung 4-3): auch hier waren vor allem der supplementär-motorische Cortex und weitere medial frontale Hirnregionen, die Insel, die temporo-parietale Junktion und sowie links parietale Hirnregionen beteiligt.

NORM



PATIENTEN:

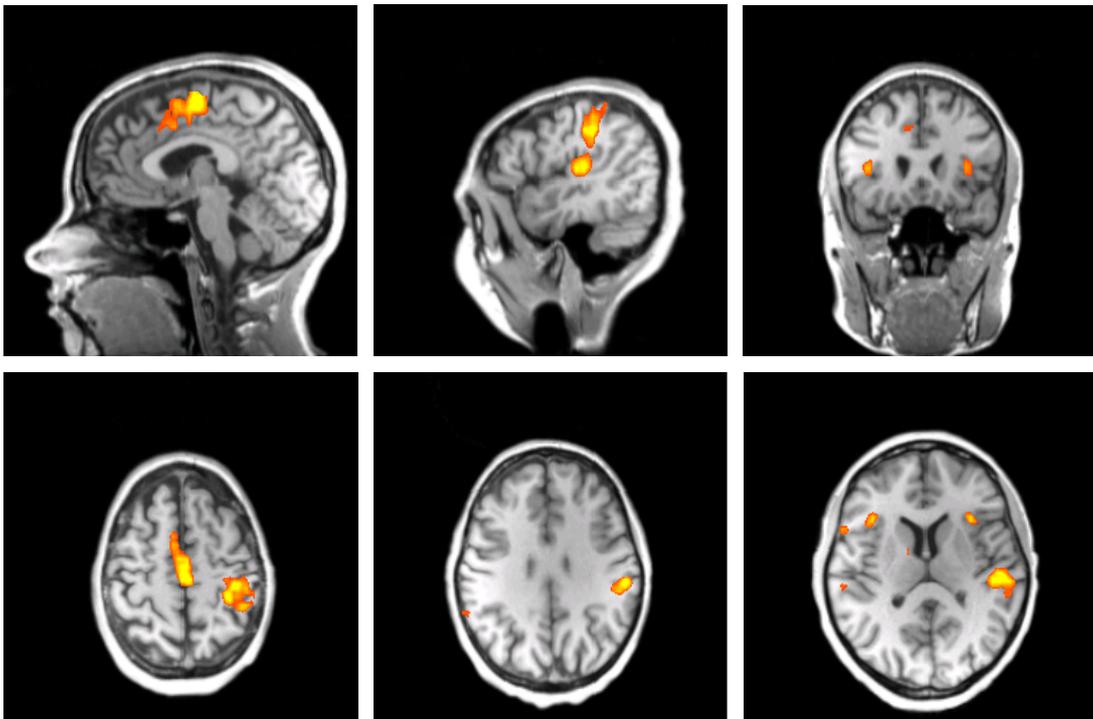


ABBILDUNG 4-3: Hämodynamische Reaktionen der Kontrollpersonen und schizophrenen Patienten [jeweils selten - häufig; $p(\text{Bonf}) < 0.001$; mindestens 30 Voxel pro Cluster; jeweils obere Zeile von links nach rechts: $x = 3$; $x = -48$; $y = 19$; jeweils untere Zeile von links nach rechts: $z = 51$; $z = 31$; $z = 11$]

Der direkte Vergleich der beiden Gruppen ergab signifikante Unterschiede im Bereich des Frontallappens und hier vor allem im Gyrus frontalis medialis, im Gyrus cinguli, den Inselregionen und dem Gyrus präcentralis. Daneben waren Bereiche des Parietallappens (Gyrus postcentralis, Precuneus, Gyrus parietalis inferior und superior) und des Temporallappens (Gyrus temporalis medius und superior) bei Patienten weniger aktiviert als bei Kontrollpersonen. Unterschiede zeigten sich auch in subkortikalen Strukturen z.B. Thalamus und Putamen (siehe Abbildung 4-4 und Tabelle 4-2).

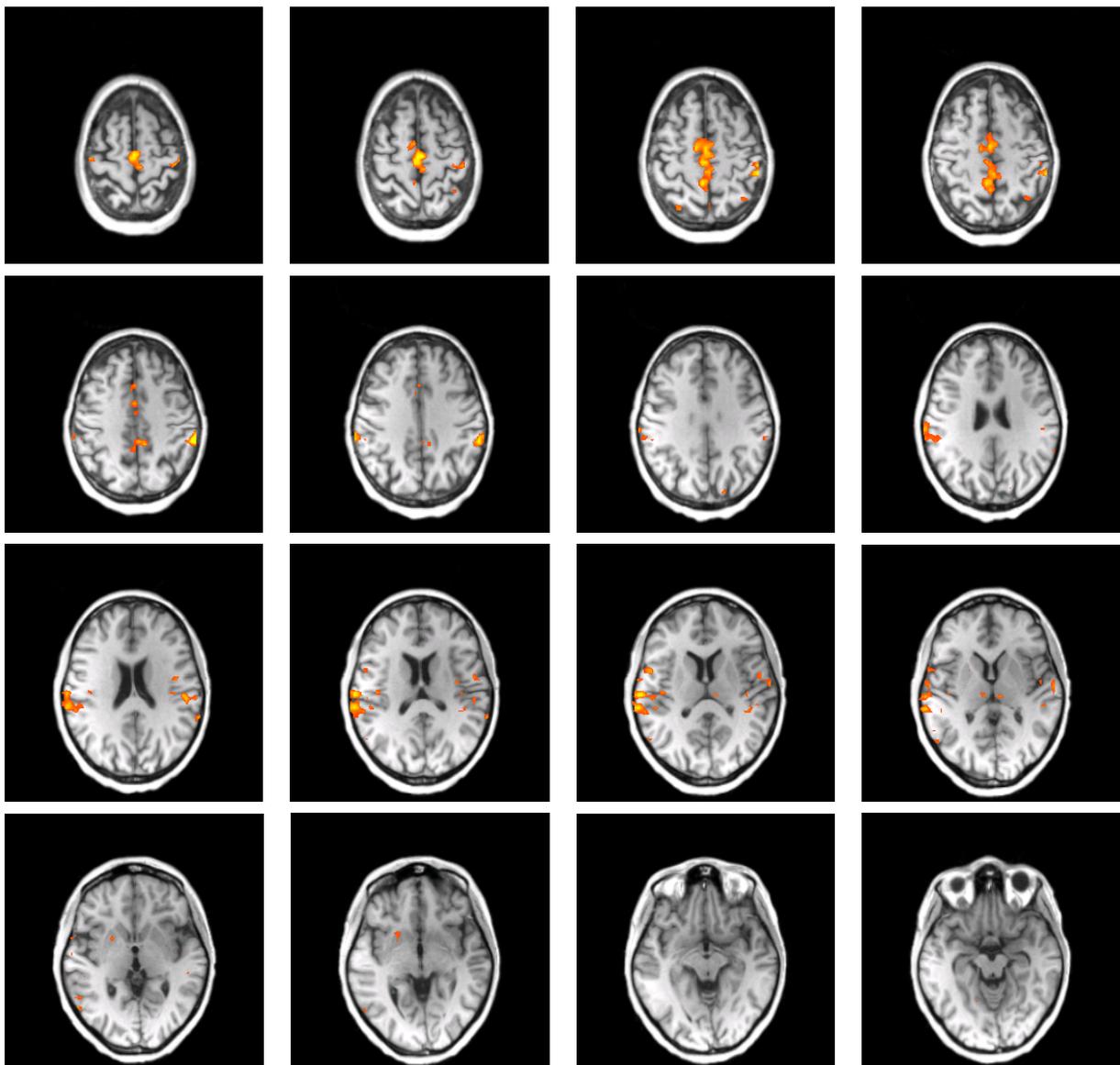


ABBILDUNG 4-4: Vergleich der BOLD-Reaktionen von Kontrollpersonen und schizophrenen Patienten [jeweils selten - häufig; $p(\text{Bonf}) < 0.001$; mindestens 30 Voxel pro Cluster; rot: Norm > Patient; blau: Norm < Patient; $z = 62$ bis $z = -13$ in 5er Schritten]

TABELLE 4-2: Zunahme der BOLD-Aktivität bei der Präsentation der seltenen Töne im Vergleich zu den häufigen Tönen bei Kontrollpersonen im Vergleich zu schizophrenen Patienten ($p(\text{Bonf}) < 0.001$; mindestens 30 Voxel pro Cluster)

Region	BA		t-Wert		Voxel	Center of Mass		
			max.	Ø		x	y	z
<i>Frontallappen</i>								
Gyrus frontalis medialis	6	R	8.80	6.44	7337	1	-22	51
Gyrus cinguli	32	R	6.59	5.89	141	2	19	43
	41	L	6.77	5.88	120	-50	-27	8
Insel	13	L	6.29	5.88	111	-38	-17	17
	13	L	6.50	5.89	69	-34	-6	17
Gyrus präcentralis	13	R	6.79	5.98	279	41	-16	15
	43/6	L	6.91	5.93	583	-55	-5	11
	4	R	6.80	6.10	88	41	-20	61
<i>Parietallappen</i>								
Gyrus postcentralis	40	R	8.53	6.33	5427	60	-26	20
	6/44	R	7.27	6.08	507	56	5	11
Gyrus parietalis inferior	40	L	10.30	6.66	2026	-50	-29	47
		L	7.66	6.18	452	-51	-21	22
Gyrus parietalis superior	7	L	6.37	5.87	228	-35	-57	50
	7	L	6.29	5.85	50	-34	-48	58
	7	R	6.75	5.98	127	26	-65	53
Precuneus	7	L	5.92	5.76	32	-3	-64	54
<i>Temporallappen</i>								
Gyrus temporalis superior	41	L	6.60	5.94	204	-40	-32	14
	22	R	6.59	5.91	252	63	-5	9
Gyrus temporalis medius	37	R	6.64	6.00	225	53	-61	6
		R	6.68	5.92	97	54	-52	4

<i>Basalganglien</i>							
Putamen	R	6.47	5.83	231	22	8	0
Thalamus	R	6.48	5.81	57	8	-17	7
	L	7.05	6.02	126	-8	-18	9

ANMERKUNGEN: xyz: Talairach-Koordinaten; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; Ø durchschnittlicher t-Wert; max.: maximaler t-Wert; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel

4.1.4. ROI-ANALYSE

Die funktionell definierten Regions-of-Interest [ROIs] sind in Abbildung 545 dargestellt.

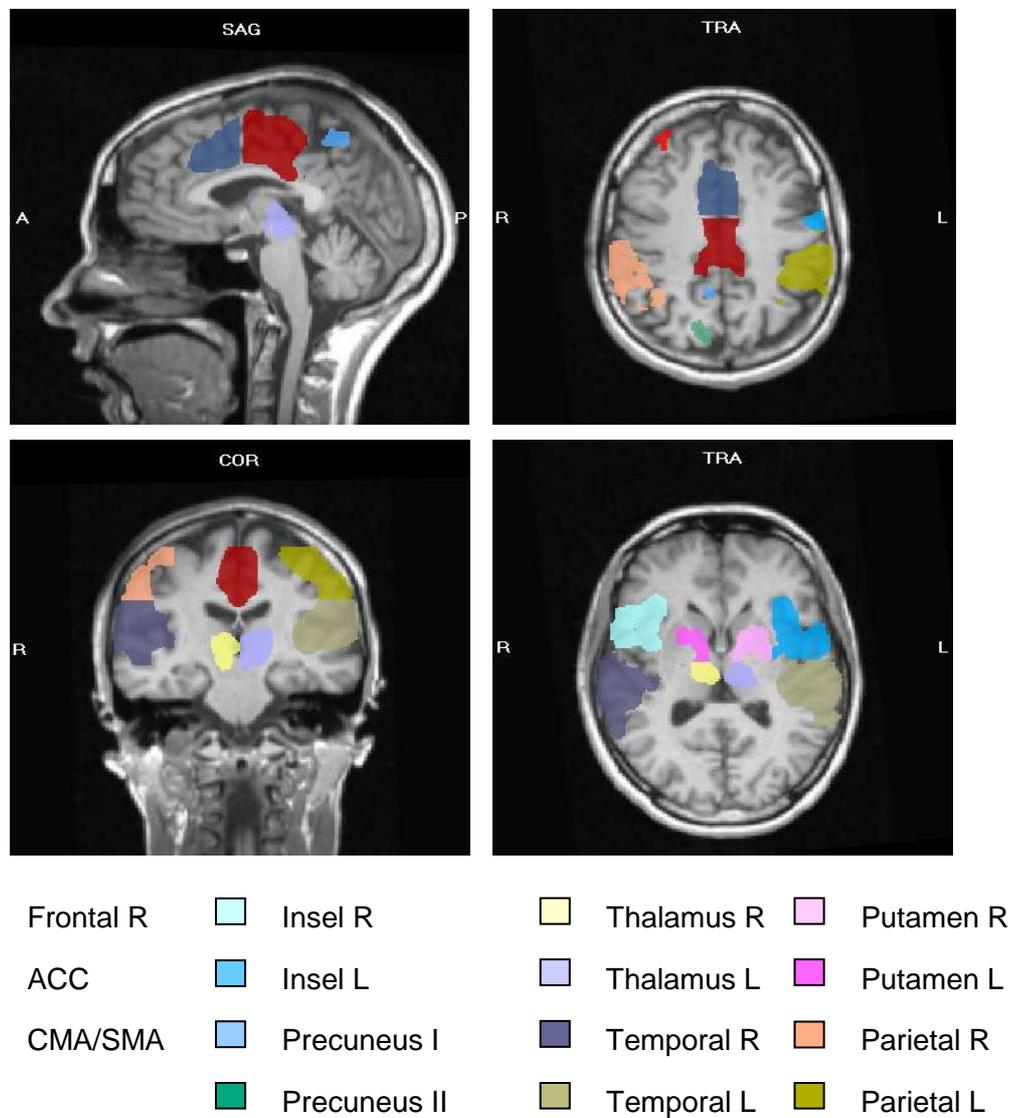


ABBILDUNG 4-5: Regions of Interest [ROIs]

Die Anzahl der aktivierten Voxel unterschied sich in den 14 der 15 erstellten ROIs signifikant zwischen den gesunden Probanden und der Patientengruppe. Ausnahme war die ROI rechts frontal (Gyrus frontalis medius): hier waren die Unterschieden zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant [siehe Tabelle 4-3].

TABELLE 4-3: Durchschnittliche Anzahl signifikanter Voxel in den ROIs bei Patienten und Kontrollprobanden

HIRNREGION	NORM		PATIENTEN		T	P-WERT
	M	SD	M	SD		
ACC	5904	3004.8	2897	3750.8	2.342	.027*
CMA/SMA	10768	4446.1	4078	4751.5	3.847	.001**
Precuneus I	1615	1382.5	257	371.5	3.550	.003**
Precuneus II	855	655.3	238	370.0	3.069	.006*
Thalamus L	1415	1090.5	290	391.4	3.713	.001**
Thalamus R	1675	1203.7	471	677.7	3.262	.004**
Putamen L	1622	1289.3	555	967.1	2.479	.020*
Putamen R	1320	1040.5	508	699.1	2.424	.023*
Insel R	7008	4958.8	2782	3242.3	2.669	.013*
Insel L	7370	4338.5	2719	3408.4	3.154	.004**
Temporal L	15822	7084.5	5948	6552.7	3.828	.001**
Parietal L	12443	4947.9	5198	6093.6	3.454	.002**
Temporal R	11767	6595.1	3923	4942.4	3.561	.002**
Parietal R	5363	4249.4	1500	1870.5	3.113	.006**
Frontal R	135	205.3	61	96.8	1.239	.231

ANMERKUNGEN: M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; T: T-Wert; *: signifikant mit $p < .05$; ** : signifikant mit $p < .01$

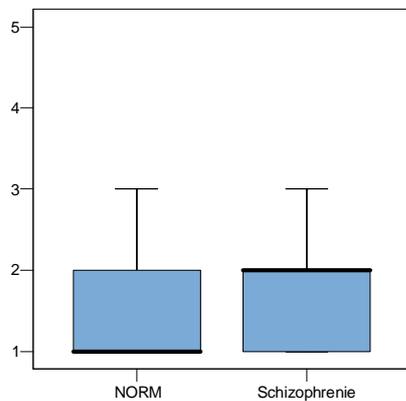
4.1.5. MOTIVATION UND ANSTRENGUNGSBEREITSCHAFT

MOTIVATIONSFRAGEBOGEN

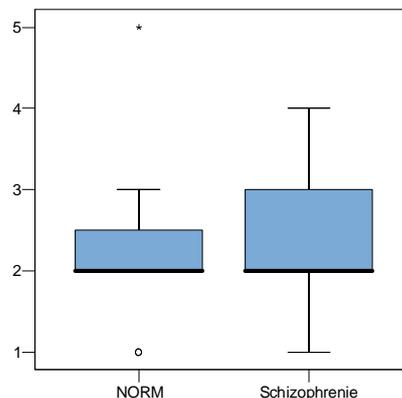
Die subjektive Bewertung der Motivation der schizophrenen Patienten unterschied sich nicht signifikant von der der gesunden Kontrollprobanden. Patienten (M = 1.77, SD = 0.832) und Kontrollpersonen (M = 1.45, SD = 0.69) bewerteten die Aufgabe als gleich schwer (T = -0.998, $p = .329$) und beschrieben die Aufgabenbearbeitung als gleich anstrengend (Norm: M = 2.27, SD = 1.10; Patienten: M = 2.15, SD = 0.899; T = 0.291, $p = .774$). Auch die subjektiv in die Bearbeitung der Aufgabe investierten Mühe (Norm: M = 4.09, SD = 1.22; Patienten: M = 3.85, SD = 0.89; T = 0.565, $p = .578$) sowie die Einordnung der gezeigten

Leistung im Vergleich zum individuellen Leistungsvermögen (Norm: $M = 3.36$, $SD = 0.81$; Patienten: $M = 3.77$, $SD = 0.93$; $T = -1.13$, $p = .27$) ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

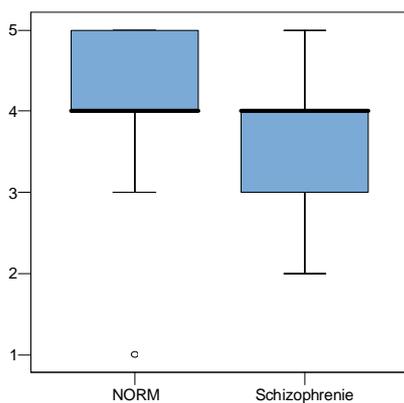
A: Schwierigkeit der Aufgabe



B: Anstrengung bei der Aufgabenbearbeitung



C: Mühe



D: Leistungsvermögen

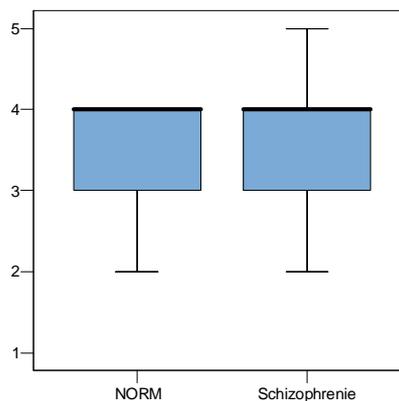


ABBILDUNG 4-6: Bewertung der Motivation bzw. Anstrengungsbereitschaft [Durchschnittswerte pro Gruppe bei der Bewertung der Schwierigkeit der Aufgabe [A], Anstrengung durch die Aufgabe [B], Mühe, die man sich bei der Aufgabenbearbeitung gegeben hat [C] sowie die gezeigte Leistung im Vergleich zum individuellen Leistungsvermögen [D]]

EIGENSCHAFTSWÖRTERLISTE [EWL 60-S] (JANKE & DEBUS, 1978)

Das mit der Eigenschaftswörterliste erfasste aktuelle Befinden der Patienten und Gesunden wurde vor allem in Hinblick auf die leistungsbezogene Aktivität ausgewertet. Hier zeigte sich unterschieden sich die Angaben der schizophrenen Patienten ($M = 2.06$, $SD = 0.53$) nicht signifikant von denen der Gesunden ($M = 2.31$, $SD = 0.48$; $T = 1.15$, $p = .265$). Auch die anderen Skalen ergaben keine relevanten Unterschiede (siehe Tabelle 4-4).

TABELLE 4-4: Durchschnittswerte der selbstbeurteilten Befindlichkeit [EWL] von Kontrollpersonen und Patienten bzw. Vergleich zwischen den Gruppen

BEREICH	NORM		PATIENT		T	p-Wert
	M	SD	M	SD		
Leistungsbezogene Aktivität	2.31	0.48	2.06	0.53	1.15	.265
Allgemeine Desaktivität	1.76	0.68	1.93	0.59	-0.634	.534
Extraversion/Introversion	1.98	0.16	2.0	0.26	-0.261	.796
Allgemeines Wohlbefinden	2.31	0.43	2.04	0.68	1.115	.278
Emotionale Gereiztheit	1.44	0.37	1.59	0.31	-1.039	.311
Angst/Deprimiertheit	1.35	0.52	1.68	0.65	-1.314	.203

WORD-MEMORY TEST [WMT]

Die deutsche Version des Word-Memory-Tests wurde nur bei sechs schizophrenen Patienten durchgeführt. Im Durchschnitt lag die Wiedererkennensquote bei 91.7 % (SD = 8.47). Nur 2 Patienten erzielten einen Wert unterhalb des angegebenen Normbereichs. Beim verzögerten Erinnern nach etwa einer Stunde wurden noch 92.9 % der Wörter richtig wiedererkannt, dabei erzielte nur ein Patient ein auffälliges Ergebnis. Auch die interne Konsistenz erwies sich mit 87.5 % als durchschnittlich hoch. Hier waren die Ergebnisse von 2 Patienten auffällig.

4.2. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN BEHAVIORALEN DATEN, ERPs UND HÄMODYNAMISCHEN ERGEBNISSEN

4.2.1. KORRELATION DER BEHAVIORALEN ERGEBNISSE MIT EVOZIERTEN POTENTIALEN

Kontrollprobanden, welche schnell auf die relevanten Töne reagierten, zeigten auch die höchsten P300 Amplituden sowohl bei Pz (KK = $-.591^*$; $p = .026$) als auch bei Fz (KK = $-.697^*$; $p = .006$), FCz (KK = $-.745^*$; $p = .002$) und Cz (KK = $-.684^*$; $p = .007$) [siehe Tabelle 4-5]. Auch bei Patienten gingen schnelle Reaktionen mit hohen P3-Amplituden bei Fz einher (KK = $-.613^*$; $p = .020$); für Pz war der Zusammenhang nicht signifikant (KK = $-.305$; $p = .288$). Die P3-Latenzen waren nicht mit den Verhaltensdaten assoziiert.

TABELLE 4-5: Korrelation der Amplitude bzw. Latenz der P3 mit der Reaktionszeit

RT	AMPLITUDE				
	Fz	FCz	Cz	Pz	Oz
NORM	KK = -.697** p = .006	KK = -.745* p = .002	KK = -.684** p = .007	KK = -.591* p = .026	KK = .152 p = .605
PATIENTEN	KK = -.613* p = .020	KK = -.477 p = .085	KK = -.402 p = .154	KK = -.305 p = .288	KK = -.037 p = .899
	LATENZ				
	Fz	FCz	Cz	Pz	Oz
NORM	KK = .099 p = .736	KK = .119 p = .686	KK = .086 p = .770	KK = .103 p = .725	KK = .255 p = .379
PATIENTEN	KK = .015 p = .958	KK = .092 p = .753	KK = -.402 p = .154	KK = .123 p = .675	KK = .332 p = .246

ANMERKUNGEN: KK: Korrelationskoeffizient (Spearman); p: Signifikanzniveau; * : signifikant mit $p < .05$; ** : signifikant mit $p < .01$

4.2.2. KORRELATION DER BEHAVIORALEN ERGEBNISSE MIT BOLD-REAKTIONEN

Die Anzahl der aktivierten Voxel in den untersuchten Hirnarealen stand bei Gesunden nicht in Zusammenhang mit den Reaktionszeiten oder der Güte der Aufgabenbearbeitung: keine Korrelation erwies sich als signifikant. Bei Patienten war die Anzahl richtiger Reaktionen assoziiert mit Blutflussveränderungen im Gyrus frontalis medius und ACC assoziiert: starke neuronale Reaktivität ging einher mit einer geringen Anzahl an Auslassungen (ACC: $KK = .586^*$; $p = .029$; frontal R: $KK = .600^*$; $p = .023$). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen BOLD-Reaktionen und Reaktionszeit.

4.2.3. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ELEKTROPHYSIOLOGISCHEN UND HÄMODYNAMISCHEN REAKTIONEN

Bei den Kontrollprobanden zeigte sich tendenziell ein Zusammenhang der Amplitude der P300 bei Pz mit der neuronalen Aktivität rechts parietal ($KK = .521$; $p = .056$); das Ergebnis erwies sich jedoch als nicht signifikant. Daneben korrelierte sie Latenz der P300 bei Pz mit der neuronalen Gesamtaktivität ($KK = .578^*$; $p = .030$). Ein Trend zeigte sich auch beim Zusammenhang zwischen Stimulusklassifikationsgeschwindigkeit und Reaktionen in temporalen Hirnregionen (rechts: $KK = -.481$; $p = .081$; links: $KK = -.477$; $p = .085$). Bei Patienten zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den evozierten Potentialen bei Pz und der Anzahl aktivierter Voxel in den untersuchten ROIs.

TABELLE 4-6: Zusammenhang zwischen der Anzahl signifikanter Voxel pro ROI und Amplitude und Latenz des evozierten Potentials bei Pz

	NORM				PATIENT			
	AMPLITUDE PZ		LATENZ PZ		AMPLITUDE PZ		LATENZ PZ	
	KK	P	KK	P	KK	P	KK	P
ACC	.029	.923	-.429	.126	-.147	.615	.079	.799
CMA/SMA	.055	.852	-.380	.180	-.266	.358	.064	.828
Precun. I	-.055	.852	-.455	.102	-.444	.112	-.174	.552
Precun. II	.015	.958	-.323	.260	-.240	.408	.112	.702
Thalam. L	-.024	.935	-.147	.615	-.362	.204	.061	.837
Thalam. R	.033	.911	-.231	.427	-.366	.198	.050	.867
Putam. L	-.134	.648	-.424	.131	-.407	.149	.142	.629
Putam. R	-.059	.840	-.503	.067	-.348	.223	.068	.819
Insel R	-.037	.899	-.424	.131	.037	.899	.323	.259
Insel L	-.068	.817	-.371	.191	-.046	.876	-.033	.911
Temp. L	-.055	.852	-.477	.085	-.165	.573	.112	.703
Parietal L	-.253	.383	-.451	.106	-.037	.899	-.321	.263
Temp. R	-.051	.864	-.481	.081	-.169	.563	.246	.396
Parietal R	.521	.056	-.371	.191	-.433	.122	.073	.805
Frontal R	.258	.373	-.285	.324	-.119	.685	.003	.991
Gesamt	.051	.864	-.578*	.030	-.209	.474	.224	.441

ANMERKUNGEN: KK: Korrelationskoeffizient; p: Signifikanzniveau; * : signifikant mit $p < .05$; ** : signifikant mit $p < .01$

Insgesamt war der Zusammenhang zwischen elektrophysiologischer und hämodynamischer Reaktivität sehr gering: bei Gesunden waren rechts parietale Aktivität und die Gesamtaktivität assoziiert mit elektrophysiologischen Parametern bei Pz (KK = $-.578^*$; $p = .030$). Bei Patienten zeigte sich kein Zusammenhang.

4.3. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN NEURONALER AKTIVITÄT BZW. VERHALTENSDATEN UND DER PSYCHOPATHOLOGIE DER PATIENTEN

4.3.1. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PSYCHOPATHOLOGIE UND VERHALTENSDATEN BZW. ELEKTROPHYSIOLOGISCHER AKTIVITÄT

Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Bewertung der paranoid-halluzinatorischen und der apathischen Symptomatik bei Entlassung mit Hilfe der AMDP Skalen und den Verhaltensdaten bzw. den elektroфизиologischen Ergebnissen.

4.3.2. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PSYCHOPATHOLOGIE UND ROI-AKTIVIERUNGEN

Die Berechnung des Zusammenhangs zwischen der Psychopathologie bei Entlassung und der kernspintomographischen Ergebnisse ergab, dass eine ausgeprägte paranoid-halluzinatorische Symptomatik einher ging mit relativ geringeren BOLD Reaktionen in den Bereichen ACC, SMA, Precuneus, rechte Inselregion, links temporal, linker Parietallappen sowie der Gesamtaktivität. Daneben zeigte sich ein Trend für den rechten Temporallappen, das linke Putamen und den Thalamus (beidseits). Die Ausprägung der apathischen Symptomatik war assoziiert mit einer geringer ausgeprägten Beteiligung des supplementär-motorischen Cortex, des Precuneus, des linken Thalamus, des linken Putamen (Trend) und links parietal sowie der Gesamtaktivität (siehe Tabelle 4-7).

TABELLE 4-7: Zusammenhang zwischen der Anzahl der signifikanten Voxel pro ROI und der Psychopathologie

		ROI							
		ACC	SMA	Precun.	Insel [L]	Insel [R]	temporal [L]	temporal [R]	
PARANOID-HALLUZIN.	[KK]	-.621* p= .018	-.673** p= .008	-.721** p= .004	-.329 p= .251	-.583* p= .029	-.673** p= .008	-.516 p= .059	
APATHISCH	[KK]	-.491 p= .075	-.715** p= .004	-.649* p= .012	-.240 p= .409	-.322 p= .262	-.393 p= .165	-.324 p= .258	

		Putamen [L]	Putamen [R]	Thalam. [L]	Thalam. [R]	parietal [L]	parietal [R]	frontal [R]	gesamt
PARANOID-HALLUZIN.	[KK]	-.489 p= .076	-.445 p= .110	-.530 p= .051	-.514 p= .060	-.688** p= .006	-.339 p= .236	-.333 p= .245	-.630* p= .016
APATHISCH	[KK]	-.486 p= .078	-.410 p= .145	-.536* p= .048	-.393 p= .165	-.546* p= .043	-.246 p= .397	-.184 p= .530	-.535* p= .049

ANMERKUNGEN: KK = Korrelationskoeffizient (Spearman); p: Signifikanzniveau; paranoid-halluzin.: paranoid-halluzinatorisch; * : signifikant mit p < .05; ** : signifikant mit p < .01

4.3.3. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM „CLINICAL GLOBAL IMPRESSION SCORE [CGI]“ UND BEHAVIORALEN BZW. NEURONALEN PARAMETERN

Die allgemeine Schwere der Erkrankung, gemessen mit dem „Clinical Global Impression Score [CGI]“ korrelierte weder mit den Verhaltensdaten noch mit neuronalen Kennwerten (Amplituden und Latenzen der evozierten Potentiale; Anzahl der signifikanten Voxel pro ROI).

4.4. EINFLUSS DER MEDIKATION

Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Medikation (in chlorpromazin-äquivalent) und der Reaktionszeit, Fehlerzahl, Amplitude bzw. Latenz der evozierten Potentialen und der Anzahl signifikanter Voxel der ROIs.

4.5. EINFLUSS DER MOTIVATION AUF NEURONALE UND BEHAVIORALE PARAMETER

4.5.1. KORRELATION DER VERHALTENS DATEN MIT MOTIVATIONSURTEILEN

Die Bewertung der bei der Aufgabenbearbeitung investierten Mühe / Anstrengung korrelierte bei gesunden Probanden und Patienten nicht mit den Reaktionszeiten bzw. der Fehlerzahl.

TABELLE 4-8: Zusammenhang zwischen behavioralen Daten und der in die Aufgaben investierten Mühe bzw. Anstrengungsbereitschaft

VERHALTENS DATEN				
MÜHE / ANSTRENGUNG	REAKTIONSZEIT		FEHLER	
	KK	P-WERT	KK	P-WERT
NORM	-.504	.114	-.323	.333
PATIENTEN	-.307	.307	.128	.676

ANMERKUNGEN: KK: Korrelationskoeffizient; p: Signifikanzniveau

4.5.2. KORRELATION DER EVOZIERTEN POTENTIALE MIT MOTIVATIONSURTEILEN

Probanden, die angaben, sich bei der Aufgabenbearbeitung sehr viel Mühe gegeben zu haben, hatten signifikant höhere P3 Amplituden, als andere, die angaben sich weniger angestrengt zu haben (Pz: KK = .753**; p = .007; Trend bei FCz: KK = .528; p = .095). Die Latenz des evozierten Potentials bei Pz war bei erhöhter Anstrengung reduziert (KK = -.616*; p = .043). Daneben zeigte sich ein Zusammenhang zwischen guten subjektiven Leistungsvermögen bei der Aufgabendurchführung und hohen P3 Amplituden v.a. fronto-

zentral (FCz: KK = .724*; p = .012; Cz: KK = .724*; p = .012; Trend bei Pz: KK = .553; p = .078) bzw. einer kurzen Latenz bei Pz (KK = -.905**; p = .000).

Die Patientenurteile der in die Aufgabe investierte Mühe korrelierten nicht mit der Amplitude des evozierten Potentials; ein Trend zeigte sich jedoch hinsichtlich der Latenz bei (KK = -.533; p = .061; siehe Tabelle 4-9).

Insgesamt gingen bei Gesunden eine hohe Motivation und eine gute Leistung, basierend auf die Selbsturteile der Kontrollpersonen, einher mit verstärkter elektrophysiologischer Aktivität vor allem parieto-zentral. Bei Patienten waren die Ergebnisse weniger deutlich.

TABELLE 4-9: Zusammenhang zwischen EP und der Anstrengungsbereitschaft/Mühe bzw. der Bewertung der eigenen Leistung

		AMPLITUDE				
		Fz	FCz	Cz	Pz	Oz
MÜHE / ANSTRENGUNG	NORM	KK = .112 p = .742	KK = .528 p = .095	KK = .435 p = .181	KK = .753** p = .007	KK = .152 p = .656
	PATIENTEN	KK = .070 p = .820	KK = .228 p = .453	KK = .216 p = .477	KK = .190 p = .534	KK = .418 p = .155
LEISTUNGS-VERMÖGEN	NORM	KK = .241 p = .475	KK = .724* p = .012	KK = .724* p = .012	KK = .553 p = .078	KK = .191 p = .574
	PATIENTEN	KK = .150 p = .625	KK = -.326 p = .277	KK = .427 p = .146	KK = -.066 p = .829	KK = .237 p = .436
		LATENZ				
		Fz	FCz	Cz	Pz	Oz
MÜHE / ANSTRENGUNG	NORM	KK = -.111 p = .746	KK = .205 p = .545	KK = -.154 p = .650	KK = -.152 p = .656	KK = .037 p = .915
	PATIENTEN	KK = .269 p = .374	KK = -.152 p = .620	KK = -.336 p = .261	KK = -.533 p = .061	KK = .187 p = .540
LEISTUNGS-VERMÖGEN	NORM	KK = -.111 p = .746	KK = .538 p = .088	KK = .199 p = .558	KK = -.905** p = .000	KK = .456 p = .159
	PATIENTEN	KK = -.366 p = .218	KK = -.234 p = .442	KK = -.283 p = .349	KK = .364 p = .221	KK = .508 p = .076

ANMERKUNGEN: KK: Korrelationskoeffizient; p: Signifikanzniveau; * : signifikant mit p < .05; ** : signifikant mit p < .01

4.5.3. KORRELATION BILDGEBENDEN ERGEBNISSE MIT MOTIVATIONSURTEILEN

Hinsichtlich hämodynamischer Reaktionen war bei Probanden die Ausprägung der Motivation korreliert mit rechtseitigen Reaktionen parietal (KK = .651*; p = .030) und frontal (KK = .674*; p = .023). Die Motivationsurteile der Schizophrenen standen nicht in Zusammenhang mit Aktivierungsveränderungen in den untersuchten ROIs (siehe Tabelle 4-10).

TABELLE 4-10: Zusammenhang zwischen der Anzahl signifikanter Voxel pro ROI und der Mühe bei der Bearbeitung der Aufgabe

MÜHE		ROI							
		ACC	SMA	Precun.	Insel [L]	Insel [R]	temporal [L]	temporal [R]	
NORM	[KK]	.413	.357	.445	.034	.205	.137	.210	
	p	.203	.281	.170	.920	.545	.688	.535	
PATIENT	[KK]	.105	.094	.265	.257	-.079	.146	.094	
	p	.732	.761	.382	.396	.798	.633	.761	

		Putamen [L]	Putamen [R]	Thalam. [L]	Thalam. [R]	parietal [L]	parietal [R]	frontal [R]	gesamt
NORM	[KK]	.161	.122	.249	.494	-.176	.651*	.674*	.328
	p	.635	.720	.459	.122	.605	.030	.023	.325
PATIENT	[KK]	-.051	-.108	-.132	.030	.208	-.053	-.082	.003
	p	.868	.726	.666	.922	.496	.864	.791	.992

ANMERKUNGEN: KK: Korrelationskoeffizient; p: Signifikanzniveau; * : signifikant mit p < .05; ** : signifikant mit p < .01

4.5.4. MOTIVATION BZW. ANSTRENGUNGSBEREITSCHAFT IM VERLAUF DER TESTUNG

4.5.4.1. BEHAVIORALE DATEN DER ERSTEN VS. ZWEITEN TESTHÄLFTE

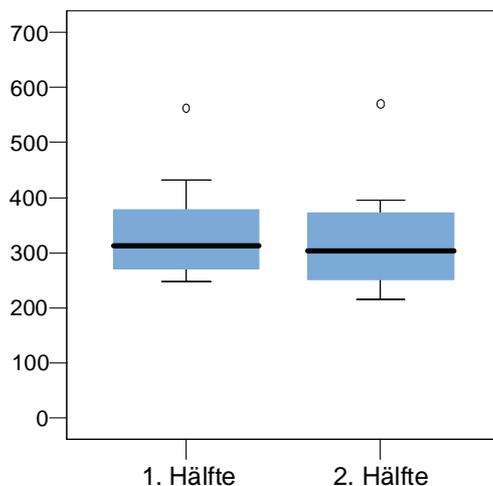
Die univariate Varianzanalyse mit den unabhängigen Variablen Gruppenzugehörigkeit und Aufmerksamkeitsdauer ergab, dass ein signifikanter Anteil der Varianz der Reaktionszeiten erklärt werden kann (F = 4.097, p = .012). Dabei erklärt nur die Gruppenzugehörigkeit (Norm vs. Patient) einen signifikanten Anteil der Gesamtvarianz (F = 11.645, p = .001), die Aufmerksamkeitsdauer (1. vs. 2. Testhälfte) hatte keinen Effekt (F = .145, p = .705). Auch der Interaktionseffekt erwies sich als nicht signifikant (F = 0.501, p = .483).

TABELLE 4-11: Reaktionszeiten der Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten separat für die erste und zweite Testhälfte

	1. TESTHÄLFTE		2. TESTHÄLFTE	
	M	SD	M	SD
NORM	336.07	93.06	326.24	96.66
PATIENTEN	417.40	104.23	450.16	120.60

ANMERKUNGEN: M: Mittelwert, SD: Standardabweichung

NORM



Patienten

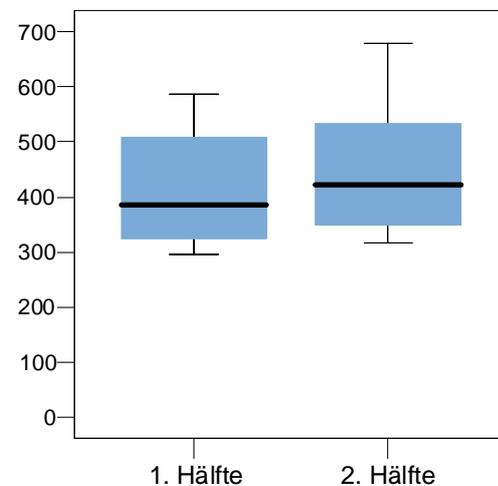


ABBILDUNG 4-7: Reaktionszeiten der Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten separat für die erste und zweite Testhälfte

4.5.4.2. HÄMOYDYNAMISCHE REAKTIONEN DER ERSTEN VS. ZWEITEN TESTHÄLFTE

Der Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der ersten und zweiten Testhälfte ergab weder bei Patienten noch bei Kontrollpersonen signifikante Unterschiede bei einem Signifikanzniveau von $p(\text{Bonf.}) < .001$. Schaut man sich die Vergleich bei einem niedrigeren Signifikanzniveau von $p(\text{uncor}) < .001$ an, finden sich in der Patientengruppe diskret erhöhte Aktivierungen in der zweiten Testhälfte im Vergleich zur ersten in posterioren Regionen, unter anderem dem Gyrus parahippocampalis, dem posterioren Gyrus cinguli, dem Gyrus fusiformis und dem Cuneus. In keiner Hirnregion zeigt sich eine in der ersten Testhälfte stärker ausgeprägte Reaktion.

Bei den Kontrollpersonen sind die Aktivierungen im Gyrus parietalis inferior sowie subcortical zu Beginn etwas stärker ausgeprägt, im Gyrus parahippocampalis etwas geringer ausgeprägt als im Verlauf. Insgesamt sind die Unterschiede in beiden Gruppen sehr gering.

TABELLE 4-12: Vergleich der hämodynamischen Reaktionen der ersten und zweiten Testhälfte bei Kontrollpersonen und Patienten (seltenen minus häufige Töne; (p(uncor) < 0.001; mindestens 30 Voxel pro Cluster)

Region	BA	t-Wert		Voxel	Center of Mass			
		max	Ø		x	y	z	
NORM								
1. Hälfte > 2. Hälfte								
Gyrus parietalis inferior	40	L	4.75	3.71	145	-53	-30	45
	40	L	4.28	3.57	112	-43	-29	39
Thalamus		R	3.99	3.52	50	5	-10	12
Putamen		R	3.92	3.48	68	24	7	-5
2. Hälfte > 1. Hälfte								
Gyrus parahippocampalis	36	R	3.79	3.50	38	22	-36	-6
PATIENTEN								
2. Hälfte > 1. Hälfte								
Gyrus paracentralis	5	L	3.79	3.44	41	-12	-32	51
Gyrus cinguli	30	L	4.60	3.64	168	-17	-60	7
Cuneus	18	L	4.28	3.59	67	-2	-79	5
Gyrus fusiformis	37	L	3.96	3.53	77	-28	-42	-14
Gyrus parahippocampalis	37	R	3.74	3.45	41	28	-45	-10

ANMERKUNGEN: xyz: Talairach-Koordinaten; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; Ø durchschnittlicher t-Wert; max: maximaler t-Wert; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel

4.6. EINFLUSSES DES MRTs AUF DIE EEG ERGEBNISSE

Verglichen wurden die Amplituden und Latenzen der P300 Potentiale bei Probanden bei den Ableitungen vor und im MRT (N = 7). Die P300-Amplitude bei Pz im MRT (M = 7.05; SD = 3.42) unterschied sich nicht signifikant von der der EEG-Ableitung vor dem MRT (M = 6.15; SD = 3.68; Z = -.845; p = .398). Auch die Latenz der P300 unterschied sich nicht signifikant zwischen den EEG Ableitungen die vor bzw. im MRT gemessen wurden (im MRT: M = 344; SD = 53.687; vor MRT: M = 340; SD = 56.263; Z = -1.01; p = .310; siehe Abbildung

4-8). Die Amplituden und Latenzen der evozierten Potentiale bei Fz, FCz, Cz und Oz unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Ableitungen. Allerdings zeigte sich bei Fz, FCz und Oz ein Trend: die Amplituden bei den Ableitungen im MRT waren tendenziell größer als bei der Ableitung vor dem MRT.

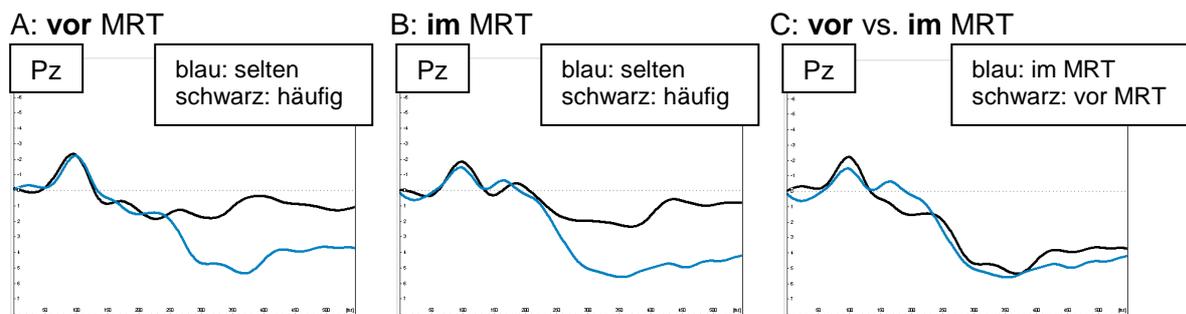


ABBILDUNG 4-8: Evozierte Potentiale bei Pz vor und im MRT

TABELLE 4-13: Amplituden und Latenzen beim vor vs. im MRT abgeleiteten EEG

		IM MRT		VOR MRT		Z-WERT	P-WERT
		M	SD	M	SD		
FZ	AMPLITUDE	4.14	3.69	1.94	2.88	-1.69	.091
	LATENZ	318	53.05	378	55.28	-1.69	.091
FCZ	AMPLITUDE	7.57	6.98	3.03	2.89	-1.86	.063
	LATENZ	338	89.23	371	53.52	-1.01	.310
CZ	AMPLITUDE	4.29	4.16	4.05	2.56	-.34	.735
	LATENZ	347	91.92	376	66.80	-1.35	.176
PZ	AMPLITUDE	7.05	3.42	6.15	3.68	-.845	.398
	LATENZ	344	53.69	340	56.26	-1.01	.310
OZ	AMPLITUDE	8.73	6.11	4.63	2.94	-1.69	.091
	LATENZ	365	62.73	376	77.38	-.169	.866

ANMERKUNGEN: M: Mittelwert, SD: Standardabweichung; p-Wert: Signifikanzniveau

4.7. EINFLUSS DES REAKTIONSMODUS AUF ELEKTROPHYSIOLOGISCHE UND HÄMODYNAMISCHE KORRELATE DES ODDBALL-PARADIGMAS

4.7.1. ELEKTROPHYSIOLOGISCHE ERGEBNISSE

Die P300-Amplitude bei Pz war signifikant höher, wenn die Probanden die Aufgabe hatten, nach seltenen Töne eine Taste zu drücken ($M = 8.35$; $SD = 3.10$), im Vergleich zur Zähl Aufgabe ($M = 4.30$; $SD = 3.00$; $Z = -2.10$; $p = .023$). Die Latenz der P300 bei Pz unterschied sich nicht bedeutsam (Tastendruck: $M = 365$; $SD = 84.83$; Zählen: $M = 389$; $SD = 67.31$; $Z = -.70$; $p = .484$). Auch bei den benachbarten Elektroden PO3 und PO4 war die Tastendruckaufgabe mit erhöhten P300 Amplituden assoziiert (PO3: $Z = -2.10$; $p = .036$; PO4: $Z = -2.10$; $p = .036$), bei P3 zeigte sich ein entsprechender Trend (P3: $Z = -1.96$; $p = .050$), bei P4 unterschieden sich die Amplituden nicht signifikant ($Z = -1.54$; $p = .123$). Die Latenzen unterschieden sich nicht signifikant (P3: $Z = -.42$; $p = .674$; P4: $Z = -.56$; $p = .575$; PO3: $Z = -.98$; $p = .327$; PO4: $Z = -1.26$; $p = .208$; siehe auch Tabelle A4-1 und A4-2 im Anhang). Bei Fz und Cz zeigte sich einen Trend in Richtung einer erhöhten Amplitude, wenn eine motorische Reaktion verlangt war (Fz: Tastendruck: $Z = -1.96$; $p = .050$; Cz: $Z = -1.68$; $p = .093$) und die Latenz bei Fz beim Tastendruck war tendenziell verkürzt ($Z = -1.96$; $p = .050$). Die Ergebnisse bei FCz (AMPLITUDE: $Z = -1.12$; $p = .263$; LATENZ: $Z = -.98$; $p = .327$) und die Latenzen bei Cz ($Z = .00$; $p = 1$) unterschieden sich hingegen nicht signifikant.

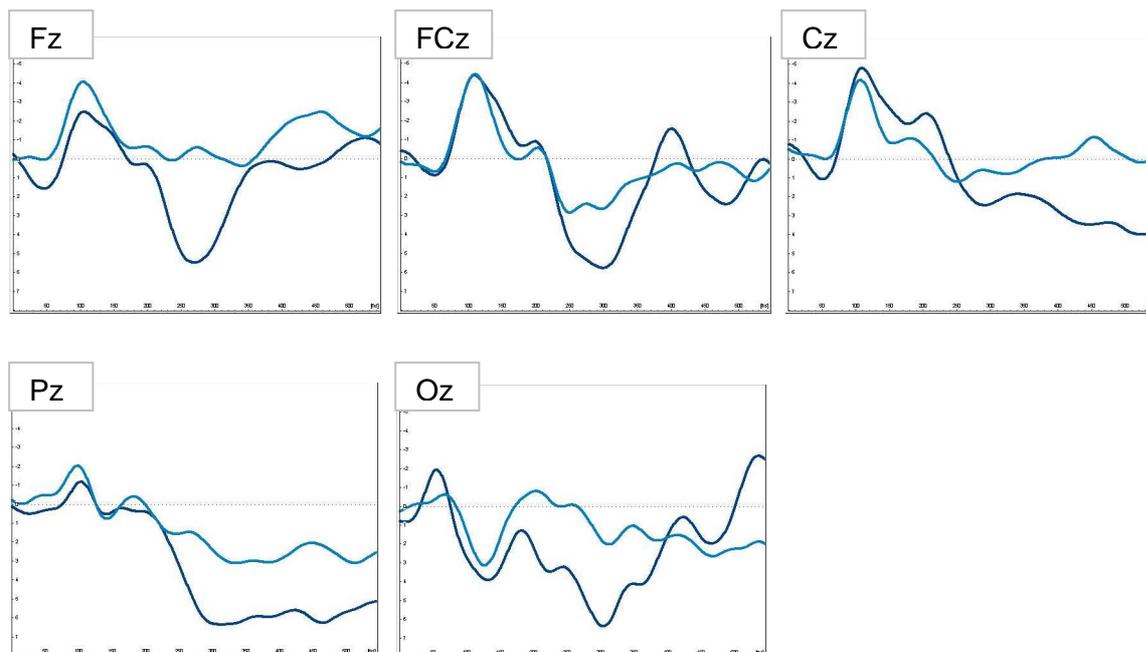


ABBILDUNG 4-9: Evozierte Potentiale bei nach der Präsentation der seltenen Töne bei der Tastendruck- [dunkelblau] bzw. Zähl Aufgabe [hellblau]

4.7.2. HÄMODYNAMISCHE ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Teilgruppe, welche die Aufgabe mit unterschiedlichen Instruktionen durchführten, unterschieden sich bei der motorischen Aufgabe nur wenig von den Ergebnissen der Gesamtgruppe: aktiviert wurden vor allem temporo-parietale Regionen, medial-frontale Bereiche vor allem supplementär-motorischer Cortex und anterior cingulärer Cortex, lateral frontale Bereiche, Inselregion und der Thalamus [Abbildung 4-10].

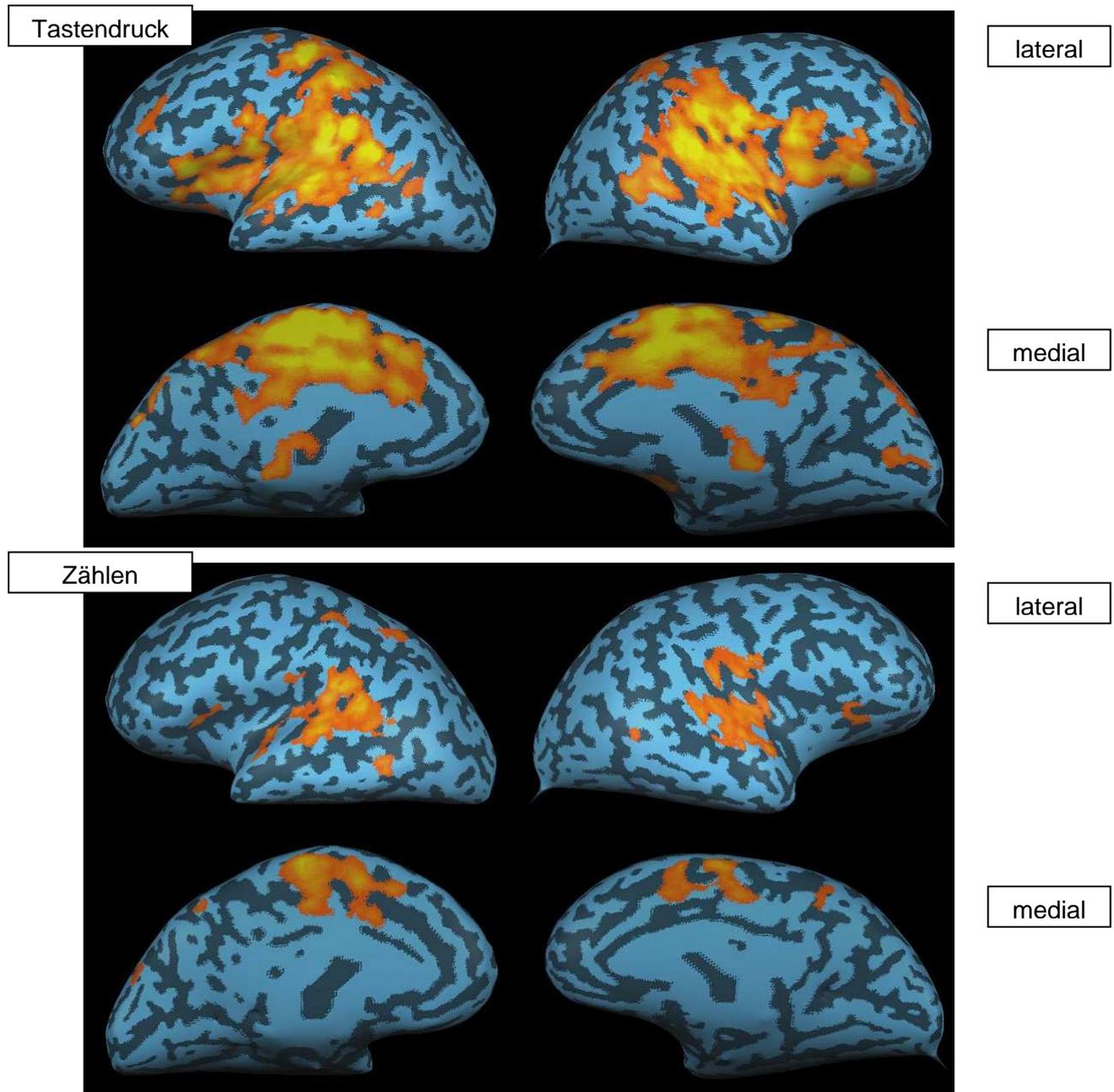


ABBILDUNG 4-10: BOLD-Reaktionen beim Tastendruck bzw. Zählen der Töne [seltener minus häufiger Ton; N=8; $p(\text{uncor}) < .005121$].

Hatten die Probanden die Aufgabe, die seltenen Töne zu zählen, führte dies zu einem vergleichbaren Aktivierungsmuster. Diese Reaktionen waren allerdings deutlich weniger ausgeprägt.

Der direkte Vergleich der Aktivierungsmuster der beiden Aufgabentypen ergab signifikante Unterschiede im Gyrus prä-/postcentralis L [BA 4, 40], medial frontal beidseits [BA 6], anterior cingulärer Cortex beidseits [BA 24, 32], Inselregion [BA 13] und im rechten inferioren Gyrus parietalis [BA 40].

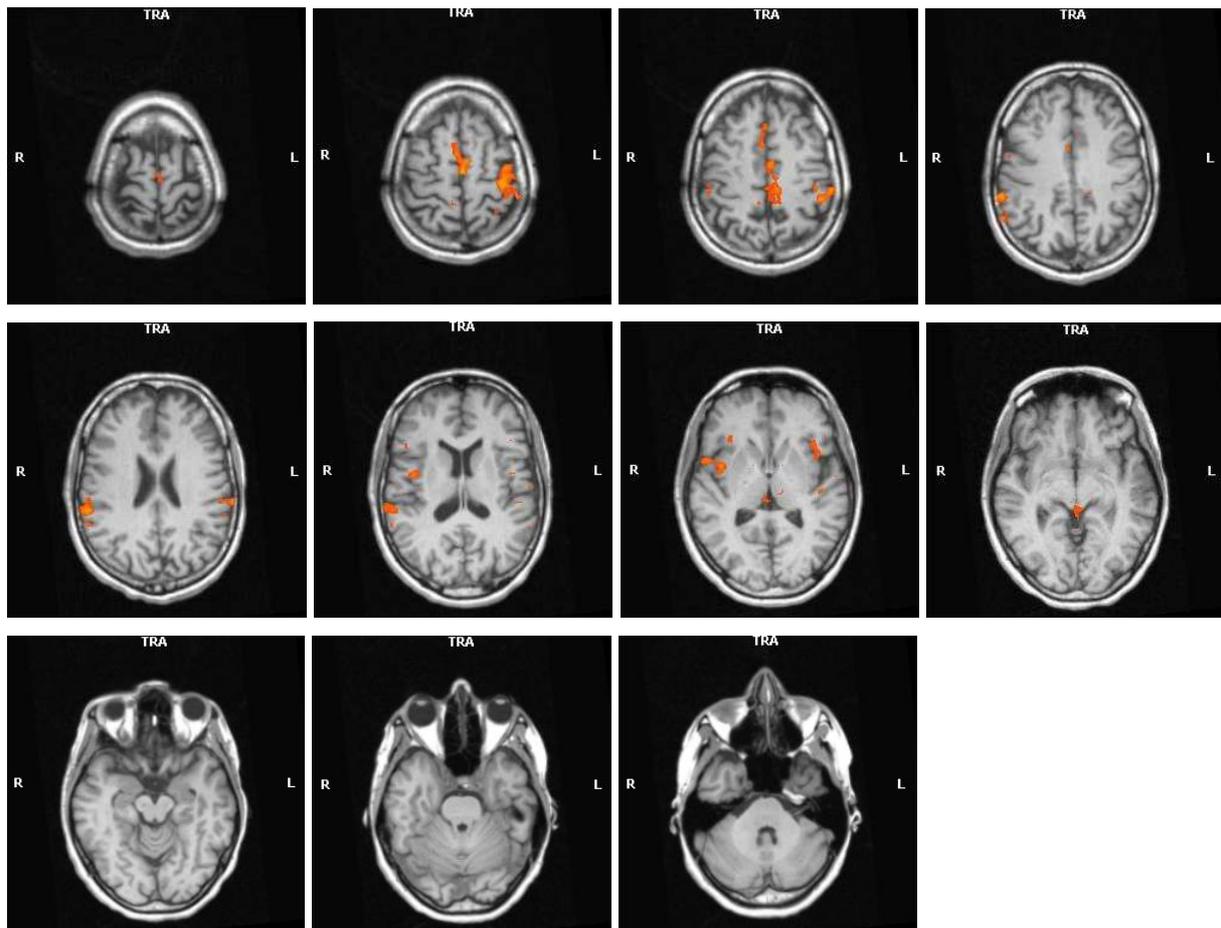


ABBILDUNG 4-11: BOLD-Reaktionen: Tastendruck minus Zählen der Töne [seltener minus häufiger Ton; N=8; $p(\text{cor}) < .000064$; Z 65 bis -35 in 10er Schritten]

4.8. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ALTER BZW. AUSBILDUNGSDAUER UND NEURONALEN BZW. BEHAVIORALEN PARAMETERN

Der Zusammenhang zwischen dem Alter bzw. der Anzahl der Ausbildungsjahre und den Reaktionszeiten als signifikant war weder bei den Patienten noch bei den Kontrollpersonen signifikant.

Das Alter der gesunden Kontrollpersonen korrelierte signifikant mit der Latenz der P3 bei Pz (KK = .667; $p = .009$): dabei waren die Latenzen bei älteren im Vergleich zu jüngeren Probanden reduziert. Daneben korrelierte die P3 Amplitude bei Fz positiv mit der Ausbildungsdauer (KK = .607; $p = .021$). Die Amplituden und Latenzen der evozierten Potentiale bei FCz, Cz und Oz standen in keinem signifikanten Zusammenhang zum Alter bzw. der Anzahl der Ausbildungsjahre der gesunden Probanden.

Weder Alter noch Ausbildungsjahre standen bei gesunden Probanden in einem relevanten Zusammenhang zur Anzahl aktivierter Voxel in den erstellten ROIs, bei den Patienten war lediglich eine Korrelation signifikant: ältere Patienten zeigten im Vergleich zu jüngeren Patienten eine stärkere Aktivität im Precuneus (KK = .553; $p = .040$).

5 DISKUSSION

Die vorliegende Studie befasst sich mit Aufmerksamkeitsfunktionen und damit assoziierten neuronalen Korrelaten sowie den Einfluss der Psychopathologie auf diese Prozesse bei Patienten mit Schizophrenie. Schizophrene Patienten und gesunde Kontrollpersonen nahmen an einem oddball-Paradigma teil, dabei wurden elektrophysiologische Daten und funktionelle MRT-Daten sowie Reaktionszeiten und Fehler parallel erhoben. Die behavioralen und neuronalen Ergebnisse der Patienten wurden denen der gesunden Kontrollpersonen gegenübergestellt. Die vorliegende Arbeit hatte ferner zum Ziel, den spezifischen Einfluss paranoid-halluzinatorischer Symptome (Positivsymptomatik) und der Negativsymptomatik (apathische Symptome) auf die kognitiven Leistungen und deren neuronale Korrelate zu bestimmen. Daneben wurden die Medikation und motivationale Faktoren, sowie Alter und Schul-/ Berufsausbildung berücksichtigt. Um die Validität der Ergebnisse zu prüfen, wurde der Einfluss des Magnetresonanztomographen auf evozierte Potentiale sowie der Einfluss des Reaktionsmodus auf die neuronalen Daten ermittelt.

Bei der Studie handelt es sich um die erste simultane EEG/fMRT Untersuchung mit schizophrenen Patienten. Bisherige EEG/fMRT-Studien befassten sich vor allem mit der Umsetzbarkeit der Erfassung von elektrophysiologischen Informationen im Magnetresonanztomographen bzw. damit assoziierten methodischen Problemen, der Bestimmung der Validität und Reliabilität der gewonnenen Ergebnisse und der Untersuchung von kognitiven Funktionen bei gesunden Probanden. Die aktuelle Studie zeigte die Anwendbarkeit dieser Methode bei psychiatrischen Patienten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Bearbeitung von Aufmerksamkeitsaufgaben von schizophrenen Patienten nicht nur in Verbindung stehen mit elektrophysiologischen Auffälligkeiten, sondern auch assoziiert sind mit verminderten hämodynamischen Reaktionen vor allem in medial-frontalen und temporo-parietalen Bereichen und den Basalganglien. Die Intensität der Reaktionen medial-frontal sowie in links-parietalen Strukturen und den Basalganglien der linken Hemisphäre korrelierte dabei mit der allgemeinen Ausprägung der psychotischen Symptome. Lateral frontale und temporale BOLD-Reaktionen standen spezifisch mit der paranoid-halluzinatorischen Symptomatik in Zusammenhang. Es ergaben sich keine Hinweise dafür, dass die Ergebnisse bedeutsam durch die Art der Medikation bzw. die Motivation der Patienten beeinflusst wurden.

Betrachtet man die Ergebnisse im Einzelnen, so wurden Einbußen der kognitiven Fähigkeiten schizophrener Patienten deutlich: diese reagierten signifikant langsamer als

alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen und machten tendenziell mehr Fehler bei einer einfachen Aufmerksamkeitsaufgabe (oddball-Paradigma). Kognitive Defizite bei schizophrenen Patienten wurden vielfach beschrieben (Heinrichs und Zakzanis 1998). Aufmerksamkeits- und Informationsverarbeitungsdefizite nehmen dabei eine zentrale Rolle ein (Lussier und Stip 2001; Rund et al. 2004; van der Stelt et al. 2004). In der vorliegenden Studie waren die kognitiven Einschränkungen assoziiert mit signifikant reduzierten P300 Amplituden sowohl in parietalen als auch in fronto-zentralen Ableitungen. Die reduzierte P300 Amplituden stehen im Einklang zu Befunden früherer Studien (Duncan 1988; Ford et al. 1994; Hegerl et al. 1995; Mathalon et al. 2000; McCarley et al. 2002; Pritchard 1986). Die in manchen Studien beschriebenen verlängerten Latenzen (Blackwood et al. 1987; Pfefferbaum et al. 1989) fanden sich hingegen nicht. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei den schizophrenen Patienten besonders die Beanspruchung kontrollierter und kapazitätsbegrenzter Informationsverarbeitungsprozesse bzw. Aufmerksamkeitsfunktionen beeinträchtigt waren; die Geschwindigkeit der Stimulusklassifikation erwies sich hingegen als relativ unbeeinflusst.

Die simultan erhobenen funktionellen Magnetresonanztomographie-Daten zeigten bei gesunden Probanden mit der Präsentation des seltenen Reizes einhergehende BOLD-Aktivierungen in einem Netzwerk von Hirnregionen, die gewöhnlich mit Aufmerksamkeitsleistungen in Zusammenhang gebracht werden, u.a. anteriorer Gyrus cinguli, supplementär-motorischer Cortex, temporo-parietale Areale, Thalamus, Insel, rechts lateral frontale Regionen und der Precuneus (Kiehl und Liddle 2001; Mulert et al. 2004a; Mulert et al. 2004b). Das Aktivierungsmuster der Patienten wich nur geringfügig ab von dem der Gesunden. Differenzen zeigten sich hingegen in der Intensität der Aktivierungen: bei Patienten waren außer dem rechts lateral frontalen Areal alle beteiligten Hirnregionen im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant weniger aktiviert. Die Unterschiede zwischen den Gruppen erwiesen sich damit als wenig spezifisch, vielmehr wiesen die Ergebnisse auf einen relativ weitverbreiteten pathologischen Prozess hin, der von einer Vielzahl Areale beeinflusst wird, unter anderem medialen und lateral-frontalen Arealen, dem Precuneus, den Assoziationskortex und dem Thalamus. Die Ergebnisse passen zu Befunden von Untersuchungen von Kiehl und Kollegen (2001; 2005), in welchen ebenfalls relativ unspezifische Minderaktivierungen bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden bei der Durchführung eines oddball-Paradigmas gefunden worden sind. Die von Kiehl und Kollegen beschriebenen Minderaktivierungen im Bereich der Amygdala bestätigten sich in der aktuellen Untersuchung hingegen nicht. Möglicherweise lassen sich jedoch Veränderungen in sehr kleinen Strukturen wie der Amygdala mit den in dieser Studie relativ breiten Schichten bei der funktionellen Bildgebung nicht zuverlässig erfassen. Im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung fanden Kiehl und Kollegen bei Patienten keine Veränderungen in

Hirnregionen, die mit der motorischen Reaktion in Zusammenhang stehen: die Aktivierungen in diesem Bereich unterschieden sich in ihrer Studie nicht von denen der Kontrollpersonen. Hingegen waren in der aktuellen Studie auch links-parietale Hirnregionen und der supplementär-motorische Kortex bei den Patienten weniger aktiviert als bei den entsprechenden Kontrollpersonen. Beide Hirnregionen werden vor allem mit motorischen Reaktionen gebracht. Eine im Vergleich zu Gesunden reduzierte Beteiligung parietaler Hirnstrukturen und der SMA bei kognitiven und motorischen Aufgaben zeigte sich bereits in früheren Untersuchungen (Kim et al. 2003; Pae et al. 2003; Rogowska et al. 2004; Schneider et al. 2007). Gur und Kollegen (2007) fanden Minderaktivierungen im inferioren Anteil des Parietallappens sowie eine Mehraktivität im Gyrus parietalis superior. Auch die strukturellen Befunde zum Parietallappen sind uneinheitlich: teils wurden unbeeinträchtigte Parietallappenvolumen beschrieben, andere Studien fanden Volumendefizite im Gyrus parietalis superior (Zhou et al. 2007). Fasst man die Ergebnisse zusammen, liefern sie allenfalls inkonsistente Hinweise auf parietale Dysfunktionen und strukturelle Abnormalitäten.

Eine verminderte funktionelle Integrität des Thalamus, Gyrus temporalis superior, dorsolateral-präfrontal und des anterior cingulären Cortex lässt sich möglicherweise auch zurückführen auf strukturelle Veränderungen in diesen Bereichen (Andreasen et al. 1994; Goldstein et al. 1999; Hirayasu et al. 1998; Menon et al. 1995; Noga et al. 1995; Staal et al. 1998). Insgesamt sprechen die Ergebnisse für relativ regionen-unspezifische funktionelle Beeinträchtigungen, die sich vor allem in Hirnregionen manifestieren, deren strukturelle Integrität gestört ist.

Ein besonderer Augenmerk wurde gelegt auf den Zusammenhang der zwischen dem Ausmaß der kognitiven Defizite bzw. den mit den kognitiven Anforderungen assoziierten neuronalen Veränderungen bei schizophrenen Patienten und verschiedenen Subtypen der Schizophrenie bzw. dem damit verbundenen Auftreten von unterschiedlichen Symptomen. Dafür wurden die Ausprägungen der paranoid-halluzinatorischen und apathischen Symptomatik jedes Patienten, gemessen mit den AMDP-Skalen, mit kognitiven und neurobiologischen Parametern in Zusammenhang gebracht. Die paranoid-halluzinatorische Skala beinhaltet vor allem Symptome der Positivsymptomatik, die Apathie-Skala Negativsymptomatik. Bei den Patienten der untersuchten Stichprobe überwog die Negativsymptomatik, die Positivsymptomatik war deutlich geringer ausgeprägt.

Entgegen den Erwartungen fanden sich keine Zusammenhänge hinsichtlich der kognitiven Leistungen und der elektrophysiologischen Daten und der paranoid-halluzinatorischen bzw. apathischen Symptomatik. Zusammenhänge zwischen verschiedenen Symptomen der Schizophrenie und elektrophysiologischen Parametern (z.B. Bates et al. 2002) vor allem der paranoid-halluzinatorische Symptomatik (Kessler und

Steinberg 1989) bzw. Denkstörungen wurden vielfach beschrieben. In Bezug auf die P300 fanden sich Veränderungen bei Patienten mit paranoider Symptomatik (Jeon und Polich 2003), Denkstörungen bzw. Negativsymptomatik (Eikmeier et al. 1993; Juckel et al. 1996; Pfefferbaum et al. 1989; Strik et al. 1993) aber auch Positivsymptomatik (Egan et al. 1994; Frodl-Bauch et al. 1999; Shenton et al. 1989). Insgesamt sind die Befunde in der Literatur sehr uneinheitlich. Die geringe Konsistenz der Zusammenhänge mag für das Fehlen einer Korrelation in der aktuellen Studie verantwortlich sein.

Die fMRT Ergebnisse zeigten, dass eine deutliche Ausprägung der paranoid-halluzinatorischen Symptomatik und auch der apathischen Symptome mit einer verminderten Gesamtaktivität in den ROIs einherging. Apathische Symptome standen vor allem mit Minderaktivierungen in medialen Strukturen (SMA, Precuneus) und links parietalen und dem linken Thalamus in Zusammenhang. Die Korrelationen zum ACC und dem linken Putamen erreichten Trendniveau. Hingegen schien die Ausprägung der apathischen Symptomatik relativ unabhängig zu sein von der Beteiligung temporaler Hirnareale und der Insel. Auch die Korrelation zu rechts-hemisphärischen subkortikalen Bereichen erwies sich als nicht signifikant. Einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Negativsymptomatik und einer reduzierten Durchblutung in der linken Thalamusregion konnten bereits in früheren Studien gezeigt werden (Min et al. 1999). Die beschriebenen funktionellen Auffälligkeiten im dorsolateralen-präfrontalen Cortex und eine links frontale Hypoperfusion (Klemm et al. 2001; Wolkin et al. 1992) konnten aktuell nicht bestätigt werden: diese Regionen sind allerdings an Aufmerksamkeitsprozessen nur wenig beteiligt und spielen deshalb in der vorliegenden Studie nur eine untergeordnete Rolle.

Paranoid-halluzinatorische Symptome korrelierten vor allem mit lateral- und medial-frontalen, temporalen (links > rechts) und links parietalen Bereichen sowie dem Precuneus. Der Zusammenhang zu hämodynamischen Reaktionen im Thalamus und linken Putamen erreichte Trendniveau. Der Zusammenhang zwischen der Ausprägung der paranoid-halluzinatorischen Symptomatik und rechts parietalen und rechts lateral frontalen Strukturen war nicht signifikant. In der Literatur beschrieben ist eine temporolimbische Dysfunktion bzw. eine reduzierte Perfusion des linken Temporalregion bei gleichzeitig erhöhter Durchblutung rechts (Min et al 1999). Die links temporale Minderdurchblutung zeigte sich auch aktuell, allerdings auch, wenn auch geringer ausgeprägt, entsprechende Befunde rechts temporal. Fasst man diese Ergebnisse zusammen dann bleibt ein Zusammenhang zwischen produktiver Symptomatik und Temporallappendysfunktion, die sich in der linken Hemisphäre als Minderperfusion darstellen. Die Befunde zur rechten Hemisphäre sind uneinheitlich.

Insgesamt schienen BOLD-Reaktionen jedoch vor allem durch die Ausprägung von Symptomen, die für die schizophrene Erkrankung große Bedeutung haben, beeinflusst zu werden; die Art der Symptomatik hat vor allem einen modulierenden Einfluss. So waren die

neuronalen Reaktionen medialer Hirnregionen und links parietal sowohl mit der Positiv- als auch mit der Negativsymptomatik assoziiert. Einheitlich war auch der fehlende Zusammenhang zwischen der Psychopathologie und rechts lateral frontalen Bereichen bzw. zum rechten Parietallappen. Grund dafür ist möglicherweise, dass der rechte Gyrus frontalis medius nur bei wenigen Patienten überhaupt in die Aufgabenbearbeitung involviert war. Die Korrelationen sind deshalb wenig aussagekräftig. Ein spezifischer Effekt zeigte sich hingegen im Bereich des Temporallappens und der rechten Insel: die hämodynamischen Reaktionen in diesen Bereichen wurden vor allem durch die Positivsymptomatik beeinflusst. Die Ergebnisse im subkortikalen Bereich sind uneinheitlicher: hier waren sowohl paranoid-halluzinatorische als auch apathische Symptome assoziiert. Die Zusammenhänge waren aber geringer ausgeprägt.

Hingegen ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen der allgemeinen, diagnoseübergreifenden Bestimmung des aktuellen Schweregrads der psychischen Erkrankung mit dem „Clinical Global Impression Score [CGI]“ und Reaktionszeiten bzw. EPs und BOLD-Reaktionen. Die kognitiven Leistungen und ihre neuronalen Korrelate scheinen wenig durch die allgemeine Intensität der psychischen Störung beeinflusst zu werden; für die Erklärung interindividueller Unterschiede zwischen den Patienten scheint vielmehr die Ausprägung der spezifischen schizophrenie-assoziierten Symptomatik entscheidend zu sein.

Alle untersuchten Patienten waren mediziert; bis auf einen erhielten alle eine atypische Medikation. Die kognitiven Veränderungen und ihre neuronalen Korrelate waren in der vorliegenden Studie unabhängig von der Stärke der Medikation. Da in der aktuellen Studie nur ein Patient keine atypischen Neuroleptika erhielten, konnte ein spezifischer Effekt der Art der Medikation auf die kognitiven Leistungen nicht geprüft werden. Allerdings konnten bereits in früheren elektrophysiologischen Untersuchungen gezeigt werden, dass die Ausprägung der P300 unabhängig von der Art der Medikation ist und sowohl bei Patienten mit als auch ohne Medikation auftraten (Blackwood et al. 1987; Faux et al. 1993; Pfefferbaum et al. 1989). Es scheinen andere Faktoren für Auftreten und Ausprägung der Veränderung relevant zu sein. Auch die Annahmen über neuroleptika-induzierte kognitive Defizite wurden in neueren Untersuchungen nicht bestätigt. Atypischen Neuroleptika wird vielmehr eine positive Wirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten zugeschrieben (Keefe et al. 1999; Kuperberg und Heckers 2000; Rund et al. 2004). In Anbetracht dessen gehen wir davon aus, dass die gezeigten Beeinträchtigungen der Patienten nicht auf die aktuelle Medikation zurückzuführen waren, diese vorhandene Defizite eher vermindert hat.

Die in eine Aufgabe investierte Mühe und Anstrengung kann Einfluss haben auf die Güte und vor allem die Geschwindigkeit der Aufgabenbearbeitung (Mulert et al. 2005). Auch das schlechtere Abschneiden schizophrener Patienten bei kognitiven Aufgaben wird teilweise auf eine reduzierte Motivation und Anstrengungsbereitschaft bzw. rasch nachlassende Leistungen zurückgeführt (Everett et al. 1989; Nuechterlein und Dawson 1984; Schmand et al. 1994). Um die Hypothese zu prüfen, dass die reduzierten Leistungen bei schizophrenen Patienten auf rasch nachlassende Leistungen zurückzuführen sind, wurden die Verhaltensdaten und fMRT Ergebnisse der ersten und zweiten Testhälfte separat ausgewertet. Annahme dabei war, dass sich rasch nachlassende kognitive Leistungen manifestieren sollten in langsamen Reaktionszeiten und höheren Fehlerquoten bzw. reduzierten hämodynamischen Reaktionen in der zweiten Testhälfte im Vergleich zum Beginn der Untersuchung. Dies konnte nicht bestätigt werden: weder bei den Patienten noch bei den Kontrollpersonen unterschieden sich die Reaktionszeiten der ersten und zweiten Testhälfte signifikant voneinander. Auch hinsichtlich der funktionell-magnetresonanztomographischen Ergebnisse zeigten sich allenfalls diskrete Aktivierungsunterschiede in beiden Gruppen über den Verlauf. Dabei verminderten sich bei Kontrollpersonen die reaktions-assoziierten Aktivierungen im Gyrus parietalis inferior und die Beteiligung subcorticaler Strukturen bei Zunahme der Reaktion im Gyrus parahippocampalis. Bei Patienten nahm die Durchblutung tendenziell zu im Verlauf der Testung, z.B. im posterioren Gyrus cinguli, im Cuneus, im Gyrus fusiformis, im Gyrus parahippocampalis und Gyrus paracentralis. Diese Hirnbereiche sind für Aufmerksamkeitsleistungen bedeutsam. Insgesamt waren die Unterschiede sehr gering, tendenziell entgegen der Hypothese einer über die Zeit deutlicher werdenden cerebralen Dysfunktion. Vielmehr zeigten Patienten bereits zu Beginn der Untersuchung Beeinträchtigungen, die im Verlauf weitestgehend konstant blieben.

Auch die Resultate der Patienten beim Word-Memory-Test, welcher Anstrengungsbereitschaft (Effort) bzw. Motivation bei der Bearbeitung der Aufgabe misst, waren meist unauffällig. Verglichen mit den Untersuchungen von Gorissen und Kollegen (2005) scheinen die Patienten der aktuellen Studie deutlich motivierter und anstrengungsbereiter gewesen zu sein.

Auch die individuellen Bewertungen der Aufgabenschwierigkeit und der eigenen Leistung unterschieden sich nicht zwischen Patienten und Kontrollpersonen: sowohl die Schwierigkeit der Aufgabe als auch die Anstrengung bei der Bearbeitung dieser, sowie die in die Aufgabe investierte Mühe und die eigene Leistung, bezogen auf das individuelle Leistungsvermögen, wurden von beiden Gruppen ähnlich eingeschätzt. Betrachtet man die Beziehung zwischen individuellen Urteilen und objektiv gemessenen Leistungen, zeigten sich hingegen Gegensätze: gesunde Probanden die angaben, sich besonders viel Mühe

gegeben zu haben, reagierten tendenziell schneller als andere, die sich nach eigenen Angaben weniger bemüht hatten ($KK = -.504$). Dieser Zusammenhang erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = .114$), vermutlich wenigstens teilweise bedingt durch die geringe Stichprobengröße. Bei Patienten stellte sich kein Zusammenhang zwischen den Reaktionszeiten und der mit Hilfe eines Selbstbeurteilungsfragebogens gemessenen subjektiv investierten Mühe dar ($KK = -.307$; $p = .307$).

Zusammenhänge wurden deutlich bei den elektrophysiologischen Daten der gesunden Probanden: bei gesunden Teilnehmern, die angaben, sich sehr viel Mühe gegeben zu haben bzw. welche ihre Leistung als hoch bewerteten, gemessen an ihrem eigenen Leistungsvermögen, war die P3 Amplitude parieto-zentral und in fronto-zentralen Ableitungen höher im Vergleich zu den Amplituden anderer Personen, die angaben, sich weniger Mühe gegeben zu haben. Zudem erwies sich bei Probanden mit hohen Werten bei der subjektiven Einschätzung der Leistung gemessen an ihrem individuellen Leistungsvermögen die Latenz bei Pz als reduziert. Bei Patienten zeigten sich hingegen keine signifikanten Korrelationen zwischen elektrophysiologischen Ergebnissen und der aus Sicht der Patienten in die Aufgabe investierte Mühe. Auch die hämodynamischen Reaktionen rechts parietal und rechts frontal korrelierten bei den Kontrollpersonen mit höheren Werten bei der subjektiv investierten Mühe. Auch hier war der Effekt spezifisch für die Kontrollpersonen während hingegen bei Patienten subjektive Bewertungen und BOLD-Reaktionen in keinem Zusammenhang standen.

Insgesamt deuten die Ergebnisse möglicherweise darauf hin, dass die Patienten ihre Leistungen weniger als die Kontrollpersonen durch ihre subjektiv investierte Mühe und Anstrengungsbereitschaft beeinflussten bzw. beeinflussen konnten; die Leistungen schienen vielmehr maßgeblich durch andere Faktoren beeinflusst zu werden. Alternativ könnte auch die Wahrnehmung der eigenen, in eine Aufgabe investierten Anstrengung bei Patienten eingeschränkt sein bzw. die Urteile der Patienten weniger valide sein als die der gesunden Probanden. Beides hätte zur Folge, dass der Zusammenhang zur tatsächlichen Güte der Leistung verringert ist. Insgesamt weist viel darauf hin, dass die untersuchten Patienten motiviert waren und ihre Motivation und Anstrengungsbereitschaft auch über den Zeitraum der Untersuchung aufrechterhalten werden konnte. Dies legt nahe, dass die validierten Defizite nicht hinreichend auf motivationale Faktoren zurückgeführt werden können. Mögliche Erklärung dafür könnte die Auswahl der Patienten sein: bei den Patienten, welche erfolgreich an der Studie teilnahmen, war die Symptomatik zum Zeitpunkt der Untersuchung nur leicht bis mäßig stark ausgeprägt. Da die Teilnahme an der Studie freiwillig war, nahmen zudem nur Patienten teil, die auch ein persönliches Interesse an der Art der Untersuchung bzw. an ihrem individuellen Abschneiden dabei hatten. Trotzdem waren die objektivierten Leistungen und neuronalen Korrelate defizitär.

Auch die subjektive Befindlichkeit von beiden Gruppen, ermittelt mit dem EWL, unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen: die Patienten beurteilten sich hinsichtlich der Dimensionen „leistungsbezogene Aktivität“, „allgemeine Desaktiviertheit“, „Extraversion/Introversion“, „allgemeines Wohlbefinden“, „emotionale Gereiztheit“ und „Angst/Depressivität“ nur wenig anders als gesunde Teilnehmer der Studie.

Problematisch ist das bei den untersuchten Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen geringere Bildungsniveau. Patienten haben häufig ein verhältnismäßig geringes Bildungsniveau. Ursache dafür ist vor allem, dass die Erkrankung oft bereits in der frühen oder späteren Adoleszenz ausbricht, bzw. sich früh kognitive Beeinträchtigungen einstellen und die Patienten deshalb häufig die Schule bzw. die Ausbildung abbrechen. Auch die weitere Berufsausbildung und -laufbahn kann durch zahlreiche Symptome beeinträchtigt werden (z.B. geringe Motivation, Antriebsmangel, kognitive Defizite). Hier ergab der Vergleich der Verhaltensdaten sowie elektrophysiologischen und hämodynamischen Reaktionen schizophrener Patienten mit langer Schul-/Ausbildungsdauer mit denen mit geringerem Ausbildungsniveau keine bedeutsamen Differenzen. Auch innerhalb der Gruppe der gesunden Teilnehmer hatte die Anzahl der Ausbildungsjahre keinen relevanten Einfluss auf die Reaktionszeiten und BOLD-Reaktionen. Allerdings war bei Personen, die ein hohes Ausbildungsniveau hatten, die fronto-zentrale P3 Amplitude stärker ausgeprägt als bei Personen mit kürzerer Schul- und Ausbildungszeit. In der Literatur finden sich keine Studien zur Bedeutung der Ausbildung auf Aufmerksamkeitsprozesse. Allerdings ist die P300 Amplitude bei intelligenteren Personen höher als bei Personen mit niedrigerem Intelligenzniveau. Insgesamt war aktuell der Effekt bei den Kontrollpersonen und innerhalb der Gruppe der schizophrenen Patienten gering, so dass wir davon ausgehen, dass dieser Faktor keinen maßgeblichen Einfluss hatte auf die Gesamtergebnisse der Studie.

Zu den bekannten Einflussfaktoren auf die Ausprägung der P3 gehört neben der Schulbildung auch das Alter der untersuchten Probanden. Der häufig beschriebene Zusammenhang zwischen dem Alter der Untersuchungsteilnehmer und deren P3 Latenzen im parietalen Bereich (z.B. Pfefferbaum et al. 1984), zeigte sich auch in dieser Studie bei den gesunden Teilnehmern. Bei Patienten war die Korrelation geringer ausgeprägt, erreichte aber Trendniveau.

Sowohl bei den Patienten als auch in der Kontrollgruppe fällt eine große Variabilität vor allem bei den funktionell-magnetresonanztomographischen Ergebnissen auf: die Parameter zeigten eine deutliche Überlappung mit den Werten neuropsychiatrisch

unauffälliger Kontrollpersonen. Eine zuverlässige Zuordnung der Untersuchungsteilnehmer aufgrund ihrer individuellen Ergebnisse (z.B. Anzahl signifikanter Voxel pro ROI) wäre nur bei einem kleinen Teil der Untersuchungsteilnehmer möglich gewesen, obwohl die Mittelwerte der beiden Gruppen signifikant differierten. Bei Kontrollpersonen schienen z.B. Alter und Motivation modulierenden Bedeutung zu haben. Die Ursache der Heterogenität der Resultate bei den Patienten bleibt unklarer: die Unterschiede innerhalb der Gruppe ließen sich nicht auf motivationale Faktoren oder das Alter bzw. die Schulbildung zurückführen. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass Parameter, die bei Gesunden kognitive, elektrophysiologische und hämodynamische Reaktionen maßgeblich bedingen, bei Patienten weniger Bedeutung haben. Auch die Stärke der Medikation und die Schwere der allgemein-psychiatrischen Symptomatik führten nicht zu wesentlichen Veränderungen. Dagegen wurden vor allem die Blutflussreaktionen maßgeblich durch die Ausprägung der Positiv- und Negativsymptomatik moduliert; diese Effekte waren teilweise spezifisch für die Art der Symptome.

Die Akquisition von elektrophysiologischen Daten im Magnetresonanztomographen führt zu einer Reihe von Artefakten im EEG, die sich vor allem während der Gradientenschaltungen des MRT zeigen. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, den Einfluss der Artefakte gering zu halten durch die Aufnahme der ereigniskorrelierten Potentialen in den geräusch- und artefaktarmen Zeiten zwischen den Gradientenschaltungen. Kardioballistische Artefakte wurden zusätzlich durch Korrekturprogramme aus dem EEG herausgerechnet. Der Vergleich der simultan mit den MRT-Aufnahmen erhobenen EEG Daten mit elektrophysiologischen Daten der gleichen Probanden, die im Anschluss an die simultane EEG/fMRT Messung erhoben worden waren, ergaben keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Latenzen und/oder Amplituden der P300 Potentiale. Allerdings waren die P300 Amplituden in fronto-zentralen und okzipitalen Elektroden während der Simultanmessungen tendenziell erhöht im Vergleich zu den MRT-unabhängigen Ableitungen. Die Ergebnisse können als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Erhebung ereigniskorrelierter Potentiale im MRT möglich ist, ohne dass diese durch den Einfluss des MRTs nachhaltig verändert werden. Dies steht im Einklang mit Resultaten anderer Studien, die sich unter anderem mit der Umsetzbarkeit der simultanen EEG/fMRT Messung befassten (Mulert et al. 2002; Mulert et al. 2004a; Otzenberger et al. 2005) und ebenfalls vergleichbare evozierte Potentiale in MRT-assoziierten und davon unabhängigen Ableitungen fanden. Die tendenziell verminderten Amplituden bei den MRT-unabhängigen EEG-Ableitungen sind vermutlich am ehesten auf Habituation an das Paradigma und eine verminderte Vigilanz zurückzuführen: die reinen EEG-Ableitungen fanden direkt im Anschluss an die simultanen EEG/fMRT-Messungen statt.

Um die Bedeutung der Art der geforderten Reaktion bei seltenen Tönen zu analysieren, nahmen acht gesunde Probanden zwei Mal an der Untersuchung teil: bei beiden Messungen wurde ein oddball-Paradigma dargeboten, lediglich die Instruktionen unterschieden sich: während die Probanden im ersten Durchgang bei seltenen Tönen eine Taste drücken sollten, war die Instruktion beim zweiten Durchgang, die seltenen Töne zu zählen und die Anzahl im Anschluss mitzuteilen. Im Vergleich zum Durchgang, bei dem auf seltene Töne mit einem Tastendruck reagiert werden sollte, waren die P300 Amplituden bei Pz, F3, PO3 und PO4 bei der Zähltaufgabe signifikant vermindert. Daneben zeigte sich ein entsprechender Trend eines verminderten evozierten Potentials auch in fronto-zentralen Ableitungen (Fz, Cz; C4) sowie links parietal (P3). Die im Vergleich zur Zähltaufgabe bei Tastendruck stärkere Beteiligung links zentro-parietaler Hirnareale steht vermutlich direkt in Zusammenhang mit der motorischen Reaktion. Die Unterschiede sind jedoch nicht auf Hirnregionen beschränkt, die direkt mit der Motorik in Zusammenhang stehen, sondern zeigten sich darüber hinaus auch in frontalen Ableitungen. Auch die BOLD-Reaktionen waren bei der Durchführung der Aufgabe mit der Instruktion, die seltenen Reize zu zählen, deutlich geringer ausgeprägt als der motorischen Aufgabe. Dabei unterschieden sich die Aktivierungsmuster nur wenig von einander: bei der Bearbeitung beider Aufgaben waren vor allem der ACC/SMA, Inselregion, Thalamus, temporo-parietale und lateral frontale Hirnregionen beteiligt. Der direkte Vergleich der Aktivierungen bei den beiden unterschiedlichen Aufgabentypen ergab eine verminderte Beteiligung des Gyrus prä- und postcentralis, medial frontal, im Bereich des anterioren Cingulums und der Inselregion sowie rechts inferior parietal bei der Zähltaufgabe. Vor allem die Unterschiede links-parietal und im Bereich der SMA sind vermutlich die direkte Folge der motorischen Reaktion. Entsprechend verminderte evozierte Potentiale fanden sich vor allem in parietalen Ableitungen. Die bei der Zähltaufgabe darüber reduzierten ERPs und hämodynamischen Reaktionen in frontalen Hirnregionen sprechen für wenig spezifische Minderbeteiligungen bei der Lösung der Aufgabe. Die Ergebnisse passen zu Resultaten von Liddle und Kollegen (2004), welche beim Vergleich eines oddball-Paradigma mit und ohne motorischen Reaktionen in einer Vielzahl von Hirnregionen Intensitätsunterschiede jedoch identische Aktivierungsmuster berichteten und diese interpretierten als Hinweis darauf, dass ein supramodales Aufmerksamkeitssystem für die Aufgabenbearbeitung relevant ist, deren Aktivität je nach Aufgabentyp variiert. Andere Studien fanden hingegen keine Unterschiede (Starr et al. 1995) oder beim Tastendruck im Vergleich zum Zählen verminderte Amplituden in Mittellinienelektroden (Barrett et al. 1987; Clark et al. 2001; Salisbury et al. 2001) bzw. eine veränderte Topographie (Salisbury et al. 2001) und erklärten diese Unterschiede dadurch, dass beim Tastendruck keine

Repräsentationen aufrecht erhalten werden müssen. Insgesamt sind die Ergebnisse weiterhin uneinheitlich, so dass keine abschließende Bewertung möglich ist.

Voraussetzung dafür, dass die Kombination von EEG und funktionellem MRT sinnvoll erscheint, ist, dass mit den verschiedenen Verfahren die gleichen neuronalen Prozesse gemessen werden. Untersuchungen von Logothetis und Kollegen konnten dies zeigen (2001). Auch Studien bei denen die Lokalisation der BOLD-Reaktionen mit elektrophysiologischen Veränderungen verglichen wurden, die mit Hilfe von LORETA lokalisiert worden waren, ergaben größtenteils übereinstimmende Generatoren. Um die Relation von evozierten Potentialen und Blutflussveränderungen erfassen zu können, wurden in der vorliegenden Untersuchung die Parameter miteinander korreliert. Gesunde Probanden mit hoher Amplitude bei Pz zeigten bei den ROI Analysen eine tendenziell stärkere Beteiligung der rechten Parietalregion. Personen mit kurzer P3-Latenz bei Pz wiesen tendenziell eine stärkere Betätigung des linken und rechten Temporallappens und des rechten Putamens auf. Der Zusammenhang zwischen der Latenz und der Gesamtzahl der aktivierten Voxel war signifikant: bei Probanden mit kurzen P3 Latenzen war die Gesamtaktivität der ROIs erhöht. Dies spricht dafür, dass eine rasche Stimulusklassifikationsgeschwindigkeit assoziiert ist mit ausgeprägten BOLD-Reaktionen. Insgesamt waren die Zusammenhänge zwischen den elektrophysiologischen und hämodynamischen Resultaten aber kleiner als erwartet. Bei Patienten erwies sich keine Korrelation als signifikant.

Neben den Unterschieden zwischen den Gruppen hinsichtlich der Schulbildung und der uneinheitlichen Medikation dürfte ein limitierender Faktor der Studie vor allem die geringe Stichprobengröße von 14 Personen pro Gruppe sein. Untersuchungen einer verhältnismäßig geringen Anzahl an Probanden (N = 10 bis 12) finden sich häufig bei funktionellen MRT Untersuchungen, allerdings ist die Aussagekraft dieser Studien mit Sicherheit geringer als die von Studien mit einer größeren Stichprobe. Insgesamt handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit am ehesten um eine Pilotstudie, welche die prinzipielle Durchführbarkeit der simultanen Erfassung von evozierten Potentialen und BOLD-Reaktionen bei einer Subgruppe schizophrener Patienten zeigen konnte. Daneben haben sich erste Anzeichen ergeben für differenzielle Einflüsse der Symptomatik auf die Ausprägung von neuronalen Reaktionen. Die Gültigkeit und Zuverlässigkeit der Ergebnisse müsste in Folgeuntersuchungen geklärt werden.

Darüber hinaus gehört zu den Kritikpunkten an der Studie die Auswahl der Patienten: bei den Patienten überwog die Negativsymptomatik, positive Symptome waren deutlich

geringer ausgeprägt. Daneben handelte es sich fast ausschließlich um Patienten, die sich bereits längere Zeit stationär-psychiatrisch behandeln ließen. Angesichts des stationären Aufenthalts gehen wir davon aus, dass sich keiner der Patienten in einem remittierten Zustand befand. Legt man den Einschätzungen zur Ausprägung der Symptomatik die CGI-Werte zugrunde, zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Patienten. Allerdings ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der allgemeinen Symptomschwere und den erhobenen kognitiven und neuronalen Parametern; dies legt die Vermutung nahe, dass die allgemeine Schwere der Erkrankung nicht ausschlaggebend war für die bei den schizophrenen Patienten beobachteten Veränderungen. Der individuellen Ausprägung, der für die Schizophrenie spezifischen Symptome, wurde in der Berechnung von Korrelationen zwischen diesen (AMDP-Skala) und den studienassoziierten Messwerten Rechnung getragen.

Grund für die Auswahl der Patienten war die spezielle Untersuchungssituation der simultanen EEG/funktionelle MRT Messung: die gesamte Untersuchung (PANSS Interview, EEG-Haube setzen, fMRT-Untersuchung; Fragebögen) dauerte ca. 2 ½ bis 3 Stunden. Davon mussten die Patienten ca. 40 Minuten im Magnetresonanztomographen liegen. Insgesamt war die Untersuchung aufgrund der Gesamtdauer und vor allem der langen Zeit im Magnetresonanztomographen für alle Teilnehmer sehr belastend. Patienten, die akut stationär-psychiatrisch aufgenommen werden und noch keine ausreichende Medikation erhalten, sind deshalb für diese Untersuchung nicht geeignet. In die Studie aufgenommen wurden nur relativ stabile Patienten, deren Belastbarkeit verhältnismäßig hoch war.

Eine direktere Möglichkeit, elektrophysiologische und BOLD-Informationen mit einander in Verbindung zu bringen, ist die Modulierung der erwarteten hämodynamischen Funktion entsprechend der Höhe des evozierten Potentials bei jedem Durchgang. Diese Methode wurde bereits bei einzelnen Publikationen angewendet (Debener et al. 2007; Debener et al. 2006; Debener et al. 2005), beinhaltet aber bisher noch große methodische Unklarheiten, weshalb auf eine entsprechende Auswertung in diesem Rahmen verzichtet wurde. Für die Zukunft birgt diese Methode aber eine große Chance der unmittelbaren Verknüpfung der Informationen und der Integration räumlicher und zeitlicher Informationen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Kognitive Beeinträchtigungen gehören zu den Kernsymptomen der Schizophrenie. Es zeigte sich, dass entsprechende Defizite bei der Mehrzahl der Patienten auftreten bzw. die Fähigkeiten der untersuchten Patienten im Vergleich zum prämorbidem Niveau abgenommen haben, auch wenn die Leistungen formal noch im Normbereich liegen. Neben Beeinträchtigungen bei Gedächtnisleistungen und im Bereich der exekutiven Fähigkeiten werden vor allem Aufmerksamkeitsprobleme und hier vor allem im Bereich der Daueraufmerksamkeit beschrieben. Zu der am häufigsten verwendeten Aufgabe zur Erfassung von Aufmerksamkeitsfunktionen und ihrer neurobiologischen Korrelate gehört das sogenannte *oddball-Paradigma*, bei dem Reaktionen auf seltene, verhaltensrelevante Reize von Bedeutung sind. Elektrophysiologisch zeigt sich dabei ein parieto-zentral betontes positives Potential nach ca. 300 ms [P300/P3]. Funktionell-bildgebende Studien mit diesem Experiment ergaben, dass bei Gesunden eine Vielzahl unterschiedlicher Strukturen an der Bearbeitung dieser Aufgaben beteiligt sind, u.a. mediale und laterale frontale Bereiche, die temporo-parietale Junction sowie Bereiche der Basalganglien. Bei schizophrenen Patienten zeigte sich eine Reduktion der Amplitude der P300 und teilweise auch eine im Vergleich zu Gesunden verlängerte Latenz. Insgesamt gehören Befunde zu P3-Veränderungen zu den robustesten biologischen Befunden im Bereich der Schizophrenie. In einer funktionellen MRT Studie zeigte sich bei Patienten eine im Vergleich zu Gesunden reduzierte BOLD-Aktivität, die relativ unspezifisch alle mit der Aufgabe assoziierten Hirnregionen zu betreffen schien.

Ziel der vorliegenden Studie war es, neurobiologische Korrelate defizitärer Aufmerksamkeitsfunktionen von schizophrenen Patienten zu untersuchen und den Einfluss der Psychopathologie bzw. der Medikation und Motivation auf die Hirnfunktionen zu bestimmen. Dafür wurden bei 14 schizophrenen Patienten und 14 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollpersonen während der Bearbeitung eines oddball-Paradigmas parallel Verhaltensdaten, ereigniskorrelierte Potentiale und hämodynamische Reaktionen erfasst. Die Daten wurden in Bezug gesetzt zur aktuellen Medikation, subjektiven und objektiven Parametern der Motivation und der Ausprägung der Positiv- bzw. Negativsymptomatik der Patienten.

Wie erwartet ergab die Analyse der behavioralen Daten verlangsamte Reaktionen und eine erhöhte Fehlerquote bei Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Darüber hinaus erwies sich die Höhe der P3 Amplitude bei schizophrenen Patienten als reduziert bei unbeeinträchtigter Latenz. Gesunde Probanden mit besonders kurzen Reaktionszeiten

hatten die höchsten evozierten Potentiale (EPs); bei Patienten war der Zusammenhang weniger deutlich. Bei den funktionellen Aufnahmen der Gesunden zeigte sich vor allem eine Beteiligung medialer Areale, u.a. des supplementär-motorischen Cortex, des anterioren Cingulums und des Precuneus. Daneben fanden sich Durchblutungsänderungen in der Inselregion, im Bereich der temporo-parietalen Junktion sowie im Bereich von Thalamus und Putamen. Bei Patienten waren die Reaktionen insgesamt geringer ausgeprägt. Sowohl die Ausprägung der paranoid-halluzinatorischen Symptome als auch die apathische Symptomatik korrelierten mit den Blutflussreaktionen links-parietal, medial-frontal und der Basalganglien (links > rechts). Lateral frontale und temporale BOLD-Reaktionen standen hingegen spezifisch mit der paranoid-halluzinatorischen Symptomatik in Zusammenhang.

Darüber hinaus zeigte sich bei Patienten ein Zusammenhang zwischen der Güte der Aufgabenbearbeitung und Blutflussveränderungen im Gyrus frontalis medius und im ACC: Patienten mit erhöhten Reaktionen in diesen Bereich machten weniger Fehler als andere mit niedrigen Reaktionen in diesem Bereich.

Die Ergebnisse (Reaktionszeiten, Fehlerraten, EPs, fMRT) wurden nicht bedeutsam durch die Art der Medikation beeinflusst. Es zeigten sich auch keine Hinweise darauf, dass die verminderten neurobiologischen Reaktionen durch Motivationsprobleme der Patienten verursacht wurden. Auffallend war allerdings, dass bei Gesunden das Ausmaß der subjektiv in die Aufgabe investierte Mühe assoziiert war mit der Ausprägung elektrophysiologischer und hämodynamischer Reaktionen; dieser Zusammenhang fehlte bei den Patienten.

Insgesamt handelt es sich um die erste Studie, bei welcher bei schizophrenen Patienten evozierte Potentiale im Magnetresonanztomographen erhoben wurden. Die Durchführbarkeit einer entsprechenden Untersuchung bei psychiatrischen Patienten konnte mit der vorliegenden Studie demonstriert werden. Die Ergebnisse zeigten für Patienten die erwarteten Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit und im Vergleich zu Gesunden geringer ausgeprägte neurobiologische Reaktionen, die sich teilweise mit der spezifischen Symptomatik (Positiv- bzw. Negativsymptomatik) in Zusammenhang bringen ließen. Die Art der Medikation schien die Ergebnisse nicht zu beeinflussen. Die Defizite scheinen auch nicht maßgeblich Folge von Motivationsdefiziten zu sein. Allerdings könnte ein indirekter Zusammenhang zur Motivation vorliegen: möglicherweise sind Patienten weniger als Gesunde in der Lage, das eigene Verhalten durch motivationale Prozesse zu beeinflussen. Alternativ könnte auch die Beurteilung der subjektiven Motivation bei schizophrenen Patienten defizitär sein. Beides könnte den geringen Zusammenhang zwischen subjektivem Urteil und tatsächlicher Güte der Leistung erklären. Bei Patienten gab es darüber hinaus Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der ACC-Funktion und kognitiven Leistungen.

Insbesondere in Anbetracht der Chance elektrophysiologische und funktionell-bildgebende Informationen in der Zukunft auch direkt mit einander in Bezug zu setzen, bietet die simultane Erfassung von EEG und funktionellem MRT auch im psychiatrischen Kontext eine gute Möglichkeit zustandsabhängiges Verhalten zu untersuchen und neue Erkenntnisse über die räumliche und zeitliche Integration von Hirnprozessen zu gewinnen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Abi-Dargham, A., Jaskiw, G., Suddath, R. L., und Weinberger, D. R. Evidence against progression of in vivo anatomical abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Res* (1991) 5(3):210.
- Alain, C., Bernstein, L. J., Cortese, F., Yu, H., und Zipursky, R. B. Deficits in automatically detecting changes in conjunction of auditory features in patients with schizophrenia. *Psychophysiology* (2002a) 39(5):599-606.
- Alain, C., McNeely, H. E., He, Y., Christensen, B. K., und West, R. Neurophysiological evidence of error-monitoring deficits in patients with schizophrenia. *Cereb Cortex* (2002b) 12(8):840-6.
- Allen, D. N., Goldstein, G., und Warnick, E. A consideration of neuropsychologically normal schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* (2003) 9(1):56-63.
- Allen, D. N., Goldstein, G., und Weiner, C. Differential neuropsychological patterns of frontal- and temporal-lobe dysfunction in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* (2001) 48(1):7-15.
- An, S. K., Lee, S. J., Lee, C. H., Cho, H. S., Lee, P. G., Lee, C. I., Lee, E., Roh, K. S., und Namkoong, K. Reduced P3 amplitudes by negative facial emotional photographs in schizophrenia. *Schizophr Res* (2003) 64(2-3):125-35.
- Andreasen, N. C., Flashman, L., Flaum, M., Arndt, S., Swayze, V., 2nd, O'Leary, D. S., Ehrhardt, J. C., und Yuh, W. T. Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *Jama* (1994) 272(22):1763-9.
- Andreasen, N. C., und Olsen, S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* (1982) 39(7):789-94.
- Barch, D. M., Braver, T. S., Akbudak, E., Conturo, T., Ollinger, J., und Snyder, A. Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of response modality and processing domain. *Cereb Cortex* (2001) 11(9):837-48.
- Barrett, G., Neshige, R., und Shibasaki, H. Human auditory and somatosensory event-related potentials: effects of response condition and age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1987) 66(4):409-19.
- Bates, A. T., Kiehl, K. A., Laurens, K. R., und Liddle, P. F. Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* (2002) 113(9):1454-63.
- Bateson, G., Jackson, D. D., J., H., und J.H., W. Towards a Theory of Schizophrenia. *Behavioral Science* (1956) 1:251-264.
- Baudena, P., Halgren, E., Heit, G., und Clarke, J. M. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1995) 94(4):251-64.

- Benson, D. F., und Stuss, D. T. Frontal lobe influences on delusions: a clinical perspective. *Schizophr Bull* (1990) 16(3):403-11.
- Bilder, R. M., Wu, H., Bogerts, B., Degreef, G., Ashtari, M., Alvir, J. M., Snyder, P. J., und Lieberman, J. A. Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* (1994) 151(10):1437-47.
- Birley, J. L., und Brown, G. W. Crises and life changes preceding the onset or relapse of acute schizophrenia: clinical aspects. *Br J Psychiatry* (1970) 116(532):327-33.
- Blackwood, D. H., Whalley, L. J., Christie, J. E., Blackburn, I. M., St Clair, D. M., und McInnes, A. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry* (1987) 150:154-60.
- Bledowski, C., Prvulovic, D., Hoehstetter, K., Scherg, M., Wibrall, M., Goebel, R., und Linden, D. E. Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* (2004) 24(42):9353-60.
- Bleuler, E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. F. Deuticke, 1911.
- Bogerts, B. The neuropathology of schizophrenic diseases: historical aspects and present knowledge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (1999) 249 Suppl 4:2-13.
- Bogerts, B., Ashtari, M., Degreef, G., Alvir, J. M., Bilder, R. M., und Lieberman, J. A. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* (1990) 35(1):1-13.
- Bondy, B., Ackenheil, M., Ertl, M., Minelli, G., Mundt, C., Peuker, B., Schleuning, G., und Sauer, H. 3H-siperone binding capacity in mononuclear cells: a family study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (1993) 17(3):373-81.
- Bougerol, T. [Electrophysiologic studies]. *Encephale* (1996) 22 Spec No 3:13-7.
- Braff, D. L., Geyer, M. A., und Swerdlow, N. R. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* (2001) 156(2-3):234-58.
- Braff, D. L., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I., und Zisook, S. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results. *Arch Gen Psychiatry* (1991) 48(10):891-8.
- Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R. M., und Frangou, S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* (2004) 70(2-3):315-29.
- Braverman, E. R., Chen, T. J., Schoolfield, J., Martinez-Pons, M., Arcuri, V., Varshavskiy, M., Gordon, C. A., Mengucci, J., Blum, S. H., Meshkin, B., Downs, B. W., und Blum, K. Delayed P300 latency correlates with abnormal Test of Variables of Attention (TOVA)

- in adults and predicts early cognitive decline in a clinical setting. *Adv Ther* (2006) 23(4):582-600.
- Brown, K. J., Gonsalvez, C. J., Harris, A. W., Williams, L. M., und Gordon, E. Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia. *Clin Neurophysiol* (2002) 113(11):1754-63.
- Bruder, G., Kayser, J., Tenke, C., Amador, X., Friedman, M., Sharif, Z., und Gorman, J. Left temporal lobe dysfunction in schizophrenia: event-related potential and behavioral evidence from phonetic and tonal dichotic listening tasks. *Arch Gen Psychiatry* (1999) 56(3):267-76.
- Bruder, G. E., Tenke, C. E., Rabinowicz, E., Towey, J. P., Malaspina, D., Amador, X., Kaufmann, C. A., und Gorman, J. M. Electrophysiologic studies of brain activity in schizophrenia. In C. A. Kaufmann und J. M. E. Gorman, eds., *Schizophrenia: new directions for clinical research and treatment*. Mary Ann Liebert, Inc, 1996.
- Buchanan, R. W., Vldar, K., Barta, P. E., und Pearlson, G. D. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* (1998) 155(8):1049-55.
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Egan, M. F., Mattay, V. S., Langheim, F. J., und Weinberger, D. R. Selective relationship between prefrontal N-acetylaspartate measures and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* (2000) 157(10):1646-51.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., und Weinberger, D. R. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* (2003) 160(12):2209-15.
- Campanella, S., Montedoro, C., Streeel, E., Verbanck, P., und Rosier, V. Early visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients: an event-related potentials study. *Neurophysiol Clin* (2006) 36(2):71-8.
- Cannon, M., Walsh, E., Hollis, C., Kargin, M., Taylor, E., Murray, R. M., und Jones, P. B. Predictors of later schizophrenia and affective psychosis among attendees at a child psychiatry department. *Br J Psychiatry* (2001) 178:420-6.
- Cardno, A. G., Marshall, E. J., Coid, B., Macdonald, A. M., Ribchester, T. R., Davies, N. J., Venturi, P., Jones, L. A., Lewis, S. W., Sham, P. C., Gottesman, II, Farmer, A. E., McGuffin, P., Reveley, A. M., und Murray, R. M. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* (1999) 56(2):162-8.
- Carter, C., Robertson, L., Nordahl, T., Chaderjian, M., Kraft, L., und O'Shoro-Celaya, L. Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* (1996) 40(9):930-2.

- Carter, C. S., MacDonald, A. W., 3rd, Ross, L. L., und Stenger, V. A. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry* (2001) 158(9):1423-8.
- Carter, C. S., Mintun, M., Nichols, T., und Cohen, J. D. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [15O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry* (1997) 154(12):1670-5.
- Catafau, A. M., Parellada, E., Lomena, F. J., Bernardo, M., Pavia, J., Ros, D., Setoain, J., und Gonzalez-Monclus, E. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nucl Med* (1994) 35(6):935-41.
- Chen, E. Y., Kwok, C. L., Au, J. W., Chen, R. Y., und Lau, B. S. Progressive deterioration of soft neurological signs in chronic schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* (2000a) 102(5):342-9.
- Chen, Y. L., Chen, Y. H., und Lieh-Mak, F. Semantic verbal fluency deficit as a familial trait marker in schizophrenia. *Psychiatry Res* (2000b) 95(2):133-48.
- Clark, V. P., Fannon, S., Lai, S., und Benson, R. Paradigm-dependent modulation of event-related fMRI activity evoked by the oddball task. *Hum Brain Mapp* (2001) 14(2):116-27.
- Conrad, A. J., Abebe, T., Austin, R., Forsythe, S., und Scheibel, A. B. Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* (1991) 48(5):413-7.
- Davidson, L. L., und Heinrichs, R. W. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* (2003) 122(2):69-87.
- Debener, S., Strobel, A., Sorger, B., Peters, J., Kranczioch, C., Engel, A. K., und Goebel, R. Improved quality of auditory event-related potentials recorded simultaneously with 3-T fMRI: removal of the ballistocardiogram artefact. *Neuroimage* (2007) 34(2):587-97.
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., und Engel, A. K. Single-trial EEG-fMRI reveals the dynamics of cognitive function. *Trends Cogn Sci* (2006) 10(12):558-63.
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., Fiehler, K., von Cramon, D. Y., und Engel, A. K. Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *J Neurosci* (2005) 25(50):11730-7.
- Dolan, R. J., Fletcher, P., Frith, C. D., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., und Grasby, P. M. Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature* (1995) 378(6553):180-2.

- Donchin, E., und Coles, M. G. H. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences* (1988) 11:355–372.
- Duncan, C. C. Event-related brain potentials: a window on information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* (1988) 14(2):199-203.
- Dunham, H. W. Social Class and Schizophrenia. *Am J Orthopsychiatry* (1964) 34:634-42.
- Egan, M. F., Duncan, C. C., Suddath, R. L., Kirch, D. G., Mirsky, A. F., und Wyatt, R. J. Event-related potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* (1994) 11(3):259-71.
- Eikmeier, G., Lodemann, E., Olbrich, H. M., Pach, J., Zerbin, D., und Gastpar, M. Altered fronto-central PINV topography and the primary negative syndrome in schizophrenia. *Schizophr Res* (1993) 8(3):251-6.
- Eischen, S. E., und Polich, J. P300 from families. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1994) 92(4):369-72.
- Erlenmeyer-Kimling, L. Neurobehavioral deficits in offspring of schizophrenic parents: liability indicators and predictors of illness. *Am J Med Genet* (2000) 97(1):65-71.
- Everett, J., Laplante, L., und Thomas, J. The selective attention deficit in schizophrenia. Limited resources or cognitive fatigue? *J Nerv Ment Dis* (1989) 177(12):735-8.
- Falkai, P., Schneider, T., Greve, B., Klieser, E., und Bogerts, B. Reduced frontal and occipital lobe asymmetry on the CT-scans of schizophrenic patients. Its specificity and clinical significance. *J Neural Transm Gen Sect* (1995) 99(1-3):63-77.
- Fallgatter, A. J., Bartsch, A. J., Zielasek, J., und Herrmann, M. J. Brain electrical dysfunction of the anterior cingulate in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* (2003) 124(1):37-48.
- Faux, S. F., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Shenton, M. E., Pollak, S. D., Penhune, V., Mondrow, E., Marcy, B., Peterson, A., Horvath, T., und et al. P300 topographic asymmetries are present in unmedicated schizophrenics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1993) 88(1):32-41.
- Faux, S. F., Shenton, M. E., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Marcy, B., und Ludwig, A. Preservation of P300 event-related potential topographic asymmetries in schizophrenia with use of either linked-ear or nose reference sites. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1990) 75(5):378-91.
- Fein, G., und Chang, M. Visual P300s in long-term abstinent chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* (2006) 30(12):2000-7.
- Fjell, A. M., und Walhovd, K. B. P300 and neuropsychological tests as measures of aging: scalp topography and cognitive changes. *Brain Topogr* (2001) 14(1):25-40.

- Fjell, A. M., und Walhovd, K. B. On the topography of P3a and P3b across the adult lifespan - a factor- analytic study using orthogonal procrustes rotation. *Brain Topogr* (2003) 15(3):153-64.
- Ford, J. M., Duncan-Johnson, C. C., Pfefferbaum, A., und Kopell, B. S. Expectancy for events in old age: stimulus sequence effects on P300 and reaction time. *J Gerontol* (1982) 37(6):696-704.
- Ford, J. M., und Mathalon, D. H. Electrophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia during talking and thinking. *J Psychiatr Res* (2004) 38(1):37-46.
- Ford, J. M., Mathalon, D. H., Marsh, L., Faustman, W. O., Harris, D., Hoff, A. L., Beal, M., und Pfefferbaum, A. P300 amplitude is related to clinical state in severely and moderately ill patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* (1999) 46(1):94-101.
- Ford, J. M., Mathalon, D. H., White, P. M., und Pfefferbaum, A. Left temporal deficit of P300 in patients with schizophrenia: effects of task. *Int J Psychophysiol* (2000) 38(1):71-9.
- Ford, J. M., Mathalon, D. H., Whitfield, S., Faustman, W. O., und Roth, W. T. Reduced communication between frontal and temporal lobes during talking in schizophrenia. *Biol Psychiatry* (2002) 51(6):485-92.
- Ford, J. M., Pfefferbaum, A., und Roth, W. P3 and schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* (1992) 658:146-62.
- Ford, J. M., White, P., Lim, K. O., und Pfefferbaum, A. Schizophrenics have fewer and smaller P300s: a single-trial analysis. *Biol Psychiatry* (1994) 35(2):96-103.
- Freedman, R., Adler, L. E., Myles-Worsley, M., Nagamoto, H. T., Miller, C., Kisley, M., McRae, K., Cawthra, E., und Waldo, M. 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* (1996) 53(12):1114-21.
- Friedman, D., und Squires-Wheeler, E. Event-related potentials (ERPs) as indicators of risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* (1994) 20(1):63-74.
- Friston, K. J., und Frith, C. D. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* (1995) 3(2):89-97.
- Frith, C. D. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Lawrence Erlbaum, 1992.
- Frith, C. D., Leary, J., Cahill, C., und Johnstone, E. C. Performance on psychological tests. Demographic and clinical correlates of the results of these tests. *Br J Psychiatry Suppl* (1991) (13):26-9, 44-6.
- Frodil, T., Meisenzahl, E. M., Muller, D., Leinsinger, G., Juckel, G., Hahn, K., Moller, H. J., und Hegerl, U. The effect of the skull on event-related P300. *Clin Neurophysiol* (2001) 112(9):1773-6.

- Frodl-Bauch, T., Gallinat, J., Meisenzahl, E. M., Moller, H. J., und Hegerl, U. P300 subcomponents reflect different aspects of psychopathology in schizophrenia. *Biol Psychiatry* (1999) 45(1):116-26.
- Fuster, J. M. Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe. *Acta Psychiatr Scand Suppl* (1999) 395:51-7.
- Goldberg, T. E., Gold, J. M., Greenberg, R., Griffin, S., Schulz, S. C., Pickar, D., Kleinman, J. E., und Weinberger, D. R. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry* (1993) 150(9):1355-62.
- Goldman-Rakic, P. S. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (1994) 6(4):348-57.
- Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Seidman, L. J., Kennedy, D. N., Makris, N., Lee, H., Tourville, J., Caviness, V. S., Jr., Faraone, S. V., und Tsuang, M. T. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* (1999) 56(6):537-47.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Buka, S. L., Horton, N. J., Donatelli, J. L., Rieder, R. O., und Tsuang, M. T. Impact of genetic vulnerability and hypoxia on overall intelligence by age 7 in offspring at high risk for schizophrenia compared with affective psychoses. *Schizophr Bull* (2000) 26(2):323-34.
- Goodin, D. S., Squires, K. C., und Starr, A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain* (1978) 101(4):635-48.
- Gorissen, M., Sanz, J. C., und Schmand, B. Effort and cognition in schizophrenia patients. *Schizophr Res* (2005) 78(2-3):199-208.
- Gray, N. S., Pilowsky, L. S., Gray, J. A., und Kerwin, R. W. Latent inhibition in drug naive schizophrenics: relationship to duration of illness and dopamine D2 binding using SPET. *Schizophr Res* (1995) 17(1):95-107.
- Green, P., und Astner, K. *The Word Memory Test*. Neurobehavioural Associates, 1995.
- Grillon, C., Courchesne, E., Ameli, R., Geyer, M. A., und Braff, D. L. Increased distractibility in schizophrenic patients. Electrophysiologic and behavioral evidence. *Arch Gen Psychiatry* (1990) 47(2):171-9.
- Gur, R. E., Turetsky, B. I., Loughhead, J., Snyder, W., Kohler, C., Elliott, M., Pratiwadi, R., Ragland, J. D., Bilker, W. B., Siegel, S. J., Kanes, S. J., Arnold, S. E., und Gur, R. C. Visual attention circuitry in schizophrenia investigated with oddball event-related functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry* (2007) 164(3):442-9.
- Häfner, H., und Maurer, K. Are there two types of schizophrenia? True onset and sequence of positive and negative syndromes prior to first admission. In A. Marneros, N. C.

- Andreasen, und M. T. Tsuang, eds., *Negative versus positive schizophrenia*. Springer, 1991.
- Halgren, E., Baudena, P., Clarke, J. M., Heit, G., Marinkovic, K., Devaux, B., Vignal, J. P., und Biraben, A. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1995) 94(4):229-50.
- Halgren, E., Marinkovic, K., und Chauvel, P. Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1998) 106(2):156-64.
- Hegerl, U. Ereigniskorrelierte Potentiale. In U. H. Hegerl, ed., *Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie*. Springer-Verlag, 1998.
- Hegerl, U., Juckel, G., Muller-Schubert, A., Pietzcker, A., und Gaebel, W. Schizophrenics with small P300: a subgroup with a neurodevelopmental disturbance and a high risk for tardive dyskinesia? *Acta Psychiatr Scand* (1995) 91(2):120-5.
- Hegerl, U., und Mulert, C. Neurophysiologische Verfahren zu Verlauf und Therapieprädiktion. In H.-J. Möller und N. Müller, eds., *Schizophrenie - Langzeitverlauf und Langzeittherapie*. Springer-Verlag, 2003.
- Heidrich, A., und Strik, W. K. Auditory P300 topography and neuropsychological test performance: evidence for left hemispheric dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry* (1997) 41(3):327-35.
- Heinrichs, R. W., und Zakzanis, K. K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* (1998) 12(3):426-45.
- Higashima, M., Urata, K., Kawasaki, Y., Maeda, Y., Sakai, N., Mizukoshi, C., Nagasawa, T., Kamiya, T., Yamaguchi, N., und Koshino, Y. P300 and the thought disorder factor extracted by factor-analytic procedures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* (1998) 44(2):115-20.
- Hill, K., Mann, L., Laws, K. R., Stephenson, C. M., Nimmo-Smith, I., und McKenna, P. J. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* (2004) 110(4):243-56.
- Hillman, C. H., Weiss, E. P., Hagberg, J. M., und Hatfield, B. D. The relationship of age and cardiovascular fitness to cognitive and motor processes. *Psychophysiology* (2002) 39(3):303-12.
- Himani, A., Tandon, O. P., und Bhatia, M. S. A study of P300-event related evoked potential in the patients of major depression. *Indian J Physiol Pharmacol* (1999) 43(3):367-72.
- Hirayasu, Y., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Fischer, I. A., Mazzoni, P., Kislner, T., Arakaki, H., Kwon, J. S., Anderson, J. E., Yurgelun-Todd, D., Tohen, M., und McCarley, R. W. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-

- episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry* (1998) 155(10):1384-91.
- Hirayasu, Y., Tanaka, S., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., DeSantis, M. A., Levitt, J. J., Wible, C., Yurgelun-Todd, D., Kikinis, R., Jolesz, F. A., und McCarley, R. W. Prefrontal gray matter volume reduction in first episode schizophrenia. *Cereb Cortex* (2001) 11(4):374-81.
- Holcomb, H. H., Lahti, A. C., Medoff, D. R., Weiler, M., Dannals, R. F., und Tamminga, C. A. Brain activation patterns in schizophrenic and comparison volunteers during a matched-performance auditory recognition task. *Am J Psychiatry* (2000) 157(10):1634-45.
- Holthausen, E. A., Wiersma, D., Sitskoorn, M. M., Hijman, R., Dingemans, P. M., Schene, A. H., und van den Bosch, R. J. Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Res* (2002) 112(1):1-11.
- Honey, G. D., Bullmore, E. T., und Sharma, T. De-coupling of cognitive performance and cerebral functional response during working memory in schizophrenia. *Schizophr Res* (2002) 53(1-2):45-56.
- Hultman, C. M., Sparen, P., Takei, N., Murray, R. M., und Cnattingius, S. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *Bmj* (1999) 318(7181):421-6.
- Illowsky, B. P., Juliano, D. M., Bigelow, L. B., und Weinberger, D. R. Stability of CT scan findings in schizophrenia: results of an 8 year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1988) 51(2):209-13.
- Iwanami, A., Okajima, Y., Kuwakado, D., Isono, H., Kasai, K., Hata, A., Nakagome, K., Fukuda, M., und Kamijima, K. Event-related potentials and thought disorder in schizophrenia. *Schizophr Res* (2000) 42(3):187-91.
- Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J. E., Day, R., und Bertelsen, A. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* (1992) 20:1-97.
- Janke, W., und Debus, G. *Die Eigenschaftswörterliste (EWL). Handanweisung*. Hogrefe, 1978.
- Jausovec, N., und Jausovec, K. Correlations between ERP parameters and intelligence: a reconsideration. *Biol Psychol* (2000) 55(2):137-54.
- Jausovec, N., und Jausovec, K. Differences in EEG current density related to intelligence. *Brain Res Cogn Brain Res* (2001) 12(1):55-60.

- Jeon, Y. W., und Polich, J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology* (2003) 40(5):684-701.
- Johnson, R., Jr. Developmental evidence for modality-dependent P300 generators: a normative study. *Psychophysiology* (1989) 26(6):651-67.
- Juckel, G., Muller-Schubert, A., Gaebel, W., und Hegerl, U. Residual symptoms and P300 in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Res* (1996) 65(1):23-32.
- Kadekaro, M., Crane, A. M., und Sokoloff, L. Differential effects of electrical stimulation of sciatic nerve on metabolic activity in spinal cord and dorsal root ganglion in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1985) 82(17):6010-3.
- Karp, B. I., Garvey, M., Jacobsen, L. K., Frazier, J. A., Hamburger, S. D., Bedwell, J. S., und Rapoport, J. L. Abnormal neurologic maturation in adolescents with early-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* (2001) 158(1):118-22.
- Kasai, K., Iwanami, A., Yamasue, H., Kuroki, N., Nakagome, K., und Fukuda, M. Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neurosci Res* (2002) 43(2):93-110.
- Katsanis, J., Iacono, W. G., McGue, M. K., und Carlson, S. R. P300 event-related potential heritability in monozygotic and dizygotic twins. *Psychophysiology* (1997) 34(1):47-58.
- Kawasaki, Y., Maeda, Y., Higashima, M., Nagasawa, T., Koshino, Y., Suzuki, M., und Ide, Y. Reduced auditory P300 amplitude, medial temporal volume reduction and psychopathology in schizophrenia. *Schizophr Res* (1997) 26(2-3):107-15.
- Keefe, R. S., Roitman, S. E., Harvey, P. D., Blum, C. S., DuPre, R. L., Prieto, D. M., Davidson, M., und Davis, K. L. A pen-and-paper human analogue of a monkey prefrontal cortex activation task: spatial working memory in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* (1995) 17(1):25-33.
- Keefe, R. S., Silva, S. G., Perkins, D. O., und Lieberman, J. A. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* (1999) 25(2):201-22.
- Kessler, C., und Steinberg, A. Evoked potential variation in schizophrenic subgroups. *Biol Psychiatry* (1989) 26(4):372-80.
- Kiang, M., Kutas, M., Light, G. A., und Braff, D. L. Electrophysiological insights into conceptual disorganization in schizophrenia. *Schizophr Res* (2007) 92(1-3):225-36.
- Kiehl, K. A., und Liddle, P. F. An event-related functional magnetic resonance imaging study of an auditory oddball task in schizophrenia. *Schizophr Res* (2001) 48(2-3):159-71.
- Kiehl, K. A., und Liddle, P. F. Reproducibility of the hemodynamic response to auditory oddball stimuli: a six-week test-retest study. *Hum Brain Mapp* (2003) 18(1):42-52.

- Kiehl, K. A., Stevens, M. C., Celone, K., Kurtz, M., und Krystal, J. H. Abnormal hemodynamics in schizophrenia during an auditory oddball task. *Biol Psychiatry* (2005) 57(9):1029-40.
- Kim, J. J., Kwon, J. S., Park, H. J., Youn, T., Kang do, H., Kim, M. S., Lee, D. S., und Lee, M. C. Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortices during working memory processing in schizophrenia: a[15(O)]H₂O PET study. *Am J Psychiatry* (2003) 160(5):919-23.
- Kirihara, K., Araki, T., Kasai, K., Maeda, K., Hata, A., Uetsuki, M., Yamasue, H., Rogers, M. A., Kato, N., und Iwanami, A. Confirmation of a relationship between reduced auditory P300 amplitude and thought disorder in schizophrenia. *Schizophr Res* (2005) 80(2-3):197-201.
- Klemm, S., Rzanny, R., Riehemann, S., Volz, H. P., Schmidt, B., Gerhard, U. J., Filz, C., Schonberg, A., Mentzel, H. J., Kaiser, W. A., und Blanz, B. Cerebral phosphate metabolism in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* (2001) 158(6):958-60.
- Kogoj, A., Pirtosek, Z., Tomori, M., und Vodusek, D. B. Event-related potentials elicited by distractors in an auditory oddball paradigm in schizophrenia. *Psychiatry Res* (2005) 137(1-2):49-59.
- Kostova, M., Passerieux, C., Laurent, J. P., und Hardy-Bayle, M. C. N400 anomalies in schizophrenia are correlated with the severity of formal thought disorder. *Schizophr Res* (2005) 78(2-3):285-91.
- Kramer, A. F., und Strayer, D. L. Assessing the development of automatic processing: an application of dual-task and event-related brain potential methodologies. *Biol Psychol* (1988) 26(1-3):231-67.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R., und Tsuang, M. T. The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* (2000) 109(4):743-52.
- Kuperberg, G., und Heckers, S. Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* (2000) 10(2):205-10.
- Kutas, M., McCarthy, G., und Donchin, E. Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* (1977) 197(4305):792-5.
- Lautenbacher, S., und Möser, C. Neuropsychologie der Schizophrenie. In S. Lautenbacher und G. H. Gauggel, eds., *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Springer-Verlag, 2004.
- Lawrie, S. M., und Abukmeil, S. S. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* (1998) 172:110-20.

- Lewis, G., David, A., Andreasson, S., und Allebeck, P. Schizophrenia and city life. *Lancet* (1992) 340(8812):137-40.
- Lewis, S. W. Causes of schizophrenia. *Lancet* (1987) 1(8543):1216-7.
- Liddle, P. F., Laurens, K. R., Kiehl, K. A., und Ngan, E. T. Abnormal function of the brain system supporting motivated attention in medicated patients with schizophrenia: an fMRI study. *Psychol Med* (2006) 36(8):1097-108.
- Linden, D. E., Prvulovic, D., Formisano, E., Vollinger, M., Zanella, F. E., Goebel, R., und Dierks, T. The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cereb Cortex* (1999) 9(8):815-23.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., und Oeltermann, A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* (2001) 412(6843):150-7.
- Looren de Jong, H., Kok, A., und Van Rooy, J. C. Stimulus probability and motor response in young and old adults: an ERP study. *Biol Psychol* (1989) 29(2):125-48.
- Lussier, I., und Stip, E. Memory and attention deficits in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res* (2001) 48(1):45-55.
- Machon, R. A., Mednick, S. A., und Huttunen, M. O. Adult major affective disorder after prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* (1997) 54(4):322-8.
- Manoach, D. S., Gollub, R. L., Benson, E. S., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., und Rauch, S. L. Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* (2000) 48(2):99-109.
- Manoach, D. S., Press, D. Z., Thangaraj, V., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., und Warach, S. Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry* (1999) 45(9):1128-37.
- Marneros, A., Deister, A., und Rohde, A. Stability of diagnoses in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders. Cross-sectional versus longitudinal diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (1991) 241(3):187-92.
- Mathalon, D. H., Fedor, M., Faustman, W. O., Gray, M., Askari, N., und Ford, J. M. Response-monitoring dysfunction in schizophrenia: an event-related brain potential study. *J Abnorm Psychol* (2002) 111(1):22-41.
- Mathalon, D. H., und Ford, J. M. The long and the short of it: influence of interstimulus interval on auditory P300 abnormalities in schizophrenia. *Clin Electroencephalogr* (2002) 33(3):125-35.
- Mathalon, D. H., Ford, J. M., und Pfefferbaum, A. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biol Psychiatry* (2000a) 47(5):434-49.

- Mathalon, D. H., Ford, J. M., Rosenbloom, M., und Pfefferbaum, A. P300 reduction and prolongation with illness duration in schizophrenia. *Biol Psychiatry* (2000b) 47(5):413-27.
- Mathalon, D. H., Ford, J. M., Rosenbloom, M., und Pfefferbaum, A. P300 reduction and prolongation with illness duration in schizophrenia. *Biol Psychiatry* (2000c) 47(5):413-27.
- Mathalon, D. H., Heinks, T., und Ford, J. M. Selective attention in schizophrenia: sparing and loss of executive control. *Am J Psychiatry* (2004) 161(5):872-81.
- McCarley, R. W., Faux, S. F., Shenton, M. E., Nestor, P. G., und Holinger, D. P. Is there P300 asymmetry in schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* (1991) 48(4):380-3.
- McCarley, R. W., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Yurgelun-Todd, D. A., Tohen, M., Zarate, C., Kikinis, R., Jolesz, F. A., und Shenton, M. E. Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (2002) 59(4):321-31.
- McCarley, R. W., Shenton, M. E., O'Donnell, B. F., Faux, S. F., Kikinis, R., Nestor, P. G., und Jolesz, F. A. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (1993) 50(3):190-7.
- McGuffin, P., Owen, M. J., und Farmer, A. E. Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* (1995) 346(8976):678-82.
- McGuire, P. K., und Frith, C. D. Disordered functional connectivity in schizophrenia. *Psychol Med* (1996) 26(4):663-7.
- McGurk, S. R., Coleman, T., Harvey, P. D., Reichenberg, A., White, L., Friedman, J., Parrella, M., und Davis, K. L. Working memory performance in poor outcome schizophrenia: relationship to age and executive functioning. *J Clin Exp Neuropsychol* (2004) 26(2):153-60.
- Mendrek, A., Kiehl, K. A., Smith, A. M., Irwin, D., Forster, B. B., und Liddle, P. F. Dysfunction of a distributed neural circuitry in schizophrenia patients during a working-memory performance. *Psychol Med* (2005) 35(2):187-96.
- Menon, R. R., Barta, P. E., Aylward, E. H., Richards, S. S., Vaughn, D. D., Tien, A. Y., Harris, G. J., und Pearlson, G. D. Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: grey matter changes and clinical correlates. *Schizophr Res* (1995) 16(2):127-35.
- Mesulam, M. M. Frontal cortex and behavior. *Ann Neurol* (1986) 19:320-25.
- Michie, P. T., Innes-Brown, H., Todd, J., und Jablensky, A. V. Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biol Psychiatry* (2002) 52(7):749-58.

- Min, S. K., An, S. K., Jon, D. I., und Lee, J. D. Positive and negative symptoms and regional cerebral perfusion in antipsychotic-naive schizophrenic patients: a high-resolution SPECT study. *Psychiatry Res* (1999) 90(3):159-68.
- Miyata, A., Matsunaga, H., Kiriike, N., Iwasaki, Y., Takei, Y., und Yamagami, S. Event-related potentials in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* (1998) 52(5):513-8.
- Molina, V., Munoz, F., Martin-Loeches, M., Casado, P., Hinojosa, J. A., und Iglesias, A. Long-term olanzapine treatment and p300 parameters in schizophrenia. *Neuropsychobiology* (2004) 50(2):182-8.
- Möller, H.-J., und Deister, A. Schizophrenie. In H.-J. Möller, G. Laux, und H.-P. Kapfhammer, eds., *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer, 2000.
- Morstyn, R., Duffy, F. H., und McCarley, R. W. Altered P300 topography in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (1983) 40(7):729-34.
- Mulert, C., Jager, L., Pogarell, O., Bussfeld, P., Schmitt, R., Juckel, G., und Hegerl, U. Simultaneous ERP and event-related fMRI: focus on the time course of brain activity in target detection. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* (2002) 24(Suppl D):17-20.
- Mulert, C., Jager, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Moller, H. J., Juckel, G., und Hegerl, U. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* (2004a) 22(1):83-94.
- Mulert, C., Menzinger, E., Leicht, G., Pogarell, O., und Hegerl, U. Evidence for a close relationship between conscious effort and anterior cingulate cortex activity. *Int J Psychophysiol* (2005) 56(1):65-80.
- Mulert, C., Pogarell, O., Juckel, G., Rujescu, D., Giegling, I., Rupp, D., Mavrogiorgou, P., Bussfeld, P., Gallinat, J., Moller, H. J., und Hegerl, U. The neural basis of the P300 potential. Focus on the time-course of the underlying cortical generators. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2004b) 254(3):190-8.
- Nagasawa, T., Kamiya, T., Kawasaki, Y., Higashima, M., Urata, K., Sakai, N., und Koshino, Y. The relationship between auditory ERP and neuropsychological assessments in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* (1999) 34(3):267-74.
- Nieuwenstein, M. R., Aleman, A., und de Haan, E. H. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. *J Psychiatr Res* (2001) 35(2):119-25.
- Noga, J. T., Aylward, E., Barta, P. E., und Pearlson, G. D. Cingulate gyrus in schizophrenic patients and normal volunteers. *Psychiatry Res* (1995) 61(4):201-8.

- Nordahl, T. E., Carter, C. S., Salo, R. E., Kraft, L., Baldo, J., Salamat, S., Robertson, L., and Kusubov, N. Anterior cingulate metabolism correlates with stroop errors in paranoid schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* (2001) 25(1):139-48.
- Nuechterlein, K. H., und Dawson, M. E. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* (1984) 10(2):160-203.
- Oades, R. D., Walker, M. K., Geffen, L. B., und Stern, L. M. Event-related potentials in autistic and healthy children on an auditory choice reaction time task. *Int J Psychophysiol* (1988) 6(1):25-37.
- Oldfield, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* (1971) 9(1):97-113.
- Otzenberger, H., Gounot, D., und Foucher, J. R. P300 recordings during event-related fMRI: a feasibility study. *Brain Res Cogn Brain Res* (2005) 23(2-3):306-15.
- Pae, J. S., Kwon, J. S., Youn, T., Park, H. J., Kim, M. S., Lee, B., und Park, K. S. LORETA imaging of P300 in schizophrenia with individual MRI and 128-channel EEG. *Neuroimage* (2003) 20(3):1552-60.
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., Noll, D. C., und Cohen, J. D. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* (2001) 158(7):1105-13.
- Perry, W., und Braff, D. L. A multimethod approach to assessing perseverations in schizophrenia patients. *Schizophr Res* (1998) 33(1-2):69-77.
- Perry, W., Light, G. A., Davis, H., und Braff, D. L. Schizophrenia patients demonstrate a dissociation on declarative and non-declarative memory tests. *Schizophr Res* (2000) 46(2-3):167-74.
- Perry, W., Potterat, E. G., und Braff, D. L. Self-monitoring enhances Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia: performance is improved by simply asking patients to verbalize their sorting strategy. *J Int Neuropsychol Soc* (2001) 7(3):344-52.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., Wenegrat, B. G., Roth, W. T., und Kopell, B. S. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. I. Normal aging. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1984a) 59(2):85-103.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., White, P. M., und Roth, W. T. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* (1989) 46(11):1035-44.
- Pfefferbaum, A., Wenegrat, B. G., Ford, J. M., Roth, W. T., und Kopell, B. S. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1984b) 59(2):104-24.

- Picton, T. W. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* (1992) 9(4):456-79.
- Polich, J. Attention, probability, and task demands as determinants of P300 latency from auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1986) 63(3):251-9.
- Polich, J. Task difficulty, probability, and interstimulus interval as determinants of P300 from auditory stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* (1987) 68:311-320.
- Polich, J. P300, probability, and interstimulus interval. *Psychophysiology* (1990a) 27(4):396-403.
- Polich, J. Probability and inter-stimulus interval effects on the P300 from auditory stimuli. *Int J Psychophysiol* (1990b) 10(2):163-70.
- Polich, J. P300 in the evaluation of aging and dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* (1991) 42:304-23.
- Polich, J., Brock, T., und Geisler, M. W. P300 from auditory and somatosensory stimuli: probability and inter-stimulus interval. *Int J Psychophysiol* (1991) 11(2):219-23.
- Polich, J., und Comerchero, M. D. P3a from visual stimuli: typicality, task, and topography. *Brain Topogr* (2003) 15(3):141-52.
- Polich, J., und Corey-Bloom, J. Alzheimer's disease and P300: review and evaluation of task and modality. *Curr Alzheimer Res* (2005) 2(5):515-25.
- Polich, J., und Hoffman, L. D. P300 and handedness: on the possible contribution of corpus callosal size to ERPs. *Psychophysiology* (1998) 35(5):497-507.
- Polich, J., Howard, L., und Starr, A. P300 latency correlates with digit span. *Psychophysiology* (1983) 20(6):665-9.
- Polich, J., und Kok, A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol* (1995) 41(2):103-46.
- Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., Murray, R., und Harrington, H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* (2000) 57(11):1053-8.
- Pripfl, J. Correspondence of MRI BOLD responses and source localisation results of ERP components. *Neuroimage* (2004) 22(Suppl. 1):S58.
- Pritchard, W. S. Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. *Psychol Bull* (1986) 100(1):43-66.
- Ramsey, N. F., Koning, H. A., Welles, P., Cahn, W., van der Linden, J. A., und Kahn, R. S. Excessive recruitment of neural systems subserving logical reasoning in schizophrenia. *Brain* (2002) 125(Pt 8):1793-807.

- Rao, K. M., Ananthnarayanan, C. V., Gangadhar, B. N., und Janakiramaiah, N. Smaller auditory P300 amplitude in schizophrenics in remission. *Neuropsychobiology* (1995) 32(3):171-4.
- Reese, C., und Polich, J. Alcoholism risk and the P300 event-related brain potential: modality, task, and gender effects. *Brain Cogn* (2003) 53(1):46-57.
- Rogers, T. D., und Deary, I. The P300 component of the auditory event-related potential in monozygotic and dizygotic twins. *Acta Psychiatr Scand* (1991) 83(5):412-6.
- Rogowska, J., Gruber, S. A., und Yurgelun-Todd, D. A. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia: cortical response to motor stimulation. *Psychiatry Res* (2004) 130(3):227-43.
- Rosso, I. M., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Gasperoni, T. L., Sanchez, L. E., Hadley, T., und Cannon, T. D. Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull* (2000) 26(2):367-78.
- Roth, W. T., Horvath, T. B., Pfefferbaum, A., und Kopell, B. S. Event-related potentials in schizophrenics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1980) 48(2):127-39.
- Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J., und Taylor, E. Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage* (2003) 20(1):351-8.
- Rund, B. R., Melle, I., Friis, S., Larsen, T. K., Midboe, L. J., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., und McGlashan, T. Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *Am J Psychiatry* (2004) 161(3):466-72.
- Sachs, G., und Katschnig, H. [Cognitive dysfunction in schizophrenic psychoses. Drug and psychological treatment choices]. *Psychiatr Prax* (2001) 28(2):60-8.
- Saletu, B., Itil, T. M., und Saletu, M. Auditory evoked response, EEG, and thought process in schizophrenics. *Am J Psychiatry* (1971) 128(3):336-44.
- Salisbury, D. F., Rutherford, B., Shenton, M. E., und McCarley, R. W. Button-pressing affects P300 amplitude and scalp topography. *Clin Neurophysiol* (2001) 112(9):1676-84.
- Salisbury, D. F., Shenton, M. E., Griggs, C. B., Bonner-Jackson, A., und McCarley, R. W. Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (2002) 59(8):686-94.
- Salisbury, D. F., Shenton, M. E., und McCarley, R. W. P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biol Psychiatry* (1999) 45(1):98-106.
- Salisbury, D. F., Shenton, M. E., Sherwood, A. R., Fischer, I. A., Yurgelun-Todd, D. A., Tohen, M., und McCarley, R. W. First-episode schizophrenic psychosis differs from

- first-episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe. *Arch Gen Psychiatry* (1998) 55(2):173-80.
- Sanz, M., Molina, V., Martin-Loeches, M., Calcedo, A., und Rubia, F. J. Auditory P300 event related potential and serotonin reuptake inhibitor treatment in obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Res* (2001a) 101(1):75-81.
- Sanz, M., Molina, V., Martin-Loeches, M., Calcedo, A., und Rubia, F. J. Auditory P300 event related potential and serotonin reuptake inhibitor treatment in obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Res* (2001b) 101(1):75-81.
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, P. D., Mozley, L. H., Resnick, S. M., Kester, D. B., und Stafiniak, P. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* (1991) 48(7):618-24.
- Scarff, C. J., Reynolds, A., Goodyear, B. G., Ponton, C. W., Dort, J. C., und Eggermont, J. J. Simultaneous 3-T fMRI and high-density recording of human auditory evoked potentials. *Neuroimage* (2004) 23(3):1129-42.
- Schmand, B., Kuipers, T., Van der Gaag, M., Bosveld, J., Bulthuis, F., und Jellema, M. Cognitive disorders and negative symptoms as correlates of motivational deficits in psychotic patients. *Psychol Med* (1994) 24(4):869-84.
- Schneider, F., Habel, U., Reske, M., Kellermann, T., Stocker, T., Shah, N. J., Zilles, K., Braus, D. F., Schmitt, A., Schlosser, R., Wagner, M., Frommann, I., Kircher, T., Rapp, A., Meisenzahl, E., Ufer, S., Ruhrmann, S., Thienel, R., Sauer, H., Henn, F. A., und Gaebel, W. Neural correlates of working memory dysfunction in first-episode schizophrenia patients: an fMRI multi-center study. *Schizophr Res* (2007) 89(1-3):198-210.
- Schwartz, W. J., Smith, C. B., Davidsen, L., Savaki, H., Sokoloff, L., Mata, M., Fink, D. J., und Gainer, H. Metabolic mapping of functional activity in the hypothalamo-neurohypophysial system of the rat. *Science* (1979) 205(4407):723-5.
- Segalowitz, S. J., und Barnes, K. L. The reliability of ERP components in the auditory oddball paradigm. *Psychophysiology* (1993) 30(5):451-9.
- Shajahan, P. M., O'Carroll, R. E., Glabus, M. F., Ebmeier, K. P., und Blackwood, D. H. Correlation of auditory 'oddball' P300 with verbal memory deficits in schizophrenia. *Psychol Med* (1997) 27(3):579-86.
- Shenton, M. E., Faux, S. F., McCarley, R. W., Ballinger, R., Coleman, M., Torello, M., und Duffy, F. H. Correlations between abnormal auditory P300 topography and positive symptoms in schizophrenia: a preliminary report. *Biol Psychiatry* (1989) 25(6):710-6.
- Sidman, R. D., Major, D. J., Ford, M. R., Ramsey, G. G., und Schlichting, C. Age-related features of the resting pattern-reversal visual evoked response using the dipole

- localization method and cortical imaging technique. *J Neurosci Methods* (1991) 37(1):27-36.
- Siniatchkin, M., Moeller, F., Jacobs, J., Stephani, U., Boor, R., Wolff, S., Jansen, O., Siebner, H., und Scherg, M. Spatial filters and automated spike detection based on brain topographies improve sensitivity of EEG-fMRI studies in focal epilepsy. *Neuroimage* (2007).
- Smith, E. E., und Jonides, J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* (1999) 283(5408):1657-61.
- Squires, K. C., Wickens, C., Squires, N. C., und Donchin, E. The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science* (1976) 193:1142–1146.
- Squires-Wheeler, E., Friedman, D., Skodol, A. E., und Erlenmeyer-Kimling, L. A longitudinal study relating P3 amplitude to schizophrenia spectrum disorders and to global personality functioning. *Biol Psychiatry* (1993) 33(11-12):774-85.
- Staal, W. G., Hijman, R., Hulshoff Pol, H. E., und Kahn, R. S. Neuropsychological dysfunctions in siblings discordant for schizophrenia. *Psychiatry Res* (2000) 95(3):227-35.
- Staal, W. G., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H., van der Schot, A. C., und Kahn, R. S. Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* (1998) 155(12):1784-6.
- Starr, A., Aguinaldo, T., Roe, M., und Michalewski, H. J. Sequential changes of auditory processing during target detection: motor responding versus mental counting. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1997) 105(3):201-12.
- Starr, A., Sandroni, P., und Michalewski, H. J. Readiness to respond in a target detection task: pre- and post-stimulus event-related potentials in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1995) 96(1):76-92.
- Stefansson, S. B., und Jonsdottir, T. J. Auditory event-related potentials, auditory digit span, and clinical symptoms in chronic schizophrenic men on neuroleptic medication. *Biol Psychiatry* (1996) 40(1):19-27.
- Strik, W. K., Dierks, T., Franzek, E., Stober, G., und Maurer, K. P300 in schizophrenia: interactions between amplitudes and topography. *Biol Psychiatry* (1994) 35(11):850-6.
- Strik, W. K., Dierks, T., und Maurer, K. Amplitudes of auditory P300 in remitted and residual schizophrenics: correlations with clinical features. *Neuropsychobiology* (1993) 27(1):54-60.
- Strik, W. K., Fallgatter, A. J., Stoeber, G., Franzek, E., und Beckmann, H. Specific P300 features in patients with cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand* (1997) 95(1):67-72.

- Suddath, R. L., Casanova, M. F., Goldberg, T. E., Daniel, D. G., Kelsoe, J. R., Jr., and Weinberger, D. R. Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* (1989) 146(4):464-72.
- Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H. W., Brown, A. S., Lin, S., Labovitz, D., and Gorman, J. M. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry* (1996) 53(1):25-31.
- Sutton, S., M., B., Zubin, J., and John, E. R. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* (1965) 150:1187-1188.
- Tamminga, C. A., Buchanan, R. W., and Gold, J. M. The role of negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia outcome. *Int Clin Psychopharmacol* (1998) 13 Suppl 3:S21-6.
- Tamminga, C. A., Vogel, M., Gao, X., Lahti, A. C., and Holcomb, H. H. The limbic cortex in schizophrenia: focus on the anterior cingulate. *Brain Res Brain Res Rev* (2000) 31(2-3):364-70.
- Toone, B. K., Okocha, C. I., Sivakumar, K., and Syed, G. M. Changes in regional cerebral blood flow due to cognitive activation among patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* (2000) 177:222-8.
- Torrey, E. F. A viral-anatomical explanation of schizophrenia. *Schizophr Bull* (1991) 17(1):15-8.
- Towey, J., Bruder, G., Hollander, E., Friedman, D., Erhan, H., Liebowitz, M., and Sutton, S. Endogenous event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* (1990) 28(2):92-8.
- Towey, J., Bruder, G., Tenke, C., Leite, P., DeCaria, C., Friedman, D., and Hollander, E. Event-related potential and clinical correlates of neurodysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* (1993) 49(2):167-81.
- van der Stelt, O., Frye, J., Lieberman, J. A., and Belger, A. Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (2004) 61(3):237-48.
- van Os, J., Takei, N., Castle, D. J., Wessely, S., Der, G., and Murray, R. M. Premorbid abnormalities in mania, schizomania, acute schizophrenia and chronic schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* (1995) 30(6):274-8.
- Villringer, A. Physiological changes during brain activation. In C. T. W. Moonen und P. A. Bandettini, eds., *Functional MRI*. Springer-Verlag, 2000.
- Volz, H., Gaser, C., Hager, F., Rzanny, R., Ponisch, J., Mentzel, H., Kaiser, W. A., and Sauer, H. Decreased frontal activation in schizophrenics during stimulation with the continuous performance test--a functional magnetic resonance imaging study. *Eur Psychiatry* (1999) 14(1):17-24.

- Walter, H., Wunderlich, A. P., Blankenhorn, M., Schafer, S., Tomczak, R., Spitzer, M., and Gron, G. No hypofrontality, but absence of prefrontal lateralization comparing verbal and spatial working memory in schizophrenia. *Schizophr Res* (2003) 61(2-3):175-84.
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F., and Weinberger, D. R. Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry* (2000) 57(9):907-13.
- Weinberger, D. R. Premorbid neuropathology in schizophrenia. *Lancet* (1988) 2(8608):445.
- Weinberger, D. R., Berman, K. F., and Zec, R. F. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* (1986) 43(2):114-24.
- Weinberger, D. R., Cannon-Spoor, E., Potkin, S. G., and Wyatt, R. J. Poor premorbid adjustment and CT scan abnormalities in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* (1980) 137(11):1410-3.
- Weinberger, D. R., DeLisi, L. E., Perman, G. P., Targum, S., and Wyatt, R. J. Computed tomography in schizophreniform disorder and other acute psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* (1982) 39(7):778-83.
- Weiner, I. The "two-headed" latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology (Berl)* (2003) 169(3-4):257-97.
- Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F., and Spitzer, M. Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biol Psychiatry* (2000) 47(1):51-60.
- Wexler, B. E., Stevens, A. A., Bowers, A. A., Sernyak, M. J., and Goldman-Rakic, P. S. Word and tone working memory deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (1998) 55(12):1093-6.
- Wolkin, A., Sanfilippo, M., Wolf, A. P., Angrist, B., Brodie, J. D., and Rotrosen, J. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (1992) 49(12):959-65.
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M., and Bullmore, E. T. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* (2000) 157(1):16-25.
- Youn, T., Park, H. J., Kim, J. J., Kim, M. S., and Kwon, J. S. Altered hemispheric asymmetry and positive symptoms in schizophrenia: equivalent current dipole of auditory mismatch negativity. *Schizophr Res* (2003) 59(2-3):253-60.
- Zhou, Y., Liang, M., Jiang, T., Tian, L., Liu, Y., Liu, Z., Liu, H., and Kuang, F. Functional dysconnectivity of the dorsolateral prefrontal cortex in first-episode schizophrenia using resting-state fMRI. *Neurosci Lett* (2007) 417(3):297-302.

Zschocke, S. *Klinische Elektroenzephalographie*. Springer-Verlag, 1995.

Zubin, J. Negative symptoms: are they indigenous to schizophrenia? *Schizophr Bull* (1985) 11(3):461-70.

- ANHANG -

1. PROBANDEN/PATIENTENAUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG
2. VISUELLE ANALOGSKALA ZUR MOTIVATION UND ANSTRENGUNG BEI DER P300
3. EIGENSCHAFTSWÖRTERLISTE (EWL 60-S)
4. FRAGEBOGEN: SOZIODEMOGRAPHISCHE DATEN
5. WORD MEMORY TEST: WORTLISTE

TABELLEN:

TABELLE A3-1: PATIENTENBESCHREIBUNG

TABELLE A3-2: PSYCHOPATHOLOGIE UND MEDIKATION AM TAG DER EEG / FMRT
UNTERSUCHUNG

TABELLE A4-1: DURCHSCHNITTLICHE AMPLITUDE BEI DER DRÜCK- UND ZÄHLAUFGABE

TABELLE A4-2: DURCHSCHNITTLICHE LATENZ BEI DER DRÜCK- UND ZÄHLAUFGABE

Sehr geehrter Studienteilnehmer,

Wir möchten Sie bitten, an der Untersuchung „Neurobiologische Korrelate veränderter kognitiver Funktionen bei Patienten mit Schizophrenie - Simultane Messung mit Elektroenzephalographie (EEG) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)“ teilzunehmen.

Im folgenden werden Sie über den **Hintergrund der Untersuchung, die verwendeten Untersuchungsmethoden, den Ablauf der Untersuchung und die Auswirkungen der Untersuchungen auf Ihre Gesundheit** informiert.

1. Hintergrund des Forschungsvorhabens

Die Weiterentwicklung der methodischen Möglichkeiten im Bereich der Hirnfunktionsdiagnostik in den letzten Jahren hat zu einem enormen Zuwachs an Wissen hinsichtlich der gesunden Hirnfunktion geführt, eröffnet aber gleichzeitig auch aussichtsreiche Perspektiven hinsichtlich einem besseren Verständnis psychiatrischer Erkrankungen und deren Behandlungsmöglichkeiten. Dabei stand vor allem die funktionelle Bildgebung wie die funktionelle Magnetresonanztomographie im Vordergrund, die die Möglichkeit schuf, kognitive Vorgänge und deren Lokalisationen im Gehirn präzise zu beschreiben. Da die Stärke dieser Methode jedoch die hohe räumliche Auflösung ist und weniger die zeitliche Auflösung, wurden Methoden und Verfahren entwickelt, die eine gleichzeitige EEG-Untersuchung im Kernspintomographen ermöglichen, um somit gleichzeitig in jeweils optimaler Weise Informationen zu Lokalisation und Zeitverlauf cerebraler Funktionen bzw. derer Störungen zu erhalten. Schließlich ist auch mit beiden Methoden eine weitergehende Aussage über die Zusammenarbeit der beteiligten Hirnregionen möglich.

2. Die verwendeten Untersuchungsmethoden

2.1 Das Oddball (P-300)- Paradigma

Während des Versuchs werden Sie durch einen Kopfhörer Töne unterschiedlicher Höhe hören. Ein hoher Ton kommt relativ selten vor: Wenn Sie diesen Ton hören, sollen Sie nun eine entsprechende Taste drücken. Alle Töne liegen im Bereich der normal üblichen Lautstärke.

2.2 funktionelle Kernspintomographie (fMRT)

Die funktionelle Kernspintomographie ist ein relativ junges Verfahren, das etwa seit 10 Jahren hauptsächlich in der Hirnforschung eingesetzt wird. Mittels der fMRT ist es möglich geworden, völlig non-invasiv (d.h. ohne Verabreichung radioaktiven Materials oder sonstiger Kontrastmittel) den regionalen Blutfluss im Gehirn und somit indirekt die Hirnaktivität zu messen. Dies wird möglich durch den Aufbau starker Magnetfelder, die besonders sensibel auf den Blutfluss im Gehirn reagieren. Die Untersuchungsmethode ist nach heutigen Erkenntnissen vollkommen nebenwirkungsfrei und risikoarm.

Sie erhalten keine radioaktive Strahlung, keine Röntgenstrahlung sowie keine Kontrastmittel. Nachteile der fMRT sind die Lautstärke der Untersuchung (ca. 80 dB, vergleichbar mit einem lautgestellten Fernseher) sowie die Enge des Tomografen, die bei manchen Menschen Engeängste hervorrufen kann.

2.3 EEG

Das EEG ist die älteste Methode, um Hirnfunktionen zu untersuchen. Hierbei werden mittels auf den Kopf geklebter Elektroden feinste Spannungsunterschiede über dem Gehirn abgegriffen. Heute ist man in der Lage, mittels dieser Spannungsunterschiede die elektrische Aktivität des Gehirns zu lokalisieren und zu charakterisieren. Das EEG ist ebenso vollkommen nebenwirkungsfrei und risikoarm. In sehr seltenen Fällen kann es zu Erwärmungen der Elektroden kommen. Sollten Sie etwas derartiges bemerken, möchten wir Sie bitten, sich sofort bei uns zu melden.

3. Der Ablauf der Untersuchungen

Nachdem in der Klinik einige Eingangsuntersuchungen stattgefunden haben, finden die Untersuchung in den Räumen der Radiologischen Klinik statt.

Hierbei wird zunächst die EEG-Haube geklebt und der Sitz der EEG-Elektroden überprüft. Dies kann ca. 1 Stunde dauern. Dann folgt die Untersuchung im Kernspin-Tomografen, bei der Sie bestimmte, oben beschriebene Aufgaben gestellt bekommen, die sie mittels Tastendruck lösen können. Die gesamte Zeit im Tomografen beträgt ca. 45-60 Minuten.

Im Verlauf dieser Untersuchungen werden Sie von verschiedenen Mitarbeitern unserer Abteilung betreut. Der betreuende Arzt unserer Abteilung wird stets in der Nähe sein. Haben Sie irgendwelche Fragen oder Sorgen zu irgendeinem Zeitpunkt der Untersuchungen, wenden Sie sich bitte sofort an den betreuenden Mitarbeiter oder den Abteilungsarzt. Haben Sie zu irgendeinem Zeitpunkt während der Untersuchung das Gefühl, die Untersuchung abbrechen zu wollen, so ist das jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich. Daraus entstehen für Sie keine Nachteile.

4. Die gesundheitlichen Auswirkungen der Untersuchung

Sämtliche Untersuchungen sind unschädlich und haben nach dem heutigen Wissensstand keine Langzeitfolgen. In seltenen Fällen kann es an den EEG-Elektroden zu Erwärmungen kommen. In diesem Fall geben Sie uns bitte sofort Bescheid, damit wir die Untersuchung ggf. abbrechen können.

5. Versicherungsschutz

Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz (Personenschaden-Versicherung nach dem Arzneimittelgesetz, maximale Deckungssumme DM 1 Mio. pro Patient), der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben oder Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können; ausgenommen sind genetische Schäden. Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen. Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit Ihrem behandelnden Prüfarzt, unterziehen; ausgenommen davon sind Notfälle. Dies gilt auch für die zusätzliche Einnahme von Medikamenten. Auch müssen Sie eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, dem behandelnden Prüfarzt und der oben genannten Versicherungsgesellschaft unverzüglich mitteilen.

6. Datenschutz

Nur die Prüfer, der Sponsor sowie autorisierte Personen in- und ausländischer Gesundheitsbehörden haben im Rahmen der entsprechenden gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. **Dabei werden die Patientendaten mit einer Studiennummer versehen. In der weiteren Datenauswertung erscheint somit nicht mehr der Name des Patienten sondern nur die Studiennummer, so dass keine individuelle Zuordnung für dritte möglich ist.** Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu

statistischen und wissenschaftlichen Zwecken, und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Hiermit bestätige ich, dass ich über den Umfang der im Rahmen der Studie „Neurobiologische Korrelate veränderter kognitiver Funktionen bei Patienten mit Schizophrenie - Simultane Messung mit Elektroenzephalographie (EEG) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT)“ durchgeführten Untersuchungen von Herrn Dr. _____ mündlich und schriftlich aufgeklärt worden bin und an der Studie freiwillig teilnehme. Ich bin darüber informiert worden, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung zurückziehen kann.

München, den _____

Unterschrift der/des Probandin/en/Patientin/en

München, den _____

Unterschrift der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes/Untersuchungsleiters

Name:
Vorname:

Datum:
Studie

Visuelle Analogskala zur Motivation und Anstrengung bei der P300

1. Das P300 Paradigma erscheint mir grundsätzlich als ...

leicht

schwierig

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

2. Für mich persönlich war es heute ...

nicht anstrengend

sehr anstrengend

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

3. Ich habe mir ...

keine

sehr viel

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

Mühe gegeben schnell und korrekt zu reagieren.

4. In Bezug auf mein persönliches Leistungsvermögen schätze ich meine soeben erbrachte Leistung als ...

sehr schlecht

sehr gut

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

ein.



Name:

Vorname:

Geschlecht:

Alter:

Datum:

Uhrzeit:

Eigenschaftswörterliste (EWL 60-S)

Dies ist eine Liste von Wörtern, mit denen man beschreiben kann, wie man sich augenblicklich fühlt.

Gehen Sie alle Wörter der Liste nacheinander durch, und entscheiden Sie sofort bei jedem Wort, in welchem Ausmaß es Ihrem **augenblicklichen** Befinden entspricht.

Machen Sie bitte ein Kreuz in den Kreis, der Ihrem augenblicklichen Befinden entspricht.

Sie haben vier Möglichkeiten, zwischen denen Sie sich bei jedem Wort entscheiden sollen.

Entspricht ein Wort zum Beispiel Ihrem augenblicklichen Befinden "gar nicht", so machen Sie bitte - wie unten - ein Kreuz in den Kreis hinter "gar nicht".

gar nicht etwas ziemlich stark

Es ist wichtig, dass Sie folgende Punkte beachten:

1. Antworten Sie nur danach, wie Sie sich **augenblicklich** fühlen!
2. Entscheiden Sie sich sofort, möglichst schnell, bei jedem Wort!
3. Fällt die Antwort schwer, so entscheiden Sie sich für die Antwortmöglichkeit, die am ehesten zutreffen könnte!
4. Lassen Sie kein Wort aus!

Bitte blättern Sie um!

EWL 60-S

1 ängstlich	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
2 energielos	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
3 lustig	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
4 benebelt	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
5 menschenscheu	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
6 selbstsicher	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
7 betrübt	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
8 lasch	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
9 zutraulich	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
10 energisch	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
11 gereizt	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
12 erregt	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
13 dösig	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
14 empfindlich	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
15 wortkarg	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
16 aufmerksam	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
17 selbstzufrieden	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
18 träumerisch	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
19 ärgerlich	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
20 elend	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
Bitte blättern Sie um!				

EWL 60-S

21 zermürbt	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
22 erregbar	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
23 aktiv	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
24 beklommen	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
25 heiter	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
26 schläfrig	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
27 konzentriert	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
28 verärgert	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
29 versonnen	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
30 unbekümmert	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
31 zappelig	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
32 gesprächig	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
33 traurig	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
34 lahm	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
35 freudig	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
36 verträumt	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
37 benommen	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
38 angsterfüllt	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
39 beständig	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
40 abgesondert	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
Bitte blättern Sie um!				

EWL 60-S

41 eifrig	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
42 gedankenverloren	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
43 nervös	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
44 kraftlos	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
45 kontaktfreudig	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
46 müde	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
47 furchtsam	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
48 ausdauernd	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
49 einsilbig	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
50 sorgenvoll	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
51 verwundbar	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
52 froh	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
53 schlaftrunken	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
54 wütend	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
55 selbstbewußt	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
56 tatkräftig	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
57 gesellig	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
58 aufgeregt	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
59 abgespannt	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
60 verletzbar	gar nicht <input type="radio"/>	etwas <input type="radio"/>	ziemlich <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
Vielen Dank!				

München, 5. August 2008

FRAGEBOGEN

Vp-Abkürzung:

Untersuchungsdatum:

Untersuchungsleiter:

Soziodemographische Daten

- Geburtsdatum: _____
 - Geschlecht m w
 - Muttersprache: _____
 - Anzahl der Schul-, Ausbildungs- und Studienjahre: _____
 - Höchster Schulabschluß:
 - Abitur / Fachabitur
 - Realschule / Mittlere Reife
 - Volks- / Hauptschule
 - Sonderschule
 - kein Schulabschluß
 - in der Schule: _____
 - Berufsausbildung:
 - Hochschule / Fachhochschule
 - Meister / Fachschule
 - Lehre / Ausbildung
 - keine formale Berufsausbildung
 - in der Ausbildung
 - im Studium
- Berufsbezeichnung: _____
- Augenblickliche Tätigkeit: _____
 - Berufsausbildung der Eltern:

Mutter:	Vater:
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Hochschule / Fachhochschule
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Meister / Fachschule
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Lehre / Ausbildung
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> keine formale Berufsausbildung
- Berufsbezeichnung der Mutter: _____
- Berufsbezeichnung des Vaters: _____



Medizinische Daten

- Hörbehinderungen / Hörgerät nein ja
- Frühere oder aktuelle neurologische Erkrankungen?
 - Schädel-Hirn-Traumata: nein ja Datum: _____
 - offen _____
 - gedeckt (commotio, contusio) _____
 - Mit Bewusstlosigkeit → Dauer [Min]: _____
 - Mit retrograder Gedächtnisstörung → Dauer [Std]: _____
 - Akute cerebrale Insulte: _____
 - Migräne mit neurol Symp. _____
 - Epilepsien: _____
 - Intracranielle Tumore: _____
 - Andere: _____
- Sonstige schwere / chronische körperliche Erkrankungen?

- Diagnostizierte Erkrankungen erstgradig Verwandter (Eltern, Geschwister, Kinder)
 - Psychiatrische
 - Schizophrenie: _____
 - Affektive Störung: _____
 - schwere depressive Episoden: _____
 - schwere manische Episoden: _____
 - Substanzmissbrauch / abhängigkeit: _____
 - Andere: _____
 - Neurologische: _____

Substanzgebrauch

- Aktuell eingenommene Medikamente (Art und Dosierung pro Tag)

Was ?	Tagesdosis	Seit [Datum]

- Tabak

	Was ?	Stück / Tag
Heute		
Letzte 7 Tage		

- Alkohol

	Was ?	An wie vielen Tagen ?	Trinkeinheiten / Tag
Heute			
Letzte 7 Tage			

- Sonstige Drogen während der letzten drei Monate: ja nein

Wenn ja:

	Was ?	Häufigkeit
Letzte 3 Monate		
Letzte 7 Tage		
Heute		

Word Memory Test Target Wortliste für mündliche Darbietung

Lerndurchgänge: Ich werde Ihnen eine Wortliste vorlesen. Die Wörter werden dabei als Paare dargeboten. Ihre Aufgabe ist es, sich möglichst viele der Wörter zu merken. Ich werde Ihnen die Wortliste zweimal vorlesen. Danach wird geprüft, wie viele der Wörter Sie behalten haben. Hören Sie gut zu! Lesen Sie die Liste vor, indem Sie die obigen Instruktionen umsetzen. Ungefähr 2 Sekunden Zeit pro Wort, ungefähr 3 Sekunden zwischen den Paaren. Beginnen Sie mit "Hund - Katze". Die Zielwörter sind in *Sofortiger und Verzögerter Wiedererkennung* fett gedruckt und unterstrichen (Seite 4).

Nun lese ich die gleiche Wortliste noch einmal vor. Lesen Sie die Liste erneut vor.

Hund	Katze
Fahrrad	Auto
Mann	Frau
Zug	Wagen
Hütte	Stall
Straße	Verkehr
Pfote	Fell
Schwein	Speck
Hut	Schal
Baum	Wald
Tee	Milch
Salz	Zucker
Becher	Glas
Feuer	Wasser
Hals	Kette
Messer	Gabel
Radio	Musik
Kupfer	Eisen
Tür	Fenster
Fisch	Flosse

Sofortige Wiedererkennung (IR): Nun werde ich Ihnen Wortpaare vorlesen. Ihre Aufgabe besteht darin, mir zu sagen, welches der beiden Wörter, die ich vorlese, aus der Wortliste stammt. Lesen Sie die Wortpaare vor, die sich auf derselben Zeile befinden – beginnend mit „Hund – Kaninchen“. Registrieren Sie die Antwort durch Umkreisen des jeweiligen Wortes. Wenn der Proband sagt, er könne sich nicht erinnern, so sagen Sie **"Bitte wählen Sie eines der Wörter. War ... oder ... in der Wortliste, die Sie vorhin zweimal hörten?"** Loben Sie ab und zu bei richtigen Antworten, aber geben Sie bei falschen Antworten keine entsprechende Rückmeldung.

Word Memory Test Wiedererkennungs-Subtests Durchführungs- und Auswertungsblatt

Versuchsleiter: Für IR, siehe Instruktionen auf Seite 4 (unten). Für DR, siehe Instruktionen auf Seite 3.

Sofortige Wiedererkennung (IR)		Verzögerte Wiedererkennung (DR) (30 Minuten)		Cons
Hund	Hase	Hund	Ratte	0 1
Katze	Maus	Katze	Hamster	0 1
Reifen	Fahrrad	Klingel	Fahrrad	0 1
Auto	Flugzeug	Auto	Dreirad	0 1
Junge	Mann	Kind	Mann	0 1
Mädchen	Frau	Dame	Frau	0 1
Zug	Bus	Zug	Bahnhof	0 1
Wagen	Laster	Wagen	Hupe	0 1
Hütte	Scheune	Hütte	Stube	0 1
Stall	Hof	Stall	Tor	0 1
Platz	Straße	Autobahn	Straße	0 1
Verkehr	Ampel	Verkehr	Stau	0 1
Bein	Pfote	Kralle	Pfote	0 1
Fell	Igel	Fell	Haare	0 1
Kuh	Schwein	Futter	Schwein	0 1
Schinken	Speck	Braten	Speck	0 1
Schuh	Hut	Hemd	Hut	0 1
Schal	Mantel	Schal	Knopf	0 1
Blatt	Baum	Borke	Baum	0 1
Wiese	Wald	Teich	Wald	0 1
Tee	Saft	Tee	Kuchen	0 1
Milch	Sahne	Milch	Kaffee	0 1
Pfeffer	Salz	Essig	Salz	0 1
Zucker	Gewürz	Zucker	Zimt	0 1
Kanne	Becher	Krug	Becher	0 1
Glas	Küche	Glas	Topf	0 1
Flamme	Feuer	Rauch	Feuer	0 1
Wasser	Eis	Wasser	Kerze	0 1
Kragen	Hals	Finger	Hals	0 1
Kette	Ring	Kette	Uhr	0 1
Schere	Messer	Teller	Messer	0 1
Gabel	Suppe	Gabel	Löffel	0 1
Radio	Funk	Radio	Lied	0 1
Kabel	Musik	Tanz	Musik	0 1
Kupfer	Erz	Kupfer	Blei	0 1
Stahl	Eisen	Grube	Eisen	0 1
Tür	Matte	Tür	Ziegel	0 1
Wand	Fenster	Zimmer	Fenster	0 1
Haut	Fisch	Aal	Fisch	0 1
Schuppen	Flosse	Kiemer	Flosse	0 1

Total IR Korrekt _____/40

Prozent IR Korrekt _____%

Total DR Korrekt _____/40

Prozent DR Korrekt _____%

Total Konsistent _____/40

Prozent Konsistent _____%

TABELLE A3-1: PATIENTENBESCHREIBUNG

	DIAGNOSEN	CGI	AUFENTHALT [TAGE]	KRANKENHAUS- AUFENTHALTE	SYMPTOME BEI AUFNAHME	FAMILIE, DROGENKONSUM + SONSTIGES
PAT 01	F 20.1 Hebephrene Schizophrenie	Aufnahme: 6 Entlassung: 4-5	85 Tage	1. SPA	Konzentrationsstörungen desorganisiert weitschweifig inhaltliche Denkstörungen	
PAT 02	F 20.0 Paranoide Schizophrenie F 42.2 Zwangsstörung	Aufnahme: 5 Entlassung:	302 Tage	3. SPA Beginn 2002	Fremdbeeinflussungserleben körperdysmorphie Befürchtungen	Schwester: Opiatabusus
PAT 03	F 20.1 Hebephrene Schizophrenie F 19.2 Polytoxikomanie	Aufnahme: 7 Entlassung: 5	39 Tage	1. SPA	desorganisiert Halluzinationen	Cannabisabusus früher: Polytoxikomanie multiple Probleme in der Kindheit/Jugend, Delinquenz Vater: Alkoholabhängigkeit
PAT 04	F 20.1 Hebephrene Schizophrenie	Aufnahme: 4 Entlassung: 4	44 Tage	1. SPA Beginn 1998/99	antriebsarm-denkgestört formale und inhaltliche Denkstörungen Derealisation /-personalisation Konzentrationsschwäche Verwirrtheit Halluzinationen	Mutter: Depression, V.a. Psychose, V.a. Bulimie Vater: V.a. Psychose Tanten: V.a. Psychose
PAT 05	F 20.0 Paranoide Schizophrenie	Aufnahme: 7 Entlassung: 3	54 Tage	1.SPA	formale und inhaltliche Denkstörungen Halluzinationen Aufmerksamkeitsstörung	erste psychische Auffälligkeiten in der Kindheit: verschlossen, zurückgezogen, veränderte Wahrnehmung; wenig Freunde
PAT 06	F 20.0 Paranoide Schizophrenie	Aufnahme: 6 Entlassung: 4	39 Tage	2. SPA Beginn 2002	akustische Halluzinationen inhaltliche Denkstörungen paranoide Ideen Gedankenlesen /-eingabe	
PAT 07	F 20.0 Paranoide Schizophrenie	Aufnahme: 6-7 Entlassung: 4	106 Tage	10. SPA Beginn 1998	Suizidgedanken geringe Motivation Desorganisiertheit Vorbeireden	Marihuana, LSD, Kokain, Heroin

PAT 08	F 20.1 Hebephrene Schizophrenie	Aufnahme: 5 Entlassung: 3	118 Tage	3. SPA Beginn 2001	Auffassungsstörung Inhaltliche und formale Denkstörungen inadäquater Affekt	Cannabis, Kokain
PAT 09	F 20.0 paranoide Schizophrenie (DD: F 06.2 organisch wahnhaft Störung)	Aufnahme: 5 Entlassung: 4	60 Tage	1. SPA	Beziehungs- und Bedeutungserleben Zoenästhesien Depersonalisationserleben	
PAT 10	F 20.0 Paranoide Schizophrenie F 12.2 Cannabis-abhängigkeit	Aufnahme: 5 Entlassung: 3	56 Tage	1. SPA	Antriebsarmut Denkzerfahrenheit desorganisiert evtl. wahnhaft	
PAT 11	20.1 Hebephrene Schizophrenie	Aufnahme: 5 Entlassung: 4	68 Tage	1. SPA	Antriebslosigkeit Gedanken- und Handlungszwänge	Cannabis
PAT 12	F 20.0 Paranoide Schizophrenie	Aufnahme: 6 Entlassung: 3	63 Tage	1. SPA	ängstlich-zoenästhetisches Syndrom Derealisationserleben	
PAT 13	F 20.0 Paranoide Schizophrenie	Aufnahme: 6 Entlassung: 4	342 Tage	3. SPA Beginn 2001	Formales Denken zerfahren und umständlich Größen- und Beeinträchtigungswahn	Mutter + Vater: Alkoholabusus
PAT 14	F 20.0 Paranoide Schizophrenie	Aufnahme: 6 Entlassung: 3	105 Tage	4. SPA Beginn 2003	hypomanisch verlangsamt inhaltliche Denkstörungen akustische Halluzinationen sozialer Rückzug	

Abkürzungen: SPA: STATIONÄR-PSYCHIATRISCHER AUFENTHALT

TABELLE A3-2: PSYCHOPATHOLOGIE UND MEDIKATION AM TAG DER EEG / FMRT UNTERSUCHUNG

	CGI PANSS										NEURO- LEPTIKA	SONSTIGE MEDIKATION	CHLOR. ÄQUIV.	ZEIT
	POSIT.	NEGAT.	ALLGE.	ENER.	DENK.	AKTIV.	PARA.	ZUS.	SUPPL.					
PAT 01	5	10	18	25	10	6	4	5	5	7	Amisulprid: 600 mg [AT]	Zopiclon: 7,5 mg	120	46
PAT 02		20	20	40	8	15	7	5	9	12	Clozapin: 300 mg [AT]	Zoloft: 100 mg	300	160
PAT 03	5	17	31	34	12	10	5	5	10	8	Clozapin: 375 mg [AT]		375	72
PAT 04	4	17	17	36	7	10	6	6	10	13	Amisulprid: 100 mg [AT]		20	12
PAT 05	5	17	23	32	10	8	4	7	8	10	Risperidon: 4 mg [AT] Haloperidol: 20 mg [TYP]	Akineton: 2 mg	1200	24
PAT 06	5	27	28	45	11	17	5	8	13	9	Risperidon: 5 mg [AT]	Lorazepam: 0.5 mg Akineton: 2 mg Dociton: 30 mg	250	21
PAT 07	5	14	21	30	11	9	5	6	7	9	Risperidon: 4 mg [AT] Quetiapin: 700 mg [AT]	Akineton: 4 mg Dociton: 20 mg	900	74
PAT 08	4	16	17	26	8	12	4	3	4	8	Risperidon: 2 mg [AT]		100	82
PAT 09	4	14	23	34	11	12	6	3	5	7	Risperidon: 6 mg [AT]		300	39
PAT 10	5	13	19	29	9	8	5	4	8	9	Quetiapin: 800 mg [AT]		800	51
PAT 11		17	17	40	9	11	10	3	13	13	Amisulprid: 900 mg [AT]	Zopiclon: 7,5 mg Akineton: 4 mg	180	47

PAT 12	5	10	10	28	5	5	9	9	10	9	Haloperidol: 10 mg [TYP]	Lorazepam: 2 mg	500	11
PAT 13	6	22	16	41	8	15	6	4	9	12	Risperidon: 2 mg [AT]	Diazepam: 20 mg	100	23
PAT 14	5	13	15	32	8	6	5	6	11	13	Clozapin 350 mg [AT]	Zopiclon 7,5 mg Gastrozepin 50 mg	350	34

ABKÜRZUNGEN: Posit.: Positiv; Negat.: Negativ; Allge.: Allgemein; Ener.: Energielosigkeit; Denk.: Denkstörungen; Aktiv.: Aktivierung; Para.: Paranoid; Zus.: Zusatz; Suppl.: Supplemental; Chlor. Äquiv.: Chlorpromazin-äquivalent; [AT]: atypisches Neuroleptikum; [TYP]: typisches Neuroleptikum; Zeit: Zeit seit Aufnahme [Tage]

TABELLE A4-1: Durchschnittliche Amplitude bei der Drück- und Zähltaufgabe

	TASTENDRUCK		ZÄHLEN		Z-WERT	P-WERT
	M	SD	M	SD		
Fz	6.96	10.03	1.13	2.23	-1.96	.050
FCz	8.86	8.81	4.57	6.01	-1.12	.263
Cz	6.44	4.09	2.91	3.38	-1.68	.093
Pz	8.35	3.10	4.30	3.00	-2.10	.036*
F3	2.73	3.42	.77	2.93	-2.10	.036*
F4	3.50	9.48	2.70	2.62	-.28	.779
C3	4.76	5.30	2.10	2.03	-1.54	.123
C4	4.15	4.66	1.87	2.48	-1.96	.050
P3	6.97	4.61	3.51	1.44	-1.96	.050
P4	6.96	3.69	4.22	1.83	-1.54	.123
PO3	8.14	3.43	3.62	3.60	-2.10	.036*
PO4	7.97	3.33	3.22	4.13	-2.10	.036*

ANMERKUNGEN: M: Mittelwert, SD: Standardabweichung; p-Wert: Signifikanzniveau; * : signifikant mit $p < .05$

TABELLE A4-2: Durchschnittliche Latenz bei der Drück- und Zähltaufgabe

	TASTENDRUCK		ZÄHLEN		Z	P-WERT
	M	SD	M	SD		
Fz	293	32.85	329	38.13	-1.96	.050
FCz	358	93.58	311	92.71	-.98	.327
Cz	382	107.45	387	121.83	.00	1
Pz	365	84.83	389	67.31	-.70	.484
F3	398	100.16	347	97.66	-1.33	.183
F4	422	92.45	382	93.70	-1.54	.123
C3	438	98.10	349	70.97	-1.69	.091
C4	435	99.57	322	64.67	-1.96	.050
P3	413	80.51	364	75.57	-.42	.674
P4	399	94.82	369	79.13	-.56	.575
PO3	412	78.50	378	72.46	-.98	.327
PO4	413	82.39	394	62.27	-1.26	.208

ANMERKUNGEN: M: Mittelwert, SD: Standardabweichung; p-Wert: Signifikanzniveau; * : signifikant mit $p < .05$

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle all jenen danken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Ulrich Hegerl bedanken, der mir die Möglichkeit für dieses Promotionsvorhaben gab, insbesondere für die Unterstützung und Gestaltungsfreiheit, die er mir bei der Durchführung der Studie und Erstellung dieser Arbeit gewährte.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer PD Dr. Christoph Mulert, der mich jederzeit mit großem Engagement, seiner persönlichen Erfahrung und fachlichen Wissen unterstützt hat und damit wesentlich zum Gelingen der Arbeit beitrug.

Besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern und Doktoranden der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung, die für eine sehr angenehme Arbeitsatmosphäre sorgten. Dr. Gregor Leicht und PD Dr. Oliver Pogarell gebührt darüber hinaus ein herzlicher Dank dafür, dass sie mich mit großer Geduld immer wieder ermutigt haben und mir zahlreiche wertvolle Anregungen gaben.

Mein Dank gilt PD Dr. Lorenz Jäger, welcher als Kooperationspartner im Institut für Klinische Radiologie die MRT Messungen im Klinikum Grosshadern ermöglichte.

Ebenfalls ganz herzlich danken möchte ich allen Probanden und Patienten, welche an den Untersuchungen teilgenommen haben, für ihre große Motivation, Geduld und hohe Kooperationsbereitschaft.

Schließlich dürfen meine Eltern und Schwestern bei der Danksagung nicht fehlen, auf deren Rückhalt und Zuversicht ich mich immer verlassen konnte. Mein größter Dank gebührt meinem Freund, der nie aufgehört hat, an mich zu glauben und mich in vielfältiger Hinsicht unterstützte.

Curriculum vitae

PERSÖNLICHE DATEN:

Name: Susanne Patricia Karch
Geboren 28.6.1975 in Düsseldorf
Familienstand: ledig

SCHULAUSBILDUNG:

1982 - 1986 Grundschule in Kaarst (bei Düsseldorf) und Bretten
1986 - 1995 Melanchthon Gymnasium Bretten, Abitur

STUDIUM:

1995 - 1996 Außenwirtschaft, Fachhochschule Reutlingen
1996 - 2002 Psychologie, Universität Würzburg
Mai 1998 Vordiplom
Mai 2002 Diplom

STUDIENBEGLEITENDE UND BERUFLICHE TÄTIGKEITEN:

1998-1999 Wissenschaftliche Hilfskraft, Universität Würzburg (Prof. Dr. H. Ellgring)
15.1.2002
-14.4.2002 Wissenschaftliche Hilfskraft, Psychiatrische Klinik, Universität Ulm
15.4.2002
-31.3.2003 Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Psychiatrische Klinik, Universität Ulm
(Prof. Dr. Dr. M. Spitzer)
seit 1.4.2003 Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie der LMU München
(Prof. Dr. H.-J. Möller)

WEITERBILDUNG:

seit Januar 2005 Ausbildung zum psychologischen Psychotherapeuten
(Verhaltenstherapie) beim Verein zur Förderung Klinischer
Verhaltenstherapie (VFKV)

München, 04. August 2008

(Susanne Karch)