

Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg  
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Ch. Mundt

# Intraindividuelle Variabilität von Reaktionszeiten und ereigniskorrelierten Potentialen bei Patienten mit Schizophrenie und gesunden Probanden

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doctor scientarum humanarum  
der  
Medizinischen Fakultät Heidelberg  
der  
Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von  
Alexander Roth  
aus  
Spaichingen  
2007

Dekan: Prof. Dr. med. Claus R. Bartram  
Referent: Prof. Dr. med. Mathias Weisbrod

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Intraindividuelle Variabilität . . . . .	1
1.1.1	Intraindividuelle Variabilität auf Verhaltensebene . . . . .	2
1.1.2	Intraindividuelle Variabilität auf neuronaler Ebene . . . . .	3
1.2	Zusammenhänge zwischen Verhaltens- und neuronaler Ebene . . . . .	7
1.3	Ziele und Hypothesen . . . . .	8
1.3.1	Ziele und Hypothesen auf Verhaltensebene . . . . .	8
1.3.2	Ziele und Hypothesen auf neuronaler Ebene . . . . .	8
<b>2</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>10</b>
2.1	Neuropsychologische Teilstudie . . . . .	10
2.1.1	Zusammensetzung der Stichprobe . . . . .	10
2.1.2	Go/Nogo-Aufgabe . . . . .	10
2.1.3	IIV und weitere Verhaltensmaße . . . . .	12
2.1.4	Maße für kognitive Leistung . . . . .	13
2.1.5	Zusammenhang zwischen kognitiver Leistung und IIV . . . . .	13
2.2	Elektrophysiologische Teilstudie . . . . .	14
2.2.1	Zusammensetzung der Stichprobe . . . . .	14
2.2.2	Elektrophysiologische Aufnahmeparameter . . . . .	14
2.2.3	Variationsmöglichkeiten der single-trials . . . . .	15
2.2.4	Wavelet-Transformation . . . . .	16
2.2.5	Single-Trial-Analyse . . . . .	17
2.2.6	Auswirkungen elektrophysiologischer Variabilität auf die kognitive Leistung . . . . .	22
2.2.7	Statistische Auswertung . . . . .	22
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>24</b>
3.1	Verhaltensdaten . . . . .	24
3.1.1	Intraindividuelle Standardabweichung (ISD) . . . . .	24
3.1.2	Intraindividueller Variationskoeffizient (IVC) . . . . .	24
3.1.3	Mittlere Reaktionszeit (RT) . . . . .	26
3.1.4	Antwortgenauigkeit ( $d'$ ) . . . . .	26
3.1.5	Zusammenhang zwischen RT und IIV . . . . .	27
3.1.6	Zusammenhang zwischen ISD, RT und kognitiver Leistung . . . . .	27
3.1.7	Analyse weiterer Verhaltensparameter . . . . .	28
3.2	Elektrophysiologie . . . . .	29

3.2.1	Eignung der Methode . . . . .	29
3.2.2	Variabilität der single-trial-Latenz und -Amplitude . . . . .	31
3.2.3	Korrelation der Verhaltensdaten mit den elektrophysiologischen Parametern . . . . .	32
3.2.4	Korrelation der elektrophysiologischen Variabilität mit klinischen Parametern . . . . .	32
3.2.5	Mittlere P3-single-trial-Amplitude und -Latenz . . . . .	32
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>35</b>
4.1	Verhaltensdaten . . . . .	35
4.2	Wavelet-Analyse der single-trials . . . . .	37
4.2.1	Diskussion der Ergebnisse der single-trial-Analyse . . . . .	37
4.2.2	Diskussion der Eignung und Anwendbarkeit der Methode . . . . .	40
4.3	Schlussfolgerung . . . . .	41
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>42</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>44</b>
<b>7</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>53</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>54</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Intraindividuelle Variabilität

Die neuropsychologische Forschung geht davon aus, dass Leistungsmaße aus psychologischen Tests relativ stabile Merkmale einer Person widerspiegeln. Daraus folgt, dass kurzzeitige Schwankungen dieser Maße typischerweise als „Störfaktor“ bzw. unerwünschtes Rauschen betrachtet werden. Diese intraindividuelle Variabilität (IIV) kann jedoch auch als systematische Veränderung angesehen werden. (Williams et al. 2005). Die Analyse der IIV auf Verhaltensebene hat in der psychiatrischen Literatur aus mehreren Gründen Anklang gefunden:

- Sie kann potentiell als differentialdiagnostisches Mittel zur Unterscheidung eingesetzt werden. Beim Vergleich von Kindern mit Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätssyndrom und Kontrollen weist die IIV eine höhere Effektstärke auf als konventionelle Leistungsmaße (Klein et al. 2006).
- für die Bewältigung von Alltags-Aufgaben sind Vorhersagbarkeit und Konsistenz, die sich in der IIV widerspiegeln, ebenso wichtige Eigenschaften wie die mittlere Aufgabenleistung (Stuss et al. 2003).
- IIV auf Verhaltensebene kann als Folge einer instabilen zerebralen Informationsverarbeitung gesehen werden. Sie könnte daher zur Untersuchung dysfunktionaler neuronaler Mechanismen bei psychischen Erkrankungen beitragen, so wurde bspw. das katecholaminerge Defizit bei Patienten mit ADHS mit erhöhter IIV in Verbindung gesetzt (Castellanos und Tannock 2002).

Trotz der Annahme, dass eine erhöhte IIV auf Verhaltensebene auch mit einer instabilen kortikalen Informationsverarbeitung einhergeht, gibt es bisher wenige Untersuchungen, die versucht haben, dieses „Rauschen“ in neuronalen Systemen in vivo abzubilden. Das ist vor allem deswegen überraschend, weil einflussreiche Theorien der Schizophrenie eine Störung des Timings von neuronalen Prozessen postulieren (Andreasen et al.

1998; Brown et al. 2005). Die vorliegende Arbeit geht davon aus, dass sowohl auf behavioraler als auch auf neuronaler Ebene die Analyse von IIV dazu benutzt werden kann, die Mechanismen instabiler kortikaler Informationsverarbeitung näher zu beleuchten und zu quantifizieren. Dies setzt voraus, dass die geeigneten statistischen Modelle zur Modellierung von IIV eingesetzt werden.

### **1.1.1 Intraindividuelle Variabilität auf Verhaltensebene**

Intraindividuelle Variabilität lässt sich bspw. in einer Reaktionszeitaufgabe messen, bei der in einer Vielzahl von Trials eine gleichartige Aufgabe gelöst wird. Aus der Veränderung der Reaktionszeit von Trial zu Trial kann auf diese Weise sehr leicht ein IIV-Maß berechnet werden. In der Literatur wird in Studien mit schizophrenen Patienten häufig die mittlere Reaktionszeit als Leistungsmaß verwendet, während der Reaktionszeitvariabilität weniger Bedeutung zugemessen wird (Vinogradov et al. 1998). Eine erhöhte Reaktionszeitvariabilität als Ausprägung von IIV kann mit Schwankungen der Aufmerksamkeit (Nuechterlein 1977) oder verminderten motorischen Fähigkeiten (van den Bosch et al. 1996) assoziiert werden. Beide Defizite manifestieren sich bei Patienten mit Schizophrenie. Vinogradov et al. (1998) fanden in einer lexikalischen Entscheidungsaufgabe eine erhöhte Reaktionszeitvariabilität bei Patienten mit Schizophrenie und konnten feststellen, dass diese mit klinischen Parametern wie Positiv-Symptomatik, konzeptuelle Disorganisation und Feindseligkeits-/Spannungssymptomen kovarierte. Schwartz et al. (1989) untersuchten eine Patientenstichprobe bestehend aus Patienten mit der Diagnose affektive Störung und Schizophrenie sowie Persönlichkeitsstörung. Die Patienten mit affektiven Störungen wurden weiter in eine psychotische und nichtpsychotische Gruppe unterteilt, während die Schizophrenie-Patienten weiter in paranoide und unklassifizierte Untergruppen differenziert wurden. Es stellte sich heraus, dass die Reaktionszeitverlangsamung nicht schizophreniespezifisch war, sondern allgemeiner psychosepezifisch, während die extrem erhöhte IIV sich nur bei Patienten mit Schizophrenie offenbarte. van den Bosch et al. (1996) setzten den Continuous Performance Test ein, bei ähnlichem Patientenkontingent wie in Schwartz et al. (1989), um verschiedene Einflüsse auf die Leistung in diesem Test zu messen. Die Leistung in diesem Test stand in der Gruppe der depressiven und schizophrenen Patienten in Relation zu den motorischen Fähigkeiten. Neu war die Erkenntnis, dass dieser Zusammenhang auch zwischen der Reaktionszeitvariabilität und den motorischen Fähigkeiten hergestellt werden konnte. van den Bosch et al. (1996) betonten, dass die erhöhte IIV zwar in Studien bereits seit dem 19. Jahrhundert bekannt war,

diesem Umstand aber kaum eine Bedeutung beigemessen wurde. Die erhöhte IIV wurde als „Rauschen“ behandelt und somit als kaum zu interessierendes Merkmal. Wenige Studien beschäftigten sich bisher mit den Mechanismen, die zu erhöhter IIV führen können. Stuss et al. (2003) untersuchten deshalb Läsions-Patienten mit Schädigungen im Frontal- und Nonfrontal-Bereich sowie gesunde Kontrollen. Patienten mit Läsionen der Frontallappen fielen dabei durch eine erhöhte IIV und verminderte kognitive Leistungsfähigkeit auf, während dies bei Patienten mit nichtfrontalen Läsionen nicht der Fall war. Stuss et al. zogen den Schluss, dass Läsionen frontaler Areale zu instabilerem Verhalten und somit erhöhter IIV führen. Daraus lässt sich ableiten, dass Beeinträchtigungen auf neuronaler Ebene Auswirkungen in Form von erhöhter IIV auf Verhaltensebene zur Folge haben können. Um IIV auf neuronaler Ebene zu untersuchen, bietet es sich wegen der guten Auflösungseigenschaften im zeitlichen Bereich an, ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs) zu verwenden. Ein weiterer Grund ist, dass mittels EKPs präfrontales Rauschen messbar gemacht werden kann (Winterer et al. 1999). Dieses Rauschen besitzt in Verbindung mit Schizophrenie eine genetische Komponente (Winterer et al. 2004, für Details siehe auch Abschnitt 1.2).

## 1.1.2 Intraindividuelle Variabilität auf neuronaler Ebene

### Terminologie und Grundlagen

Die Aufzeichnung der spontanen hirnelektrischen Aktivität durch Ableitung von Skalpelektroden wird Elektroencephalogramm (EEG) genannt. Das EEG spiegelt die Spontanaktivität des Gehirns wider, während sich ereigniskorrelierte Potentiale in der zeitsynchronen Verarbeitung von sensorischen, motorischen oder kognitiven Ereignissen manifestieren (Kuperberg 2004). EKPs sind im Vergleich mit dem EEG, was die Amplitude anbelangt, um Größenordnungen niedriger. Um sie dennoch extrahieren zu können, wird eine Vielzahl von EEG-Epochen gemittelt. Da das Spontan-EEG als zufällig erscheinende Hintergrundaktivität (Rauschen) angesehen wird, mittelt es sich bei mehrfacher Anwendung dieser Prozedur heraus, während das EKP als zeitsynchrones und somit nicht-zufälliges Ereignis immer deutlicher hervortritt (Coles und Rugg 1995), siehe auch Abb. 1.

Die Terminologie der EKPs unterscheidet die im EKP auftretenden Amplitudemaxima bzw. -minima zum einen nach ihrer Polarität („N“ für negative und „P“ für positive Extrema) und zum anderen nach ihrer Latenz oder Reihenfolge des Auftretens (bspw. wäre die P3 das dritte Amplitudenmaximum, während die N100 ein Amplitu-

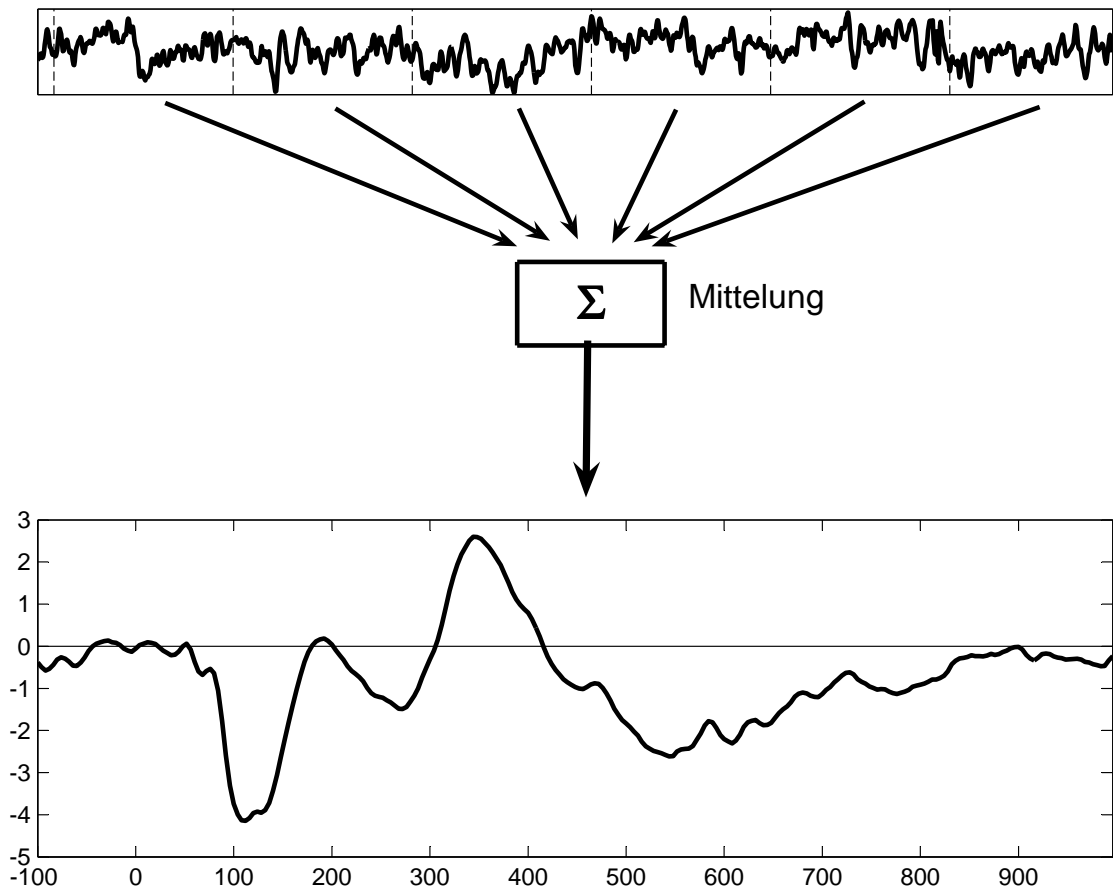


Abbildung 1: EKP-Generierung. Es sind sechs einzelne Trials im zeitlichen Verlauf dargestellt. Die gestrichelten Linien stellen jeweils den Onset des Stimulus dar. Durch die Mittlung wird der Verlauf der einzelnen Trials geglättet und das EKP tritt nach dem Mittelungsvorgang deutlich hervor. Die verschiedenen Komponenten sind im gemittelten EKP sehr gut zu erkennen.



denminimum ca. 100 ms nach Stimuluspräsentation darstellt). Weiter werden diese „Komponenten“ in endogene und exogene Typen differenziert. Exogene Komponenten werden eher mit frühen sensorischen Prozessen assoziiert, während endogene Komponenten mit späten Prozessen, wie der Stimulusverarbeitung oder Antwortvorbereitung, verbunden sind (Fabiani et al. 2000; Kuperberg 2004).

### **Single-Trial basierte Analyse von EKPs**

Der klassische Ansatz zur Analyse von EKPs besteht in der Mittelung von vielen Einzeltrials und der anschließenden Betrachtung der Amplitude und Latenz interessierender Komponenten. Mit dieser Methode ist keine Bestimmung von IIV auf neuronaler Ebene möglich, da das gemittelte EKP keinen Rückschluss auf die Variabilität der Einzeltrials eines Probanden zulässt. Aus diesem Grund ist zur Bestimmung von IIV auf neuronaler Ebene ein single-trial-Ansatz erforderlich.

Bei der single-trial basierten Analyse von EKPs werden die einzelnen Epochen nicht gemittelt. Anstatt dessen werden die interessierenden Informationen, wie Amplitudenwerte und Latenzen, direkt aus den einzelnen Epochen gewonnen. Diese Vorgehensweise ermöglicht, dass Informationen, die durch den Mittelungsvorgang verloren gehen, weiterhin verfügbar sind. Dadurch bleiben dynamische Aspekte der Einzeltrials, wie Latenz- und Amplitudenvariabilität von Trial zu Trial, erhalten.

In der neueren Forschungsliteratur wird neben dem klassischen Ansatz, EKPs als Realisierung von immer zur gleichen Zeit ausgelösten Potentialen (evozierte Potentiale) zu verstehen, eine neue Sichtweise diskutiert. Diese sieht vor, dass EKPs nicht ausschließlich durch gleichzeitige Aktivierung einer gewissen kritischen Masse von neuronalen Zellverbänden entstehen, sondern durch sog. phase resetting („Rücksetzung der Phase“). Diese Form der EKP-Generierung wird als induziert bezeichnet (Pfurtscheller und Lopes da Silva 1999) im Gegensatz zu evoziert bei der klassischen Betrachtungsweise. EKPs können dieser Theorie zufolge durch die Synchronisierung von Hintergrundrhythmen ausgelöst werden. Makeig et al. (2002) konnten nachweisen, dass die Generierung der N1-Komponente zumindest teilweise auf induzierte Aktivität im alpha-Band zurückzuführen ist, anstatt dass sie nur auf Summenpotentialen mit fester Latenz und Polarität gründet. Für späte Komponenten untersuchten Fell et al. (2004) intrakraniale Ableitungen und stellten fest, dass sowohl induzierte als auch evozierte Aktivität zur Generierung der späten Potentiale P300 und N400 beiträgt. Induzierte Aktivität kann mit dem klassischen Averaging-Ansatz nicht entdeckt werden. Die Unterscheidung von evozierten und induzierten Potentialen kann nur mit Hilfe der

single-trials festgestellt werden. Die induzierte Aktivität geht mit keiner Erhöhung der Signalenergie einher, während bei evozierter Aktivität eine Erhöhung der Signalenergie feststellbar sein muss, wobei bei einem gleichzeitigen Wirksamwerden beider Mechanismen eine Trennung mit den bis heute bekannten Methoden kaum möglich ist (Yeung et al. 2004).

### **Die P300-Komponente**

Die P300-Komponente ist in der Literatur gut beschrieben und bereits seit 1965 durch Sutton et al. (1965) entdeckt worden. Das klassische Paradigma zur Beobachtung einer P300-Komponente ist das Oddball-Paradigma: Dem Probanden werden entweder zwei verschiedene visuelle oder akustische Stimuli dargeboten, von denen der eine Stimulus häufig und der andere selten auftritt (ca. 20% seltene und 80% häufige Stimuli). Nach der Präsentation des seltenen Stimulus ist im EKP eine P300 sichtbar. Die P300 existiert in unterschiedlichen Ausprägungen, die sich sowohl bezügl. der Morphologie als auch Topographie unterscheiden. Die frontal ausgeprägte P3a wird auch als Novelty-P3 bezeichnet, da sie durch einen sog. Distractor-Stimulus, einen non-target (aufgabenunrelevanten) neuen Stimulus, ausgelöst wird (Polich 2004). Aktuelle Studien belegen jedoch, dass die Neuheit des Stimulus zur Generierung einer P3a nicht zwingend ist, sondern vielmehr seine kontextuelle Hervorhebung von Bedeutung ist (Dien et al. 2004). Die P3a kann somit eher als Orientierungsantwort auf einen Stimulus angesehen werden (Katayama und Polich 1998). Die P3b, die parietal maximal ausgeprägt ist, wird derart interpretiert, dass sie in Verbindung zu Kontext-Updating-Prozessen des Arbeitsgedächtnisses steht (Polich 2004). Ihre Latenz wird auch als Maß für die Dauer der Stimulus-Evaluation betrachtet (Dien et al. 2004). Die P3b ist unter dem Aspekt der Morphologie gegenüber der P3a breiter. Zur Generierung der P3a als auch der P3b tragen mehrere neuronale Generatoren bei (Bledowski et al. 2004; Calhoun et al. 2006).

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die gemittelten P300-Amplituden bei Schizophrenie-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen verringert und die P3-Latenz erhöht ist, wobei vor allem die Amplitudenreduktion sehr konsistent berichtet wird (Jeon und Polich 2003; Bramon et al. 2004). Es gibt Hinweise, dass die P3-Amplitudenreduktion bzw. Latenzverlängerung zumindest teilweise genetisch determiniert ist (Winterer et al. 2003; Bramon et al. 2005; Weisbrod et al. 1999).

Für die P300-Amplituden-Reduktion im gemittelten EKP gibt es nach Ford et al. (1994) drei verschiedene Erklärungsmöglichkeiten:

- die single-trial-Amplituden der schizophrenen Patienten sind vermindert
- Patienten mit Schizophrenie weisen eine erhöhte Latenz-Variabilität auf, wodurch sich die Amplitude im gemittelten EKP verringert
- bei Patienten mit Schizophrenie wird in einigen Trials überhaupt keine P300 ausgelöst, was ebenfalls eine Reduktion der gemittelten P300 zur Folge hat

Ford et al. wählten deshalb einen single-trial-Ansatz, d.h. Latenzen und Amplituden der einzelnen Komponenten in den EEG-Epochen wurden mittels Woody-Filterung (Woody 1967) extrahiert, und analysierten mit dieser Methode EKPs von Schizophrenie-Patienten. Es stellte sich heraus, dass Schizophrenie-Patienten verminderte Amplituden, erhöhte Latenzvariabilität und weniger Trials aufwiesen, in denen überhaupt eine adäquate Antwort auf den Zielstimulus festgestellt werden konnte. Bei der Woody-Filterung wird eine Schablone (z. B. die positive Halbwelle einer Sinusfunktion oder der Grand Average der gemittelten EKPs) mit den einzelnen Trials korreliert und um einen bestimmten Betrag auf der Zeitachse verschoben. Der Zeit-Wert, der die höchste Korrelation ergibt, wird dann für die Latenz der interessierenden single-trial-Komponente verwendet. Der Nachteil des Verfahrens ist, dass die Schablone konstant bleibt. Das Verfahren kann zwar so gestaltet werden, dass die Schablone iterativ angepasst wird, aber trotzdem bleibt die Schablone innerhalb einer Iteration bzw. eines Blockes konstant, was nicht unbedingt der Natur der single-trials entspricht.

## 1.2 Zusammenhänge zwischen Verhaltens- und neuronaler Ebene

IIV auf Verhaltensebene ist ein starker Prädiktor für die Verhaltensleistung in einer Inhibitionsaufgabe und kann somit in direkte Verbindung mit exekutiven Funktionen gebracht werden (Bellgrove et al. 2004). Weiterhin wurde in der Studie mit gesunden Probanden von Bellgrove et al. gezeigt, dass eine Erhöhung der IIV auf Verhaltensebene mit einer erhöhten neuronalen Aktivität im Frontalkortex korreliert, was mit dem vermehrten Einsatz von exekutiver Kontrolle zur Erfüllung der Aufgabenziele gedeutet wurde. Es gibt also einen direkten Zusammenhang zwischen der Performance-Variabilität auf der Verhaltens- und der neuronalen Ebene. Die Variabilität auf Verhaltensebene wird dabei in Verbindung mit dem Ausmaß von Top-Down-Kontrolle der

Aufmerksamkeit gebracht. Winterer et al. (2004) quantifizierten kortikales präfrontales Rauschen, was u.a. auch durch Latenz-Variabilität verursacht werden kann. Die Methode beinhaltete die Bestimmung des Signal-Rausch-Verhältnisses mittels Fouriertransformation für die im EEG typischen Frequenzbänder. Sie konnten nicht nur zeigen, dass das Rauschen bei schizophrenen Patienten breitbandig im Frontalbereich erhöht ist, sondern gleichzeitig nachweisen, dass das präfrontale Rauschen negativ mit der Leistung in Arbeitsgedächtnisaufgaben korrelierte. Da die von Winterer et al. verwendete Studienpopulation sowohl aus schizophrenen Patienten, deren gesunden Verwandten und Gesunden bestand, konnte nachgewiesen werden, dass das präfrontale Rauschen einen engen genetischen Bezug besitzt. Bei den schizophrenen Patienten wurde am meisten präfrontales Rauschen gemessen, darauf folgten die gesunden Verwandten und schließlich die Kontrollgruppe.

## **1.3 Ziele und Hypothesen**

### **1.3.1 Ziele und Hypothesen auf Verhaltensebene**

Es wird vermutet, dass schizophrene Patienten eine erhöhte IIV aufweisen. Als Vergleichsgruppen werden Patienten mit Major Depression, Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS) und Gesunde analysiert. Die Daten hierzu stammen aus drei bereits publizierten Studien (Weisbrod et al. 2000; Kaiser et al. 2003; Rentrop et al. 2007). Es werden verschiedene Maßzahlen, wie Standardabweichung und Variationskoeffizient zur Operationalisierung der IIV angewendet. Da Daten von Gruppen mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen vorliegen, kann die Spezifität dieser Maßzahlen in Bezug auf psychische Erkrankungen überprüft werden.

### **1.3.2 Ziele und Hypothesen auf neuronaler Ebene**

Zur Ermittlung der IIV auf neuronaler Ebene soll eine single-trial-Methode entwickelt werden, die in der Lage ist, die Variabilität innerhalb eines Probanden von Trial zu Trial abzubilden. Variabilität bedeutet hier, dass sich sowohl die Amplitude als auch die Latenz des EKPs von Trial zu Trial ändern kann.

Die Amplitude einer Komponente wird als Ausmaß dafür verstanden, wie hoch die Intensität des zugeordneten kognitiven Prozesses ist (Fabiani et al. 2000). D.h., dass davon ausgegangen wird, dass bei einer höheren Amplitude mehr neuronale Ressourcen allokiert werden. Stellt man nun eine erhöhte Amplitudenvariabilität fest, deutet

dies auf eine unzureichende Allokation der entsprechenden neuronalen Ressourcen mit alternierender Hypo- und Hyperaktivierung hin.

Die Latenz einer Komponente gibt Hinweise auf das Timing des zugeordneten kognitiven Prozesses (Fabiani et al. 2000). Die P300-Latenz ist ein Maß für die Dauer der Stimulus-Kategorisierung, unabhängig von der Antwortgenerierung, weshalb sie auch unabhängig von der Reaktionszeit ist (Dien et al. 2004). Erhöhte Latenz-Variabilität kann deshalb mit inadäquatem Timing bei der kognitiven Verarbeitung assoziiert werden.

Für diesen Teil der Arbeit werden die Daten der bereits in Abschnitt 1.3.1 erwähnten Schizophreniestudie verwendet, wobei dann ein direkter Vergleich der Schizophrenie-Patienten mit gesunden Kontrollprobanden erfolgt. Es wird erwartet, dass die Schizophrenen eine erhöhte Variabilität der Latenz als auch Amplitude, ausgeprägt vor allem in frontalen Arealen, zeigen. Um den Zusammenhang zwischen der Variabilität auf Verhaltens- und neuronaler Ebene besser verstehen zu können, werden entsprechende charakteristische Variabilitätsmaße beider Ebenen in Bezug gesetzt.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Neuropsychologische Teilstudie

#### 2.1.1 Zusammensetzung der Stichprobe

Wie im Abschnitt 1.3.1 bereits erwähnt, wurden als Datengrundlage bereits durchgeführte Studien gewählt und die zugehörigen Daten erneut, allerdings mit anderen Zielsetzungen und insbesondere bei den elektrophysiologischen Daten mit einer neuen Methode ausgewertet. Tabelle 1 zeigt die Zusammensetzung der Probanden, bei denen Maße für die Bewertung der verschiedenen Verhaltensparameter erhoben wurden. Neben gesunden Probanden wurden Patienten mit Schizophrenie, Major Depression als auch BPS in die Analyse aufgenommen.

#### 2.1.2 Go/Nogo-Aufgabe

Für den experimentellen Teil lagen sowohl Verhaltens- wie auch elektrophysiologische Daten vor, die auf einem auditiven Go/Nogo-Paradigma beruhten. Dabei werden den Probanden Töne zweier verschiedener Tonhöhen per Kopfhörer präsentiert. Die beiden Stimuli besitzen eine unterschiedliche Auftretenswahrscheinlichkeit: der seltene Ton

Diagnose	Anzahl Probanden	Alter	Bildungs- jahre	Krankheits- dauer	Geschlecht m/w
Kontrollen	25	31.3 (8.9)	9.9 (4.7)	—	12/13
Schizophrenie	27	26.7 (9.4)	11.3 (2.7)	1.7 (3.0)	14/13
Major Depression	22	41.6 (9.2)	11.5 (1.7)	8.3 (7.2)	8/14
Borderline	16	23.5 (5.2)	12.3 (1.0)	0.9 (0.9)	0/16

Tabelle 1: Soziodemographische Daten der Probanden aus der neuropsychologischen Teilstudie. Standardabweichung jeweils in Klammern.

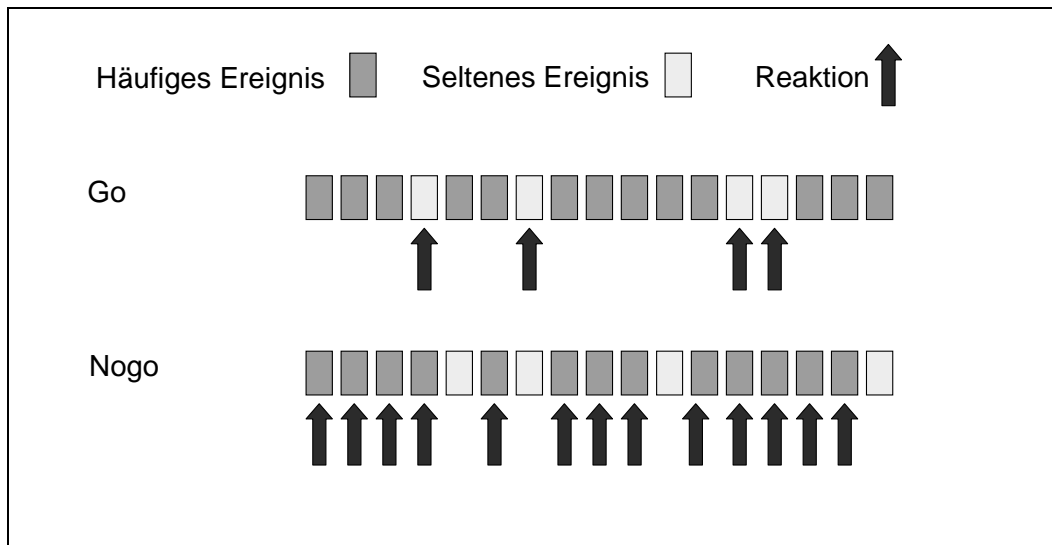


Abbildung 2: Go/Nogo-Paradigma. Quelle: Kaiser (2003, S. 11)

tritt in 20% aller Fälle auf, während der Häufige somit in 80% der Trials dargeboten wird. Das Interstimulus-Intervall (ISI) variierte zufällig zwischen 1.3 und 1.7 Sekunden. In der Go-Aufgabe mussten die Probanden auf den seltenen Ton reagieren, indem sie mit dem Zeigefinger die Taste einer Computermaus betätigten. In der Nogo-Aufgabe war eine Reaktion durch Tastendruck auf den häufigen Ton erforderlich, so dass die Probanden quasi ständig drücken mussten und beim Erklingen des seltenen Tons ihre Antwort unterdrücken mussten. In der Nogo-Bedingung wird also die Fähigkeit zur Antwortinhibition überprüft. Abbildung 2 zeigt das Go/Nogo-Paradigma schematisch. Neben den beiden Aufgaben-Bedingungen (Go bzw. Nogo) wurde die Schwierigkeit der Aufgabe dadurch kontrolliert, dass die beiden Töne in der einfachen Bedingung leichter zu unterscheiden waren als in der schwierigen Bedingung. Dazu wurde in einem Vortest die individuelle Schwelle ermittelt, bei der die beiden Töne unterschieden werden konnten. In der leichten Bedingung wurde die Schwelle derart festgelegt, dass die beiden Töne zu 100% unterschieden werden konnten. In der schwierigen Bedingung wurde die Schwelle so angepasst, dass nur noch 80% der beiden Töne richtig separiert werden konnten. Das gesamte Experiment bestand somit aus vier Blöcken: Go-einfach, Nogo-einfach, Go-schwierig und Nogo-schwierig.

### 2.1.3 IIV und weitere Verhaltensmaße

Zur Charakterisierung der Dispersion einer Verteilung werden als gängigste Maße die Standardabweichung ( $s$ ) und Varianz ( $s^2$ ) benutzt (Bortz 1999, S. 42). Der Vorteil der Standardabweichung liegt darin, dass ihre physikalische Einheit interpretierbar bleibt, während dies bei der Varianz nicht der Fall ist. Sollen Streuungen von Verteilungen mit verschiedenen Mittelwerten verglichen werden, so empfiehlt sich der Variationskoeffizient  $VC = s/\bar{x}$ , der sich durch Division der Standardabweichung durch den Stichproben-Mittelwert ergibt. Als Maße für IIV wurden deshalb die intraindividuelle Standardabweichung (ISD), d.h. die pro Proband gemittelte Standardabweichung der einzelnen Trials, als auch der intraindividuelle Variationskoeffizient (IVC), der die gemittelte Standardabweichung pro Proband an seinem Mittelwert relativiert, verwendet. Die IVC wird aufgrund dieser normierenden Eigenschaft angewandt, um so unterschiedliche Reaktionszeiten zu egalisieren. Es ist evident, dass langsamere Reaktionszeiten zu einer höheren Varianz und Standardabweichung der Reaktionszeit führen (Stuss et al. 2003; Bellgrove et al. 2004). Die beiden IIV-Maße ISD und IVC flossen in separate Kovarianzanalysen (ANCOVA) ein, mit der Aufgabenschwierigkeit als Innersubjektfaktor und der Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor. Das Alter wurde als Kovariate einbezogen. Wegen der unterschiedlichen Anzahl von Trials, nämlich 40 bei der Go- und 160 bei der Nogo-Aufgabe, wurden die beiden Aufgaben-Bedingungen jeweils getrennt analysiert. Die Reaktionsgeschwindigkeiten und deren Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit wurden ebenfalls mit Hilfe einer ANCOVA untersucht, um festzustellen, ob es Unterschiede zwischen den Gruppen gibt. Ergeben sich unterschiedliche Reaktionszeiten pro Gruppe, sollte zusätzlich ein standardisiertes Maß verwendet werden, das diese Unterschiede ausgleicht. Ansonsten besteht die Gefahr, dass eine evtl. erhöhte Variabilität nur durch den erhöhten Mittelwert erklärt werden kann und nicht durch eine tatsächlich erhöhte Streuung.

Weitere Analysen wurden durchgeführt: Es wurde getestet, ob sich die Gruppen bezüglich der Verteilungsparameter, wie Schiefe und Exzess, unterscheiden. Die Schiefe beschreibt, ob eine Verteilung eher symmetrisch oder asymmetrisch ist und gibt zusätzlich bei Asymmetrie die Richtung an (linksschief vs. rechtsschief). Der Exzess beschreibt, ob eine breit- oder schmalgipfelige Verteilung vorliegt. Schiefe und Exzess wurden als abhängige Variablen in die bereits oben beschriebenen Kovarianzanalysen integriert.

Des Weiteren wurde der Zeiteffekt getestet, d.h. die Trials wurden in drei jeweils gleich große Blöcke eingeteilt und der dadurch entstandene Zeitfaktor als zusätzliche



Variable in die ANCOVA mit aufgenommen. Damit wurde die Intention verfolgt, zu entdecken, ob evtl. mit dem Fortschreiten der Sitzung eine Ermüdung der Probanden auftreten würde, was sich in der erhöhten Reaktionszeit bzw. deren Variabilität in den späten Blöcken zeigen sollte. Schließlich wurde noch getestet, ob sich die Reaktionszeiten nach einer erfolgreichen Antwortinhibition ändern. Dazu wurden Trials der Nogo-Bedingung, bei denen eine korrekte Antwortinhibition vorlag ausgewählt und dann die Reaktionszeit unmittelbar vor dem korrekt inhibierten Trial und danach ausgewertet. Die vor und nach der Inhibition gemessenen Zeiten flossen als Messwiederholungsfaktor in eine Kovarianzanalyse ein.

#### 2.1.4 Maße für kognitive Leistung

Die Antwort-Genauigkeit ist bestimmt durch die Anzahl von richtigen Treffern (Tastendruck erfolgt, wenn erforderlich) und die Anzahl von Fehlantworten (Tastendruck, wo eigentlich keine Antwort erforderlich). Ein Maß aus der Signalentdeckungstheorie (Green und Swets 1966), das diese beiden Größen berücksichtigt, ist der Sensitivitätsindex  $d'$ . Er berechnet sich wie folgt:  $d' = z(p(\text{Treffer})) - z(p(\text{falscher Alarm}))$ . D.h.  $d'$  ergibt sich in der Go-Bedingung aus den richtigen Treffern für den seltenen Ton und den Fehlantworten auf den häufigen Ton.  $d'$  wird in der Nogo-Bedingung aus der Differenz der korrekt unterdrückten Antworten (richtige Reaktion auf seltenen Ton) und der ausgelassenen Antworten auf den häufigen Ton errechnet. Die Wahrscheinlichkeiten für einen Treffer bzw. falschen Alarm werden in z-Werte umgerechnet. Bei einer perfekten Trefferrate trifft man auf das Problem, dass das Quantil der Standardnormalverteilung zum Wert 0 nicht berechnet werden kann, da es  $-\infty$  beträgt. Deshalb wird eine perfekte Trefferrate (40/40 Treffern) in diesem Fall durch  $2^{-1/40}$  approximiert (Nuechterlein 1991). Bei einer perfekten Fehlerrate wird 0 durch  $1 - 2^{1/160}$  approximiert. Ebenso wie für die IIV-Maße wurden jeweils pro Aufgaben-Bedingung verschiedene ANCOVAs gerechnet, in diesem Fall mit  $d'$  als abhängiger Variable.

#### 2.1.5 Zusammenhang zwischen kognitiver Leistung und IIV

Erstens sollte getestet werden, ob sich IIV und Reaktionsgeschwindigkeit beeinflussen. Dazu wurden jeweils bivariate Korrelationen zwischen ISD und mittlerer Reaktionszeit pro Gruppe und Bedingung berechnet. Zweitens sollte der Zusammenhang zwischen Antwortgenauigkeit, Reaktionsgeschwindigkeit (RT) und IIV modelliert werden. Dazu wurde ein lineares Modell mit dem Sensitivitätsindex  $d'$  als abhängiger Variable

und der Reaktionsgeschwindigkeit und  $ISD$  als unabhängiger Variable operationalisiert. ( $d' = \beta_0 + \beta_1 RT + \beta_2 ISD$ ). Es wurde pro Gruppe und Aufgaben-Bedingung ein solches Modell formuliert.

## 2.2 Elektrophysiologische Teilstudie

### 2.2.1 Zusammensetzung der Stichprobe

Da speziell für Patienten mit Schizophrenie eine erhöhte Variabilität auf neuronaler Ebene erwartet wurde (siehe 1.3.2), wurden für den elektrophysiologischen Teil der Studie nur Patienten mit Schizophrenie und eine entsprechende Kontrollgruppe mit gesunden Probanden ausgewählt. Die drei Gruppen mit psychiatrischen Erkrankungen wären untereinander ohnehin nicht vergleichbar gewesen, da bei der Aufzeichnung der EEGs unterschiedliche Elektroden-Hauben zum Einsatz kamen.

Die Patienten und die zugehörigen Kontrollen waren in dieser Stichprobe bezügl. des Alters, der Schulbildung und der Händigkeit gematcht, wie auch aus Tabelle 2 ersichtlich ist. Die beiden Gruppen wiesen bezügl. dieser Größen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Es wurde dasselbe Paradigma wie bereits in Abschnitt 2.1.2 beschrieben verwendet. Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) gemessen.

	Geschlecht	Alter	Bildung	Händigkeit	BPRS	CPZE
	m/w	(SD)	(SD)	r/l	(SD)	(SD)
Kontrollen	9/7	26.4 (5.5)	11.4 (1.5)	14/2	–	–
Patienten	9/7	27.3 (7.7)	11.7 (1.7)	14/2	44.4 (16.1)	381 (221)

Tabelle 2: Soziodemographische Daten der Probanden der elektrophysiologischen Teilstudie, sowie klinische Parameter BPRS (Overall und Gorham 1962) und Chlorpromazinäquivalente Dosis CPZE in mg/Tag mit den von Wilkie et al. (2001) publizierten äquivalenten Dosen. Standardabweichung jeweils in Klammern.

### 2.2.2 Elektrophysiologische Aufnahmeparameter

Das EEG wurde mittels eines 64-Elektroden-Netzes von Geodesic abgeleitet (siehe Abbildung 3). Eine rechte inferiore okzipitale Elektrode wurde geerdet, die Vertex-

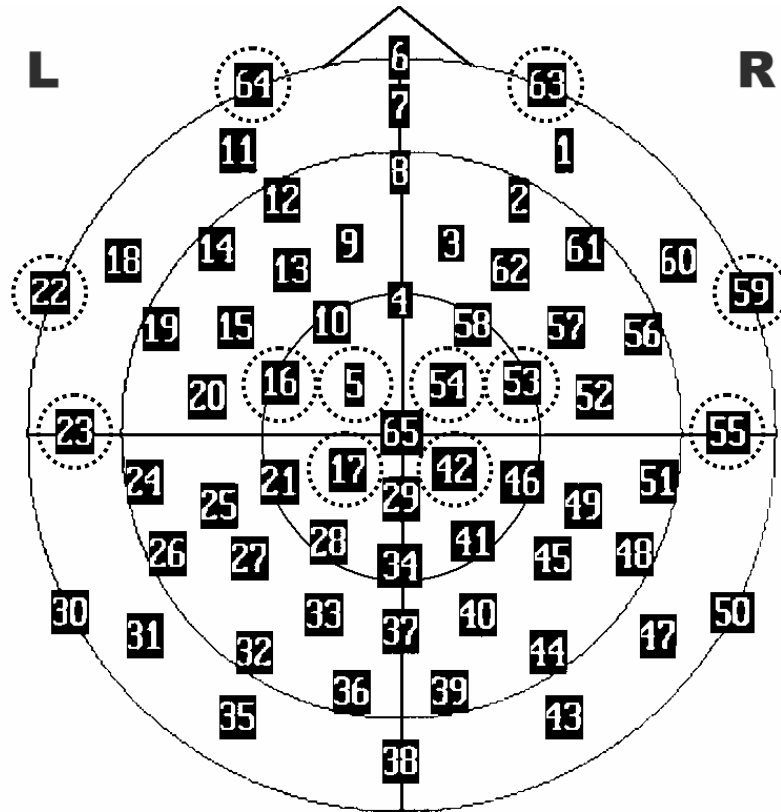


Abbildung 3: Geodesic-Netz

Elektrode wurde als Referenz benutzt. Augenbewegungen wurden durch supra- und infraorbitale Elektroden und Elektroden an den äußeren Canthi registriert. Die Elektrodenimpedanz wurde kleiner als  $10\text{ k}\Omega$  gehalten. Die Eingangssignale wurden mit 250 Hz abgetastet und digitalisiert. Das EEG wurde in Epochen von 1.1 s Länge aufgeteilt, wobei die Aufzeichnung 100 ms vor der Stimuluspräsentation einsetzte. Die segmentierten Daten wurden Baseline-korrigiert und anschließend wurde eine Average Reference gebildet. Blink-Artefakte wurden nach der Methode von Gratton et al. (1983) korrigiert. Lineare Trends wurden ebenfalls entfernt (DC-Detrending).

### 2.2.3 Variationsmöglichkeiten der single-trials

Die Variabilität auf elektrophysiologischer Ebene ist vielfältiger als auf der Verhaltensebene, da die interessierende EKP-Komponente in mehrfacher Weise variieren kann. Sie kann in ihrer Amplitude, ihrer Latenz und ihrem grundsätzlichen Auftreten (also ob im einzelnen Trial überhaupt eine Antwort feststellbar ist oder nicht) schwan-

ken. Eine weitere Schwierigkeit ist das hohe Signal-Rausch-Verhältnis bei der Analyse von single-trials. Ein Ansatz zur Lösung dieses Problems bietet die Verwendung der Wavelet-Transformation. Durch ihren Einsatz kann das Eingangssignal in eine nicht-redundante Zeit-Frequenz-Darstellung überführt werden, so dass spezifische Frequenzbänder und Zeitintervalle betrachtet werden können. So können bspw. in Abhängigkeit eines bestimmten Zeitintervalls (hier das Zeitintervall in dem die P3 auftritt) nur die interessierenden Frequenzbänder analysiert werden, während alle anderen Frequenzbänder ausgeblendet werden können.

## 2.2.4 Wavelet-Transformation

Die Wavelet-Transformation erfreut sich großer Beliebtheit in der medizinischen Forschung und wird sowohl auf eindimensionale Signale, wie EEG und EKG, als auch auf dreidimensionale Bilddaten, wie bspw. fMRT, angewendet (Unser und Aldroubi 1996). Man unterscheidet bei der Wavelet-Transformation zwischen kontinuierlicher (CWT) und diskreter (DWT) Wavelet-Transformation. Die kontinuierliche Wavelet-Transformation ist formal definiert als:

$$\mathcal{W}f(a, b) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \frac{1}{\sqrt{|a|}} \psi^* \left( \frac{t-b}{a} \right) dt = \langle f(t), \psi_{a,b} \rangle$$

(Mallat 1999, p. 78) mit  $f \in \mathcal{L}^2$ , d.h.  $f$  stammt aus der Menge der quadratintegriblen Funktionen. Aus der Definition ist ersichtlich, dass die CWT einer Zeitfunktion  $f(t)$  eine Funktion von zwei Parametern  $a$  und  $b$  ist. Der Parameter  $a$  spiegelt einen Skalierungsfaktor wider, während der Parameter  $b$  die Translation der Funktion  $\psi$  bewirkt. Die Funktionenschar  $\psi_{a,b}$  geht aus einer „Ur-Funktion“  $\psi$  hervor:  $\psi_{a,b} = |a|^{-1/2} \psi \left( \frac{t-b}{a} \right)$ . Zusammengefasst heißt dies, dass verschobene und gestauchte Versionen der Funktion  $\psi$  mit der Funktion  $f(t)$ , dem zu analysierenden Signal, gefaltet werden. Aus der eindimensionalen Darstellung der Funktion  $f(t)$ , die nur von der Zeit abhängig ist, wird eine zweidimensionale Darstellung, die durch die kontinuierlichen Translations- und Skalierungsparameter gegeben ist. Die Funktion  $\psi$  muss bestimmten Eigenschaften genügen um als Wavelet-Kandidat in Frage zu kommen, wie bspw.  $\int_{-\infty}^{\infty} \psi(t) dt = 0$ . Diese Eigenschaft sorgt dafür, dass die Funktion für  $t \rightarrow -\infty$  oder  $t \rightarrow \infty$  rasch abklingt. Daher kommt auch die Bezeichnung Wavelet für „Wellchen“, die der Tatsache Ausdruck verleiht, dass Wavelets entweder nur auf einem kompakten Träger definiert sind oder entsprechend schnell abklingen. Dadurch wird eine gute Lokalisierung im Zeitbereich erreicht, im Gegensatz z. B. zur klassischen Fouriertransformation, wo sich die Grund-

funktionen (Sinus- und Cosinusfunktionen) über die gesamte Zeitachse erstrecken. Die CWT ist eine hochredundante Darstellung (aus der eindimensionalen Repräsentation der Funktion wird eine zweidimensionale) der Funktion  $f(t)$  und somit entsprechend rechenaufwändig. Abhilfe verspricht die Diskrete Wavelet-Transformation (DWT), bei der die beiden Parameter  $a$  und  $b$  eine diskrete Menge bilden:  $\{a_j = 2^{-j}; b_{j,k} = 2^{-j}k\}$ , wobei  $j, k \in \mathbb{Z}$  (Rosso et al. 2002; Quian Quiroga und Garcia 2003). Aus den Wavelet-Koeffizienten  $\langle f(t), \psi_{a,b} \rangle$  kann der Verlauf des Signals  $f(t)$  durch die inverse Wavelet-Transformation exakt rekonstruiert werden. Die Koeffizienten repräsentieren eine nicht-redundante Darstellung des Signals. Bestimmte Frequenzanteile können gedämpft oder ausgeblendet werden, indem die zu diesem Frequenzband zugehörigen Koeffizienten verkleinert bzw. sogar auf Null gesetzt werden (adaptive Filterung).

Die erwähnten Wavelet-Koeffizienten können in einem hierarchischen Schema, der sog. Multiskalenanalyse (MSA) angeordnet werden (Mallat 1989). Damit dieser Algorithmus angewendet werden kann, sollte die Anzahl von Abtastwerten des zu untersuchenden Signals einer Zweierpotenz entsprechen. Das Signal wird mit Hilfe der Wavelet-Transformation zunächst in einen niedrigfrequenten (Approximation) und einen hochfrequenten Anteil (Details) zerlegt. Anschließend wird die Approximation erneut in zwei Anteile zerlegt usw. usf. In jedem Schritt wird die Frequenz und die Anzahl der Koeffizienten des analysierten Signals halbiert. Enthält das Signal also  $n$  Abtastwerte, können maximal  $\log_2(n)$  Iterationen durchgeführt werden, weil dann die höchste Stufe der Zerlegung nur noch einen Koeffizienten beinhaltet, der nicht weiter zerlegt werden kann. Für die vorliegenden EEG-Daten ergeben sich somit folgende Parameter: das abgetastete Signal wurde auf eine Länge von 256 Abtastpunkten begrenzt und mit 250 Hz abgetastet. Das EEG-Signal bestand ursprünglich aus 275 Abtastwerten, so dass nun ein Intervall von 24 ms vor dem Stimulus bis 1000 ms nach dem Stimulus abgedeckt wurde. Die erste Zerlegung liefert die niederfrequente Approximation A1 und den höherfrequenten Anteil D1 mit jeweils 128 Koeffizienten und den zugeordneten Frequenzbereichen von 0–62.5 Hz respektive 62.6–125 Hz, da das Signal bei einer Abtastfrequenz von 250 Hz nach Nyquist maximal Frequenzanteile bis 125 Hz enthalten kann. Die weiteren Werte können Tabelle 3 entnommen werden. Abbildung 4 zeigt eine schematische Übersicht über die Zerlegung des ursprünglichen Signals.

### 2.2.5 Single-Trial-Analyse

Die im vorigen Kapitel vorgestellte Multiskalenanalyse wurde auf die einzelnen single-trial EKPs angewendet. Als Mutter-Wavelet wurde ein quadratisches B-Spline-Wavelet

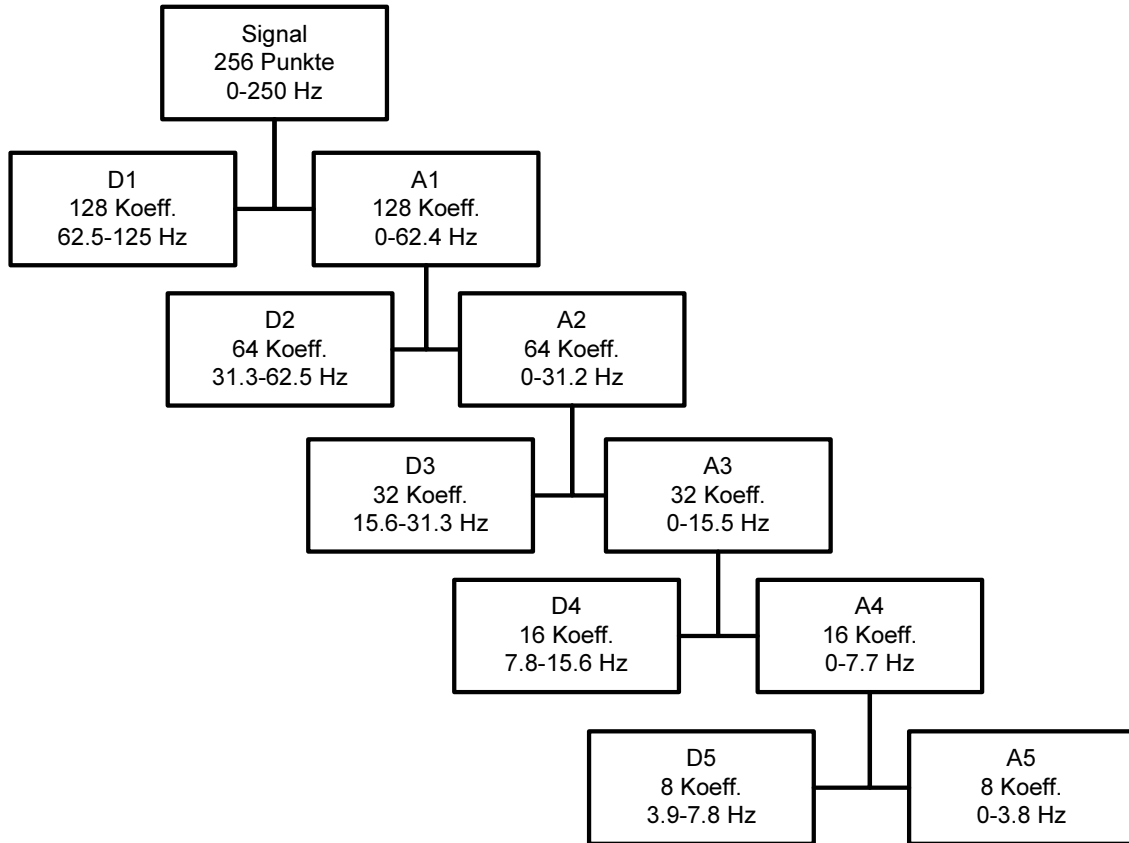


Abbildung 4: Multiskalen-Dekomposition des Signals. Das Originalsignal enthält bei einer Abtastrate von 250 Hz Frequenzkomponenten bis 125 Hz. Das Signal wird sukzessive in einen nieder- und höherfrequenten Anteil zerlegt (Approximation bzw. Details).

Skala	Frequenzbereich (Hz)	Frequenzauflösung(Hz)	Anzahl von Koeffizienten	zeitliche Auflösung (ms)	physiologisches Frequenzband
D1	62.5–125	62.5	128	8	
D2	31.3–62.5	31.3	64	16	$\gamma$ -Band
D3	15.6–31.3	15.6	32	32	$\beta$ -Band
D4	7.8–15.6	7.8	16	64	$\alpha$ -Band
D5	3.9–7.8	3.9	8	128	$\theta$ -Band
A5	0–3.9	3.9	8	128	$\delta$ -Band

Tabelle 3: Parameter der Multiskalenanalyse.

mit den von Quian Quiroga et al. (2001) publizierten Koeffizienten gewählt. Als Eigenschaften von B-Spline-Wavelets werden von Unser (1997) der kompakte Träger, die Symmetrie und die optimale Lokalisierung, gleichzeitig im Zeit und Frequenzbereich angeführt. Die Eigenschaft des kompakten Trägers gibt wieder, dass das Wavelet nur auf einem endlichen Bereich definiert ist, was wiederum die guten Auflösungseigenschaften im zeitlichen Bereich bewirkt. Symmetrische Wavelets führen zu linearphasigen Filtern (Bradley und Wilson 2004), was eine wünschenswerte Eigenschaft ist, weil sich insbesondere bei der Betrachtung von Latenzen phasenverzerrende Filter negativ auf das Resultat auswirken würden.

Die Wavelet-Koeffizienten der Stufen D1, D2, D3 und D4 wurden auf Null gesetzt und anschließend wurde das Signal aus den verbleibenden Koeffizienten (A5, D5) mittels inverser Wavelet-Transformation rekonstruiert. Die Beta-, Gamma- und Alpha-Anteile des Signals wurden somit unterdrückt. Die alleinige Berücksichtigung des delta- und theta-Anteils des Signals steht bei Betrachtung der P300 in Einklang mit der Forschungs-Literatur (Başar-Eroglu et al. 2001; Başar et al. 2001; Demiralp et al. 2001; Yordanova und Kolev 1998), die vor allem diese beiden Frequenzbänder als relevant für die Generierung der P300 erachtet. Ein weiteres Indiz, dass die Morphologie der P300 hauptsächlich durch diese beiden Frequenzbänder bestimmt ist, lässt sich aus der Verteilung der Energien über die Frequenzbänder ableiten. Aus den Wavelet-Koeffizienten kann die Energie pro Frequenzband geschätzt werden. Im Mittel war ca. 51% der Signalenergie aus dem Deltaband an Fz und 63% an Pz wiederzufinden. Der Energieanteil von beiden Bändern zusammengenommen an der Gesamtenergie betrug ca. 75%, sowohl an Fz als auch an Pz. Abbildung 5 zeigt den Filterungs-Vorgang exemplarisch anhand eines einzelnen Trials. In Abbildung 6 sind die über alle Probanden einer Gruppe gemittelten single-trials zu erkennen. Deutlich unterscheidbar sind die beiden P3a- und P3b-Komponenten. Die P3a zeichnet sich relativ schmalgipfelig an der frontalen Mittenelektrode ab, während die P3b an der parietalen Mittenelektrode ausladend breitgipfelig sichtbar wird. Anhand dieser Darstellung wurden die Analyse-Zeitfenster festgelegt: 270-470 ms für die P3a und 300-600 ms für die P3b. Die Festlegung der Zeitfenster trägt mit dem kürzeren und früher einsetzenden Zeitfenster der P3a sowohl der Morphologie Rechnung, als auch dem etwas früheren Auftreten der P3a in Bezug zur P3b.

Nach der Filterung wurde im festgelegten Zeitfenster nach einem lokalen Maximum (=echt positiver Peak) gesucht. Trat allerdings nur ein absolutes Maximum im betrachteten Zeitfenster auf, wurde dieser Trial aus der Analyse ausgeschlossen. Ein weiterer

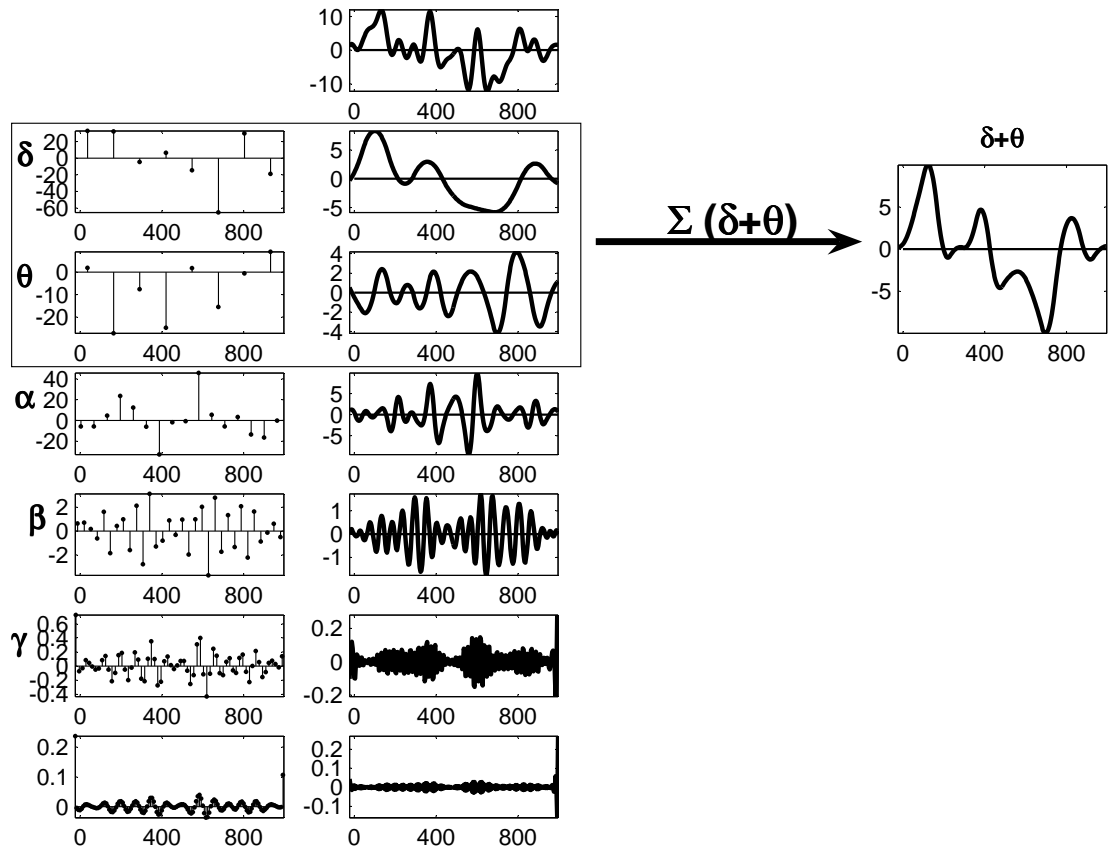


Abbildung 5: Beispielhafte Dekomposition eines einzelnen Trials. In der Mitte oben ist das Originalsignal zu sehen, darunter die Multiskalen-Dekomposition mit den Wavelet-Koeffizienten auf der linken Seite. Auf der rechten Seite ist das aus den Koeffizienten der linken Seite rücktransformierte Signal zu sehen. Werden alle Signalverläufe der rechten Seite summiert ergibt sich wieder das Originalsignal. Das im weiteren verwendete Signal ergibt sich aus der Summe des Signalverlaufs im delta- und theta-Band.



Ausschlussgrund lag vor, wenn zwar ein lokales Maximum detektierbar war, der Wert des Maximums aber negativ war, schließlich wurden die EEG-Daten vor der Analyse Baseline-korrigiert. In beiden Ausschluss-Fällen wurde angenommen, dass keine adäquate neuronale Antwort generiert werden konnte. Die Anzahl von Ausschlüssen wurde für weitere Berechnungen festgehalten, da die Ausschlussrate ein Indikator für die Anzahl inadäquater neuronaler Antworten sein könnte. Ford et al. (1994) hatten in ihrer Studie, wie bereits erwähnt, beobachtet, dass bei Patienten mit Schizophrenie in den single-trials generell weniger Antworten feststellbar waren. Der Algorithmus für

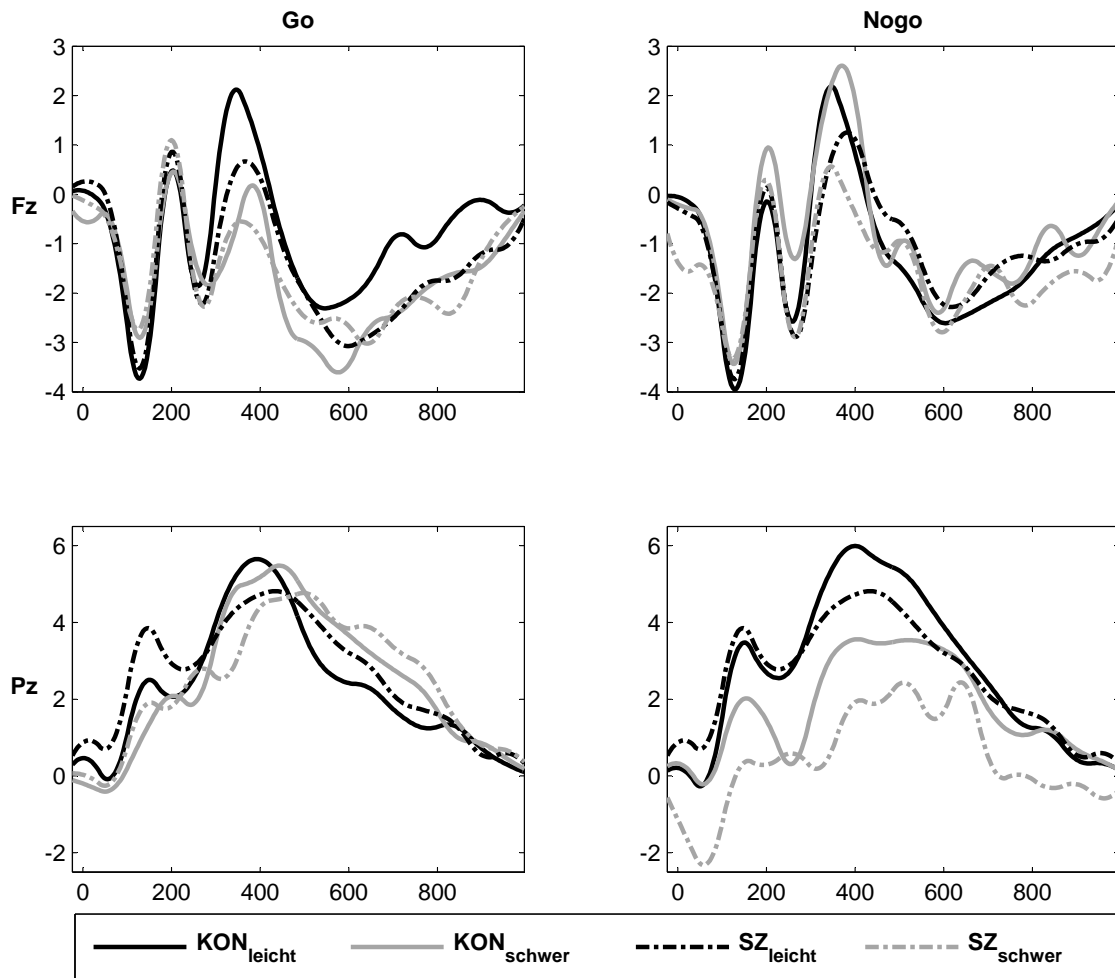


Abbildung 6: Grand Averages der wavelet-gefilterten single-trials pro Aufgaben-Bedingung und Gruppe. Gut zu erkennen ist die schmale P3a an Fz, gegenüber der breiten P3b an Pz. Ebenso zeigt sich, dass die P3a etwas früher ihr Maximum erreicht als die P3b. KON=Kontrollen, SZ=Schizophrenie. Abszissen jeweils in ms, Ordinaten in  $\mu\text{V}$ .

die Detektion des P300-Peaks arbeitete nach der Methode, dass, falls im beobachteten Zeitintervall mehrere lokale Maxima vorhanden waren, jenes mit der größten Amplitude selektiert wurde. Den Maxima wurden durch Projektion auf die Zeitachse die entsprechenden Latenzen zugeordnet. Anschließend wurden die Standardabweichungen der einzelnen Amplitudenmaxima und korrespondierende Latenzen pro Proband, Aufgabenbedingung und Elektrodenposition ermittelt.

## **2.2.6 Auswirkungen elektrophysiologischer Variabilität auf die kognitive Leistung**

Um den Zusammenhang der Variabilität auf elektrophysiologischer und kognitiver Leistung, gemessen mittels des in Abschnitt 2.1.4 definierten Sensitivitätsindex  $d'$ , zu erhellen, wurden bivariate Produkt-Moment Korrelationen (Bortz 1999, p. 197) berechnet. Da auf elektrophysiologischer Ebene jeweils nur Antworten auf die Ziel-Stimuli vorlagen (erfolgreiche Treffer in der Go-Aufgabe und erfolgreiche Inhibitionen in der Nogo-Aufgabe), konnte der Sensitivitätsindex nicht als Maß für die Leistung herangezogen werden, da er sowohl die Fehlerraten für Targets und Non-Targets einbezieht. Aus diesem Grund wurde für die Go-Aufgabe die Omissionsfehlerrate verwendet und für die Nogo-Aufgabe die Kommissionsfehlerrate als (negatives) Maß für die Verhaltensleistung in der jeweiligen Aufgabe. Diese Maße wurden dann mit den elektrophysiologischen Variationsmaßen (Latenz- und Amplitudenvariabilität) korreliert. Zusätzlich wurde die Korrelation der elektrophysiologischen Latenzvariabilität mit der Reaktionszeitvariabilität verglichen. Bekannt war bisher, dass die Reaktionszeit nicht mit der Latenz der P300 korreliert (Dien et al. 2004), der Zusammenhang mit der Reaktionszeitvariabilität ist jedoch unbekannt.

## **2.2.7 Statistische Auswertung**

Zur statistischen Auswertung wurden verschiedene gemischt lineare Modelle, jeweils getrennt nach der Aufgaben-Bedingung und Elektrodenposition, berechnet. Als abhängige Variable wurde die Latenzvariabilität und Amplitudenvariabilität deklariert, während die unabhängigen Variablen aus der Aufgabenschwierigkeit und Gruppe (Kontrolle vs. Patient) bestanden. Aufgrund von Extremwerten war es teilweise erforderlich einzelne Fälle auszuschließen, was zu einem unbalancierten Design führte. Deshalb wurde das gemischt lineare Modell der konventionellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen vorgezogen. Gemischt lineare Modelle verhalten sich relativ robust gegenüber

unbalancierten Designs (Pinheiro und Bates 2000). Ein weiterer Vorteil von gemischt linearen Modellen ist, dass selbst heteroskedastisch verteilte Residuen mit unterschiedlichen Varianzstrukturen der beteiligten Faktoren geschätzt werden können. Eine plausible Annahme ist bspw. die höhere Varianz in der schwierigeren Aufgabenbedingung oder in der Gruppe mit den schizophrenen Patienten. Die Modellspezifikation erfolgte in zwei Schritten: Zuerst wurde ein einfaches Modell gerechnet und anschließend ein Modell mit angepasster Varianzstruktur für jede Faktorlevel-Kombination der Faktoren „Gruppe“ und „Schwierigkeit“. Anschließend wurden die beiden Modelle mittels Likelihood-Ratio-Test verglichen. Erreichte der Likelihood-Ratio-Test Signifikanzniveau wurde das Modell mit den angepassten Varianzstrukturen ausgewertet. Extreme Ausreißer, die zu Verzerrungen führen würden, wurden durch Inspektion der Residual-Plots identifiziert und ausgeschlossen. Das Kriterium für den Ausschluss war, dass das Residuum mehr als 2.5 Standardabweichungen über dem Mittelwert aller Residuen ( $= 0$ ) lag. Das Modell lässt sich wie folgt darstellen:  $y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \alpha\beta_{ij} + u_k + \epsilon_{ijk}$ . Dabei ist  $\mu$  der Gesamteffekt,  $\alpha_i$  der Effekt, der auf die Aufgabenschwierigkeit zurückzuführen ist,  $\beta_j$  der Gruppeneffekt und schließlich  $\alpha\beta_{ij}$  der Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Schwierigkeit.  $u_k$  repräsentiert den zufälligen Effekt, der auf die Probanden selbst zurückzuführen ist.  $u_k \sim N(0, \tau^2)$ , was heißt, dass der Probanden-Effekt im Mittel 0 ist, jedoch wird durch diesen Term ein Teil der in den Daten vorhandenen Varianz aufgefangen. Die Residuen  $\epsilon_{ijk}$  sind identisch normalverteilt mit  $\epsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2)$ .

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Verhaltensdaten

Tabelle 4 enthält die Gruppenhaupteffekte für die zwei verschiedenen Variationsmaße (ISD und IVC), Reaktionszeiten (RT) und Leistungsmaße ( $d'$ ).

### 3.1.1 Intraindividuelle Standardabweichung (ISD)

In der Go-Bedingung konnte ein hochsignifikanter Gruppeneffekt festgestellt werden (siehe Tabelle 4). Post-hoc-Tests offenbarten, dass die schizophrenen Patienten signifikant über allen anderen Gruppen lagen. Der Faktor Aufgaben-Schwierigkeit deckte den hochsignifikanten Effekt ( $p < 0.001$ ) auf, dass generell die Variabilität erwartungsgemäß in der schwierigeren Aufgabe höher war. Weitere Effekte, wie die Alterskovariate sowie Interaktionseffekte zwischen den betrachteten Variablen, konnten nicht festgestellt werden.

In der Nogo-Bedingung zeigte sich ein signifikanter Gruppeneffekt (siehe Tabelle 4). Post-hoc-Tests zeigten auch hier die höhere Variabilität der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie gegenüber den anderen Gruppen. Der Faktor Schwierigkeit zeigte nur Unterschiede auf Trendniveau ( $p = 0.096$ ) zwischen der leichten und schweren Aufgabe. Weitere Haupt- oder Interaktionseffekte erreichten das Signifikanzniveau nicht.

### 3.1.2 Intraindividueller Variationskoeffizient (IVC)

In der Go-Aufgabe konnte ein Gruppeneffekt nur auf Trendniveau nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4). Die Reihenfolge der mittleren Variationskoeffizienten pro Gruppe stellt sich aufsteigend sortiert wie folgt dar: Kontrollen, BPS-Patienten, Patienten mit Depression und schließlich Patienten mit Schizophrenie. Der IVC war generell und unabhängig von der Gruppe in der schwierigen Aufgabe signifikant ( $p = 0.027$ ) erhöht. Weitere Effekte erreichten in der Go-Bedingung kein signifikantes Niveau.

Maße	KON		SZ		MD		BPS		$F(3, 85)$	$p$
ISD Go	119	(36)	158	(50)	120	(46)	112	(47)	7.0	< <b>0.001</b>
ISD Nogo	39	(47)	182	(58)	169	(61)	152	(53)	2.5	<b>0.031</b>
IVC Go	0.21 (0.58)		0.24 (0.73)		0.23 (0.77)		0.23 (0.81)		2.7	0.054
IVC Nogo	0.27 (0.90)		0.33 (0.10)		0.35 (0.11)		0.35 (0.11)		3.5	<b>0.018</b>
RT Go	559	(74)	611	(100)	493	(92)	479	(66)	12.4	< <b>0.001</b>
RT Nogo	514	(91)	545	(90)	480	(127)	436	(76)	5.4	<b>0.002</b>
$d'$ Go	3.91 (0.85)		3.68 (0.91)		4.12 (0.56)		4.06 (0.87)		1.5	0.21
$d'$ Nogo	3.35 (0.90)		2.76 (0.90)		3.08 (0.78)		3.13 (0.84)		2.7	0.053

Tabelle 4: Deskriptive Maße und Ergebnisse der ANCOVA für die Gruppenhaupteffekte, Standardabweichung jeweils in Klammern. ISD=Intraindividuelle Standardabweichung, IVC=Intraindividueller Variationskoeffizient, RT=Reaktionszeit,  $d'$ =Sensitivitätsindex. KON=Kontrollen, MD=Major Depression, SZ=Schizophrenie, BPS=Borderline-Persönlichkeitsstörung. ISD und RT jeweils in ms, alle anderen Maße dimensionslos. Signifikante p-Werte ( $\alpha = 0.05$ ) wurden fett gedruckt.

In der Nogo-Bedingung waren die Gruppenunterschiede signifikant (siehe Tabelle 4). Anschließende Post-hoc-Tests ergaben, dass alle Patienten-Gruppen gegenüber den Kontrollen signifikant erhöhte IVC-Werte besaßen (Schizophrenie-Patienten  $p = 0.038$ , Depressions-Patienten  $p = 0.026$  und BPS-Patienten  $p = 0.032$ ), während unter den Patienten-Gruppen keine Unterschiede auszumachen waren. Kein weiterer Effekt erreichte das Signifikanzniveau.

### 3.1.3 Mittlere Reaktionszeit (RT)

Der Gruppeneffekt zeigte in der Go-Bedingung signifikante Unterschiede der Gruppenmitglieder (siehe Tabelle 4). Die Post-hoc-Tests ergaben, dass schizophrene Patienten gegenüber allen anderen Gruppen eine verlangsamte Reaktionszeit aufwiesen (Kontrollen  $p = 0.035$ , Depressions-Patienten  $p < 0.001$  und BPS-Patienten  $p < 0.001$ ). Patienten mit BPS und depressive Patienten waren signifikant schneller als die Kontrollen ( $p = 0.003$  und  $p = 0.006$ ). Der signifikante Interaktionseffekt ( $p = 0.021$ ) von Aufgabenschwierigkeit und Gruppenzugehörigkeit kam durch die Tatsache zustande, dass Patienten mit BPS-Persönlichkeitsstörung sich in der schwierigen Aufgabenbedingung von den Kontrollen unterschieden ( $p = 0.05$ ), während dies in der einfachen Bedingung nicht der Fall war.

In der Nogo-Bedingung war ein ähnliches Muster wie in der Go-Bedingung zu sehen (siehe Tabelle 4). Jedoch wiesen die Post-hoc-Tests nur eine signifikante Differenz in der Reaktionszeit zwischen Patienten mit BPS und Kontrollen ( $p = 0.017$ ) sowie zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollen ( $p = 0.001$ ) nach.

### 3.1.4 Antwortgenauigkeit ( $d'$ )

In der Go-Bedingung mit dem Sensitivitätsindex  $d'$  als abhängiger Variable wurde kein signifikanter Gruppenhaupteffect beobachtet (siehe Tabelle 4). Es gab jedoch einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen der Gruppe und der Aufgabenschwierigkeit. Anschließende Post-hoc-Tests offenbarten, dass Kontrollen und schizophrene Patienten in der schwierigen Bedingung signifikant schlechter abschnitten als in der einfachen Aufgabe ( $p = 0.0038$  bzw.  $p < 0.001$ ), während die Gruppe der Depressions-Patienten und BPS-Patienten keine Unterschiede zwischen den beiden Aufgabenbedingungen aufwiesen.

In der Nogo-Bedingung war lediglich ein Gruppeneffekt auf Trendniveau zu verzeichnen (siehe Tabelle 4). Die Kontrollen hatten den höchsten  $d'$ -Wert gefolgt von

den BPS-Patienten, Patienten mit Depression und schließlich Patienten mit Schizophrenie.

### 3.1.5 Zusammenhang zwischen RT und IIV

Signifikante Korrelationen ergaben sich zwischen ISD und mittlerer Reaktionszeit in der Go-Aufgabe in der Gruppe der Kontrollen, in der Nogo-Aufgabe bei Patienten mit Schizophrenie und in beiden Aufgabenbedingungen bei Patienten mit Major Depression (siehe Tabelle 5). Weitere Korrelationen auf Trend-Niveau konnten in der Go-Aufgabe in der Gruppe der Schizophrenie-Patienten und bei Patienten mit BPS in beiden Bedingungen festgestellt werden. Der numerische Wert der beobachteten Korrelationen war in allen Fällen positiv.

Gruppe	Go		Nogo	
	r	p	r	p
Kontrollen	<b>0.328</b>	0.020	0.103	0.48
Schizophrenie	0.259	0.059	<b>0.284</b>	0.04
Major Depression	<b>0.514</b>	< 0.001	<b>0.378</b>	0.012
BPS	0.300	0.095	0.347	0.052

Tabelle 5: Bivariate Korrelationen zwischen ISD und Reaktionszeit. BPS=Borderline-Persönlichkeitsstörung. Signifikante Korrelationskoeffizienten ( $\alpha = 0.05$ ) wurden fett gedruckt.

### 3.1.6 Zusammenhang zwischen ISD, RT und kognitiver Leistung

Die Parameter der Regressionsmodelle, wie in Abschnitt 2.1.5 beschrieben, können für die Go-Bedingung Tabelle 6 und für die Nogo-Bedingung Tabelle 7 entnommen werden. Der Anteil der durch die Modelle erklärten Varianz ( $R^2$ ) war in allen Modellen signifikant größer als 0. Der Modellparameter  $\beta_2$  (Koeffizient für ISD) unterschied sich in allen Fällen signifikant von 0 und war durchgehend negativ. D.h. eine erhöhte ISD ging mit einer verminderten Aufgabenleistung, gemessen mittels  $d'$ , einher. Dieser Effekt war über alle Gruppen hinweg sichtbar. Der Zusammenhang der Aufgabenleistung

Gruppe	RT		SD		Gesamtmodell	
	$\beta_1$	$p$	$\beta_2$	$p$	$R^2$	$p$
Kontrollen	<b>-0.356</b>	0.008	<b>-0.365</b>	0.007	<b>0.377</b>	< 0.001
Schizophrenie	<b>-0.337</b>	0.008	<b>-0.437</b>	< 0.001	<b>0.463</b>	< 0.001
Major Depression	0.249	0.15	<b>-0.452</b>	0.01	<b>0.150</b>	0.036
BPS	-0.010	0.96	<b>-0.478</b>	0.024	<b>0.235</b>	0.021

Tabelle 6: Parameter des multivariaten linearen Modells in der Go-Bedingung.  $d'$  ist die abhängige Variable, RT und ISD sind die unabhängigen Variablen. Signifikante Parameter ( $\alpha = 0.05$ ) wurden fett gedruckt.

und der mittleren Reaktionszeit  $\beta_1$  war nicht so konsistent wie für ISD. Der Koeffizient  $\beta_1$  war in der Go-Aufgabe bei den Kontrollen und in der Gruppe der Schizophrenie-Patienten signifikant kleiner als 0, d.h. eine kürzere Reaktionszeit führte zu schlechterer Leistung in der zu lösenden Aufgabe. In der Nogo-Bedingung war der Koeffizient  $\beta_1$  in der Gruppe der Patienten mit Major Depression und BPS signifikant größer als 0, d.h. eine Reaktionszeitverlängerung bewirkte eine bessere Leistung in der Aufgabe.

Gruppe	RT		SD		Gesamtmodell	
	$\beta_1$	$p$	$\beta_2$	$p$	$R^2$	$p$
Kontrollen	0.189	0.17	<b>-0.459</b>	0.001	<b>0.205</b>	0.004
Schizophrenie	0.050	0.66	<b>-0.642</b>	< 0.001	<b>0.398</b>	< 0.001
Major Depression	<b>0.559</b>	< 0.001	<b>-0.661</b>	< 0.001	<b>0.358</b>	< 0.001
BPS	<b>0.605</b>	< 0.001	<b>-0.664</b>	< 0.001	<b>0.476</b>	< 0.001

Tabelle 7: Parameter des multivariaten linearen Modells in der Nogo-Bedingung.  $d'$  ist die abhängige Variable, RT und ISD sind die unabhängigen Variablen. Signifikante Parameter ( $\alpha = 0.05$ ) wurden fett gedruckt.

### 3.1.7 Analyse weiterer Verhaltensparameter

Bezüglich der Verteilungsparameter Schiefe und Exzess resultierten aus der Kovarianzanalyse keine signifikanten Effekte. Ebenso konnten keine signifikanten Effekte für die



		Kontrollen	Schizophrenie	F	p
Fz	Go	24.6 (13.97)	24.7 (10.28)	F(1,30)=0.0001	0.99
	Nogo	22.7 (11.43)	19.7 (10.04)	F(1,30)=0.91	0.35
Pz	Go	6.1 (4.72)	7.8 (6.32)	F(1,28)=0.94	0.34
	Nogo	5.6 (4.53)	5.3 (4.3)	F(1,27)=0.044	0.84

Tabelle 8: Haupteffekte für die mittlere Anzahl verworfener Trials (in Prozent), Standardabweichung jeweils in Klammern.

Analyse mit integriertem Zeitfaktor beobachtet werden. Auch die erfassten Reaktionszeiten unmittelbar vor und nach einer korrekt erfolgten Inhibition förderten nur einen signifikanten Haupteffekt ohne Beteiligung des Faktors Gruppe zutage. Die Reaktionszeit war grundsätzlich nach einer Inhibition unabhängig von der Gruppe verlangsamt.

## 3.2 Elektrophysiologie

### 3.2.1 Eignung der Methode

Abbildung 7 stellt die latenzkorrigierten und konventionellen EKP-Grand Averages gegenüber. Für die latenzkorrigierten Averages wurde die im Abschnitt 2.2.5 vorgestellte Methode zur Peak-Detektion verwendet. Die Peaks wurden dann in die Mitte des Analysezeitfensters verschoben und so übereinander gelegt. Es ist deutlich zu sehen, dass die Amplituden der latenzkorrigierten EKPs eine wesentlich höhere Amplitude aufweisen. Das Signal-Rausch-Verhältnis wird also durch die Methode verbessert.

Die Methode beinhaltet den Ausschluss von einzelnen Trials aufgrund von zwei Kriterien. Ein Trial wird verworfen, wenn kein eindeutiges lokales Maximum im betrachteten Zeitfenster vorliegt oder wenn zwar ein Maximum vorliegt, der absolute Wert des Maximums aber negativ ist. Aus Tabelle 8 sind die Ausschlussraten zu entnehmen. Es ist ersichtlich, dass an Fz im Mittel etwa 23% der Trials verworfen wurden, während es an der Elektrode Pz nur ca. 6% waren. Die geringere Anzahl an Pz ist mit dem verlängerten Analyse-Zeitfenster zu erklären. Durch das längere Zeitfenster ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass in diesem Zeitraum ein echt positiver Peak ausgelöst wird und somit werden weniger Trials verworfen. Die gemischt linearen Modelle (Tabelle 8) deckten keine Gruppenunterschiede für die Ausschlussrate auf.

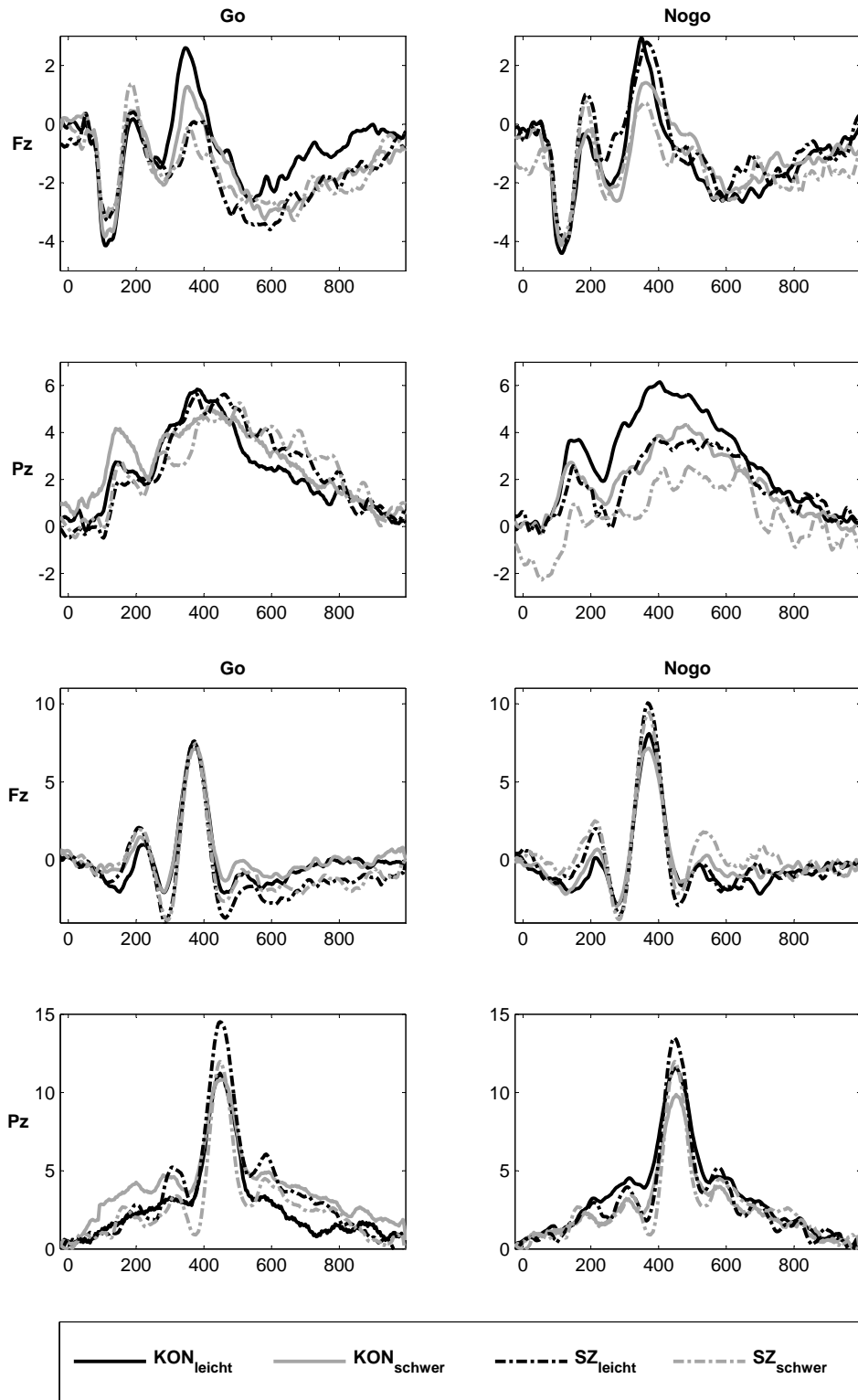


Abbildung 7: Konventionelle Grand Averages (oberer Teil) und latenzkorrigierte Grand Averages (unterer Teil). KON=Kontrollen, SZ=Schizophrenie. Abszissen jeweils in ms, Ordinaten in  $\mu V$ .

		Kontrollen		Schizophrenie		F	p
Fz	Go	46.5	(5.95)	50.8	(5.91)	F(1,30)=6.51	<b>0.016</b>
	Nogo	46.7	(7.95)	50.6	(7.06)	F(1,28)=6.24	<b>0.034</b>
Pz	Go	78.7	(8.66)	78.9	(8.68)	F(1,30)=0.02	0.90
	Nogo	80.1	(11.29)	80.9	(10.66)	F(1,30)=0.063	0.80

Tabelle 9: Haupteffekte der Latenzvariabilität (in ms), Standardabweichung jeweils in Klammern. Signifikante p-Werte ( $\alpha = 0.05$ ) wurden fett gedruckt.

### 3.2.2 Variabilität der single-trial-Latenz und -Amplitude

Tabelle 9 und 10 zeigen die Gruppenhaupteffekte für die P3-Latenz- und P3-Amplitudenvariabilität. Die unterschiedliche Anzahl von Freiheitsgraden ist auf die unterschiedliche Anzahl von ausgeschlossenen Ausreißern zurückzuführen (siehe Erläuterungen in Abschnitt 2.2.7). Signifikante Erhöhungen der Latenz-Variabilität wurden nur an der frontalen Mittenelektrode gefunden (siehe Tabelle 9). Die schizophrenen Patienten wiesen in beiden Aufgaben-Bedingungen eine erhöhte Latenz-Variabilität auf. An Pz konnten keine signifikant unterschiedlichen Latenzvariabilitäten festgestellt werden.

Die Amplituden-Variabilität war an Pz bei den Schizophrenie-Patienten in beiden Aufgabenbedingungen signifikant erhöht (siehe Tabelle 10). Die frontale Amplituden-Variabilität der schizophrenen Gruppe war in der Go-Aufgabe erhöht, dieser Unterschied erreichte aber nur Trend-Niveau. In der Nogo-Bedingung wurde kein signifikanter Effekt mit Beteiligung des Faktors „Gruppe“ beobachtet.

Um auszuschließen, dass die erhöhte Variabilität durch eine frühe sensorische Komponente zustande kommen könnte, wurde die N1 mit dem gleichen Verfahren wie die P3 analysiert. Es ergab sich eine erhöhte N1-Latenzvariabilität der Schizophrenie-Patienten in der Go-Bedingung, jedoch nur auf Trend-Niveau ( $p = 0.055$ ). In der Nogo-Bedingung war kein Gruppeneffekt vorhanden ( $p = 0.18$ ). Die Ergebnisse sind aber mit Vorsicht zu bewerten, weil die Ausschlussraten für die N1 deutlich höher waren als für die P3 (ca. 35% verworfene Trials bei den Kontrollen und ca 45% bei den Schizophrenie-Patienten).

		Kontrollen		Schizophrenie		F	p
Fz	Go	4.64	(2.09)	5.13	(1.84)	F(1,28)= 3.20	0.085
	Nogo	4.86	(1.73)	5.70	(2.00)	F(1,29)=2.01	0.167
Pz	Go	4.99	(1.07)	6.94	(1.70)	F(1,25)=13.59	<b>0.0011</b>
	Nogo	5.47	(1.62)	7.08	(2.52)	F(1,28)=7.36	<b>0.011</b>

Tabelle 10: Haupteffekte der Amplitudenvariabilität (in  $\mu\text{V}$ ), Standardabweichung jeweils in Klammern. Signifikante p-Werte ( $\alpha = 0.05$ ) wurden fett gedruckt.

### 3.2.3 Korrelation der Verhaltensdaten mit den elektrophysiologischen Parametern

Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Latenz-Variabilität und der Aufgabenleistung in der Go-Bedingung beider Gruppen (siehe Tabelle 11) entdeckt. Ansonsten wurden keine weiteren signifikanten bivariaten Korrelationen festgestellt. Die Korrelationen zwischen der Amplituden-Variabilität und der Aufgabenleistung erreichten in keinem der Fälle, außer einem zu verzeichnenden Trend in der Go-Bedingung der schizophrenen Gruppe, das Signifikanzniveau. Die Reaktionszeitvariabilität korrelierte nicht signifikant mit der Latenz-Variabilität der EKPs.

### 3.2.4 Korrelation der elektrophysiologischen Variabilität mit klinischen Parametern

Außer einer negativen Korrelation auf Trendniveau zwischen der P3-Latenzvariabilität und dem BPRS-Wert konnten keine weiteren Korrelationen zwischen elektrophysiologischer Variabilität und klinischen Parametern in der Gruppe der Schizophrenie-Patienten gefunden werden (siehe Tabelle 12).

### 3.2.5 Mittlere P3-single-trial-Amplitude und -Latenz

In Tabelle 13 sind die mittleren single-trial-Amplituden und -Latenzen der P3-Komponente dargestellt. Bei der P3-Latenz manifestierten sich keine signifikanten Effekte, während für die P3-Amplitude eine signifikante Erhöhung bei der Gruppe der Schizophrenie-Patienten an der parietalen Mittenelektrode in der Go-Bedingung beobachtet wurde. In der Nogo-Bedingung zeigte sich derselbe Effekt, allerdings nur

			Kontrollen			Schizophrenie		
			r	df	p	r	df	p
Latenz-Variabilität vs. Aufgabenleistung	Fz	Go	<b>0.38</b>	28	0.037	<b>0.41</b>	30	0.019
		Nogo	-0.099	24	0.63	0.091	30	0.62
	Pz	Go	0.18	28	0.34	0.062	30	0.73
		Nogo	0.23	28	0.22	-0.16	30	0.38
Amplituden-Variabilität vs. Aufgabenleistung	Fz	Go	-0.34	26	0.07	0.099	28	0.60
		Nogo	-0.13	26	0.50	-0.10	30	0.57
	Pz	Go	0.079	24	0.70	0.34	26	0.075
		Nogo	-0.014	28	0.940	-0.082	26	0.67
Latenz-Variabilität vs. RT-Variabilität	Fz	Go	0.085	28	0.65	-0.073	30	0.69
	Pz	Go	0.063	28	0.74	0.16	30	0.37

Tabelle 11: Korrelationen zwischen neuronaler Variabilität und Aufgabenleistung (oben und mitte )sowie zwischen neuronaler und behavioraler Variabilität (unten). Signifikante Korrelationen ( $\alpha = 0.05$ ) wurden fett gedruckt.

		r	df	p
P3 Latenz-Variabilität	Go	-0.19	26	0.33
an Fz vs. BPRS	Nogo	0.33	26	0.083
P3 Latenz-Variabilität	Go	-0.17	22	0.54
an Fz vs. CPZE	Nogo	-0.29	22	0.17

Tabelle 12: Korrelationen zwischen der P3-Latenz-Variabilität an Fz und dem BPRS-Wert und der P3-Latenz-Variabilität und CPZE (tägliche Chlorpromazin-Äquivalente Dosis) jeweils für Schizophrenie-Patienten.

			Kontrollen		Schizophrenie		F	p
Mittlere P3-Latenz	Fz	Go	374.9	(17.1)	374.7	(11.1)	F(1,30)< 0.01	0.97
		Nogo	375.8	(15.9)	376.6	(13.8)	F(1,30)=0.17	0.68
	Pz	Go	439.4	(24.7)	445.7	(26.2)	F(1,30)=0.61	0.44
		Nogo	446.6	(26.3)	449.0	(23.8)	F(1,30)=0.12	0.74
Mittlere P3- Amplitude	Fz	Go	6.9	(2.1)	7.5	(2.7)	F(1,29)=0.58	0.45
		Nogo	7.3	(2.4)	8.9	(3.1)	F(1,28)=2.78	0.11
	Pz	Go	9.8	(2.5)	14.0	(4.7)	F(1,28)=7.15	<b>0.003</b>
		Nogo	10.8	(2.9)	12.7	(3.9)	F(1,30)=2.98	0.095

Tabelle 13: Haupteffekte der mittleren single-trial P3-Latenz (in ms) und P3-Amplitude (in  $\mu\text{V}$ ), Standardabweichung jeweils in Klammern. Signifikante p-Werte ( $\alpha = 0.05$ ) wurden fett gedruckt.

auf Trend-Niveau.

## 4 Diskussion

Im ersten Teil der Studie wurde gezeigt, dass sich bei Patienten mit Schizophrenie spezifisch eine erhöhte IIV auf Verhaltensebene offenbart, wenn als Variabilitätsmaß die intraindividuelle Standardabweichung (ISD) verwendet wird. Berechnet man die IIV mittels des intraindividuellen Variationskoeffizienten (IVC) ergibt sich eine für alle psychiatrischen Gruppen erhöhte IIV.

Mit einer neuartigen single-trial-Methode wurde IIV auch auf elektrophysiologischer Ebene bestimmt. Dazu wurde die Variabilität der Latenzen und Amplituden der single-trial-P3-Komponente berechnet. In der Gruppe der schizophrenen Patienten bildete sich eine gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Latenzvariabilität an Fz in der Go-Bedingung und eine erhöhte Amplitudenvariabilität an Pz in der Go-Bedingung ab.

### 4.1 Verhaltensdaten

Wird ISD als IIV-Maß verwendet, ist die erhöhte Variabilität spezifisch für Patienten mit Schizophrenie, was in Einklang mit anderen Studien steht (Schwartz et al. 1989; van den Bosch et al. 1996; Vinogradov et al. 1998). Jedoch wird die Interpretation der erhöhten IIV durch die Spezifität des verwendeten Maßes erschwert. Schizophrene Patienten zeigen gleichzeitig zur erhöhten IIV im Vergleich zu den anderen Gruppen eine Reaktionszeitverlangsamung. Dies drückt sich auch in den Korrelationen zwischen ISD und mittlerer Reaktionszeit (RT) aus. Um eine Konfundierung der Variabilitätsmaße mit der Reaktionszeit zu vermeiden, wurde zusätzlich der Variationskoeffizient für die Analyse verwendet. Jedoch gibt es in der Literatur keine Einigkeit, welches Maß IIV am besten beschreibt (Bellgrove et al. 2004; Stuss et al. 2003). Da aber sowohl Korrelationen zwischen ISD und RT festgestellt wurden und zusätzlich Gruppenunterschiede bezüglich der RT bestanden, scheint es sinnvoll, anzunehmen, dass IVC ein valide-res Maß der IIV darstellt. Bei Verwendung dieses Maßes war in der Nogo-Bedingung eine höhere IIV aller psychiatrischer Gruppen zu beobachten. In der Go-Bedingung erreichte der Effekt nur Trend-Niveau.

Es wurden zusätzliche andere statistische Maße in Betracht gezogen, um das Muster erhöhter IIV zwischen den Gruppen erklären zu können. Die Verteilungsparameter Schiefe und Exzess diskriminierten allerdings nicht zwischen den Patienten-Gruppen und Kontrollen.

Die Wichtigkeit der Verwendung von Maßen für IIV wird durch die enge Beziehung zwischen den Variabilitätsmaßen und der Aufgabenleistung über alle betrachteten Gruppen hinweg betont. Dies heißt, dass eine höhere IIV gekoppelt ist mit einer schlechteren Aufgabenleistung. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und Schizophrenie publiziert (West et al. 2002; van den Bosch et al. 1996). Für gesunde Probanden konnte dieser Zusammenhang nicht in allen Studien belegt werden (Bellgrove et al. 2004; van den Bosch et al. 1996). Ein anderes Bild ergibt sich für die Beziehung zwischen mittlerer Reaktionszeit und Aufgabenleistung. Hier zeigen Kontrollen und schizophrene Patienten eine verminderte Aufgabenleistung bei erhöhter Reaktionszeit. Dieser Befund ist nicht selten bei Patienten mit Schizophrenie und wird auf Defizite bei der Aufmerksamkeitskontrolle und motorische Defizite zurückgeführt, was zu mehr Fehlern bei gleichzeitiger Verlangsamung der Reaktion führt. Die ähnlichen Ergebnisse bei den Gesunden sind möglicherweise mit der wenig herausfordernden Go-Aufgabe mit der Konsequenz von verminderter Aufmerksamkeit zu erklären. Im Gegensatz dazu ist bei BPS-Patienten und Patienten mit Major Depression ein speed-accuracy tradeoff zu beobachten, was heißt, dass diese Patienten nicht adäquat in der Lage sind, ihre Reaktionszeit zu verlangsamen, um erfolgreich Kommissionsfehler zu vermeiden.

Es ist mit Schwierigkeiten verbunden, eine erhöhte IIV mit den entsprechenden kognitiven bzw. neuronalen Mechanismen in Verbindung zu setzen, da je nach Wahl des IIV-Maßes unterschiedliche Befunde zutage treten. Ein Mechanismus, der zur potentiellen Klärung der erhöhten IIV bei Schizophrenie-Patienten taugt, ist Andreasens Theorie der kognitiven Dysmetrie (Andreasen et al. 1998). Die Timing-Defizite der schizophrenen Patienten werden dabei durch eine Störung der Konnektivität der kortiko-thalamischen Netzwerke erklärt. Eine weitere These erklärt die Defizite von schizophrenen Patienten mit einem Missverhältnis von D1- und D2-Rezeptoren in präfrontalen Netzwerken (Winterer und Weinberger 2004).

Werden die Reaktionszeit-Differenzen der verschiedenen Gruppen durch Standardisierung angepasst, ergibt sich eine erhöhte IIV in der Nogo-Aufgabe. Dies könnte auf einen allgemeineren Mechanismus schließen lassen, zusätzlich gestützt dadurch, dass der Zusammenhang zwischen Aufgabenleistung und Variabilität in allen Gruppe



sehr ähnlich war, einschließlich der Kontrollen. Eine mögliche Erklärung wäre also, dass IIV die Effizienz der Aufmerksamkeitskontrolle repräsentiert ohne notwendigerweise von der betrachteten Population abzuhängen (West et al. 2002). Untermauert wird dies durch die Tatsache, dass Läsionen mit Lokalisierung in superioren und lateralen präfrontalen Regionen, die verbunden werden mit der Beeinträchtigung der Top-down-Kontrolle von Aufmerksamkeit, erhöhte IIV nach sich ziehen. In zwei weiteren Studien konnte mittels funktioneller Magnetresonanztomographie eine positive Korrelation zwischen der Aktivierung präfrontaler Areale und der Aufmerksamkeitskontrolle berichtet werden (Bellgrove et al. 2004; Fotedar et al. 2006). Die gewonnenen Daten und Ergebnisse weisen somit darauf hin, dass dieses vermeintliche Defizit der Aufmerksamkeitskontrolle nicht auf das Einbrechen der Daueraufmerksamkeit zurückgeführt werden kann, weil keine der Gruppen einen Trend zu erhöhter IIV über die Zeit des Experiments zeigte.

Die Verbindung von IIV und kognitiven oder neuronalen Vorgängen wird durch die vielen abweichenden Befunde, je nach Wahl des standardisierten oder nicht standardisierten Dispersionsmaßes, erschwert. Erhöhte IIV könnte bei Einordnung in Andreasens Modell der kognitiven Dysmetrie das Ergebnis defizitären neuronalen Timings sein (Andreasen et al. 1998). Die Studie von Brown et al. (2005) zeigte, dass Schizophrenie-Patienten erhöhte Variabilität bei konditionierten Reizen zeigen, was als direkter Beweis für zerebrale Dysfunktion dieser Erkrankung interpretiert wurde. Jedoch konnte die Frage, ob erhöhte Variabilität bei der Konditionierung und bei Reaktionszeit-Aufgaben auf dieselben Mechanismen zurückzuführen sind, nicht beantwortet werden.

Die Analyse der Verhaltensdaten weist somit zusammenfassend aufgrund der erhöhten IVC über alle Gruppen hinweg auf eine mögliche Beeinträchtigung der Top-Down-Kontrolle hin. Möglicherweise wirkt bei den schizophrenen Patienten ein zusätzlicher Mechanismus, der sich durch die Reaktionszeitverlangsamung und die erhöhte ISD zeigt.

## **4.2 Wavelet-Analyse der single-trials**

### **4.2.1 Diskussion der Ergebnisse der single-trial-Analyse**

Der Hauptbefund, der durch die neue Methode aufgedeckt wurde, ist eine erhöhte Latenzvariabilität bei den Schizophrenie-Patienten an der frontalen Mittenelektrode

in beiden Aufgaben-Bedingungen. Bei Veränderung der Analyse-Parameter wie bspw. Anpassung der Zeitfenster war dies gleichzeitig der stabilste beobachtete Effekt. Die zugehörige Komponente ist im gemittelten EKP aufgrund ihrer frontalen Topographie mit eher schmalen Peak als P3a zu identifizieren. Diese Komponente tritt in Verbindung mit einem unerwarteten oder neuen Stimulus auf. Die P3a trat in beiden Aufgabenbedingungen auf, obwohl der zugehörige Stimulus weder unerwartet auftrat noch unbekannt war. Dien et al. (2004) bestreiten die Notwendigkeit eines neuen oder unerwarteten Stimulus zur Generierung der P3a, betonen aber, dass vielmehr und allgemeiner gesprochen eine kontextuelle Hervorhebung des Stimulus notwendig sei, um eine P3a auszulösen. Dien et al. schlugen ein vierstufiges Modell zur kognitiven Verarbeitung von Stimuli vor mit den vier Stufen Stimulus-Erfassung, Stimulus-Selektion, Stimulus-Identifikation und Stimulus-Kategorisierung, wobei die P3a der zweiten Stufe zugeordnet wurde. Sie beinhaltet die Markierung des Stimulus zur weiteren Verarbeitung. Die erhöhte Variabilität dieser Komponente wäre somit gleichzusetzen mit instabiler Informationsverarbeitung auf der Ebene der selektiven Aufmerksamkeit (Ford 1999). Obwohl bekannt ist, dass bei schizophrenen Patienten Defizite in der frühen Phase der sensorischen Informationsverarbeitung auftreten, ist es unwahrscheinlich, dass dies der Grund für die erhöhte Latenzvariabilität der späteren P3 ist. Die Variabilität der Latenz der N1 war zwar in der Go-Aufgabe bei Schizophrenie-Patienten auf Trend-Niveau erhöht, erreichte aber in der Nogo-Aufgabe keine Signifikanz.

Die Ergebnisse dieser Studie erweitern die Resultate von Winterer et al. (2004), die bei einer Oddball-Aufgabe erhöhtes breitbandiges Rauschen in präfrontalen Arealen nachwies. Die hier angewandte Methode zeigt, dass dieses erhöhte Rauschen aufgrund erhöhter Latenzvariabilität zustande kommen kann, was auch von Winterer et al. als mögliche Ursache genannt wurde. Weiter zeigten Winterer et al., dass das erhöhte Rauschen zu einer schlechteren Leistung bei Aufgaben mit Beteiligung des Arbeitsgedächtnisses führt. Allerdings wurde die Verhaltensleistung nicht während der EEG-Aufzeichnung gemessen, sondern in einer anderen Aufgabe. Bei den hier verwendeten Daten wurde die Leistung in einer Go/Nogo-Aufgabe während der EEG-Messung als Verhaltensmaß herangezogen. Es konnte gezeigt werden, dass die frontale Latenzvariabilität mit der Aufgabenleistung in der Go-Aufgabe auf konsistente Weise in beiden Gruppen gekoppelt war. Dieser Zusammenhang zwischen Latenzvariabilität und Aufgabenleistung konnte jedoch in der Nogo-Bedingung nicht nachgewiesen werden. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die behaviorale Leistung in der Nogo-Bedingung neben der Stimulus-Selektion stark vom Prozess der Inhibition der

motorischen Antwort abhängt, was durch die gewählte abhängige Variable nicht sehr gut abgedeckt wird.

Als weiterer Befund wurde eine erhöhte Amplitudenvariabilität an der parietalen Mittenelektrode Pz festgestellt, was in Übereinstimmung mit den Befunden von Ford et al. (1994) steht. Im Gegensatz allerdings zu den Ergebnissen von Ford et al. wurde an Pz für die P3b keine erhöhte Latenzvariabilität festgestellt und eine ähnliche Anzahl verworfener Trials in den beiden untersuchten Gruppen. Neben den unterschiedlichen methodischen Vorgehensweisen (siehe Abschnitt 1.1.2) gibt es klare Differenzen zwischen den untersuchten Studienpopulationen. Die hier verwendeten Daten basieren auf einer Patientenkohorte mit, im Gegensatz zu Ford et al. (1994), jüngeren Patienten. Zudem waren die hier aufgenommenen Patienten durchgängig mediziert. Entgegen diesen Unterschieden deuten jedoch die Resultate von Ford et al. und den hier dargelegten Ergebnissen auf eine instabile Aktivierung der P3b-Generatoren hin. Ausgedrückt wird dies durch die erhöhte Amplitudenvariabilität, was als inädaquate Aktivierung mit abwechselnder Hypo- und Hyperaktivierung der zugrundeliegenden neuronalen Generatoren interpretiert werden kann. Die P3b-Komponente wird eher mit späteren Prozessen der kognitiven Verarbeitung, der Stimulus-Evaluation, in Verbindung gebracht. Vorgänge, bei denen der aktuelle Stimulus-Kontext mit Inhalten des Arbeitsgedächtnisses abgeglichen wird, lösen eine P3b aus (Polich 2003). Damit lässt sich auch die oft replizierte Beobachtung der Unabhängigkeit der P3b-Latenz von der Reaktionszeit nachvollziehen (Donchin und Coles 1988; Polich 2004). Dies wiederum könnte erklären, warum keine Korrelation zwischen der P3b-Variabilität und der Aufgabenleistung gefunden werden konnte.

Bemerkenswert ist es, dass beide Instabilitätsmuster (erhöhte Variabilität der Latenz und Amplitude) jeweils in beiden Aufgaben-Bedingungen auftraten. Deshalb scheint es sinnvoll anzunehmen, dass diese Muster weder mit der motorischen Antwort noch mit der Inhibition einer solchen motorischen Antwort zusammenhängen. Die Anforderungen bei der Stimulusverarbeitung sind in beiden Fällen ähnlich. Dien et al. (2004) schlägt sogar vor, dass die frontale P3a und die Nogo-P3 dieselbe Komponente darstellen. Es kann also gefolgert werden, dass die entdeckten Instabilitätsmuster sich auf konsekutive Teilprozesse der Stimulusverarbeitung wie Stimulus-Selektion und Stimulus-Kategorisierung auswirken.

### 4.2.2 Diskussion der Eignung und Anwendbarkeit der Methode

Die Methode, wie sie in dieser Arbeit vorgeschlagen wurde, ermöglicht einen neuen Ansatz zur single-trial-Analyse. Zwar wurden auch schon in früheren Studien single-trial-Analysen durchgeführt bspw. von Ford et al. (1994). In der Studie von Ford et al. wurde Woody-Filterung eingesetzt (Woody 1967). Diese Methode basiert darauf, dass ein fixes Muster über das Signal gelegt wird und das Muster dann solange auf der Zeitachse verschoben wird, bis die Korrelation zwischen dem Signal und dem Muster maximal wird. Als Muster werden bspw. gemittelte EKPs oder Sinushalbwellen verwendet. Der Nachteil der Methode besteht darin, dass das Muster fest vorgegeben ist und dadurch Informationen, die aus der Variabilität der single-trials resultieren, verloren gehen. Der Vorteil der wavelet-basierten single-trial-Analyse liegt in der Zeit-Frequenz-Darstellung des analysierten Signals. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, den Verlauf des Signals über die Zeit in den verschiedenen Frequenzbändern nachzuvollziehen. Weiterhin kann mittels der Energie des Signals im jeweiligen Frequenzband bestimmt werden, welches Frequenzband zu welchem Zeitpunkt dominiert.

Die wavelet-basierte Analyse kann im Gegensatz zu fourierbasierten Ansätzen auch auf nicht-stationäre Signale angewandt werden. Zwar existieren auch Verfahren für nicht stationäre Signale, die auf der Fouriertransformation gründen (Kurzzeit-Fouriertransformation), aber die wavelet-basierten Verfahren sind aufgrund ihrer optimalen Auflösung im Zeit-Frequenzbereich überlegen. Die Kurzzeit-Fouriertransformation verwendet feste Zeitfenster im Gegensatz zur Wavelet-Transformation, wo hohe Frequenzen mit hoher zeitlicher Auflösung und niedrige Frequenzen mit niedriger zeitlicher Auflösung dargestellt werden.

Die Eignung der Methode zeigt sich darin, dass etwa 75% der analysierten Trials verwendet werden konnten, obwohl strikte Kriterien zum Ausschluss von Trials angewandt wurden: es wurden alle Trials ohne echten Peak verworfen, sowie zusätzlich alle Trials, in denen zwar ein lokales Maximum vorlag, dies aber einen negativen Wert hatte. Die Ausschlussraten unterschieden sich nicht zwischen Kontrollen und Schizophrenie-Patienten, was für die Anwendbarkeit der Methode auch bei klinischen Populationen spricht. Deutlich zu erkennen ist eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (siehe Abbildung 7). Die mit der neuen Methode latenzkorrigierten gemittelten Signalverläufe weisen ungefähr doppelt so hohe Amplituden auf wie die konventionellen Grand Averages.

Ein kritischer Punkt bei der Methode stellt die Festlegung des gewählten Zeitfensters dar. Wird das Zeitfenster zu lang gewählt, können die Ergebnisse durch andere

Komponenten verzerrt werden. Es wird dann nicht mehr die interessierende Komponente detektiert, sondern eine zeitlich benachbarte Komponente. Wird das Zeitfenster zu kurz gewählt, werden interessierende Peaks ignoriert, obwohl sie zu berücksichtigen wären. Dass sich die Methode nicht gleichermaßen für jede Komponente eignet, zeigte sich bei der Analyse der N1, bei der die Anzahl der verworfenen Trials wesentlich höher lag. Eine mögliche Lösung dieses Problems könnte die Anpassung der Parameter für die diskrete Wavelettransformation, bspw. durch Berücksichtigung anderer Frequenzbänder, bringen. Die N1 ist eher im theta- und alpha-Band angesiedelt (Stampfer und Basar 1985; Makeig et al. 2002), weswegen die hier vorgeschlagene Methode, die ausschließlich das delta- und theta-Band einbezieht, nur unzureichend funktioniert.

### 4.3 Schlussfolgerung

Aus dem neuropsychologischen Teil der Studie resultierte der Befund, dass IVC ein Maß darstellt, welches den empirischen Ergebnissen zufolge in der Lage war, die psychiatrischen Gruppen von den Gesunden zu diskriminieren. ISD als IIV-Maß auf behavioraler Ebene hingegen zeigte eine spezifische Erhöhung der IIV bei der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie.

Bei dieser Gruppe konnte in der elektrophysiologischen Teilstudie ein entsprechendes Korrelat auf neuronaler Ebene gefunden werden: Mit einer wavelet-basierten single-trial-Methode wurde eine erhöhte Latenzvariabilität der P3-Komponente an der frontalen Mittenelektrode festgestellt und gleichzeitig eine erhöhte Amplitudenvariabilität an der parietalen Mittenelektrode. Die Aufgabenleistung korrelierte negativ mit der erhöhten Latenzvariabilität an der frontalen Mittenelektrode, während die Amplitudenvariabilität an der parietalen Elektrode nicht mit der Aufgabenleistung korrelierte. Die frontal erhöhte Latenzvariabilität kann somit als Marker für instabile kognitive Verarbeitung bei Schizophrenie gesehen werden.

Weitere Anwendungsfälle der Methode könnten sich durch Integration von genetischen Informationen erschließen, wie dies Winterer et al. (2004) bei ihrer Methode bereits erfolgreich versucht haben. Damit könnte bestimmt werden, ob die Latenzvariabilität sich evtl. als genetischer Marker eignet.

Eine weitere Möglichkeit zur Verwendung der Methode besteht im Nachweis von induzierter Aktivität. Durch die dabei auftretenden Synchronisationsprozesse kommt es zu Phasensprüngen des gemessenen Potentials. Phasensprünge wiederum verursachen eine erhöhte Latenzvariabilität, die durch die Methode abgebildet wird.

## 5 Zusammenfassung

In neuropsychologischen Studien wird zuerst die mittlere Aufgabenleistung verschiedener Probandengruppen unter verschiedenen Bedingungen betrachtet. Die Variabilität der Aufgabenleistung eines einzelnen Probanden wird als statistisches Rauschen kaum untersucht. Mittlerweile gibt es aus mehreren Studien Hinweise, dass die intraindividuelle Variabilität (IIV) bei Patienten mit Schizophrenie erhöht ist. Dabei wird diskutiert, ob diese Beobachtung spezifisch für Schizophrenie ist. Nur wenige Studien beschäftigen sich jedoch damit, ein neuronales Korrelat der erhöhten IIV zu finden.

Der erste Teil der Arbeit hatte die Messung von IIV auf behavioraler Ebene bei einer Go/Nogo-Aufgabe mit gesunden Kontrollen und drei verschiedenen psychiatrischen Vergleichsgruppen zum Gegenstand. Als Operationalisierung der intraindividuellen Variabilität wurde die intraindividuelle Standardabweichung (ISD) und der intraindividuelle Variationskoeffizient (IVC) verwendet. Es zeigte sich, dass das unstandardisierte Maß ISD spezifisch schizophrene Patienten von den anderen Gruppen separiert. Basiert die IIV jedoch auf der IVC ergibt sich ein anderes Bild: alle psychiatrischen Gruppen unterscheiden sich von den Kontrollen, während zwischen den verschiedenen psychiatrischen Patientengruppen kein Unterschied festgestellt werden konnte. Ein bemerkenswerter Befund war, dass die IIV negativ mit der Aufgabenleistung korrelierte, d.h. eine erhöhte IIV hatte schlechtere Ergebnisse bei der Aufgabenbewältigung zur Folge. Dieser Effekt war zudem unabhängig von der Gruppe.

Der zweite Teil der Arbeit konzentrierte sich auf die Entwicklung einer Methode, um die im ersten Teil auf behavioraler Ebene wiedergefundene erhöhte IIV der psychiatrischen Gruppen auch auf elektrophysiologischer Ebene nachweisen zu können. Dazu wurde eine wavelet-basierte single-trial-Analyse entwickelt, die es erlaubt, sowohl Latenz-Variabilität als auch Amplituden-Variabilität von ereigniskorrelierten Potentialen messbar zu machen. Als psychiatrische Gruppe wurden Schizophrenie-Patienten ausgewählt. Aus verschiedenen anderen Studien ist bekannt, dass bei dieser Erkrankung mit bemerkenswerter Konsistenz eine reduzierte P300 berichtet wurde. Aus diesem Grund wurde die P300-Komponente für die single-trial-Analyse als besonders

interessant erachtet. Die P300 tritt in frontalen Arealen als P3a und in parietalen Arealen als P3b zutage. Die Methode deckte zwei verschiedene Instabilitätsmuster kognitiver Verarbeitung bei den Schizophrenie-Patienten auf. Frontal wurde eine erhöhte Latenzvariabilität festgestellt, während sich parietal eine erhöhte Amplitudenvariabilität manifestierte. Die frontale Latenzvariabilität korrelierte in der Go-Aufgabe mit der behavioralen Leistung. Die erhöhte Latenz-Variabilität wirkte sich also negativ auf den Erfolg bei der Aufgaben-Bewältigung aus.

Für die signifikant erhöhte ISD auf der Verhaltensebene konnte somit ein entsprechendes Korrelat auf elektrophysiologischer Ebene gefunden werden, namentlich die erhöhte Latenzvariabilität im frontalen Bereich. Dies war gleichzeitig der stabilste Effekt, d.h. bei Änderung der Analyseparameter wie bspw. des Zeitintervalls für die P300 blieb dieser Effekt weiterhin konsistent bestehen. Darum kann die erhöhte frontale Latenz-Variabilität als Marker für instabile kognitive Verarbeitung bei Schizophrenie angesehen werden.

## 6 Literaturverzeichnis

Andreasen et al. 1998

ANDREASEN, NC ; PARADISO, S ; O'LEARY, DS: "Cognitive dysmetria as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? In: *Schizophrenia Bulletin* 24 (1998), Nr. 2

Başar et al. 2001

BAŞAR, E ; SCHURMANN, M ; DEMIRALP, T ; BAŞAR-EROGLU, C ; ADEMOGLU, A: Event-related oscillations are 'real brain responses'—wavelet analysis and new strategies. In: *International Journal of Psychophysiology* 39 (2001), Nr. 2-3, S. 91–127

Başar-Eroglu et al. 2001

BAŞAR-EROGLU, C ; DEMIRALP, T ; SCHURMANN, M ; BAŞAR, E: Topological distribution of oddball 'P300' responses. In: *International Journal of Psychophysiology* 39 (2001), Nr. 2-3, S. 213–220

Bellgrove et al. 2004

BELLGROVE, MA ; HESTER, R ; GARAVAN, H: The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. In: *Neuropsychologia* 42 (2004), Nr. 14, S. 1910–1916

Bledowski et al. 2004

BLEDOWSKI, C ; PRVULOVIC, D ; HOECHSTETTER, K ; SCHERG, M ; WIBRAL, M ; GOEBEL, R ; LINDEN, DEJ: Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. In: *The Journal of Neuroscience* 24 (2004), Nr. 42, S. 9353–9360

Bortz 1999

BORTZ, J: *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin, Heidelberg, New York : Springer, 1999



van den Bosch et al. 1996

BOSCH, RJ van d. ; ROMBOUTS, RP ; ASMA, MJ van: What determines continuous performance task performance? In: *Schizophrenia Bulletin* 22 (1996), Nr. 4, S. 643–651

Bradley und Wilson 2004

BRADLEY, AP ; WILSON, WJ: On wavelet analysis of auditory evoked potentials. In: *Clinical Neurophysiology* 115 (2004), Nr. 5, S. 1114–1128

Bramon et al. 2005

BRAMON, E ; McDONALD, C ; CROFT, RJ ; LANDAU, S ; FILBEY, F ; GRUZELIER, JH ; SHAM, PC ; FRANGOU, S ; MURRAY, RM: Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. In: *Neuroimage* 27 (2005), Nr. 4, S. 960–968

Bramon et al. 2004

BRAMON, E ; RABE-HESKETH, S ; SHAM, P ; MURRAY, RM ; FRANGOU, S: Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. In: *Schizophrenia Research* 70 (2004), Nr. 2-3, S. 315–329

Brown et al. 2005

BROWN, SM ; KIEFFABER, PD ; CARROLL, CA ; VOHS, JL ; TRACY, JA ; SHEKHAR, A ; O'DONNELL, BF ; STEINMETZ, JE ; HETRICK, WP: Eyeblick conditioning deficits indicate timing and cerebellar abnormalities in schizophrenia. In: *Brain and Cognition* 58 (2005), Nr. 1, S. 94–108

Calhoun et al. 2006

CALHOUN, VD ; ADALI, T ; PEARLSON, GD ; KIEHL, KA: Neuronal chronometry of target detection: fusion of hemodynamic and event-related potential data. In: *Neuroimage* 30 (2006), Nr. 2, S. 544–553

Castellanos und Tannock 2002

CASTELLANOS, FX ; TANNOCK, R: Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. In: *Nature Reviews Neuroscience* 3 (2002), Aug, Nr. 8, S. 617–628

Coles und Rugg 1995

COLES, MGH ; RUGG, MD: Event-related potentials: an introduction. In: RUGG,

MD (Hrsg.) ; COLES, MGH (Hrsg.): *Electrophysiology of Mind*. Oxford University Press, 1995 (Oxford Psychology Series), S. 1–26

Demiralp et al. 2001

DEMIRALP, T ; ADEMOGLU, A ; COMERCHERO, M ; POLICH, J: Wavelet analysis of P3a and P3b. In: *Brain Topography* 13 (2001), Nr. 4, S. 251–267

Dien et al. 2004

DIEN, J ; SPENCER, KM ; DONCHIN, E: Parsing the late positive complex: mental chronometry and the ERP components that inhabit the neighborhood of the P300. In: *Psychophysiology* 41 (2004), Nr. 5, S. 665–678

Donchin und Coles 1988

DONCHIN, E ; COLES, MGH: Is the P300 component a manifestation of context updating? In: *Behavioural Brain Sciences* 11 (1988), S. 357–374

Fabiani et al. 2000

FABIANI, M ; GRATTON, G ; COLES, MGH: Event-related Brain Potentials: Methods, Theory and Applications. In: CACIOPPO, JT (Hrsg.) ; TASSINARY, LG (Hrsg.) ; BERNTSON, GG (Hrsg.): *Handbook of Psychophysiology*. 2. Auflage. Cambridge University Press, 2000

Fell et al. 2004

FELL, J ; DIETL, T ; GRUNWALD, T ; KURTHEN, M ; KLAVER, P ; TRAUTNER, P ; SCHALLER, C ; ELGER, CE ; FERNANDEZ, G: Neural bases of cognitive ERPs: more than phase reset. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 16 (2004), Nr. 9, S. 1595–1604

Ford 1999

FORD, JM: Schizophrenia: the broken P300 and beyond. In: *Psychophysiology* 36 (1999), Nr. 6, S. 667–682

Ford et al. 1994

FORD, JM ; WHITE, P ; LIM, KO ; PFEFFERBAUM, A: Schizophrenics have fewer and smaller P300s: a single-trial analysis. In: *Biological Psychiatry* 35 (1994), Nr. 2, S. 96–103

Fotedar et al. 2006

FOTEDAR, S ; SIMMONDS, D ; SUSKAUER, SJ ; BLANKNER, JG ; PEKAR, JJ ;

DENCKLA, MB ; MOSTOFKY, SH: *Functional brain correlates of response time variability in children*. Poster-Sitzung beim 12. Annual Meeting Human Brain Mapping, 2006

Gratton et al. 1983

GRATTON, G ; COLES, MG ; DONCHIN, E: A new method for off-line removal of ocular artifact. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 55 (1983), Nr. 4, S. 468–484

Green und Swets 1966

GREEN, DM ; SWETS, JA: *Signal Detection Theory and Psychophysics*. New York : Wiley, 1966

Jeon und Polich 2003

JEON, YW ; POLICH, J: Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. In: *Psychophysiology* 40 (2003), Nr. 5, S. 684–701

Kaiser 2003

KAISER, S: *Exekutives Kontrolldefizit bei depressiven Patienten: Ereigniskorrelierte Potentiale in einer Go/Nogo-Aufgabe*, Psychiatrische Universitätsklinik Heidelberg, Diss., 2003

Kaiser et al. 2003

KAISER, S ; UNGER, J ; KIEFER, M ; MARKELA, J ; MUNDT, C ; WEISBROD, M: Executive control deficit in depression: event-related potentials in a Go/Nogo task. In: *Psychiatry Research* 122 (2003), Nr. 3, S. 169–184

Katayama und Polich 1998

KATAYAMA, J ; POLICH, J: Stimulus context determines P3a and P3b. In: *Psychophysiology* 35 (1998), Jan, Nr. 1, S. 23–33

Klein et al. 2006

KLEIN, C ; WENDLING, K ; HUETTNER, P ; RUDER, H ; PEPPER, M: Intra-subject variability in attention-deficit hyperactivity disorder. In: *Biological Psychiatry* 60 (2006), Nr. 10, S. 1088–1097

Kuperberg 2004

KUPERBERG, GR: EEG, ERPs, MEG and multimodal imaging: Applications in

Psychiatry. In: RAUCH, S (Hrsg.) ; DOUGHTERY, D (Hrsg.): *Psychiatric Neuroimaging: A Primer for Clinicians*. 1. Auflage. Arlington : American Psychiatric Publishing, Inc., 2004

Makeig et al. 2002

MAKEIG, S ; WESTERFIELD, M ; JUNG, TP ; ENGHOF, S ; TOWNSEND, J ; COURCHESNE, E ; SEJNOWSKI, TJ: Dynamic brain sources of visual evoked responses. In: *Science* 295 (2002), Nr. 5555, S. 690–694

Mallat 1989

MALLAT, S: A theory for multiresolution signal decomposition : the wavelet representation. In: *IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 11 (1989), S. 674–693

Mallat 1999

MALLAT, S: *A Wavelet Tour of Signal Processing*. 2. Auflage. San Diego, San Francisco, New York : Academic Press, 1999

Nuechterlein 1977

NUECHTERLEIN, KH: Reaction time and attention in schizophrenia: a critical evaluation of the data and theories. In: *Schizophrenia Bulletin* 3 (1977), Nr. 3, S. 373–428

Nuechterlein 1991

NUECHTERLEIN, KH: Vigilance in schizophrenia and related disorders. In: STEINHAUER, SR (Hrsg.) ; GRUZELIER, JH (Hrsg.) ; ZUBIN, J (Hrsg.): *Handbook of Schizophrenia* Bd. Band 5. New York : Elsevier, 1991, S. 397–404

Oldfield 1971

OLDFIELD, RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. In: *Neuropsychologia* 9 (1971), S. 97–113

Overall und Gorham 1962

OVERALL, JE ; GORHAM, DR: The brief psychiatric rating scale. In: *Psychological Reports* (1962), S. 799–812

Pfurtscheller und Lopes da Silva 1999

PFURTSCHELLER, G ; SILVA, FH Lopes d.: Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. In: *Clinical Neurophysiology* 110 (1999), Nr. 11, S. 1842–1857

Pinheiro und Bates 2000

PINHEIRO, JC ; BATES, DM: *Mixed-effects models in S and S-PLUS*. Springer-Verlag, 2000 (Statistics and computing). – ISBN 0–387–98957–9

Polich 2003

POLICH, J: Theoretical Overview of P3a and P3b. In: POLICH, J (Hrsg.): *Detection of Change: Event-Related Potential and fMRI Findings*. Boston : Kluwer Academic Press, 2003, S. 83–98

Polich 2004

POLICH, J: Neuropsychology of P3a and P3b: A Therotecial Overview. In: MOORE, NC (Hrsg.) ; ARIKAN, K (Hrsg.): *Brainwaves and mind: Recent developments*. Wheaton : Kjellberg Inc., 2004, S. 15–29

Quian Quiroga und Garcia 2003

QUIAN QUIROGA, R ; GARCIA, H: Single-trial event-related potentials with wavelet denoising. In: *Clinical Neurophysiology* 114 (2003), Nr. 2, S. 376–390

Quian Quiroga et al. 2001

QUIAN QUIROGA, R ; SAKOWITZ, OW ; BASAR, E ; SCHURMANN, M: Wavelet Transform in the analysis of the frequency composition of evoked potentials. In: *Brain Research. Brain Research Protocols* 8 (2001), Nr. 1, S. 16–24

Rentrop et al. 2007

RENTROP, M ; BACKENSTRASS, M ; JAENTSCH, B ; KAISER, S ; ROTH, A ; UNGER, J ; WEISBROD, M ; RENNEBERG, B: Response Inhibition in Borderline Personality Disorder: Performance in a Go / Nogo task. In: *Psychopathology* (2007). – im Druck

Rosso et al. 2002

ROSSO, OA ; MT, Martin ; A, Plastino: Brain electrical activity analysis using wavelet-based information tools. In: *Physica A* 313 (2002), Nr. 3–4, S. 587–608

Schwartz et al. 1989

SCHWARTZ, F ; CARR, AC ; MUNICH, RL ; GLAUBER, S ; LESSER, B ; MURRAY, J: Reaction time impairment in schizophrenia and affective illness: the role of attention. In: *Biological Psychiatry* 25 (1989), Nr. 5, S. 540–548

Stampfer und Basar 1985

STAMPFER, HG ; BASAR, E: Does frequency analysis lead to better understanding of human event related potentials. In: *International Journal of Neuroscience* 26 (1985), Nr. 3-4, S. 181–196

Stuss et al. 2003

STUSS, DT ; MURPHY, KJ ; BINNS, MA ; ALEXANDER, MP: Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. In: *Brain* 126 (2003), Nr. Pt 11, S. 2363–2380

Sutton et al. 1965

SUTTON, S ; BRAREN, M ; ZUBIN, J ; JOHN, ER: Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. In: *Science* 150 (1965), S. 1187–1188

Unser 1997

UNSER, M: Ten Good Reasons for Using Spline Wavelets. In: *Proceedings of the SPIE Conference on Mathematical Imaging: Wavelet Applications in Signal and Image Processing V* Bd. 3169. San Diego CA, USA, 1997, S. 422–431

Unser und Aldroubi 1996

UNSER, M ; ALDROUBI, A: A Review of Wavelets in Biomedical Applications. In: *Proceedings of the IEEE* 84 (1996), Nr. 4, S. 626–638

Vinogradov et al. 1998

VINOGRADOV, S ; POOLE, JH ; WILLIS-SHORE, J ; OBER, BA ; SHENAUT, GK: Slower and more variable reaction times in schizophrenia: what do they signify? In: *Schizophrenia Research* 32 (1998), Nr. 3, S. 183–190

Weisbrod et al. 1999

WEISBROD, M ; HILL, H ; NIETHAMMER, R ; SAUER, H: Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. In: *Biological Psychiatry* 46 (1999), Nr. 5, S. 721–725

Weisbrod et al. 2000

WEISBROD, M ; KIEFER, M ; MARZINZIK, F ; SPITZER, M: Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. In: *Biological Psychiatry* 47 (2000), Nr. 1, S. 51–60

West et al. 2002

WEST, R ; MURPHY, KJ ; ARMILIO, ML ; CRAIK, FIM ; STUSS, DT: Lapses of intention and performance variability reveal age-related increases in fluctuations of executive control. In: *Brain and Cognition* 49 (2002), Nr. 3, S. 402–419

Wilkie et al. 2001

WILKIE, A ; PRESTON, N ; WESBY, R: High dose neuroleptics – who gives them and why? In: *Psychiatric Bulletin* 25 (2001), S. 179–183

Williams et al. 2005

WILLIAMS, BR ; HULTSCH, DF ; STRAUSS, EH ; HUNTER, MA ; TANNOCK, R: Inconsistency in reaction time across the life span. In: *Neuropsychology* 19 (2005), Nr. 1, S. 88–96

Winterer et al. 2004

WINTERER, G ; COPPOLA, R ; GOLDBERG, TE ; EGAN, MF ; JONES, DW ; SANCHEZ, CE ; WEINBERGER, DR: Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. In: *American Journal of Psychiatry* 161 (2004), Nr. 3, S. 490–500

Winterer et al. 2003

WINTERER, G ; EGAN, MF ; RAEDLER, T ; SANCHEZ, C ; JONES, DW ; COPPOLA, R ; WEINBERGER, DR: P300 and genetic risk for schizophrenia. In: *Archives of General Psychiatry* 60 (2003), Nr. 11, S. 1158–1167

Winterer und Weinberger 2004

WINTERER, G ; WEINBERGER, R: Genes, dopamine and cortical signal-to-noise-ratio in schizophrenia. In: *TRENDS in Neuroscience* 27 (2004), Nr. 11

Winterer et al. 1999

WINTERER, G ; ZILLER, M ; DORN, H ; FRICK, K ; MULERT, C ; DAHHAN, N ; HERRMANN, WM ; COPPOLA, R: Cortical activation, signal-to-noise ratio and stochastic resonance during information processing in man. In: *Clinical Neurophysiology* 110 (1999), Nr. 7, S. 1193–1203

Woody 1967

WOODY, CD: Characterization of an adaptive filter for the analysis of variable latency neuroelectric signals. In: *Medical & Biological Engineering* 4 (1967), S. 539–553

Yeung et al. 2004

YEUNG, N ; BOGACZ, R ; HOLROYD, CB ; COHEN, JD: Detection of synchronized oscillations in the electroencephalogram: An evaluation of methods. In: *Psychophysiology* (2004), Nr. 41

Yordanova und Kolev 1998

YORDANOVA, J ; KOLEV, V: Single-sweep analysis of the theta frequency band during an auditory oddball task. In: *Psychophysiology* 35 (1998), Nr. 1, S. 116–126

**Aus der Dissertation hervorgegangene eigene Publikationen:**

ROTH, A. ; ROESCH-ELY, D. ; BENDER, S. ; KAISER, S. (2007): Increased event-related potential latency and amplitude variability in schizophrenia detected through wavelet-based single trial analysis. In: *International Journal of Psychophysiology* (angenommen zur Publikation).

KAISER, S. ; ROTH, A. ; RENTROP, M. ; FRIEDERICH, H.C. ; BENDER, S. ; WEISBROD, M. (in Revision): Intra-individual reaction-time variability in schizophrenia, depression and borderline personality disorder.

RENTROP, M. ; BACKENSTRASS, M. ; JAENTSCH, B. ; KAISER, S. ; ROTH, A. ; UNGER, J. ; WEISBROD, M. ; RENNEBERG, B. (2007): Response Inhibition in Borderline Personality Disorder: Performance in a Go / Nogo task. In: *Psychopathology* (im Druck).



# 7 Lebenslauf

## Personalien

Name: Alexander Thomas Roth  
Geboren am: 10. August 1974  
Ort: Spaichingen  
Familienstand: ledig

## Schulbildung

1981–1985 Grundschole Frittlingen  
1985–1991 Leibniz-Gymnasium Rottweil  
1991–1994 Technisches Gymnasium Rottweil  
06/1994 Allgemeine Hochschulreife

## Studium und Beruf

WS 1994/95 Allgemeine Informatik an der Universität Karlsruhe  
SS 1995 Medizinische Informatik an der Fachhochschule Heilbronn und Universität Heidelberg  
3/1997 Vordiplom in Medizinischer Informatik  
12/2001 Diplom in Medizinischer Informatik  
12/2001–12/2006 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Interdisziplinären Institut für Intelligente Geschäftsprozesse der Hochschule Heilbronn  
seit 7/2005 Doktorand in der Sektion Experimentelle Psychopathologie an der Psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg

## 8 Danksagung

Ich möchte meinen Eltern für die Unterstützung während des Studiums danken. Ohne diese Hilfe hätte ich die Chance, promovieren zu können, sicher nicht wahrnehmen können.

Bei Kerstin Herwig bedanke ich mich für die Unterstützung bei allen organisatorischen Dingen, für ihr immer offenes Ohr für Probleme aller Art sowie zuletzt für den immer frischen Kaffee.

Bei Herrn Prof. Dr. Weisbrod möchte ich mich bedanken, dass ich die Gelegenheit bekommen habe, meine Promotion in der Sektion Experimentelle Psychopathologie durchzuführen und dafür, dass er die Betreuung übernommen hat. Ich bin in der Sektion auf ein Umfeld getroffen, das sich durch viel Kompetenz und Offenheit auszeichnet.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Stefan Kaiser, der sich in ausgiebigen Diskussionen und mit viel Engagement mit den inhaltlichen Punkten dieser Arbeit auseinandergesetzt hat und zudem durch viele Korrekturdurchgänge wesentlich zur Verbesserung der Qualität der Arbeit beigetragen hat.

Esther Herrig danke ich für die gewissenhafte orthographische Korrektur nach den Regeln der neuen Rechtschreibung.