



INAUGURALDISSERTATION  
zur Erlangung des Grades eines Dr. phil.  
an der Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften  
der Universität Heidelberg

vorgelegt von  
Miriam Röhrig  
aus Heidelberg  
2009

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Oktober 2008



# **Mismatch Negativity und P300 bei ersterkrankten schizophrenen Patienten**

—

## **Analyse auditorisch evozierter Aktivität mit verteilten und diskreten Quellen**

Elektro- (EEG) und magnetoenzephalographische (MEG) Untersuchung zur Störung früher (Mismatch Negativity-Paradigma) und später (P300-Paradigma) auditorisch evozierter Informationsverarbeitungsprozesse bei ersterkrankten schizophrenen Patienten.

Gutachter: Prof. Dr. Thomas Fydrich  
Prof. Dr. Matthias Weisbrod



## **Mismatch Negativity und P300 bei ersterkrankten schizophrenen Patienten – Analyse auditorisch evozierter Aktivität mit verteilten und diskreten Quellen:**

In zwei magneto- (MEG) und elektroenzephalographischen (EEG) Experimenten wurde der Frage nachgegangen, ob frühe, d.h. automatische und späte, d.h. kontrollierte auditorisch evozierte kortikale Informationsverarbeitungsprozesse bei ersterkrankten schizophrenen Patienten gestört sind. Analog zur Literatur wurde eine Amplitudenverminderung sowie eine Latenzverlängerung in der Gruppe der Ersterkrankten erwartet.

Die automatisch, also präattentiv ablaufende Informationsverarbeitung wurde über ein Mismatch Negativity-Paradigma operationalisiert. Die kontrolliert, sprich attentiv ablaufende Informationsverarbeitung wurde mittels eines P300-Paradigmas untersucht. Das zur Analyse der hirnelektrischen Daten eingesetzte Mismatch Negativity-Quellenmodell beruht – wie auch das P300-Quellenmodell – auf funktionellen Magnetresonanztomographie-Daten, die von anderen Forschungsgruppen an vergleichbaren Paradigmen gewonnen wurden. Beide Quellenmodelle wurden mittels Analyse der Modellwellenformen erfolgreich auf Adäquatheit überprüft.

Präattentiv und attentiv fanden sich in der Gruppe der ersterkrankten schizophrenen Patienten sowohl Amplitudenminderungen, die auf ein Ressourcendefizit hinweisen, als auch Latenzverzögerungen, die auf Verzögerungen auf einer oder mehrerer Stufen der Informationsverarbeitung (mentale Chronometrie) hinweisen.

Die Analyse der Mismatch Negativity-Komponente konnte aufgrund des geringen radialen Anteils in den Mismatch Negativity-Quellen sowohl in den EEG- als auch den MEG-Daten durchgeführt werden. Der MEG-Daten-Analyse wird gegenüber der EEG-Daten-Analyse, aufgrund des geringeren Rauschlevels des Modells auf der Basis der 122 Gradiometer, ein größeres Gewicht beigemessen. Wobei die Analyse der Mismatch Negativity-Quellenorientierung (in den MEG-Daten) im Raum darauf hinweist, dass möglicherweise anatomische Unterschiede ersterkrankter schizophrener Patienten die Ursache für eine verminderte Quellenaktivität in der Gruppe der Ersterkrankten sind: Die Mismatch Negativity Quellen der ersterkrankten schizophrenen Patienten im rechten frontalen Kortex und im linken auditorischen Kortex sind stärker nach vorne und unten gerichtet, d.h sie liegen flacher im Raum als die Quellen der Kontrollprobanden.

Aufgrund des großen radialen Anteils der P300-Quellen war eine Analyse der P300-Komponente, bzw. der P300-Generatoren, ausschließlich in den EEG-Daten möglich.

Die EEG-Daten-Analyse sowohl des Mismatch Negativity-Paradigma als auch des P300 Paradigma wurde mit diskreten Quellen (BESA<sup>®</sup>) und zusätzlich mit verteilten Quellen (LORETA-Images in BESA<sup>®</sup>) durchgeführt. Verteilte Quellen-Modelle geben, im Gegensatz zu diskreten Quellenmodellen, keinen Aufschluss über den Verlauf der Aktivität; d.h. sie erlauben keine Aussage bezüglich Unterschieden in der mentalen Chronometrie. Eingesetzt wurde die verteilte

Quellenanalyse, um die – neben der diskreten Quellenanalyse – am stärksten in der Literatur verbreitete Form der Quellenanalyse als komplementäres Verfahren heranzuziehen.

Die gefundenen Auffälligkeiten, das Ressourcendefizit und die veränderte mentale Chronometrie, in der Patientengruppe stehen im Zusammenhang mit einer ausgeprägten Negativsymptomatik (gefunden nur im P300-Paradigma, d.h. bei attentiver Informationsverarbeitung), einem anderen Diagnosetypus als dem der paranoiden Schizophrenie und einer geringen Medikamentendosis.

Für meine Familie

## **DANKSAGUNG**

Auf die eine oder andere Weise haben eine Menge Menschen an dieser Arbeit ihren Anteil.

Mein besonderer Dank gilt dem Leiter der Sektion Biomagnetismus der Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg, Herrn Dr. André Rupp. Seine kompetenten Ratschläge, seine kritischen Anmerkungen und vor allem sein Humor waren sehr wertvoll für mich.

Bei Herrn Prof. Dr. Matthias Weisbrod und Herrn Prof. Dr. Thomas Fydrich möchte ich mich für die Begutachtung und konsequente Unterstützung meiner Arbeit bedanken.

Weiterhin möchte ich mich von Herzen bei den beiden Medizinisch Technischen Assistentinnen des MEG-Labors der Sektion Biomagnetismus, Frau Esther Tauberschmidt und Frau Barbara Burghardt, für die tatkräftige Unterstützung bei der Vorbereitung und Untersuchung der teilnehmenden Personen bedanken.

Großen Dank schulde ich auch Herrn Dr. Karsten Höchstetter (MEGIS Software GmbH), der mir auf all meine Fragen hinsichtlich Datenauswertung eine Ziel führende Antwort geben konnte.

Zu guter Letzt danke ich in Liebe meinem Mann Rainer Roth dafür, dass er immer an mich geglaubt hat.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 EINLEITUNG</b> .....	1
<b>2 THEORETISCHER TEIL</b> .....	5
<b>2.1 SCHIZOPHRENIE UND INFORMATIONSVERARBEITUNG</b> .....	5
<b>2.1.1 Krankheitsbild und Diagnostik der Schizophrenie</b> .....	5
2.1.1.1 ALLGEMEINE STÖRUNGSMODELLE .....	7
<b>2.1.2 Informationsverarbeitungsdefizite bei schizophrenen Patienten</b> .....	8
2.1.2.1 ZEITLICHER ABLAUF .....	8
<b>2.1.3 Informationsverarbeitungsmodell: Aufmerksamkeitsprozess</b> .....	10
<b>2.2 EEG UND MEG</b> .....	13
<b>2.2.1 Das Elektroenzephalogramm</b> .....	13
2.2.1.1 DIE ENTSTEHUNG ELEKTRISCHER UND MAGNETISCHER FELDER .....	13
2.2.1.2 NEURONALE DIPOLE .....	15
2.2.1.3 FUNKTIONSWEISE DES EEG .....	16
2.2.1.4 SIGNALERFASSUNG UND ARTEFAKTE .....	17
2.2.1.5 EEG-KANALANALYSE .....	19
<b>2.2.2 Das Magnetoenzephalogramm</b> .....	20
2.2.2.1 PRINZIPIEN DER MESSUNG VON HIRNSTROMAKTIVITÄT .....	20
2.2.2.2 DIPOLFELDER KORTIKALER AREALE .....	23
<b>2.2.3 Quellenmodelle</b> .....	24
2.2.3.1 VERTEILTE QUELLENMODELLE .....	24
2.2.3.2 DISKRETE QUELLENMODELLE .....	25
<b>2.2.4 Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) und ereigniskorrelierte         Felder (EKF)</b> .....	26
2.2.4.1 LOKALISATION .....	27
<b>2.3 MISMATCH NEGATIVITY</b> .....	28
<b>2.3.1 Definition</b> .....	28
<b>2.3.2 Abgrenzung MMN – N100</b> .....	29
<b>2.3.3 Funktion</b> .....	30
<b>2.3.4 Einflussgrößen</b> .....	31
<b>2.3.5 Lokalisation</b> .....	32
<b>2.3.6 MMN bei schizophrenen Patienten</b> .....	35
2.3.6.1 EINFLUSSGRÖßEN .....	36
2.3.6.2 DEFIZIT .....	36
<b>2.3.7 Ersterkrankte schizophrene Patienten</b> .....	40

2.3.7.1 MEDIKATION.....	41
2.3.7.2 NEUROTRANSMITTER.....	41
<b>2.3.8 MMN und klinische Variablen</b> .....	42
2.3.8.1 Erkrankungsdauer und –schwere.....	43
2.3.8.2 Negativ- und Positivsymptomatik.....	43
2.3.8.3 Bildungsstand.....	43
<b>2.3.9 Zusammenfassung: MMN</b> .....	44
<b>2.4 P300</b> .....	45
<b>2.4.1 Definition</b> .....	45
<b>2.4.2 Funktion</b> .....	46
2.4.2.1 MENTALE CHRONOMETRIE.....	47
<b>2.4.3 Einflussgrößen</b> .....	48
<b>2.4.4 Lokalisation</b> .....	48
2.4.4.1 QUELLENMODELLE.....	50
<b>2.4.5 P300 bei schizophrenen Patienten</b> .....	52
2.4.5.1 DEFIZIT.....	52
<b>2.4.6 Ersterkrankte schizophrene Patienten</b> .....	53
2.4.6.1 LOKALISATION.....	54
2.4.6.2 LATERALISIERUNG.....	56
<b>2.4.7 P300 und klinische Variablen</b> .....	57
2.4.7.1 TRAIT-MARKER.....	57
2.4.7.2 SPEZIFIZITÄT.....	57
2.4.7.3. NEGATIV- UND POSITIVSYMPTOMATIK.....	58
2.4.7.4 MEDIKATION.....	58
2.4.7.5 REAKTIONSZEITEN.....	59
<b>2.4.8 Zusammenfassung: P300</b> .....	59
<b>2.5 LOKALISATION</b> .....	60
<b>2.5.1 Quellenanalyse</b> .....	60
2.5.1.1 VORWÄRTSPROBLEM.....	60
2.5.1.2 INVERSES PROBLEM.....	61
<b>2.5.2 Quellenanalyseverfahren</b> .....	61
2.5.2.1 DISKRETE QUELLENANALYSEVERFAHREN (BESA®).....	62
2.5.2.2 VERTEILTE QUELLENANALYSEVERFAHREN (LORETA IMAGES IN BESA®).....	63
<b>3 FRAGESTELLUNG</b> .....	65
<b>3.1 QUELLENANALYSE DER MISMATCH NEGATIVITY (EEG-/MEG-DATEN)</b> .....	65

3.2 QUELLENANALYSE DER P300 (EEG-DATEN)	66
<b>4 EXPERIMENT 1: MMN</b>	<b>67</b>
4.1 METHODEN	67
4.1.1 Stichprobe	67
4.1.1.1 REKRUTIERUNG	67
4.1.1.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	68
4.1.1.3 MEDIKATION	69
4.1.2 Psychometrie	69
4.1.2.1 SKID-I	70
4.1.2.2 SANS UND SAPS	70
4.1.2.3 BPRS	71
4.1.2.4 SCL-90-R	71
4.1.2.5 BDI	72
4.1.2.6 EDINBURGH HÄNDIGKEITSFRAGEBOGEN	72
4.1.3 Untersuchungsaufbau und -durchführung	73
4.1.3.1 HÖRTEST	74
4.1.3.2 STIMULATION	74
4.1.4 EEG-Messung	76
4.1.5 MEG-Messung	77
4.1.6 EEG-Analyse	78
4.1.6.1 EEG-KANALANALYSE	78
4.1.6.2 DISKRETE QUELLENANALYSE	79
4.1.6.3 VERTEILTE QUELLENANALYSE	81
4.1.6.4 VERGLEICH DER QUELLENANALYSEVERFAHREN	82
4.1.7 MEG-Analyse	83
4.1.8 Statistische Analyse	84
4.2 ERGEBNISSE: MMN	86
4.2.1 Ergebnisse der Psychometrie	86
4.2.1.1 Diagnosetypen	86
4.2.1.2 Negativ- und Positivsymptomatik	86
4.2.1.3 BPRS	87
4.2.1.4 BDI und SCL-90-R	88
4.2.1.5 Bildungsstand	89
4.2.1.6 Edingburgh Händigkeitsfragebogen	89
4.2.1.7 SUB-GRUPPENBILDUNG	90
4.2.2 Hörtest	91
4.2.3 EEG-Ergebnisse	92

4.2.3.1 EEG-Kanal-Analyse (virtuelle Standard-27-Ableitung).....	91
4.2.3.2 QUELLENANALYSE.....	96
<b>4.2.4 Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) .....</b>	<b>103</b>
<b>4.2.5 MEG-Ergebnisse.....</b>	<b>104</b>
4.2.5.1 MEG – DISKRETE QUELLENANALYSE.....	104
4.2.5.2 ZUSAMMENFASSUNG: EEG VS. MEG.....	110
4.2.5.3 ANALYSE DER QUELLENORIENTIERUNG IM RAUM.....	111
<b>4.2.6 Zusammenfassung: Ergebnisse der Quellenanalyse.....</b>	<b>115</b>
4.2.6.1 MMN-QUELLEN UND IHR ZUSAMMENHANG MIT NEGATIVSYMPTOMATIK, BILDUNG, DIAGNOSETYPUS UND MEDIKAMENTENDOSIS.....	115
4.2.6.2 ZUSAMMENFASSUNG DER AUSWIRKUNG VON NEGATIVSYMPTOMATIK, BILDUNG, DIAGNOSETYPUS UND MEDIKAMENTENDOSIS AUF DIE MMN.....	116
<b>4.3 DISKUSSION: MMN.....</b>	<b>117</b>
<b>4.3.1 Ergebnisse.....</b>	<b>117</b>
4.3.1.1 LATERALISIERUNG: VERGLEICH VON EEG- UND MEG-DATEN.....	117
4.3.1.2 ZUSAMMENHANGSVARIABLEN.....	117
4.3.1.3 METHODENVERGLEICH: VERTEILTE VS. DISKRETE QUELLENANALYSE.....	118
4.3.1.4. FRONTALE MMN-QUELLEN IM MEG.....	118
4.3.1.5 HIRNANATOMISCHE UNTERSCHIEDE UND EKF-(EKP-)DATEN.....	119
<b>5 EXPERIMENT 2: P300.....</b>	<b>121</b>
<b>5.1 METHODEN.....</b>	<b>121</b>
<b>5.1.1 Stichprobe (s. 4.1.2).....</b>	<b>121</b>
<b>5.1.2 Psychometrie (s. 4.1.3).....</b>	<b>121</b>
<b>5.1.3 Untersuchungsaufbau u. –durchführung.....</b>	<b>121</b>
<b>5.1.4 EEG-Messung.....</b>	<b>122</b>
<b>5.1.5 EEG-Analyse.....</b>	<b>122</b>
5.1.5.1 DISKRETE QUELLENANALYSE (BESA®).....	122
5.1.5.2 VERTEILTE QUELLENANALYSE (LORETA-IMAGES IN BESA®).....	122
<b>5.2 ERGEBNISSE: P300.....</b>	<b>123</b>
<b>5.2.1 Ergebnisse der Psychometrie.....</b>	<b>123</b>
<b>5.2.2 EEG-Ergebnisse.....</b>	<b>123</b>
5.2.2.1 EEG-KANALANALYSE (VIRTUELLE STANDARD-27-ABLEITUNG).....	123
5.2.2.2 QUELLENANALYSE.....	126
5.2.2.3 ZUSAMMENFASSUNG: ORIGINALABLEITUNG VS. DISKRETE EEG-QUELLENANALYSE.....	141
5.2.2.4 EEG - VERTEILTE QUELLENANALYSE.....	144
5.2.2.5 ZUSAMMENFASSUNG EEG-QUELLENANALYSE DISKRET VS.	

VERTEILT.....	146
<b>5.2.3 Verhaltensdaten</b> .....	148
5.2.3.1 MENTALE CHRONOMETRIE UND MODELLIERUNG VON REAKTIONSZEIT -VERTEILUNGEN.....	148
5.2.3.2 ZUSAMMENHANG:REAKTIONSZEIT-VERTEILUNG UND P3.....	150
<b>5.3 DISKUSSION: P300</b> .....	151
<b>5.3.1 Ergebnisse</b> .....	151
5.3.1.1 FRONTALE, ZENTRAL-POSTERIORE VS. TEMPORALE AUFFÄLLIGKEITEN.....	151
5.3.1.2 LATERALISIERUNG.....	152
5.3.1.3 ZUSAMMENHANGSVARIABLEN.....	152
5.3.1.4 METHODENVERGLEICH: VERTEILTE VS. DISKRETE QUELLENANALYSE.....	154
<b>6 ZUSAMMENFASSENDER DISKUSSION</b> .....	155
<b>6.1 ERGEBNISSE</b> .....	155
<b>6.1.1 Informationsverarbeitungsdefizite</b> .....	155
6.1.1.1 FRÜHE INFORMATIONSPROZESSIERUNG.....	155
6.1.1.2 SPÄTE INFORMATIONSPROZESSIERUNG.....	158
<b>6.2 AUSBLICK</b> .....	160
<b>6.2.1 Neue Ergebnisse</b> .....	160
6.2.1.1 AUFFÄLLIGKEITEN ERSTERKRANKTER SCHIZOPHRENER PATIENTEN.....	160
6.2.1.2 METHODENVERGLEICH: VERTEILTE VS. DISKRETE QUELLENANALYSE.....	162
<b>6.2.2 Einschränkungen</b> .....	163
6.2.2.1 STICHPROBE.....	163
<b>7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	165
<b>8 TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	169
<b>9 LITERATUR</b> .....	173
<b>10 ANHANG</b> .....	197



## 1 EINLEITUNG

Schizophrene Erkrankungen weisen, in Abhängigkeit von der Enge der Diagnosedefinition, weltweit eine Lebenszeitprävalenz zwischen 0.5 und 1.6% auf. Es finden sich übergreifend in allen Kulturen Menschen, die an einer schizophrenieformen Krankheit leiden. Es handelt sich bei der Schizophrenie um eine schwerwiegende Erkrankung: bei etwa einem Drittel (zwischen 24 und 43%, Shepherd, Watt, Falloon, & Smeeton, 1989) der Erkrankten treten im Verlauf kontinuierliche psychotische Symptome bzw. eine soziale Behinderung auf (Jablensky, Sartorius, Ernberg, Anker, Korten, Cooper, Day & Bertelsen, 1992). Dem entsprechend stellen schizophrene Erkrankte eine wichtige Patientengruppe dar, deren Behandlung oft langwierig und kostenintensiv ist. Eine optimierte Therapie für diese Patienten würde ihnen dementsprechend Leid und der Gesellschaft Krankheitsfolgekosten sparen.

Unter der Diagnose Schizophrenie werden Störungen der Wahrnehmung (bspw. Halluzinationen), der Affektivität (bspw. Anhedonie) und des Denkens (bspw. Zerfahrenheit des Denkens) zusammengefasst. Je nach vorliegendem Syndrom, wird die Störung einer bestimmten Unterkategorie zugeordnet (vgl. ICD-10; Dilling, Mombour & Schmidt, 1991).

Denkstörungen, zu verstehen als kognitive Einbußen, spiegeln eine gestörte Informationsverarbeitung wider. Informationsverarbeitungsstörungen lassen sich auf psychophysiologischer Ebene, auf der das Zusammenspiel von Verhalten und physiologischen Daten (wie Elektroenzephalographie- und Magnetoenzephalographie-Daten) erfasst wird, untersuchen. Hierunter fallen Reaktionszeitexperimente (Umbricht, Bates, Lieberman, Kane & Javitt, 2006). Informationsverarbeitung mit Reaktionszeitexperimenten erfasst erlaubt es Verzögerungen zu erkennen. Auch auf neurophysiologischer Ebene können Informationsverarbeitungsunterschiede erfasst werden. Hier werden zum Beispiel ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs) bzw. Magnetfelder (EKFs) (wie der Mismatch Negativity- und der P300-Komponente) analysiert. Solch eine Analyse der EKPs, bzw. EKFs erlaubt es auch latentes Verhalten zu untersuchen.

Chronisch schizophrene Erkrankte zeigen Informationsverarbeitungsdefizite sowohl auf einer präattentiven, sprich automatisch ablaufenden, als auch einer attentiven, sprich kontrolliert ablaufenden, Verarbeitungsstufe (Rosburg, Kreitschmann-Andermahr & Sauer, 2004). Ein unklareres Bild zeigt sich in der Gruppe der ersterkrankten schizophrenen Patienten. Diese Gruppe zeigt relativ konsistent attentive, dagegen inkonsistent präattentive Informationsverarbeitungsstörungen (Sutton, Braran, Zubin. & John, 1965; Shelley, Ward, Catts, Mitchie, Andrews & McConaghy, 1991; vgl. Rosburg, Kreitschmann-Andermahr & Sauer, 2004).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es folglich präattentive (operationalisiert durch die Mismatch Negativity-Komponente) gemeinsam mit attentiver Informationsverarbeitung (operationalisiert durch die P300-Komponente) in einer Gruppe ersterkrankter schizophrener Patienten zu analysieren.

Das erste Paradigma, das in der vorliegenden Arbeit eingesetzt wurde, ist das Mismatch Negativity-Paradigma (MMN). Dieses Paradigma bildet die frühe – automatisch ablaufende –, präattentive Informationsverarbeitung ab. Die Mismatch Negativity-Komponente spiegelt dabei eine Gedächtnisspur wider, die anhand der häufig präsentierten Stimuli angelegt wurde (Näätänen, 2003). Die zweite eingesetzte Untersuchungsanordnung ist das P300-Paradigma (P300), das die späte – kontrolliert ablaufende –, attentive Informationsverarbeitung abbildet. Die P300-Komponente repräsentiert Aufmerksamkeits-, Entscheidungsfindungs- und Gedächtnisaktualisierungsprozesse (Kiehl, Laurens, Duty, Forster & Liddle, 2001).

Sowohl im Mismatch Negativity- als auch im P300-Paradigma wurden Elektroenzephalographie-(EEG-) und Magnetoenzephalographie-(MEG-)Daten aufgezeichnet. Beide physiologischen Meßmethoden messen (synchrone) Neuronenaktivitäten, die wiederum Informationsverarbeitungsprozesse im Gehirn widerspiegeln. Die zeitliche Auflösung des EEG und des MEG liegt im Millisekundenbereich und bildet annähernd den Ablauf der neuronalen Aktivität ab. Wobei das EEG, das Spannungsunterschiede zwischen einzelnen Oberflächenelektroden misst, die Rückströme des intrazellulären Stroms, den sog. Sekundärstrom, abbildet. Das MEG misst hingegen die unterschiedlichen Magnetfeldstärken und bildet damit den primären intrazellulären Strom ab (Scherg, 1997). Zur Analyse der EEG-Daten beider Paradigmata wurden multivariate Quellenanalyseverfahren eingesetzt, um nicht nur die Oberflächenaktivität, sondern auch die Generatoraktivität der kognitiven Prozesse zu analysieren. Diese beiden sehr gut etablierten Verfahren sind zum einen die diskrete Quellenanalyse (BESA<sup>®</sup>) und zum anderen die verteilte Quellenanalyse (LORETA-Images in BESA<sup>®</sup>) (Scherg, 1997). Verteilte Quellenmodelle geben, im Gegensatz zu diskreten Quellenmodellen, keinen Aufschluss über den Verlauf der Aktivität; d.h. sie erlauben keine Aussage bezüglich Unterschieden in der mentalen Chronometrie. Eingesetzt wurde die verteilte Quellenanalyse, um die – neben der diskreten Quellenanalyse – am stärksten in der Literatur verbreitete Form der Quellenanalyse als komplementäres Verfahren heranzuziehen. In dieser Arbeit wird, soweit der Verfasserin bekannt ist, zum ersten Mal ein Vergleich dieser beiden Quellenanalyseverfahren durchgeführt.

Zur Klärung der Frage, ob erkrankte schizophrene Patienten in der präattentiven (abgebildet durch die Mismatch Negativity-Komponente) und der attentiven (abgebildet durch die P300-Komponente) Informationsverarbeitung Auffälligkeiten im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen, wurden auch folgende mögliche Einflussvariablen in der Gruppe der Patienten untersucht: die Negativ- und Positivsymptomatik, die Symptomschwere, den Diagnosetypus, die Medikamentendosis und der Bildungsstand. Die Subgruppenbildung wurde entweder über einen Mediansplit (numerische Variablen: Negativ- und Positivsymptomatik, Symptomschwere, sowie Medikamentendosis) oder über Kategorisierung (Diagnosetypus, sowie Bildungsstand) durchgeführt.

Zum Aufbau der Arbeit: Im folgenden Kapitel 2 wird zunächst eine kurze

Zusammenfassung des Krankheitsbildes und der Diagnostik der Schizophrenie gegeben. Anschließend werden die eingesetzten physiologischen Meßmethoden (EEG und MEG) vorgestellt. Danach werden dann das Mismatch Negativity- und das P300-Paradigma beschrieben, sowie die wichtigsten Forschungsergebnisse bei schizophrenen Patienten kurz zusammengefasst. Kapitel 3 enthält die Fragestellungen, die mit der Analyse der erfassten Daten beantwortet werden sollen. Die Beschreibung der Stichprobe, sowie die Beschreibung und Auswertung der eingesetzten psychometrischen Instrumente findet sich in Kapitel 4. Ebenfalls in Kapitel 4 werden der Aufbau, der Ablauf, sowie die Analyse des Mismatch Negativity-Paradigma (Methoden, EEG- und MEG-Datenanalyse: eingesetztes Quellenmodell und Ergebnisdiskussion) beschrieben. Kapitel 5 enthält analog dazu den Aufbau und Ablauf, sowie die Analyse des P300-Paradigma (Methoden, EEG-Datenanalyse: eingesetztes Quellenmodell, sowie Ergebnisdiskussion). Abschließend werden in Kapitel 6 die Ergebnisse zusammengefasst und diskutiert; es wird ein Ausblick auf mögliche zukünftige Forschungsinhalte gegeben und Einschränkungen der vorliegenden Arbeit werden diskutiert.

Der Hauptteil der hier präsentierten Daten wurde im Rahmen der DFG-Studie (We 1996/2-1): „Untersuchungen zur Störung kortikaler Informationsverarbeitungsprozesse bei schizophrenen Patienten am Beispiel der auditorischen Reizverarbeitung“ erhoben. Die restlichen Daten wurden im Rahmen eines Wiedereinstiegsstipendiums der Verfasserin der vorliegenden Arbeit erhoben.



## 2 THEORETISCHER TEIL

### 2.1 SCHIZOPHRENIE UND INFORMATIONSVERARBEITUNG

#### 2.1.1 Krankheitsbild und Diagnostik der Schizophrenie

Es gibt keinen definitiven biologischen oder neurologischen Test zur Diagnostik von Schizophrenie. Die Erkrankung wird vielmehr anhand auftretender Symptome klassifiziert. Das DSM-IV (Abkürzung für die vierte Ausgabe des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – dt.: Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen) unterscheidet folgende Subtypen der Schizophrenie: den paranoiden Typus (Wahnphänomene oder – meist – akustische Halluzinationen stehen im Vordergrund dieses am Häufigsten vorkommenden Erkrankungstypus: DSM-IV-Diagnosenummer: 295.3 / korrespondierende ICD-10<sup>1</sup>-Nummer: F20.0), den desorganisierten Typus (Affektstörungen, desorganisierte Sprache/Verhalten; DSM-IV: 295.1 / ICD-10: F20.1), den katatonen Typus (mögliche Symptome sind keine oder übermäßige motorische Beweglichkeit, Willkürbewegungen, extremer Negativismus oder Echolalie/ Echopraxie; DSM-IV: 295.2 / ICD-10: F20.2), den undifferenzierten Typus (die DSM-IV Kriterien<sup>2</sup> für eine Schizophrenie sind zwar erfüllt, jedoch nicht zweifelsfrei einem Subtypus zuordenbar; DSM-IV: 295.9 / ICD-10: F20.3) und den residualen Typus (einen chronischen Krankheitszustand; DSM-IV: 295.6 / ICD-10: F20.5).

Desweiteren können im Rahmen einer Schizophrenie sowohl a) Positivsymptome – d.h. Symptome, die vorhanden sind, es aber nicht sein sollten – wie inhaltliche Denkstörungen (Wahrnehmungsstörungen wie z.B. Wahnvorstellungen, Halluzinationen) und positive formale Denkstörungen (wie beispielsweise Ablenkbarkeit, Danebenreden), als auch b) Negativsymptome – d.h. Symptome, die nicht vorhanden sind, es aber sein sollten – wie negative formale Denkstörungen (u.a. Alogie), emotionale Störungen (z.B. Anhedonie) und Aufmerksamkeitsstörungen auftreten.

Eine dritte Möglichkeit der Einteilung besteht in der Klassifikation der Defizite, die die schizophrenen Probanden zeigen. Zum einen gibt es Auffälligkeiten auf der sensorischen oder *Inputseite* (defekter Filter oder Gatingdefekt, der möglicherweise verantwortlich ist für Symptome wie sensorische Überlastung, kognitive Fragmentierung oder Denkstörung). Diese Auffälligkeiten können mit P50, Mismatch Negativity (im Weiteren auch: MMN) und P300 (im Weiteren auch: P3) untersucht werden. Zum anderen gibt es auch Auffälligkeiten der schizophrenen Probanden auf der *Outputseite* (wie die Patienten ihre Handlung wahrnehmen und interpretieren): bspw. bei der ERN (Error related Negativity = negative Deflektion nachdem dem Probanden bewusst wurde, dass ihm ein Fehler unterlaufen ist),

---

<sup>1</sup> ICD-10: International classification of diseases, dt.: Internationale Klassifikation der Krankheiten. 10. Revision. Im Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen sind unter den Nummern F20-F29 schizophrene, schizotype und wahnhaftige Störungen aufgeführt.

<sup>2</sup> DSM-IV (Kriterien für Schizophrenie): Mind. 2 der folgenden Symptome müssen über 4 Wochen lang vorliegen: Wahn, Halluzinationen, desorganisierte(s) Sprechweise (Verhalten), negative Symptome (außer: bizarrer Wahn, halluzinieren von kommentierenden Stimmen oder erfolgreiche Behandlung vor Ablauf des Zeitkriteriums).

als einem objektiven Indikator des Selfmonitoring. So ist die ERN schizophrener Probanden kleiner als die der Kontrollprobanden (Ford, 1999).

Die Krankheit Schizophrenie beginnt oft abrupt, häufig mit einer Prodromalen Phase<sup>3</sup>. Der Krankheitsverlauf ist heterogen (O'Donnell, McCarley, Potts, Salisbury, Nestor, Hirayasu, Niznikiewicz, Barnard, Shen, Weinstein, Bookstein & Shenton, 1999): Die Symptomatik schwankt zwischen vollständiger Gesundheit und lebenslanger Unfähigkeit normale soziale Aktivitäten aufzunehmen.

Seit den 50iger Jahren ist die Schizophrenie nachweislich eine biologische Krankheit. Argumente dafür sind 1. die Entdeckung der positiven Wirkung der Antipsychotika auf schizophrene Symptome (Regulation der Dopaminstörung). 2. Haben Zwillingsstudien gezeigt, dass Schizophrenie eine genetische Komponente aufweist (höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Kindern schizophrener Eltern als bei Kindern gesunder Eltern). Und 3. zeigen bildgebende Verfahren Abnormitäten (Ventrikelvergrößerungen; Volumenreduktion – vgl. Steen, Mull, McClure, Hamer, Lieberman, 2006) bei schizophrenen Probanden (Ford, 1999).

Die Ursachenhypothesen bezüglich der Krankheit Schizophrenie haben sich über die Zeit verändert. Zunächst wurde am Ende des 19. Jahrhunderts von Forschern vermutet, dass Abnormalitäten und kognitive Defizite bei schizophrenen Patienten mit zerstörten Zellen oder ihrem Abbau im zerebralen Kortex einhergehen ("dementia praecox"; Kräpelin, 1913). Anschließend wurde der Grund der Erkrankung in struktureller Zerstörung (1980er) vermutet (McCarley, Hsiao, Freedman, Pfefferbaum & Donchin, 1996). Neuere Modelle der Pathophysiologie der Schizophrenie gehen von einer Störung der Neuromodulation und der synaptischen Verbindungen aus. So zeigen Kinder, die später eine Schizophrenie entwickeln, Unterschiede in ihrer motorischen Entwicklung, ihrer Sprachentwicklung und bezüglich ihrer sozialen Ängstlichkeit im Vergleich zu gesunden Kindern (Isohanni, Jones, Moilanen, Rantakallio, Veijola, Oja, Koiranen, Jokelainen, Croudace & Järvelin, 2001)

Teilweise entwickeln sich jedoch auch Störungen erst später. Hierzu zählt der in der Literatur beschriebene chronisch progrediente Verlust der grauen Substanz (insbesondere frontotemporal) (Hulshoff-Pol, Schnack, Madelif, Bertens, Neeltje, van Haren, van der Tweel, Staal, Baare & Kahn, 2002). Sehr wahrscheinlich sind also bei schizophrenen Patienten die Neuroneo- und die Synaptogenese beeinträchtigt (Theorie der Hirnentwicklungsstörung, geht auf Weinberger und die 80iger Jahre des 20. Jahrhunderts zurück). D.h. die Mechanismen zur Regeneration des ausgereiften Gehirns sind bei schizophren Erkrankten gestört. Diese Mechanismen bewirken beispielsweise, dass beim erwachsenen Menschen im Gehirn um die Seitenventrikel herum und im Bereich des Hippokampus Nervenzellen – ca. 40 000 Neuronen pro Tag - neu gebildet und teilweise auch in das neuronale Netzwerk eingebaut werden.

---

<sup>3</sup> Prodromale Phase: Der ersten schizophrenen Erkrankung gehen häufig unspezifische "Prodromalsymptome" (wie z.B. Konzentrationsbeeinträchtigungen) voraus.

Wenn die Krankheit Schizophrenie also eine Störung neuronaler Pfade/Abläufe darstellt – und damit kein klassischer degenerativer Prozess ist wie Hoff, Sakuma, Wieneke, Horon, Kushner & DeLisis 1999 mit ihrem Ergebnis, dass kognitive Defizite über den Krankheitsverlauf relativ stabil bleiben zeigen –, dann sollte die Messung elektrischer Ströme (bzw., magnetischer Felder), die von neuronaler Aktivität evoziert werden, eine geeignete Methode zur Untersuchung dieser Störung sein (O'Donnell et al., 1999). Somit kann die Beantwortung der Frage, ob Defizite auf neurophysiologischer Ebene (wie die Amplitudenminderung und Latenzverlängerung bei erkrankten schizophrenen Patienten) über den Krankheitsverlauf stabil sind, eine wichtige Information über die Richtigkeit dieser Theorie liefern.

### 2.1.1.1 ALLGEMEINE STÖRUNGSMODELLE

Als heuristisches Erklärungsmodell zur Ätiologie schizophrener Erkrankungen kann von einem multifaktoriellen Modell ausgegangen werden, bei dem genetisch-biologische Ursachen (wie Neurotransmitterstörungen im Dopamin- und N-Methyl-D-Asparat-Stoffwechsel, aber auch trait – d.h. überdauernde – und state – d.h. temporäre – Faktoren spielen eine Rolle) und psychosoziale Ursachen (Stress i.w.S.) in einem Wechselspiel (abgemildert durch protektive Faktoren) eine Schizophrenie auslösen können (Vulnerabilitäts-Stress-Modell: Nuechterlein & Dawson, 1984; vgl. Abb.2.1). Als zentral wird dabei eine Störung der Regulation der Informationsverarbeitung angesehen.

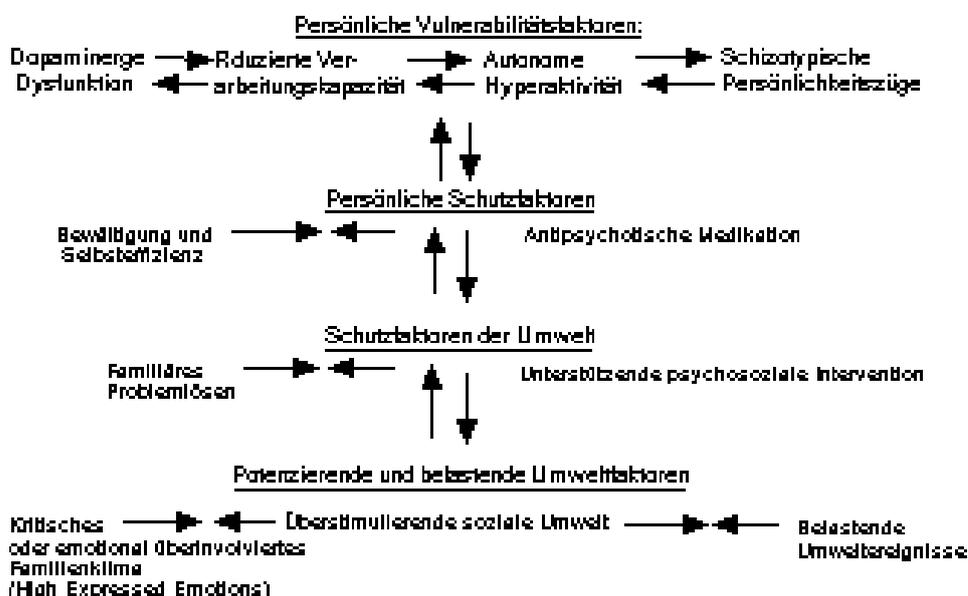


Abb. 2.1: Vulnerabilitäts-Stress-Modell (nach Liberman et al., 1986).

Folglich kann Informationsverarbeitung psychologisch definiert werden als eine kognitive Störungen der Informationsaufnahme, -verarbeitung sowie die Verarbeitungsgeschwindigkeit - beeinträchtigt sind dabei hauptsächlich das Gedächtnis, die exekutiven Funktionen und die Aufmerksamkeit (Heinrichs & Zakzanis, 1998).

### **2.1.2 Informationsverarbeitungsdefizite bei schizophrenen Patienten**

Störungen der Informationsverarbeitung werden auch von Rosburg, Kreitschmann-Andermahr & Sauer (2004) in ihrem Review Artikel als ein generelles Merkmal neuropsychiatrischer Krankheiten beschrieben. Kognitive Defizite stellen wichtige Charakteristiken und Kernmerkmale der Schizophrenie dar (Umbricht & Krljes, 2005). Sie schließen dabei Defizite in höheren kognitiven Bereichen (attentives Level) genauso ein wie Informationsverarbeitungsprozesse auf einem sensorischen, präattentiven Level. Zum präattentiven Level zählen sie die automatische Informationsverarbeitung, hinsichtlich der sich in der Literatur Unterschiede zwischen schizophrenen Probanden und gesunden Kontrollprobanden in der P50-Komponente (Adler, Patchma, Franks, Pecevich, Waldo, & Freedman, R., 1982) und dem Konstrukt der Prepuls-Inhibition (Braff & Geyer, 1990), sowie der Mismatch Negativity finden. Die MMN bildet kontextabhängige Informationsverarbeitung auf der Stufe des primären und sekundären auditorischen Kortex ab. Und ist als ein erster Schritt in einer Kette von Ereignissen, die zur bewussten Entdeckung von Unterschieden zwischen auditorischen Stimuli und Varianzen in der auditorischen Umwelt führen (wie sie bei der später auftretenden P300 vorliegt), zu verstehen (Umbricht & Krljes, 2005).

Aufmerksamkeitsdefizite finden sich auch bei Angehörigen schizophrener Patienten (Cornblatt, Obuchowski, Schnur, & O'Brien 1997, Nuechterlein, Dawson & Green, 1994; Gallinat, Mulert, Bajbouj, Herrmann, Schunter, Senkowski, Moukhtieva, Kronfeldt & Winterer, 2002), was die genetische Komponente dieser Auffälligkeit betont.

Störungen der Informationsverarbeitung können mittels elektrophysiologischer Maße (u.a. EEG und MEG) im zeitlichen Verlauf dargestellt werden, und auch eine Zuordnung zu hirnanatomischen Strukturen ist so möglich. Unklar ist dabei nach wie vor, wo in der Informationsverarbeitung bei schizophrenen Patienten die Störung liegt, wie Probleme/Unterschiede in der Informationsverarbeitung mit der Psychopathologie der Patienten in Zusammenhang stehen und welche Rolle hirnstrukturelle Veränderungen oder Auffälligkeiten im Neurotransmittersystem dabei spielen (Rosburg, Kreitschmann-Andermahr & Sauer, 2004).

#### **2.1.2.1 ZEITLICHER ABLAUF**

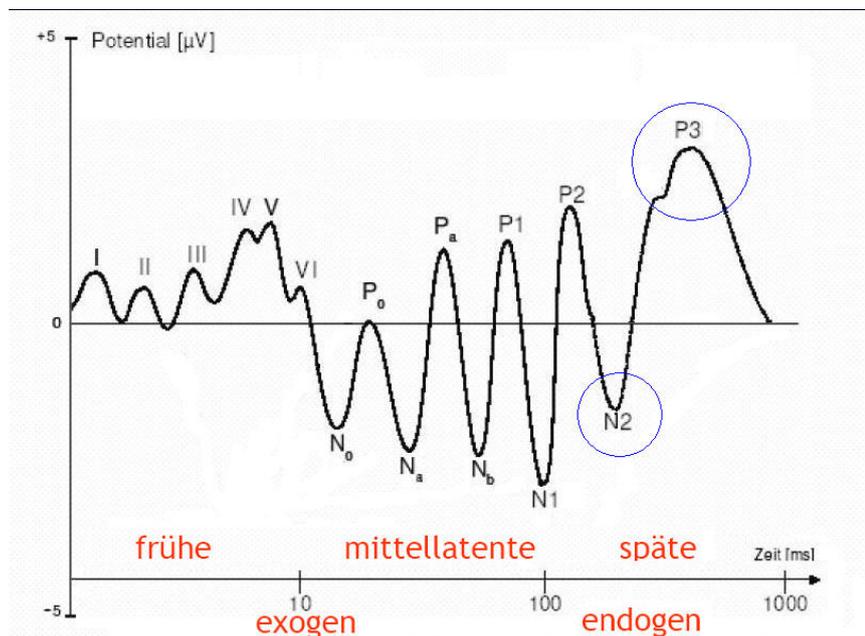
Informationsverarbeitung kann aber auch neuropsychologisch definiert werden als mentale Chronometrie (über ereigniskorrelierte Hirnpotentiale).

Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale (EKPs) sind im Gegensatz zur hirnelektrischen Spontanaktivität direkte Korrelate neuronaler Aktivität, die vor, während oder nach einem sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignis. Da die EKPs in der Regel sehr kleine Amplituden aufweisen, sind sie im Spontan-EEG nicht erkennbar. Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, werden die Signale gemittelt, wodurch das invariante, stimulusgebundene Signal erhalten bleibt und das Rauschen sich aufhebt.

Es werden frühe, mittlere und späte auditorisch evozierte Potentiale unterschieden. Die frühen und mittleren Komponenten werden auch als exogen bezeichnet, da sie an die physikalischen Eigenschaften des Reizes gekoppelt und weitestgehend unabhängig vom momentanen Zustand des Organismus sind (z.B. Aufmerksamkeitszuwendung oder nicht). Bei den späten Komponenten handelt es sich meist um endogene Komponenten, welche vorrangig durch psychologische Faktoren wie z. B. Instruktion, Aufgabenkontext oder Erwartung beeinflusst werden. Schizophrene Patienten unterscheiden sich in den frühen akustisch evozierten Potentialen, die die Weiterleitung der Information vom Hörnerv über Hirnstamm und Zwischenhirn - postsynaptische Potentiale nicht von gesunden Kontrollen. Auch in den mittleren akustisch evozierten Potentialen – wie der P50-Komponente (Antworthabituation auf wiederholte Darbietung eines Reizes; die präattentiv und damit ohne Aufmerksamkeitszuwendung) – unterscheiden sich schizophrene Patienten nicht zuverlässig von gesunden Kontrollen.

Die Mismatch Negativity (MMN) wird als ein Teil der N200 verstanden (Näätänen & Picton, 1986) und als mittellatente, exogene Komponente definiert und repräsentiert somit eine präattentive Stufe der Informationsverarbeitung (siehe auch Kap. 2.2.4).

Die P300 wird als späte, endogene Komponente definiert und repräsentiert damit eine attentive Stufe der Informationsverarbeitung.



**Abb. 2.2:** Akustisch evozierte Potentiale; nach Picton et al. (1974)

Informationsverarbeitung als Prozeß verstanden, kann sinnvollerweise im zeitlichen Ablauf (Shiffrin, 1988) unterteilt werden. Wobei die automatische Verarbeitung früher als die kontrollierte (späte) Informationsverarbeitung auftritt.

Zu quasi *automatisch* ablaufenden Informationsverarbeitungsprozessen zählen die Unterdrückung irrelevanter Ereignisse und das Erkennen relevanter Ereignisse.

In der Literatur werden sowohl Ergebnisse berichtet, die Schwierigkeiten schizophrener Patienten (aller Erkrankungsstadien: prodromale, ersterkrankte, mehrfacherkrankte oder chronifizierte Patienten) bei der Unterdrückung irrelevanter Ereignisse (präattentiv<sup>4</sup>: P50-Komponente<sup>5</sup>) zeigen, als auch Ergebnisse, die keine Unterschiede zwischen gesunden Kontrollen und schizophrenen Erkrankten finden.

Für das Vorliegen von Schwierigkeiten beim Erkennen relevanter Ereignisse (attentiv: Mismatch Negativity-Komponente, siehe Kapitel 2.3) finden sich in der Literatur zahlreiche Belege, und einige Nicht-Bestätigungen. Für ersterkrankte schizophrene Patienten werden MMN-Defizite selten berichtet.

Bei der Zuwendung von Aufmerksamkeit auf Ereignisse (attentiv: P300-Komponente, siehe Kapitel 2.4), die einen bewusst, d.h. *kontrolliert* ablaufenden Informationsverarbeitungsprozess darstellt, werden Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten i.d.R. auch bei Ersterkrankten berichtet. Es wird eine Störung der Exekutiven Kontrolle, d.h. der Aufmerksamkeitsverteilung oder Ressourcenknappheit, angenommen (Ford, 1999).

### **2.1.3 Informationsverarbeitungsmodell: Aufmerksamkeitsprozesse**

Unerwartete, neue, saliente und potentiell gefährliche Ereignisse haben für uns und damit bei der Informationsverarbeitung in unserem Gehirn höchste Priorität: sie werden auf Kosten des aktuellen Verhaltens und der neuralen Aktivität verarbeitet. D.h. solche Ereignisse führen zur Einstellung aller aktuellen Verhaltensweisen und erhalten Verarbeitungspriorität. Das folgende Modell erklärt wie diese "Prioritäteneinräumung" funktioniert.

Mesulam (1981) hat als erster ein verteiltes multimodales kortikales und subkortikales Netzwerk postuliert (in Anlehnung an Ergebnisse neuroanatomischer und Hirnläsions-Studien), das den Wechsel der Aufmerksamkeit auf saliente Merkmale der sensorischen Umwelt beschreibt (Downar, Crawley, Mikulis & Davis, 2000).

Ein aktuelleres Modell liefern Corbetta & Shulman (2002). Sie postulieren zwei verschiedene Netzwerke, die Informationsverarbeitung im Allgemeinen und Aufmerksamkeitsprozesse im Speziellen abbilden. Das erste Netzwerk bereitet zielgerichtete Stimuli- und Antwortselektion vor und wendet sie an. Es arbeitet top-down, d.h. die Information fließt von höheren zu niederen Zentren. Dabei wird die Verarbeitung stärker von

---

<sup>4</sup> *Preattentiv* meint das Fehlen bewusster Aufmerksamkeit und *attentiv* meint das Vorhandensein bewusster Aufmerksamkeit.

<sup>5</sup> P50-Paradigma: in relativ schneller Abfolge (Inter-Stimulus-Intervall von ca. 500 ms) folgen zwei auditorische Reize (i.d.R.: Klicklaute) aufeinander. Bei Gesunden löst jeder der beiden Reize eine positive Komponente (EKP) aus, die etwa 50ms poststimulus erscheint und daher P50-Komponente heißt. Die P50-Amplitude auf den zweiten Reiz ist im Vergleich zur Amplitude auf den ersten signifikant verringert, was man als P50-Suppression bezeichnet. Bei Schizophrenen wird in der Literatur ein Suppressions-Defizit berichtet (u.a. Boutros, Zouridakis, & Overall, 1991), das einer Informationsverarbeitungsstörung (defektes sensory-gating) zugeschrieben wird.

Eine im Rahmen des DFG-Projekts, aus dem der Großteil der hier vorgestellten Daten stammt, durchgeführte P50-Studie fand keine signifikanten Unterschiede zwischen (z.T. ersterkrankten) schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich der P50-Komponente.

Erfahrungen als sensorischen Stimuli geleitet. Anatomisch sitzt Netzwerk 1 im intraparietalen und dem superioren frontalen Kortex.

Das zweite Netzwerk ist zuständig für die Entdeckung verhaltensrelevanter – salienter oder unerwarteter – Stimuli. Es prozessiert nicht "tatsächlich" bottom-up, da die Informationsverarbeitung nicht vom sensorischem Input über die Wahrnehmungsanalyse zum motorischen Output – ohne Feedbackinformationen –, führt. Dieses zweite ventrale frontoparietale Netzwerk arbeitet vielmehr als "Unterbrecher" des Systems 1 (dem dorsalen frontoparietalen Netzwerk), das seine Aufmerksamkeit auf saliente Ereignisse richtet. Lokalisiert wird dieses Netzwerk 2 im temporoparietalen und inferioren frontalen Kortex. Die Detektion verhaltensrelevanter sensorischer Ereignisse (besonders wenn sie salient, bspw. unerwartet wie die devianten Töne in einem Oddball-Paradigma sind) findet im temporoparietalen und ventralen frontalen Kortex (System 2) (hauptsächlich rechtshemisphärisch lokalisiert) statt.

Erarbeitet haben Corbetta und Shulman ihr Modell für visuelle Aufmerksamkeit, versuchen jedoch die Gemeinsamkeiten von Aufmerksamkeit (auch auditorischer; vgl. Downar et al., 2000 aufzuzeigen) in ihrem Review zu verdeutlichen.

Downar et al. (2000) haben in einer fMRI-Studie ein multimodales (visuell, auditorisch und taktil) kortikales Netzwerk zur Detektion von Veränderungen in der sensorischen Umwelt beschrieben. Sie fanden Hirnareale, die nur auf eine der drei Modalitäten reagieren (wie der visuelle, auditorische bzw. der taktile Assoziationskortex, die jeweils nur auf visuelle, auditorische bzw. taktile Stimulation eine Antwort generierten). Spezifisch bei auditorischer Stimulation aktivierte Hirnareale waren die Brodman Areale (im Weiteren auch BA) 41, 42 und 22 des rechten und linken Gyrus temporalis superior. Diese Areale bilden den primären und den sekundären auditorischen Kortex ab.

Allgemeine Aktivität registrierten Downar et al. (2000) in folgenden Hirnarealen bei Stimulation in allen 3 eingesetzten Dimensionen (multimodale Aktivierungen): am stärksten aktiviert ist die rechte temporoparietale Verbindung (engl. *temporoparietal junction*; vgl. Corbetta & Shulman, 2002), die posterior zum sekundären auditorischen Kortex und den somatosensorischen Kortexen liegt; schwächer aktiviert ist die linke temporoparietale Verbindung. Ebenfalls aktiv ist der *rechte Gyrus temporalis medialis*, ventral und posterior bezogen auf die rechte *temporoparietale Verbindung* gelegen. *Frontale Aktivität*, bilateral (rechts-lateralisiert), findet sich im Gyrus frontalis inferior und im Operculum frontalis. Auch Aktivität in der *rechten Insula*, anterior und posterior gelegen, sowie im *Cingulum anterior links* und in den *supplementarischen motorischen Arealen* berichten die Autoren. Sie bezeichnen diese multimodalen Aktivierungen als rechts-lateralisiertes verteiltes Netzwerk (frontale, mediale, temporoparietale und insular kortikale Areale sind beteiligt).

Folgt man Downar et al. (2000), dann existiert ein verteiltes kortikales Netzwerk der Veränderungsdetektion, mit unimodalen (primärer und sekundärer auditorischer Kortex) und multimodalen (Stärke der Aktivierung abnehmend: rechte Verbindung parietalis

temporalis, rechter Kortex frontalis inferior, supplementarisches motorisches Areal, Insula anterior rechts, linke Verbindung parietalis temporalis und Kortex frontalis inferior, rechte Insula posterior und Gyrus temporalis medialis rechts) Komponenten.

Die Studie von Downar et al. (2000) zeigt, dass das von Corbetta & Shulman (2002) beschriebene Netzwerk (unimodale sensorische Assoziationskortex, multimodale: temporoparietale Verbindung, supplementär motorisches Areal, Inselregion, inferiorer frontaler Gyrus) auch bei auditorischer Stimulation in Aktion tritt. Dabei scheint es eine enge Verbindung zwischen der Detektion salienter Stimuli in einer multisensorischen Umwelt und der Bewusstwerdung (Hemineglect-Patienten) dieser Stimuli zu geben.

Diesen Zusammenhang sehen die Autoren aufgrund einer hohen Übereinstimmung zwischen den bekannten anatomischen Strukturen des Hemineglect (rechte temporoparietale Verbindung, supplementär motorisches Areal, präfrontaler Kortex – besonders in der Umgebung von BA 44) und dem multimodalen kortikalen Netzwerk, das sie beschreiben. Patienten mit sensorischem Neglect haben aufgrund neurologischer Veränderungen/Zerstörungen die Fähigkeit verloren ihre Aufmerksamkeit auf saliente Stimuli auf einer Seite des Körpers zu fokussieren, egal ob willentlich oder unwillentlich; Neglect-Patienten zeigen ebenso keine Bewusstheit von Stimuli im betroffenen Feld entsprechend ihren Aufmerksamkeitsdefiziten.

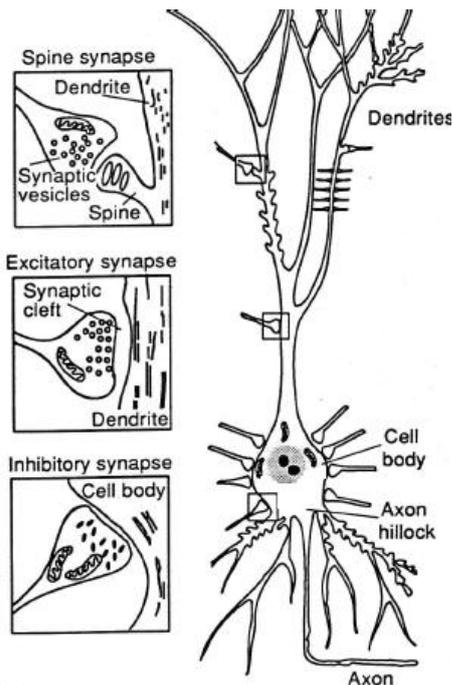
D.h. es gibt einen starken Zusammenhang zwischen der Registrierung/Entdeckung salienter Stimuli in der sensorischen Umwelt und der Selektion der salienten Stimuli, die ins Bewusstsein gelangen und es gibt modalitätsunspezifische Strukturen zur Detektion von Veränderungen in der sensorischen Umwelt (Downar et al., 2000).

## 2.2 EEG UND MEG

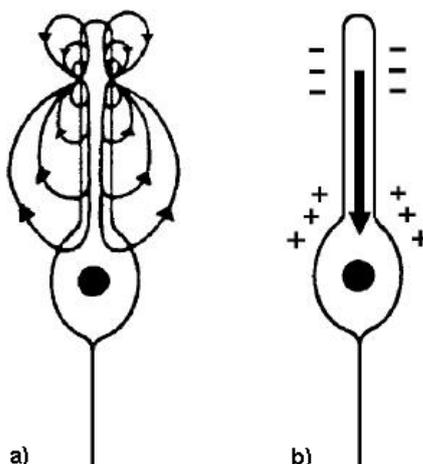
### 2.2.1 Das Elektroenzephalogramm

Die klinisch relevante Elektroenzephalographie (EEG) misst Differenzen zwischen den elektrischen Potentialen an der Kopfoberfläche. Die Magnetoenzephalographie (MEG) misst ebenfalls an der Kopfoberfläche die extrakraniellen magnetischen Felder. Dabei werden bei beiden physiologischen Meßmethoden (synchrone) Neuronenaktivitäten (verstärkt postsynaptische Ströme) gemessen, die Informationsverarbeitungsprozesse im Gehirn widerspiegeln. Beim EEG wird hauptsächlich die Aktivität der Neurone erfasst, die sich in den Gyri bzw. den Sulci des Kortex befinden. Dies liegt daran, dass das EEG Ströme erfasst, die radial und tangential zur Kopfoberfläche verlaufen. Die zeitliche Auflösung sowohl des EEG als auch des MEG liegt im Millisekundenbereich und bildet annähernd den Ablauf der neuronalen Aktivität ab. Nachteil des EEG wie des MEG ist dabei die eingeschränkte räumliche Auflösung. Tiefer liegende Strukturen können besser mittels funktioneller Magnetoenzephalographie (fMRT) erfasst werden. Allerdings ist die zeitliche Auflösung des fMRT ca 3x niedriger als die des EEG/MEG.

#### 2.2.1.1 DIE ENTSTEHUNG ELEKTRISCHER UND MAGNETISCHER FELDER



**Abb. 2.3:** Schematische Darstellung einer kortikalen Pyramidenzelle (Hämäläinen, Hari, Ilmoniemi, Knuutila & Lounasmaa, 1993). An den weitverzweigten Dendritenbäumen koppeln die Synapsen afferenter Neurone an. Wenn am Axonenhügel des Zellkörpers eine bestimmte Depolarisationsschwelle überschritten wird, feuert das Neuron mit einem Aktionspotential, das sich entlang der Nervenfaser (Axon) zu anderen Neuronen hin ausbreitet (Scherg, 1997).



**Abb. 2.4:** Stromfluss um ein schematisch dargestelltes Neuron (a) und der daraus resultierende Stromdipol (b) (nach: Pantev, 1992).

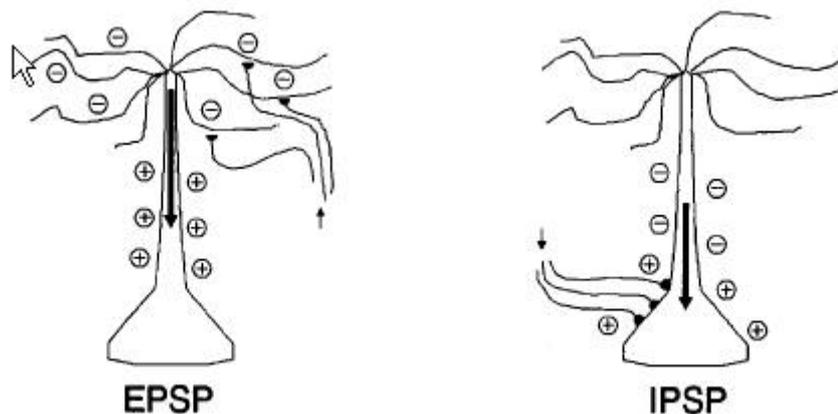
Von ihrer Funktion her werden verschiedene Abschnitte einer Nervenzelle (Neuron) unterschieden: Zellkörper (Soma), Dendriten und die Nervenfasern (Axon), welche die Verbindung zu einem oder – durch Verzweigung – mehreren anderen Neuronen herstellt (siehe Abb. 2.2). An den antennenförmigen Dendriten finden wir Knöpfe, an denen die Synapsen von anderen Neuronen ihre Signale durch Ausschüttung von Transmittern in den synaptischen Spalt übertragen. Je nach Transmitter bzw. Erregungstyp der Synapse (erregend oder hemmend) erfolgt eine lokale Depolarisation (Reduktion) bzw. eine Hyperpolarisation (Erhöhung) des Potentials an der Membran des Zielneurons. D.h. es kommt zu einem exzitatorischen postsynaptischen Potential (EPSP) und einem lokalen Einstrom von Natriumionen in die Zelle, bzw. einem inhibitorischen postsynaptischen Potential (IPSP) und einem lokalen Ausstrom von Kaliumionen. Bei den meisten Pyramidenzellen der Hirnrinde (Kortex) finden sich im oberflächennahen Dendritenbaum vorwiegend exzitatorische Synapsen, in tiefergelegenen Soma- und Dendritenabschnitten dagegen vorwiegend inhibitorische Synapsen. Die Dicke und damit die intrazelluläre Leitfähigkeit entlang des Dendritenbaums nimmt zum Soma hin, aufgrund der dort vorhandenen Gliazellen, deutlich zu. Damit bewirken die oberflächennahen EPSPs ebenso wie somanahe IPSPs<sup>6</sup> einen gerichteten Strom von der Kortexoberfläche in die Tiefe (siehe Abb. 2.3). Dies führt zu einer negativen Spannung an Oberflächen Elektroden und damit auch im EEG.

---

<sup>6</sup> IPSP: Inhibitorische Synapsen befinden sich mehr in der Nähe der Neuronenzellkörper. Inhibitorische Potentiale tragen kaum zur Genese von Feldpotentialen bei, da die bei hemmenden Potentialen fließenden Ströme pro Zeiteinheit sehr viel kleiner sind als die für EPSP erforderlichen Ströme. Auch Aktionspotentiale spielen kaum eine Rolle für das EEG, wohl aber die sie auslösenden EPSPs. Für die Generierung der elektrischen Spannungsänderungen im EEG spielen die apikalen Dendriten und die unspezifischen Afferenzen im Vergleich zu den übrigen Zellanteilen eine dominierende Rolle. Gliazellen, die sowohl Soma wie auch Dendriten umgeben, bewirken –neben einer Reihe von anderen Vorgängen- eine Verstärkung und Ausbreitung der extrazellulären negativen Potentiale.

### 2.2.1.2 NEURONALE DIPOLE

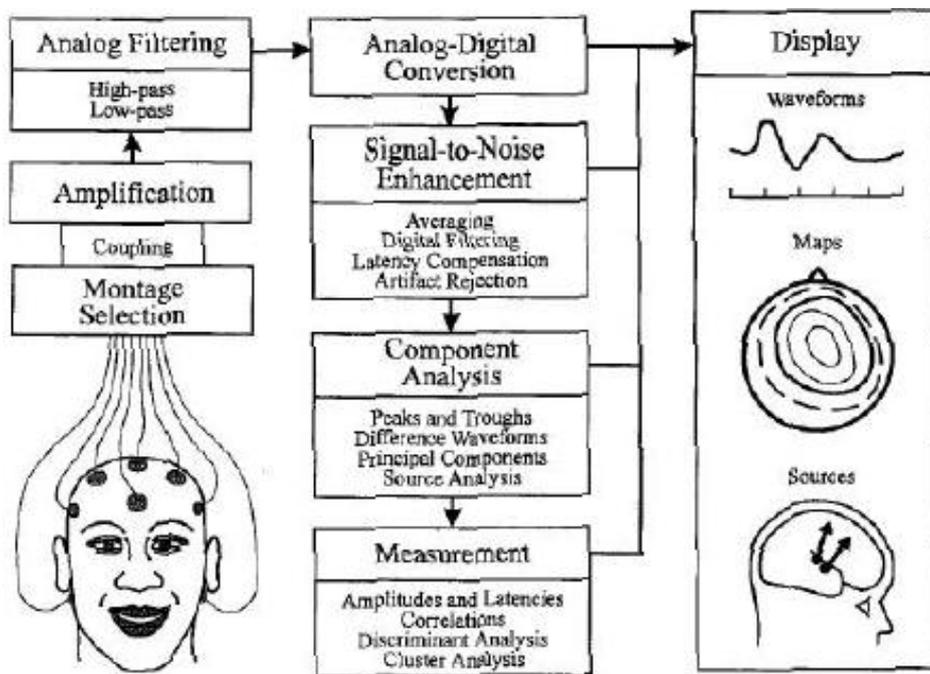
Beim Einlaufen einer afferenten Impulssalve an den Dendriten aus kortikalen Bereichen wird die extrazelluläre Region der apikalen Dendriten negativ – aufgrund des Na<sup>+</sup>-Einstroms entsteht ein negatives Feldpotential – und die positiven Ladungsträger fließen ins Zellinnere. Von der außen an der Schädeloberfläche angebrachten Elektrode bewegt sich somit der elektrische Strom weg in Richtung Zellsoma. Der elektrische Widerstand der nicht erregten Membran ist so groß, dass sich der Strom entlang der gesamten Längenausdehnung des Dendritenbaumes und Somas verteilen muss. Die Stelle des Stromeintritts (an den apikalen Dendriten) wird Senke genannt und entspricht dem negativen Pol. Der Stromaustritt wird Quelle genannt und bildet den positiven Pol. Eine solche polare Struktur (Quelle-Senke-Konfiguration) wird als elektrischer Dipol bezeichnet (siehe Abb. 2.4).



**Abb. 2.5:** Schematische Darstellung der Entstehung von Dipolfeldern an kortikalen Pyramidenzellen (Scherg, 1991). Erregende postsynaptische Potentiale (EPSP) bedeuten einen Einstrom (-) im Bereich der apikalen Dendritenäste. Die zugehörigen Ausstromzonen (+) liegen mehr proximal im Bereich des Stammes des Dendritenbaumes, wo der intraaxiale Widerstand niedriger ist. Bei inhibitorischer Erregung (IPSP) im Bereich des Nervenzellsomas und der basalen Dendritenäste ergibt sich ein ähnliches Bild mit vermehrtem Ausstrom (+) in diesem Bereich und Einstrom (-) im Bereich des mehr apikal gelegenen Dendritenbaums. In beiden Fällen bewirkt der ungleiche Schwerpunkt der Ein- und Ausstromzonen ein effektives Dipolfeld (Pfeile) bei der Messung an einer entfernt liegenden Elektrode.

### 2.2.1.3 FUNKTIONSWEISE DES EEG

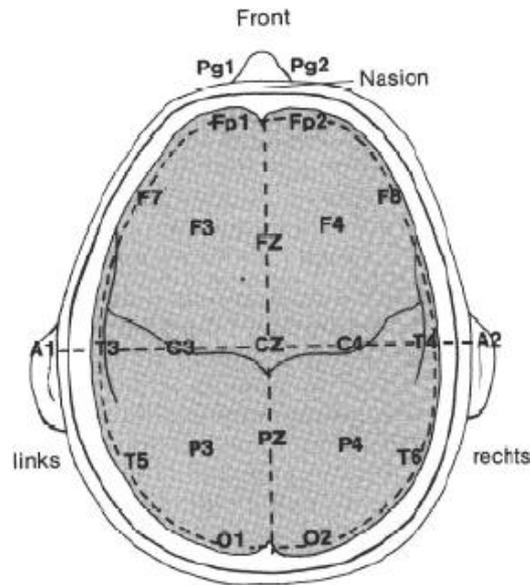
Das Prinzip des Elektroenzephalogramms (EEG) beruht darauf, dass elektrische Ströme in einem nach außen geschlossenen System wie dem menschlichen Schädel von aktiven Nervenzellen ausgehen und sekundäre Volumenleiterströme (siehe Abb. 2.7) bewirken, deren Verteilung von der geometrischen Form, der Dicke und den Leitfähigkeiten der verschiedenen Strukturen und Schichten (Kortexschichten) bestimmt wird. Mit Elektroden an der Kopfoberfläche (bei chirurgischen Eingriffen und im Tierexperiment auch in der Tiefe), können elektrische Potentialdifferenzen abgeleitet werden, die letztlich proportional zu den primären Ionenströmen der aktiven Zellen sind. Das Prinzip der Messung des Elektroenzephalogramms ist in Abb. 2.5 veranschaulicht.



**Abb. 2.6:** Funktionsweise des EEG (Picton, 1995) (vgl. Scherg, 1997).

#### 2.2.1.4 SIGNALERFASSUNG UND ARTEFAKTE

Die synchronisierte postsynaptische Aktivität von Neuronenpopulationen im Gehirn erzeugt eine charakteristische Potentialverteilung auf der Kopfoberfläche. Diese Spannungsunterschiede werden an der Kopfoberfläche mittels Elektroden abgeleitet und aufgezeichnet. Die Ableitepositionen der Elektroden sind dabei im Allgemeinen angelehnt an das 10-20 System (siehe Abb. 2.6).



**Abb. 2.7:** Internationales 10-20 System (nach: Jasper, 1958).

Die Spannungsdifferenzen werden über hochempfindliche und rauscharme Verstärker abgeleitet. Dies geschieht durch Differenzbildung zwischen zwei oder mehreren Elektroden (Montage). Bei digitalen Aufnahmesystemen sind spezifische Umrechnungen, zum Beispiel auf eine Mittel- oder Standardreferenz während der späteren Auswertung und Darstellung möglich (Remontaging), so dass die Potentialdifferenzen jeder einzelnen Elektrode gegen eine gemeinsame Referenzelektrode bestimmt werden kann.

Die Messung erfolgt in DC-Ableitung<sup>7</sup> oder mit einem Hochpass-Filter, um langsame Potentialschwankungen zu reduzieren, die bspw. durch Hautpotentiale (wie die elektrodermale Aktivität) und Elektroden- und Verstärkerartefakte hervorgerufen werden (Scherg, 1997).

Das EEG (wie auch das MEG) setzt sich aus verschiedenen Signalanteilen (bspw: interessierendes Signal + Augenartefakte + Rauschen) unterschiedlicher Frequenz und Amplitude zusammen. Zur Artefaktkorrektur kann es sinnvoll sein, bestimmte Signalanteile mittels Filterungsprozeduren zu unterdrücken oder zu verstärken. Um aus den geringen Amplituden des EEG-Signals das interessierende Signal "herauszufiltern" ist es auch notwendig, biologische Artefakte wie z.B. Bewegungsartefakte von Lid und Augen zu kontrollieren. Dabei können Lid- und Augenbewegungsartefakte direkt aufgezeichnet

<sup>7</sup> DC steht für „Direct Current“, das heißt es wird kein Hochpass-Filter bei der Aufnahme verwendet. DC-Korrekturen werden während der Aufzeichnung vom System durchgeführt, wenn ein Kanal bei der Aufzeichnung zu stark von Null abweicht. An einem Schwellenwert erfolgt ein Rücksetzen aller Kanäle auf einen Nullpunkt. In der Aufzeichnung zeigt sich eine DC-Korrektur durch einen plötzlichen Sprung in den Signalen.

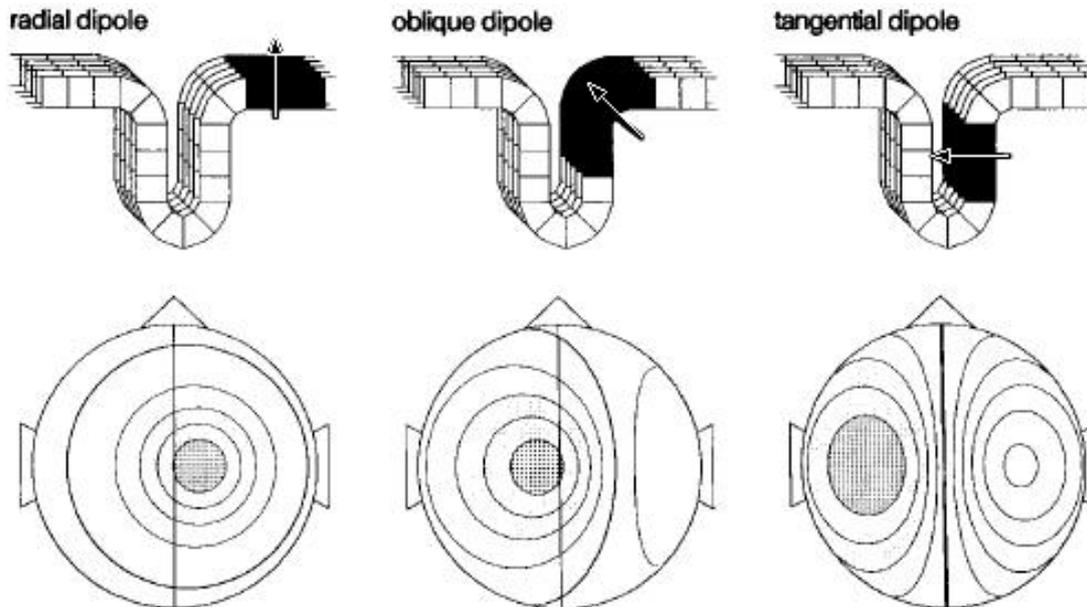
werden durch ein EOG (Elektrookulogramm) und über lineare Regressionsverfahren korrigiert werden. Diese simple Korrekturmethode kann jedoch zu einer erheblichen Verzerrung des EKP-Signals führen, da man davon ausgehen muss, dass Artefakt- und Hirnaktivität räumlich miteinander korreliert (und damit voneinander abhängig) sind. Es gibt geeignetere Verfahren wie z.B. den Surrogat-Modell-Ansatz, um die horizontalen (Lidschlag) und vertikalen Augenbewegungen (Umherschweiften) zu korrigieren.

Für eine Artefaktkorrektur, die das EKP nicht "verzerrt" ist es dabei nicht ausreichend die Artefakttopographien (die "eliminiert" werden sollen) zu definieren, sondern es muss auch ein Modell der Hirntopographien konstruiert werden, die erhalten bleiben sollen.

Im Surrogat-Modell Ansatz von Berg & Scherg (1994) wird die Hirnaktivität über multiple äquivalente Stromdipole (anhand anatomischer Restriktionen) modelliert (z.B. wird ein Quellenmodell für ein P300-Paradigma erstellt). Die Artefakttopographien (vertikale und horizontale Augenbewegungen) werden zu diesem Modell hinzugefügt. Dieses kombinierte Modell wird dann auf die auszuwertenden Daten angewendet. Die "tatsächlichen" Hirnsignale können mittels dieses Surrogat-Modells sehr gut von Artefaktsignalen separiert werden und die Artefaktsignale können ihrerseits ohne die Aktivität in der modellierten Hirnregion zu zerstören von den "tatsächlichen" Hirnsignalen subtrahiert werden. Diese Methode der Artefaktkorrektur kann sowohl auf gemittelte als auch auf die ungemittelten Daten angewendet werden, in denen das EKP kleiner ist als der EEG-, MEG-Hintergrund, also auch wenn es sich um Artefakte mit großer Signalstärke handelt, wie dies bei Augenartefakten der Fall ist. Der Vorteil des Surrogat-Modells besteht darin, dass man es auch auf die Rohdaten anwenden kann, in denen die normale Hirnhintergrundaktivität größer ist als das kleine EKP.

## 2.2.1.5 EEG-KANALANALYSE

Aufgrund der Verteilung und Überlagerung von Quellaktivitäten kann nicht vom Ort des Potentialmaximums (beispielsweise Fz bei der MMN- oder Pz bei der P300-Komponente) auf den Generatorort geschlossen werden.



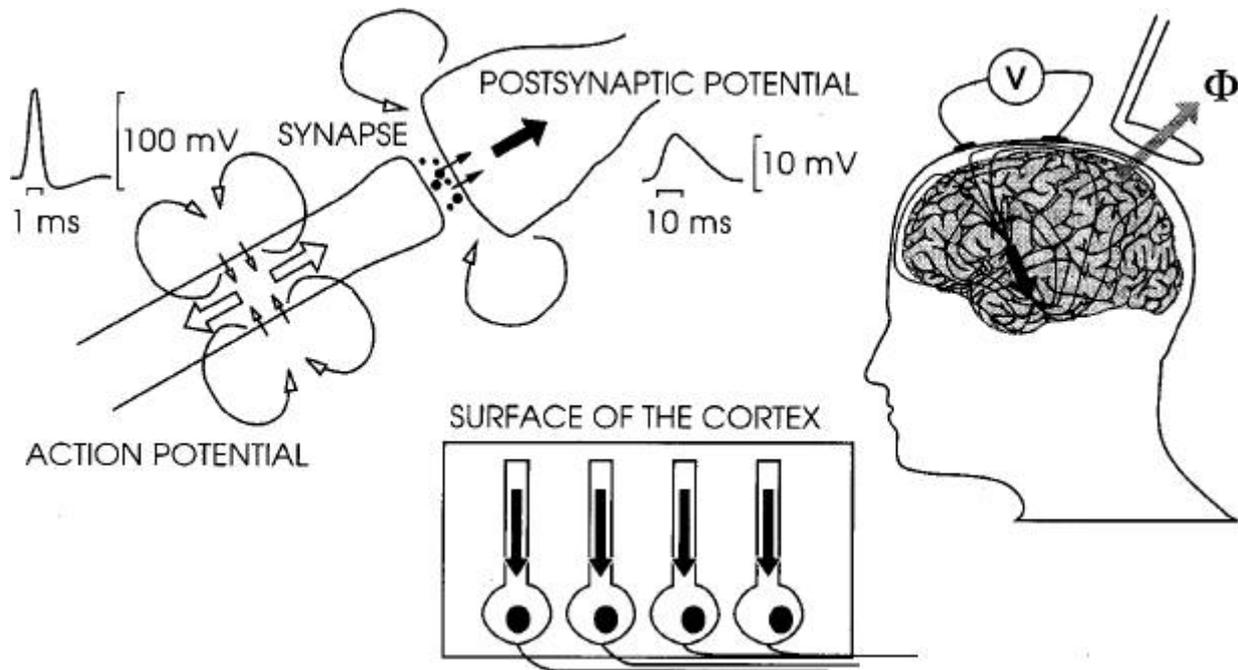
**Abb. 2.8:** Quellenaktivität. Oben: Schematischer Querschnitt durch einen idealisierten Kortexabschnitt im Bereich des Hemisphärenspaltes. Die Erregungen der verschiedenen orientierten Abschnitte der Kortexoberfläche und der eingefalteten Segmente können durch einen äquivalenten radialen (links), schräg orientierten (Mitte), bzw. tangentialen (rechts) Summendipol angenähert werden. Wegen der Abschirmung durch Knochen (schlechter Volumenleiter) und Kopfhaut ist die Potentialverteilung sehr ausgedehnt. Nur bei radialer Orientierung ist das Maximum der Potentialverteilung genau über der Quelle. Bei schräger Orientierung liegt es sogar in der falschen Hemisphäre (sog. paradoxe Lateralisation) (Scherg, 1997).

Die wesentliche Information über die Lage der Dipolquelle steckt dem zu Folge nicht in der Lage des Potentialmaximums, sondern vielmehr in den Gradienten des Potentialfelds: Die Äquipotentiallinien verlaufen am dichtesten nahe der Quelle, aber auch diese Faustregel ist z.B. nicht ohne weiteres auf den radialen Dipol anwendbar. Betrachtet man die koronare Potentialverteilung genauer, so ist zu ersehen, daß die Spannungsunterschiede an den weiter lateral gelegenen Elektroden, auch wenn sie sehr klein sind, die Information über die Schiefe der Potentialverteilung am deutlichsten liefern. Es sind also auch diese entfernteren Elektroden von Bedeutung für die Lokalisation der zugrundeliegenden Quelle. Bedenkt man zudem die Interpolationsfehler und die biologischen Störsignale beim üblichen "Brain Mapping", so kann man sich leicht die enormen Schwierigkeiten bei der visuellen Beurteilung von EEG-Skalpkarten ausmalen.

## 2.2.2 MAGNETOENZEPHALOGRAMM

Die synaptische Aktivität erzeugt nicht nur den extrazellulären Strom, den das EEG widerspiegelt, sondern sie erzeugt auch den intrazellulären Strom, der den Hauptgenerator des MEG darstellt (Halgren, Marinkovic & Chauvel, 1998).

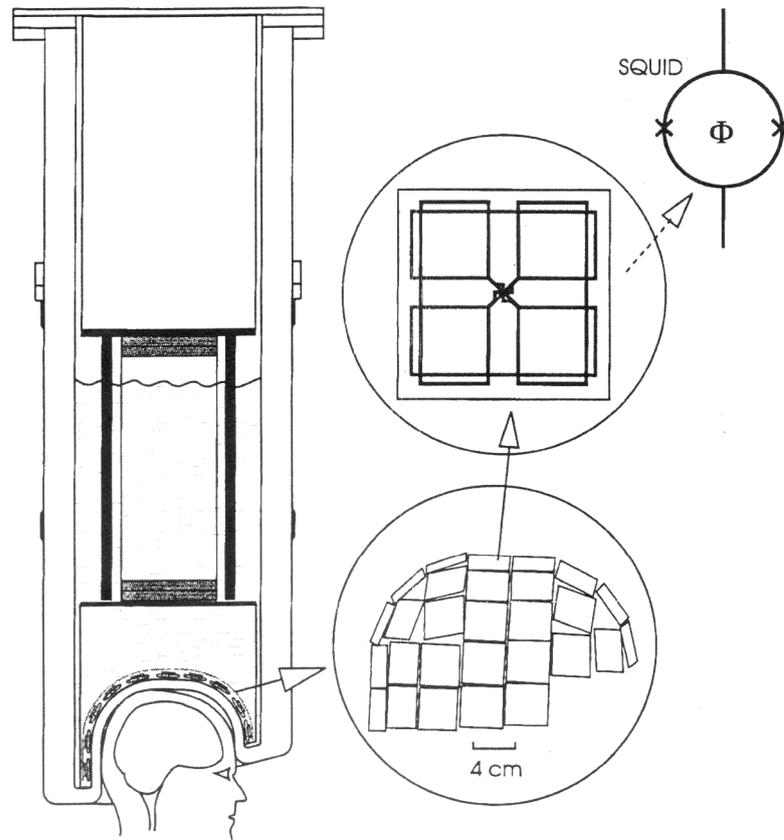
### 2.2.2.1 PRINZIPIEN DER MESSUNG VON HIRNSTROMAKTIVITÄT:



**Abb. 2.9:** Aktionspotentiale an Nervenfasern und postsynaptische Potentiale an Dendriten und am Nervenzellsoma rufen Membranströme hervor. Da die Zellmembran einen hohen Widerstand hat, kommt es zu primären intrazellulären Strömen entlang des aktivierten Neuronenabschnitts. Die gleichzeitige Aktivierung von geometrisch ähnlich orientierten Neuronenpopulationen führt zu einer Überlagerung und Summation der magnetischen Induktion der einzelnen intrazellulären Stromdichteelemente. Eine externe supraleitende Spule integriert den magnetischen Fluß, der von der Stromdichteverteilung ausgeht, zu einem gerade messbaren Signal im FemtoTesla-Bereich. Der intrazelluläre Strom (Primärstrom) wird durch – entsprechend der Leitfähigkeit – weitverteilte Rückströme (Sekundärstrom) im Volumenleiter kompensiert. Diese führen an der Kopfhaut zu Potentialdifferenzen (V) im Mikrovolt-Bereich (Scherg, 1997).

Die Stärke der magnetischen Felder, die von Muskel- und Nervenzellaktivität im Körper ausgeht, ist extrem niedrig, selbst wenn sich große Zellpopulationen mit räumlich ähnlicher Orientierung synchron entladen. So liegen die an der Körperoberfläche messbaren magnetischen Feldstärken der Herzaktivität in der Größenordnung von 5000-50000 fT, die Magnetfelder des Gehirns sogar nur bei ca. 50-500 fT. Diese Feldstärken sind bis zu 9 Größenordnungen niedriger als das Erdmagnetfeld. Störfelder der Laborumgebung, z.B. von Netzströmen, Maschinen, Autos, Straßenbahnen, Zügen und Fahrstühlen, liegen immer noch um 3-6 Größenordnungen höher, so dass wirksame Abschirmmaßnahmen vor allem zur Messung des MEG erforderlich sind. Dazu werden einzeln oder in Kombination eingesetzt: magnetisch abgeschirmte Kabinen mit einem Schirmfaktor von 60 dB bei ca. 1 Hz (80-90 dB bei 100 Hz) und spezielle Spulenarrangements bzw. Spulenarrays, die durch ihre geometrische Anordnung und/oder durch geeignete räumliche Filterung auf

Softwarebasis eine Trennung der Magnetfelder der zu messenden, nahen Stromquellen von den entfernteren Störquellen erlauben.



**Abb. 2.10:** Neuromag-122 Ganzkopf-MEG-System mit 61 planaren Gradiometern. Jeder Chip hat 2 orthogonale Doppelacht-Spulen zur Messung des Feldgradienten in x- und y-Richtung (Scherg, 1997).

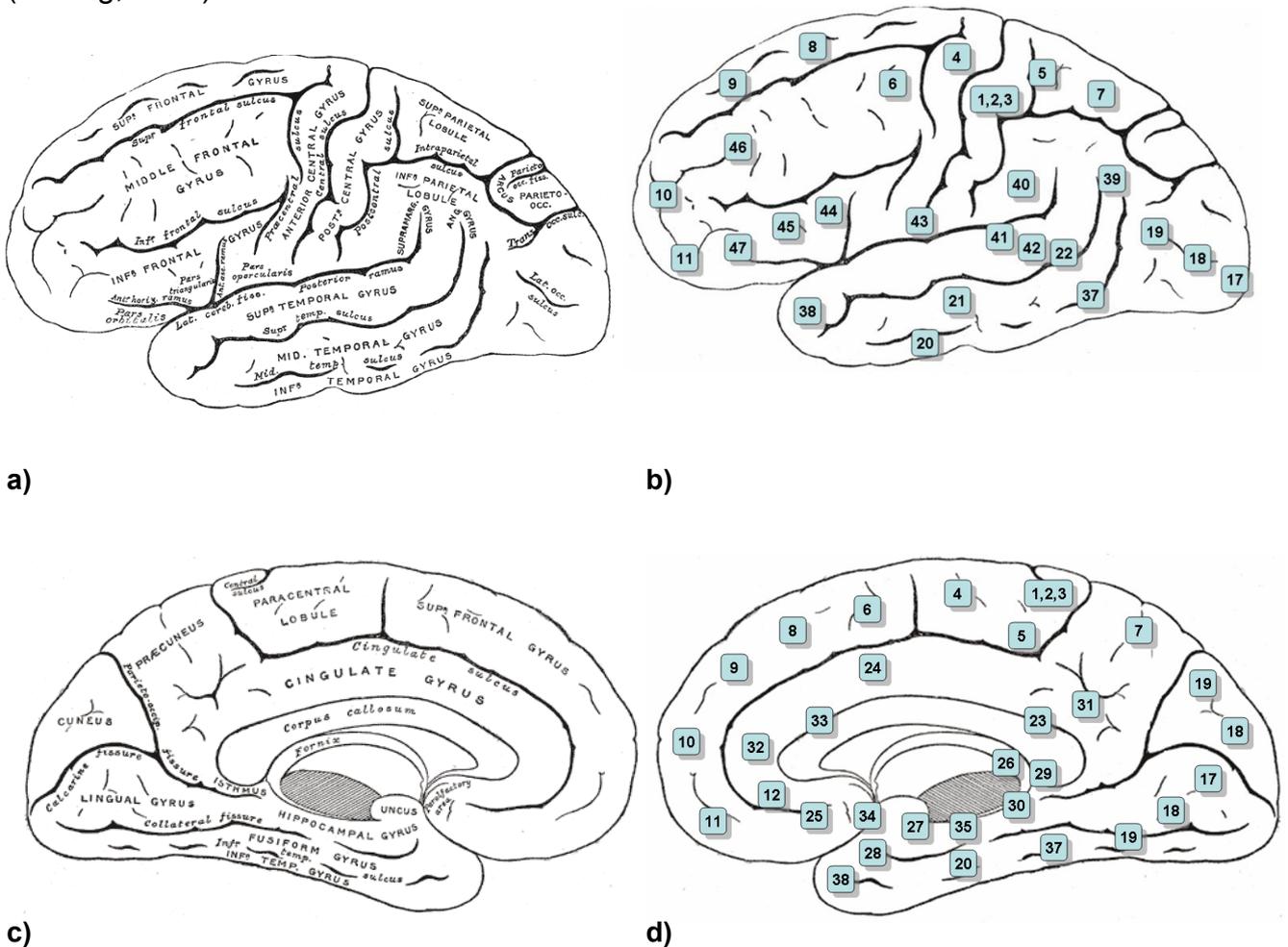
MEG-Messungen (vgl. Abb. 2.9) sind im Prinzip mit EEG-Messungen vergleichbar, da sie ebenfalls direkt die elektrische Hirnaktivität messen. Allerdings sind die MEG-Sensoren, supraleitende Spulen, nicht direkt an der Körperoberfläche angebracht wie die Elektroden, sondern aufgrund der nötigen Isolation, Abschirmung und Geometrie des Dewars (Messzylinder) ca. 1.6-4 cm von der Körperoberfläche, d.h. im Falle des MEG ca. 3-5.5 cm von der Gehirnoberfläche entfernt.

Bei der Entstehung von nicht invasiv messbaren Potentialen und Magnetfeldern in der menschlichen Hirnrinde spielen auch zwei weitere morphologische Aspekte des Gehirns eine wesentliche Rolle, nämlich 1. die anatomische Faltung (Abb. 2.10, a + c) und 2. die funktionelle Organisation in makroskopische Areale, die sich durch ihre unterschiedliche Zellstruktur (Cytoarchitektur) klar voneinander abgrenzen lassen (Abb. 2.10, b + d).

Add 1. Das Gehirn weist eine sehr starke Gyrierung mit Einfaltungen (Fissuren, Sulci) zwischen den einzelnen Hirnwindungen (Gyri) auf.

Add 2. In der Tiefe solcher Einfaltungen liegen cytoarchitektonisch abgegrenzte Areale, z.B. das primär-sensorische Kortexareal für das Hören (Sylvische Fissur). Hirnfunktionen sind offenbar sehr eng mit der cytoarchitektonischen Organisation des Gehirns verbunden,

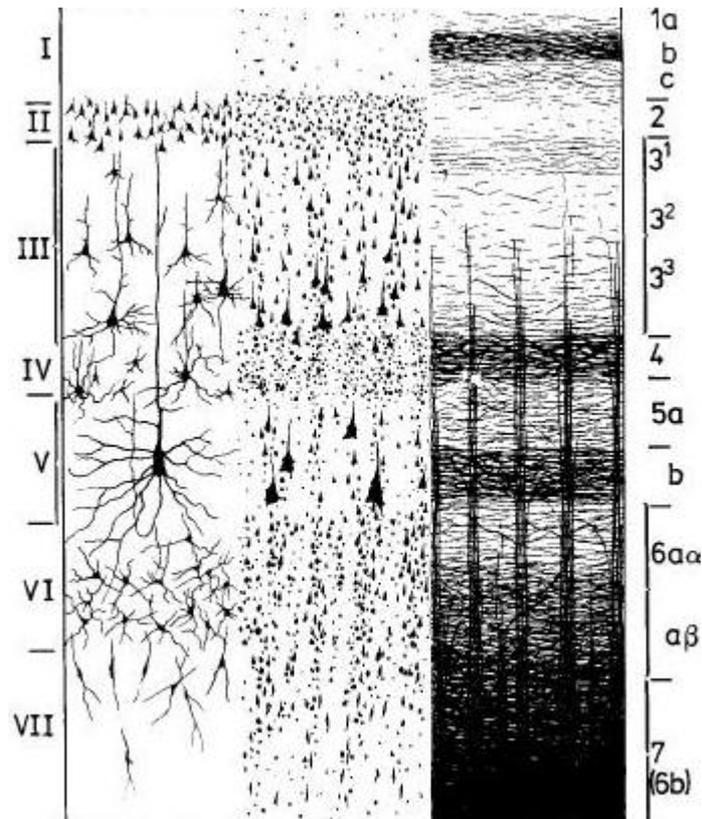
was einerseits durch selektive neuropsychologische Defizite nach umschriebenen Hirnläsionen und andererseits durch bildgebende Verfahren (fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie) belegt ist (Scherg, 1997).



**Abb. 2.11:** Einteilung der menschlichen Hirnrinde nach verschiedenen Regionen und Hirnwindungen (Gyri). Linke Hemisphäre: **a)** laterale Ansicht **(b)** Brodman-Areale) und **c)** mediale Ansicht **(d)** Brodman-Areale Ansicht (Gray's Anatomy; Fig. 726 und 727). Etwa 2/3 der Kortexoberfläche liegt in Einfaltungen, die für die Entstehung von externen Magnetfeldern relevant sind (Scherg, 1997).

Allen Kortexarealen ist die vertikale kolumnale Organisation gemeinsam.

Nervenbahnen, die in die verschiedenen kortikalen Schichten ein- oder auslaufen, sind überwiegend senkrecht zur kortikalen Oberfläche orientiert (Abb. 2.11), so dass auch ihr Summendipolvektor senkrecht zur Kortexoberfläche steht. Aber auch die ausgedehnten Dendritenbäume der großen Neuronen im Kortex (vor allem der Pyramidenzellen), deren Aufgabe darin besteht die verschiedenen Kortexschichten funktionell miteinander zu verbinden, sind senkrecht zur Oberfläche orientiert (Scherg, 1997).



**Abb. 2.12:** Neuronen und Nervenbahnen des Kortex (Scherg, 1997).

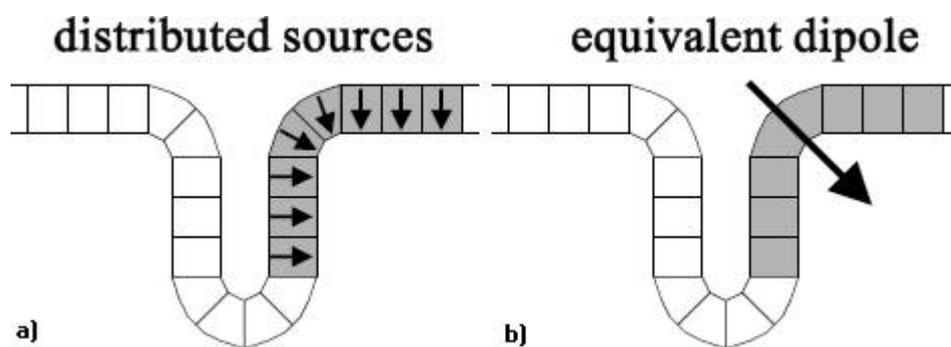
#### 2.2.2.2 DIPOLFELDER KORTIKALER AREALE

Trotz regionaler Unterschiede in der Schichtung des Kortex ist die Grundstruktur der kortikalen Schichtung identisch (6 Schichten). Die Dendriten der Pyramidenzellen liegen superior in den Schichten I und II, während die Zellkörper der Neurone weiter inferior in den Schichten III, IV und V zu finden sind. Abgesehen von den Gliazellen spielen die übrigen Zellarten bei der Generierung der an der Kortexoberfläche messbaren Spannungsschwankungen nur eine geringfügige Rolle. Die Verteilung dieser Feldpotentiale in der Hirnrinde wird am besten mit einer so genannten Dipolstruktur beschrieben. Eine auf der Schädeloberfläche angebrachte Elektrode kann elektrische Veränderungen in einem einzelnen Neuron nicht detektieren, da die Potentiale zu gering sind und außerdem die Entfernung von der Zelle zur Schädeloberfläche zu groß ist. Zwei Eigenschaften des Kortex erlauben es jedoch, das elektrische Potential abzuleiten. Zum einen sind die Pyramidenzellen parallel angeordnet und liegen senkrecht zur

Kortexoberfläche. Die gleiche Ausrichtung von Dendriten und Axonen führt zur Ausbildung von sogenannten „offenen Feldern“ oder „offenen Quellen“. Zum anderen sind sehr viele Zellen synchron aktiviert. Dadurch ist es möglich, dass sich die Dipole tausender Zellen summieren und somit starke Potentialfelder erzeugen, die an der Schädeloberfläche abgeleitet werden können. Die durch die Elektroden detektierte synchrone Aktivität stammt hauptsächlich aus in den Gyri (Hirnwindungen) liegenden Neuronen, da sich die kortikalen Dipole in den Sulci (Fissuren) gegenseitig auslöschen können.

### 2.2.3 QUELLENMODELLE

Idealerweise kann die Kortexoberfläche in kleine Module eingeteilt werden (Abb. 2.12). Jedes Modul wird dann näherungsweise durch einen Stromdipol beschrieben.



**Abb. 2.13:** Quellenmodell-Typen (Scherg, 1997): **a)** verteilte Quellen und **b)** diskrete Quelle. Grau unterlegt sind hierbei die aktiven Nervenzellen. Im verteilten Quellenmodell wird die Aktivität von so vielen Quellen repräsentiert wie aktive Neuronen zugrunde liegen. Wohingegen die diskrete Quellenanalyse mit einem Dipol arbeitet, der die gesamte Aktivität zusammenfasst.

Hirnaktivität kann auf 2 prinzipiell verschiedene Arten modelliert werden: durch verteilte oder diskrete Quellenmodelle.

#### 2.2.3.1 VERTEILTE QUELLENMODELLE

Ein verteiltes Quellenmodell geht von zahlreichen dicht über das Hirn (genauer: die graue Substanz) verteilten Dipolen (Quellen) aus. Verteilte Quellenmodelle (distributed source model) gehen von einer größeren Anzahl von Quellen als Messsensoren aus. Solche Modelle weisen eine sehr hohe Zahl von Unbekannten auf. Je nach Genauigkeit der Segmentierung, z.B. der strukturellen MRT-Bilder, kann man den individuellen Kortex mit 2000-100000 Stromelementen modellieren. Die inverse Berechnung der Stromdichteverteilung (ausgehend vom gemessenen Signal auf die Verteilung der Aktivität im Gehirn) ist bei einer räumlichen Auflösung des EEG von 32 und des MEG mit 122 Kanälen stark unterbestimmt. Eine Lösungsmöglichkeit liegt in der Anwendung des Minimumnorm-Verfahrens<sup>8</sup>.

<sup>8</sup> Der Minimumnorm-Ansatz ist eine gängige Methode verteilte elektrische Ströme im Hirn zu schätzen (Hämäläinen & Ilmoniemi 1984). Die Aktivitäten einer großen Anzahl regionaler Quellen wird mittels diesem Verfahren bestimmt. Die Quellen sind gleichverteilt über 1426 Standardorte 10% und 30% unter der geglätteten Standardhirnoberfläche.

### 2.2.3.2 DISKRETE QUELLENMODELLE

Ein diskretes Quellenmodell verwendet äquivalente Dipole und geht davon aus, dass während spezifischer Verarbeitungsprozesse im Hirn nur kleine abgrenzbare Hirnregionen aktiv sind. Wofür die cytoarchitektonische Aufteilung des Hirns spricht (vgl. auch Brodman-Areale und die ihnen zugeschriebenen Funktionen). Jede dieser Hirnregion kann mit einem Stromdipol beschrieben werden, d.h. ein diskretes Quellenmodell besteht aus weniger Quellen als Messsensoren. Aktive Hirnareale, die sehr nah beieinander liegen und gleichzeitig aktiv sind können über regionale Quellen beschrieben werden. Eine regionale Quelle besteht aus 2 (beim EEG aus 3) zueinander orthogonal orientierten Dipolen, die den lokalen Stromfluss in jede dieser drei Richtungen beschreibt. Die erste Orientierung kann tangential oder radial zur Kugel (dem Gehirn) ausorientiert werden. Wird dies gemacht, müssen zuvor theoretische Annahmen über die Quelle getroffen werden. Die P3-Aktivität beispielsweise ist stärker radial orientiert (im MEG, das keine radialen Quellen abgreifen kann, ist die P3 bspw. kaum detektierbar), wohingegen Quellen im Hörkortex – aufgrund der anatomischen Lage – tangential orientiert (deswegen auch im MEG<sup>9</sup> gut detektierbar) sind.

Dem entsprechend wird das EEG als Meßmethode für die P300 (radiale Orientierung zumindest des parieto-zentralen Hauptgenerators) eingesetzt. Wohingegen das MEG als Messmethode für die Mismatch Negativity (tangentielle Orientierung der temporalen Hauptgeneratoren) vorzuziehen ist.

---

<sup>9</sup> Im Kugelmodell werden deshalb nur die tangentialen Anteile des Stromdipolvektors und damit vorwiegend Aktivitäten der kortikalen Einfaltungen (hier liegt bspw. der Hörkortex) sichtbar. Aktivitäten der Kortexoberfläche mit radialer Orientierung sind nicht meßbar, ebensowenig wie Ströme im Zentrum des sphärischen Volumenleiters (Scherg, 1997).

## 2.2.4 Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) und ereigniskorrelierte Felder (EKF)

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) oder Magnetfelder (EKF) stellen Veränderungen in der elektrophysiologischen Aktivität des Gehirns dar, die vor, während und nach einem sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignis auftritt (Picton, Alain, Otten, Ritter & Achim, 2000). Da die EKPs in der Regel sehr kleine Amplituden (sie liegen unterhalb des Ruheaktivitätspegels von 0.2-10  $\mu\text{V}$ ) aufweisen, sind sie im Spontan-EEG nicht erkennbar. Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, werden spezielle Auswertemethoden angewendet, z.B. die Signalmittelung. Durch diese Mittelung (mit einer Signal-Bandbreite bis zu 2500Hz, einer Abtastrate bis zu 10 kHz und einer Mittelungszahl bis zu 8000) bleibt das (hypothetisch) invariante, stimulusgebundene Signal erhalten, während sich die nicht stimuluskorrelierte, „zufällige“ Aktivität, das Rauschen, gegenseitig aufhebt (Scherg, 1997).

EP-Komponenten werden als exogen oder endogen klassifiziert (Heil und Rösler, 2000). Die exogenen Komponenten werden durch die physikalische Reizcharakteristik (Reizintensität oder –modalität) determiniert. Ihre Latenz ergibt sich aus der Leitungsgeschwindigkeit der Reizimpulse des angesprochenen Sinnessystems. Im Gegensatz dazu sind die endogenen Komponenten (treten ab ca. 100ms poststimulus auf) von physikalischen Eigenschaften eher unabhängig. Sie spiegeln spezifische Informationsverarbeitungsprozesse – kognitiv beeinflussbare Prozesse – wider. Die Trennung in exogen vs endogen ist jedoch unscharf. Erstere können auch durch exogene Komponenten manipuliert werden und letztere werden auch durch physikalische Eigenschaften beeinflusst (Picton et al., 2000).

EKPs und EKFs sind definiert über ihre Latenz, ihre Polarität, die Skulptopographie oder über vermeintliche Korrelationen zu Verhaltensweisen. Am Beispiel der P300 erklärt: die Bezeichnung P300 steht für den Zeitpunkt des Auftretens der Komponente. Die Polarität wird über das P in P300 ausgedrückt; es steht für eine positive Deflektion. Die Skulptopographie steckt in der Bezeichnung P3b; b steht für pariozentrales Polaritätsmaximum. Letztlich werden EKPs und EKFs auch über Verhalten definiert, dass sie repräsentieren sollen. So steht die P300 für eine Antwortselektion, meist in Form eines Tastendrucks. Ein Problem dieser Nomenklatur besteht darin, dass die einzelnen Komponenten durchaus andere Latenzen oder eine veränderte Auftretensreihenfolge, bspw. in Abhängigkeit von soziodemografischen Variablen oder experimentellen Bedingungen zeigen können. Deshalb ist eine Unterscheidung zwischen beobachtetem Auftreten und theoretischer Terminologie (hier sind EKPs Repräsentanten kognitiver Vorgänge und werden dann bsp. als *Mismatch Negativity* bezeichnet) wichtig (Picton et al., 2000).

Die großen Vorteile der EKPs und EKFs sind 1. deren gute zeitliche Auflösung und 2. ihr direkter Zusammenhang zur neuronalen Informationsverarbeitung.

### 2.2.4.1 LOKALISATION

Die Zielsetzung kognitiv orientierter EKP-/EKF-Studien ist es, durch die Bestimmung von möglichst distinkten Komponenten, die als Maß für bestimmte kognitive Prozesse herangezogen werden, den Fluss des Informationsverarbeitungsprozesses (mentale Chronometrie; Coles & Gratton, 1986; Verleger, 1997) zu untersuchen. Ein Hauptproblem dabei liegt in der zeitlichen und räumlichen Überlappung der Komponenten auf der Kopfoberfläche. Diese Überlappung kommt dadurch zustande, dass multiple Hirnprozesse elektrische Felder in einer Entfernung von deren eigentlichen Quellen generieren können (Picton et al., 2000). Die lineare Überlappung dieser elektrischen Felder produziert ein auf der Kopfoberfläche messbares EKP. Eine Spannungsmessung zu einem bestimmten Zeitpunkt *und* an einem bestimmten Ableitort kann somit eine Aktivität multipler EKP-Komponenten repräsentieren. Eine Lösung dieses Problems besteht in der Quellenanalyse (statt EEG-Kanalanalyse), dem Einsatz multivariater Analyseverfahren (Methodenvergleich: fokale vs. verteilte Quellenmodelle) und der Einfachheit<sup>10</sup> (*engl. parsimoniousness*) der zugrunde gelegten Quellenmodelle.

---

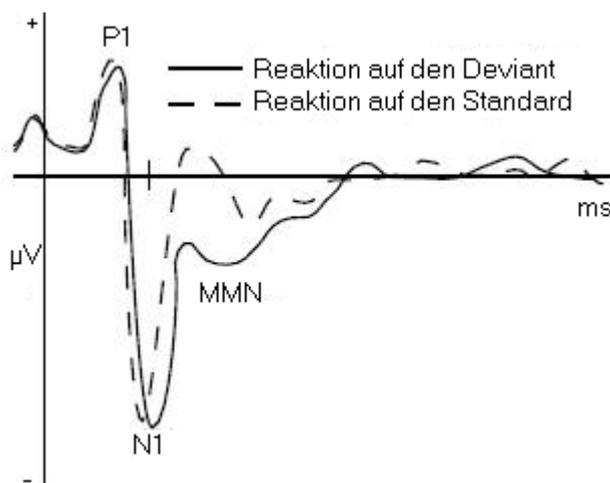
<sup>10</sup> *Einfachheit* meint in diesem Zusammenhang wenige Quellen, die möglichst viel Restvarianz erklären (analog der Hauptkomponentenanalyse der Faktorenanalyse).

## 2.3 MISMATCH NEGATIVITY

### 2.3.1 Definition

Die Mismatch Negativity – vereinzelt wird sie auch N2a<sup>11</sup> genannt (Näätänen & Picton, 1986) – stellt ein frühes negatives ereigniskorreliertes Potential (EKP) dar, das ausgelöst wird durch einen devianten Stimulus (physikalische Abweichung vom Standard-Stimulus), der unregelmäßig und selten in einer Abfolge von Standardstimuli präsentiert wird. Devianz kann dabei auf verschiedenen Dimensionen definiert sein: Frequenz der Stimuli (Sams, Paavilainen, Alho & Näätänen, 1985; Näätänen, Gaillard & Mantysalo, 1978; Hari, Hamalainen, Ilmoniemi, Kaukoranta, Reinikainen, Salminen, Alho, Näätänen & Sams, 1984), Intensität, d.h. Lautstärke der Stimuli (Näätänen et al., 1978; Näätänen & Picton, 1987), Inter-Stimulus-Intervall (Näätänen, Paavilainen, Tiitinen, Jiang, & Alho, 1993), Dauer bzw. Länge der Stimuli (Näätänen, Paavilainen & Reinikainen, 1989; Paavilainen, Alho, Reinikainen, Sams & Näätänen, 1991). Ort der Präsentation – definiert über den Winkel, in dem die Stimuli auf das Sinnesorgan treffen – (Paavilainen, Karlsson, Reinikainen & Näätänen, 1989), phonetischer Wert der Stimuli (Aaltonen, Niemi, Nyrke & Tuhkanen, 1987) oder komplexe temporale Strukturen (Schröger, Tervaniemi & Näätänen, 1995). Dabei wird eine MMN-Antwort auch dann evoziert, wenn das Subjekt seine Aufmerksamkeit nicht auf die Stimuli richtet (Deouell & Bentin, 1998).

In einem typischen Oddball-Paradigma besitzen die devianten Töne eine geringe Auftretenswahrscheinlichkeit. Während der Stimuluspräsentation wird die Aufmerksamkeit des zu Untersuchenden auf etwas Anderes als die Stimulation gelenkt: z.B. ein Buch lesen (Sams et al., 1985), eine visuelle Aufgabe lösen (Alho, Woods, Algazi & Näätänen, 1992), oder ein stummes Video ansehen (Mitchie, 2001).



**Abb. 2.14:** Mismatch Negativity mit vorausgehender N100.

<sup>11</sup> MMN und N2a: Näätänen und Picton (1986) verstehen die MMN als ersten Teil des N200-Potentials (N2a). In Experimenten, in denen die Töne nicht wie im typischen MMN-Paradigma ignoriert, sondern vielmehr beachtet werden sollen, folgt die N2b mit einem Amplitudenmaximum zwischen 200 und 300 ms. Näätänen und Gaillard (1983) postulieren, dass die N2b im Sinne einer attentionalen Devianzdetektion mit der Orientierung auf relevante Reize verbunden ist. Sie hat ihre größte Amplitude zentro-parietal, also weiter posterior als die MMN (Sams et al., 1985).

Die MMN überlappt zeitlich die N100 und die nachfolgende P200, die beide auch bei Standardreizen auftreten. Daher wird die MMN am besten als Differenzwelle (EKP bzw. EKF des devianten Tons minus EKP bzw. EKF des Standardtons) dargestellt und ausgewertet (Rosburg et al., 2004). In EKP-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein abweichender Ton, der selten und unvorhersehbar in einem Strom homogener Töne auftritt, eine negative EKP-Komponente auslöst, die etwa 50-100 ms nach Auftreten dieses devianten Stimulus einsetzt und ihre maximale Ausprägung nach etwa 150-250 ms aufweist (Näätänen, 1992).

Die MMN ist gekennzeichnet durch eine fronto-zentrale Negativität (ihre Polarität kehrt sich über den Mastoiden in einer nasenreferenzierten Montage um, vgl. Umbricht & Krljes, 2005) (Rosburg et al., 2004).

Die Mehrzahl der veröffentlichten EEG-Studien zur MMN bildet die Differenzamplitude an der EEG-Elektrode Fz ab, da dort das größte Potential an der Kopfoberfläche gemessen werden kann. Quellenlokalisationen und MEG-Studien sind in der Minderzahl.

### 2.3.2 Abgrenzung MMN - N100

Näätänen, der mit seiner Arbeitsgruppe den Begriff der Mismatch Negativity prägte (Näätänen et al., 1978), unterscheidet 3 Phasen der auditorischen Informationsverarbeitung (Näätänen & Winkler, 1999): In der 1. Phase löst der auditorische Reiz ein afferentes Aktivationsmuster aus, das heißt auf Neuronenebene werden vorübergehende Veränderungen physikalischer Eigenschaften von Tönen (wie Frequenz, Dauer oder Intensität von Stimuli oder abstraktere Regeln der Stimuluspräsentation; vgl. Näätänen & Alho, 1995; Schröger, 1997; Ritter, Deacon, Gomes, Javitt & Vaughan, 1995) über verschiedene Zustände der Nichterregbarkeit der stimuluspezifischen Neuronenpopulationen detektiert. In der 2. Phase wird eine sensorische Merkmalsspur generiert. Diese Merkmalsspur repräsentiert für eine Dauer von ca. 100 ms basale Stimulusinformationen, die alle separat gespeichert werden. Das elektrophysiologische Korrelat dieser Merkmalsspur ist die N100<sup>12</sup>, eine primär exogene Komponente mit einer Peaklatenz zwischen 90 und 120 ms nach Stimulusonset. Die N100 (im Weiteren auch: N1) hat ihre Maximalamplitude um 100 ms und wird als Indikator für frühe selektive Aufmerksamkeitsprozesse betrachtet (Hillyard, Hink, Schwent & Picton, 1973). In der 3. Phase wird eine sensorische Stimulusrepräsentation (= Gedächtnisspur) ausgebildet, in der das vollständige auditorische Ereignis enthalten ist. D.h. der Stimulus wird zeitlich eingeordnet und als Entität enkodiert. Diese Stimulusrepräsentation wird ca. 10 Sekunden aufrechterhalten (Sams, Hari, Rif & Knuutila, 1993). Diese Zeitspanne entspricht der angenommenen Dauer des auditorischen sensorischen Gedächtnisses ("echoisches" Gedächtnis) (Cowan<sup>13</sup>, 1984).

---

<sup>12</sup> Die N1 hat ihre Maximalamplitude um 100 ms und wird als Indikator für frühe selektive Aufmerksamkeitsprozesse betrachtet (Hillyard et al., 1973).

<sup>13</sup> Gestörtes "echoic sensory memory" (auditorisches sensorisches Gedächtnis): Cowan (1984, 1988) hat Studien zusammengefasst und gezeigt, dass es 2 Phasen des auditorischen sensorischen Gedächtnisses

### 2.3.3 Funktion

Die funktionale Rolle der MMN liegt in der Enkodierung der Repräsentation (physikalischer Informationen) vorangegangener Stimuli im sensorischen auditorischen Gedächtnis und teilweise auch im Langzeitspeicher des sensorischen Gedächtnisses (max 10 s) (Cowan, 1988). Dabei wird jeder neue Stimulus mit dieser Gedächtnisspur verglichen, die über die Invarianzen (Informationen) des Standards erstellt wurde. Existiert keine Gedächtnisspur, entsteht auch keine MMN (Umbricht et al., 2006). Das elektrophysiologische Korrelat der bei Näätänen et al. (1978) beschriebenen 3. und letzten Phase der auditorischen Informationsverarbeitung stellt die MMN dar (Opitz et al., 2002). Die MMN tritt auf, wenn der aktuell dargebotene auditorische Stimulus (devianter Stimulus) nicht mit der sensorischen Gedächtnisspur (Repräsentanz des Standardstimulus) übereinstimmt (trace mismatch; Näätänen & Alho, 1995).

Folgt man obigen Ausführungen dann bildet die MMN – als elektromagnetische Antwort auf diskriminierbare Veränderungen in ständiger, regulärer auditorischer Stimulation – einen automatischen auditorischen Diskriminanzprozess, einen Gedächtnisspurvergleich ab (Näätänen et al, 2005). Nach Auffassung von Näätänen & Winkler (1999) spielt der zugrunde liegende Prozess eine wichtige Rolle bei der unwillkürlichen Aufmerksamkeitslenkung. Denn die MMN repräsentiert einen vorbewussten, autonomen Detektionsmechanismus (sie wird auch hervorgerufen, wenn die Aufmerksamkeit nicht auf das Reizmaterial gerichtet ist) (Rosburg et al., 2004).

---

mit verschiedenen Eigenschaften gibt: 1. einen kurzen sensorischen Speicher mit einem Zeitfenster von 200 – 300 ms und eine länger dauernde Phase mit 10 – 20 s (Mitchie, 2001).

Der MMN-Mechanismus kann in handlungsrelevanten Situationen im Sinne eines „call for attention“ (Öhmann, 1992) Aufmerksamkeitsprozesse<sup>14</sup> anstoßen. Wie man weiß, moduliert die Aufmerksamkeit die Stärke der MMN-Komponente (Woldorff, Hillyard, Gallen, Hampson & Bloom, 1998: die Deviants auf die ich meine Aufmerksamkeit richte, generieren eine größere MMN-Amplitude im MEG). Sollen die devianten Stimuli von den zu Untersuchenden beachtet werden, dann tritt zusätzlich zur Mismatch Negativity auch eine N2b und eine P3b auf. In den beiden letzten Komponenten spiegelt sich die Reizevaluation und –bewertung wider (Rosburg et al., 2004).

Die Amplitude (maximale Deflektionshöhe) und die Latenz (Zeitabstand zwischen Stimulusonset und Zeitpunkt der maximalen Deflektionshöhe) der MMN geben dabei Aufschluß über die Ausprägung der Gedächtnisspur des Standardtons und damit über die Diskriminationsfähigkeit und die Aufmerksamkeitsressourcen des Untersuchten (Rosburg et al., 2004).

### 2.3.4 Einflussgrößen

Als wichtige Einflussgrößen auf die Mismatch Negativity gelten: 1. das Inter-Stimulus-Intervall (ISI), 2. der Grad der Devianz und 3. die Auftrittswahrscheinlichkeit (der Devianten).

Add. 1: Die Amplitude der MMN ist bei kürzerem ISI ausgeprägter als bei einem längeren Intervall. Bei Verlängerung des Interstimulus-Intervalls auf einige Sekunden nimmt die Amplitude ab, da dann die Gedächtnisspur langsam zerfällt (Mantysalo & Näätänen, 1987). Bei einem ISI von 10-15 s ist keine reliable MMN mehr detektierbar (Rosburg et al., 2004).

---

<sup>14</sup> Aufmerksamkeit und MMN: Schröger (1996) zeigte, dass die MMN einen unwillentlichen Aufmerksamkeitswitch initiieren kann. Deviants wurden hierbei nur auf einem Ohr präsentiert. Auf dieses Ohr richtet der zu Untersuchende keine Aufmerksamkeit. Diese Deviants rufen eine MMN und eine prolongierte Reaktionszeit hervor, während gleichzeitig auf dem anderen Ohr, auf das die Aufmerksamkeit gerichtet ist, eine Intensitätsdiskriminationsaufgabe präsentiert wird. Der Generator dieses unwillentlichen Aufmerksamkeitsshifts wird im Frontallappen vermutet (Näätänen, Mitchie, 1979, Näätänen, 1990). Gestützt wird diese These auch von Chao & Knight (1997). Patienten mit dorsolateralen präfrontalen Läsionen wurden untersucht und es konnte gezeigt werden, dass bei diesen Patienten eine gestörte Aufmerksamkeitskontrolle des irrelevanten sensorischen Inputs und eine Reduktion der MMN-Amplitude besonders über der Hemisphäre mit der Läsion vorliegt (vgl. Alain, Woods & Knight, 1998b: und das auditorische sensorische Gedächtnisinformaton im auditorischen Kortex hauptsächlich contralateral zum präsentierten Ohr gespeichert wird; Alho, 1994).

Die MMN tritt also auch dann auf, wenn die Aufmerksamkeit auf eine andere Aufgabe ausgerichtet ist (Näätänen et al., 1993; Alain, Woods & Ogawa, 1994). Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass das MMN-Potential bei fokussierter Aufmerksamkeit größer ausfällt (Woldorff et al., 1991; Alho, Woods, Algazi & Näätänen, 1992). Insgesamt spricht die Datenlage dafür, die MMN als Indikator für den Prozess der automatischen, präattentiven Devianzerkennung zu verstehen (Näätänen et al., 1978; Schröger, 1997). Anders als im P300-Paradigma soll der Proband im klassischen MMN-Oddball-Paradigma seine Aufmerksamkeit auf eine andere Aufgabe richten bzw. die Töne ignorieren, damit die MMN nicht von aufmerksamsassoziierten Potentialen (N2a, P3a) überlagert wird. Diese aufmerksamsassoziierten Potentiale (N2b, P3b) entstehen dann, wenn die Aufmerksamkeit auf die devianten Töne gerichtet wird, d.h. es werden Prozesse der Reizevaluation und –bewertung angestoßen (Rosburg et al., 2004).

Add. 2: Die zu untersuchende Person muss in der Lage sein den Unterschied (bzw. die Unterschiede) zwischen dem Standard- (S) und dem devianten Stimulus (D) wahrzunehmen, damit eine MMN auftritt (Näätänen, 2001). Je größer der Unterschied zwischen Standardton und deviantem Ton ist, desto größer wird die MMN-Amplitude (Näätänen, 1992). Größere Längendifferenzen führten in der Meta-Analyse von Umbricht & Krljes (2005) zu höheren Effektstärken.

Add. 3: Je geringer die Auftretenswahrscheinlichkeit der abweichenden Töne ist (Javitt, Grochowski, Shelley & Ritter, 1998) desto größer ist die MMN-Amplitude (Rosburg et al., 2004). Umbricht & Krljes (2005) fanden in ihrer Meta-Analyse eine größere mittlere Effektstärke bei geringen Devianzwahrscheinlichkeiten.

Je mehr Standards, desto größer wird die MMN-Amplitude, jedoch nur bei gesunden Probanden; das nennen die Autoren „memory-trace effect“, der bei (chronischen) Patienten verflacht ist (Baldeweg, Klugman, Gruzelier & Hirsch, 2002).

Die MMN scheint insgesamt, so die Befundlage, ein Maß mit einer relativ hohen Reliabilität zu sein: Pekkonen, Rinne & Näätänen (1995b) fanden recht gute Test-Retest-Stabilitäten sowohl für die MMN bei frequenzdevianten Tönen (engl. *frequency deviants*), ( $r=0.56$ ), (d.h. Tönen, die in der Tonfrequenz vom Standardton abweichen), als auch bei längendevianten Tönen (engl. *duration deviants*): ( $r=0.67$ ), (d.h. Tönen, die in der Dauer abweichen). Kathmann, Frodl-Bauch & Hegerl (1999) berichten allerdings deutlich bessere Test-Retest-Stabilitäten für die MMN bei den längendevianten Tönen ( $r=0.71$  an Fz) im Vergleich zu den frequenzdevianten Tönen ( $r=0.46$  an Fz). In dieser Studie konnte auch belegt werden, dass eine visuelle Vigilanzaufgabe zur Aufmerksamkeitslenkung die Reliabilität der Duration-MMN deutlich erhöht ( $r=0.83$  an Fz), nicht jedoch die Reliabilität der Frequency-MMN ( $r=0.49$  an Fz). Eine weitere Reliabilitätssteigerung bei den Duration Deviants kann, so die Studie von Tervaniemi et al. (1999), durch die Verwendung von kürzeren statt längeren Deviants (im Vergleich zu den Standardreizen) erreicht werden.

### **2.3.5 Lokalisation**

Beide Änderungsdetektionsmechanismen – sowohl die N1 als auch die MMN – werden im Bereich des auditorischen Kortex durch die neuronale Aktivität sensorspezifischer Systeme generiert (Opitz et al., 2002). Dabei liegen die Generatoren der N100 im primären (Peak bei 100 ms poststimulus) und im sekundären auditorischen Kortex (Peak bei 140 ms). MEG-Ergebnisse zeigten, dass die Generatoren im primären auditorischen Kortex perpendicular zur Sylvischen Fissur orientiert sind; d.h. sie liegen in der Heschlschen Querwindung, die im superioren temporalen Planum in Richtung frontozentralem Skalp projiziert (Hari, Aittoniemi, Järvinen, Katila & Varpula, 1980).

Die Hauptgeneratoren der MMN liegen bilateral im primären und sekundären auditorischen Kortex, was intrakranielle Studien bei Tieren und Menschen (Csepe, 1995; Javitt, Steinschneider, Schroeder & Arezzo, 1996), MEG- und EEG-Studien (Quellenlokalisierung) beim Menschen (Alho, 1995), zeigen (Umbricht & Krljes, 2005). Die

frontozentrale Lage der MMN-Komponente entsteht aufgrund der Ausrichtung dieser temporalen Generatoren (Rosburg et al., 2004).

Als wichtigster neuronaler Generator der MMN wird der primäre auditorische Kortex (bilateraler superiorer Temporallappen; genauer das Planum temporale superior) genannt (Überblick bei Alho, 1995). Diese Annahme stützt sich u.a. auf EEG-Studien (Scherg, Vajsar & Picton, 1989). Diese Ergebnisse werden auch gestützt durch MEG-Studien (Hari et al., 1984; Sams, Kaukoranta, Hamalainen & Näätänen, 1991). Im Planum supratemporale liegen die Pyramidenzellen tangential zum Schädel, deshalb sind die Quellen im MEG gut lokalisierbar. Zudem zeigen diese Studien, dass die MMN ca. 1 cm anterior<sup>15</sup> zur N100 liegt. Die rechte Hemisphäre ist dabei dominant gegenüber der linken, wenn eine physikalische bzw. eine temporale sensorische Gedächtnisspur (sensory-memory trace) ausgebildet wurde (Alho, 1995).

Auch funktionelle Magnetresonanztomographie-Untersuchungen (fMRT) (Liebenthal et al., 2003 fanden eine stärkere rechtstemporale Aktivierung) und intrakranielle Ableitungen (Halgren, E., Baudena, Clarke, Heit, Liegeois, Chauvel & Musolino, 1995) bestätigen temporale MMN-Generatoren. Die genaue Position des Generators innerhalb des auditorischen Kortex scheint, abhängig von der Art und Qualität der Devianz (z.B. Frequenz oder Dauer), zu variieren (Alho, 1995). Frodl-Bauch, Kathmann, Möller & Hegerl (1997) beschrieben z.B. eine mehr posteriore und superiore Position des MMN-Generators bei Devianz der Tondauer als bei Devianz in der Frequenz.

Neben den als MMN-Generator unbestrittenen bilateralen temporalen Quellen gibt es Hinweise darauf, dass auch der frontale Kortex bilateral, aber stärker rechts betont, an der MMN-Generierung beteiligt ist (Giard, Perrin, Pernier & Bouchet, 1990; Deouell & Bentin, 1998: postulieren eine bilaterale frontale Quelle; Mathiak, Rapp, Kircher, Grodd, Hertrich, Weiskopf, Lutzenberger & Ackermann, 2002: fanden frontale Aktivität im Gyrus frontalis inferior rechts – mit den Talairachkoordinaten: x = 46, y = 20, z = 6). Interessant ist, dass in der rechten Hemisphäre mehr Aktivität gefunden wurde, da die rechte Hemisphäre als sensitiver für Umweltgeräusche beschrieben wird (Mathiak et al., 2002).

Die funktionale Rolle beider (temporal und frontal) Hirnareale muss noch untersucht werden (vgl. auch Opitz et al., 2002.). Eine Hypothese zur Funktionalität der frontalen Quelle besagt, dass das im auditorischen Kortex generierte Devianz-Detektionssignal den frontal gesteuerten Mechanismus der Aufmerksamkeitslenkung triggert (Näätänen, 2003). Alho, Connolly, Cheour, Lehtokoski, Huotilainen, Virtanen, Aulanko & Ilmoniemi (1998) nehmen beispielsweise an, dass die Veränderungsdetektion, die die MMN abbildet, nicht willentlich in den auditorischen Kortizes wahrgenommen wird. Die Subkomponente der MMN, die sich im auditorischen Kortex befindet, triggere wiederum den Prozess im frontalen Kortex (frontale Komponente der MMN und z.T. auch die folgende P3a; vgl. Alho

---

<sup>15</sup> Beleg dafür, dass die MMN im Hörkortex anterior zur N1 liegt: Woods et al. (1993) zeigten in einer Läsionsstudie, dass die MMN bei Patienten mit Läsionen im Lobus parietalis temporalis und im Lobus parietalis inferior nicht beeinträchtigt ist. Die N1 ist bei Läsionen im Lobus parietalis temporalis beeinträchtigt und die N2b (überlappt mit der MMN) bei Läsionen im Lobus parietalis inferior.

et al., 1998). Dem zugrunde liege möglicherweise ein Aufmerksamkeitsswitch auf die Stimulusveränderung und ihre bewusste Wahrnehmung und Verarbeitung (Näätänen et al., 2005).

Rinne, Alho, Ilmoniemi, Virtanen & Näätänen (2000) sehen in der temporalen Aktivität eine "Veränderungsdetektion" und in der frontalen Aktivität ein unwillentliches "Aktivitätsswitching bei Tonänderung". Die Autoren fanden, dass der frontale Generator (rechts mehr als links) zeitlich gesehen nach den temporalen Komponenten aktiv ist. Aufgrund von fMRT- und PET-Ergebnissen nehmen die Autoren an, dass verteilte Quellen vorliegen.

Auch neuere Studien postulieren eine zusätzliche frontale MMN-Quelle. Opitz et al. (2002) identifizierten als MMN-Generatoren im fMRT den Gyrus frontalis inferior et medialis. Waberski, Kreitschmann-Andermahr, Kawohl, Darvas, Ryang, Gobbelé, & Buchner (2001) beschrieben als Generatoren der MMN in einer EEG-Untersuchung den Gyrus cingulum anterior. Dabei beschreiben sowohl Opitz et al. (1999) als auch Rinne et al. (2000) in ihrer Dipolanalyse einen Zeitunterschied zwischen den temporalen Quellen und der frontalen Quelle (GFP bei frontaler Quelle ca 20 ms vor temporalen Quellen) (Opitz et al., 2002).

Die MMN-Amplitude bei Patienten mit Frontalhirnläsion ist verringert, aber die N1 unverändert (Alho, Woods, Algazi, Knight & Näätänen, 1994). Wobei unilaterale frontale Läsionen die MMN über die ganze Topographie, aber unilaterale temporale Läsionen die MMN nur kontralateral zur Stimulationsseite verringern (Rinne et al., 2000). Diese MMN-Amplitudenreduktion könnte bedeuten, dass es eine frontale Subkomponente der MMN gibt (wie Giard et al., 1990 darlegen). Deouell, Bentin & Soroker (2000) untersuchten Patienten mit (relativ unspezifischer) rechtshemisphärischer Läsion (die i.A. viel häufiger als eine linkshemisphärische auftritt) mittels Tonhöhen-, Längen- und Ortsdevianz (unilateral jeweils rechts und links stimuliert). Die Läsionspatienten wiesen bei linksseitiger Stimulation mit ortsdevianten eine signifikante, mit frequenzdevianten eine tendenzielle und mit längendevianten Tönen verglichen mit rechtsseitiger Stimulation keine reduzierte MMN-Aktivität auf. Deouell et al. (2000) stellten aufgrund dessen die Hypothese auf, dass die räumliche Lokalisation von Stimuli notwendig ist, um Bewusstheit über diese Stimuli zu erlangen (d.h. das Gegenteil von Neglekt wäre räumliche Lokalisation).

Das MEG erfasst jedoch kaum eine frontale MMN-Aktivität. Woraus sich schließen lässt, dass es sich bei der frontalen Komponente um eine tief liegende oder um eine radiale Quelle handelt (Rosburg et al., 2004). Mathiak et al. (2002) fanden in ihrer MEG/fMRT-Studie beispielsweise keine frontale Aktivität.

Rinne et al. (2000) postulieren, dass die Dipolmodellierung nicht die beste Auswertemethode für eine räumlich-zeitliche Quellenstruktur der MMN darstellt. Denn die temporalen Quellen dominieren die MMN, was es wiederum schwer macht vorhandene zusätzliche Quellen zu detektieren, wenn diese Quellen kleinere Amplituden aufweisen oder es sich um tiefere, verteilte Quellen handelt. Eine Minimumnorm-Analyse mache eine räumlich-zeitliche Analyse der MMN jedoch möglich. Die Analyse zeigte, dass die frontale

Quelle möglicherweise im inferioren frontalen Kortex, im superioren frontalen Kortex oder im Cingulum liege.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Befunde temporale Aktivität und auch frontale Aktivität zeigen. Noch zu klären ist hier die Koppelung zwischen frontalen und temporalen Generatoren bei der Generierung der MMN (Rosburg et al., 2004), sowie die Frage nach dem geeigneteren Quellenanalyseverfahren.

### 2.3.6 MMN bei schizophrenen Patienten

Shelley, Ward, Catts, Mitchie, Andrews & McConaghy (1991) haben als erste über eine verringerte MMN-Amplitude bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden bei längendevianten Tönen (engl. *duration deviants*) berichtet. Sie interpretieren ihren Befund als Hinweis auf eine gestörte präattentive Funktion bei schizophrenen Patienten, die wiederum auf eine Fehlfunktion des auditorischen Kortex (Planum temporale superior) zurückgehe.

Nach den *duration deviants* wiesen Javitt, Doneshka, Zylberman, Ritter & Vaughan (1993) auch bei *frequency deviants* (dt. frequenzdeviante Töne) bei schizophrenen Probanden eine reduzierte MMN-Amplitude nach. Dieses Amplitudendefizit wurde bislang durch einige Forschergruppen repliziert. Für frequenzdeviante Töne z.B. Shutara, Koga, Fujita, Takeuchi, Mochida & Takemasa, K. 1996; Oades, Dittmann-Balcar, Zerbin & Grzella., 1997; Alain, Hargrave & Woods, 1998a; Hirayasu, Potts, O'Donnell, Kwon, Arakaki, Akdag, Levitt, Shenton & McCarley, 1998b; Umbricht, Javitt, Novak, Bates, Pollack, Lieberman & Kane, 1998; Shinozaki, Yabe, Sato, Hiruma, Sutoh, Nashida, Matsuoka & Kaneko, 2002 und Sato, Yabe, Todd, Mitchie, Shinozaki, Sutoh, Hiruma, Nashida, Matsuoka & Kaneko, 2003. Für dauerdeviante Töne z.B. von Catts, Shelley, Ward, Liebert, McConaghy, Andrews & Mitchie, 1995; Kasai, Okazawa, Nakagome, Hiramatsu, Hata, Fukuda, Honda, Miyauchi & Matsushita, 1999; Mitchie, Budd, Todd, Jock, Wichmann, Box & Jablensky, 2000; Baldeweg et al., 2002; Todd, Mitchie & Jablensky, 2003 und Brockhaus-Dumke, Tendolkar, Pukrop, Schultze-Lutter, Klosterkötter & Ruhrmann, 2005). Negative Befunde hinsichtlich einer MMN-Reduktion bei Patienten berichten O'Donnell, Hokama, McCarley, Smith, Salisbury, Mondrow, Nestor & Shenton (1994), Kirino & Inoue (1999), Jessen, Fries, Kucharski, Nishimura, Hoenig, Maier, Falkai & Heun (2001) und Milovan, Baribeau, Roth & Stip (2004). Salisbury, Shenton, Griggs, Bonner-Jackson & McCarley (2002) und Valkonen-Korhonen, Purhonen, Tarkka, Sipila, Partanen, Karhu & Lehtonen (2003) konnten ebenfalls keine reduzierte Amplitude zeigen. Kathmann, Wagner, Rendtorff & Engel (1995) belegen zwar eine verzögerte MMN-Peaklatenz, aber keine verringerte Amplitude. Alle diese Studien, die kein Defizit fanden, setzten frequenzdeviante Töne ein. So haben Umbricht & Krljes (2005) in ihrer Meta-Analyse (es wurden nur EEG-Studien eingeschlossen) eine größere mittlere Effektstärke für Längen-MMN als für Frequenz-MMN gefunden.

In der Übersicht von Rosburg et al. (2004) werden 40 Studien mit signifikanten Gruppenunterschieden fünf publizierten Studien mit negativen Befunden gegenübergestellt. Für die

Autoren ist die Mehrheit der Studien, die eine Minderung beschreiben, ein Beleg dafür, dass bei Menschen, die unter Schizophrenie leiden bereits die frühe auditorische Informationsverarbeitung gestört ist.

In Studien mit medizierten schizophrenen Patienten zeigte sich ebenfalls, dass bei frequenzdevianten nicht immer eine MMN-Verringerung gefunden wurde, aber bei längendevianten Tönen (Catts et al., 1995; Kathmann et al., 1999; Umbricht, Koller, Schmid, Skrabo, Grubel, Huber & Stassen, 2003). Auch bei unmedizierten schizophrenen Patienten fanden Brockhaus-Dumke et al. (2005) bei längendevianten Tönen ein MMN-Defizit, jedoch nicht bei frequenzdevianten Tönen. Insgesamt spricht die Datenlage für ein recht gut replizierbares MMN-Amplitudendefizit bei schizophrenen Patienten bei längendevianten Tönen.

#### 2.3.6.1 EINFLUSSGRÖßEN

Die gleichen Einflussgrößen, die die MMN bei Gesunden maximieren, scheinen auch für eine maximale MMN-Reduktion bei Patienten verantwortlich zu sein (siehe Kapitel 2.3.4) (Javitt, Grochovsky, Shelley & Ritter, 1998: sie variierten die Stimulusdevianz, das Inter-Stimulus-Intervall und das Inter-Deviant-Intervall und zeigten, dass die Reduktion der MMN bei schizophrenen Patienten unter den gleichen Bedingungen wie bei den Gesunden am größten ist) (Grzella, Müller, Oades, Bender, Schall, Zerbin, Wolstein, Sartory, 2001).

Ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Patienten und Kontrollen findet sich am ehesten, wenn der deviante Ton länger und nicht kürzer ist als der Standardton, bei deutlich wahrnehmbarem Tonlängenunterschied zwischen Deviant und Standard, bei einer kleineren Auftrittswahrscheinlichkeit der Deviants (Rosburg et al., 2004) und bei der Verwendung von dauerdevianten Stimuli (Mitchie, 2001). ERKLÄRUNG DAUERDEVIANZ Auch bei den schizophrenen Patienten gilt, dass unabhängig von der Art der eingesetzten Aufmerksamkeitsaufgabe eine MMN-Reduktion auftritt: bei einfachen visuellen Entscheidungsaufgaben (Catts et al., 1995; Shelley et al., 1991) ebenso wie bei der Präsentation eines Naturfilms (Mitchie et al., 2000).

#### 2.3.6.2. DEFIZIT

Für Brockhaus-Dumke et al. (2005) spiegelt die MMN-Minderung bei schizophrenen Patienten Dysfunktionen im auditorischen Gedächtnis (Javitt, Doneshka, Grochowski & Ritter, 1995, Javitt et al., 1998; Shelley, Silipo & Javitt, 1999) und in der zeitlichen Wahrnehmung und Verarbeitung (Todd, Mitchie & Jablensky, 2003; Mitchie, 2001) schizophrener Patienten wider.

Mitchie (2001) führt für die MMN-Reduktion der Patienten noch eine weitere Hypothese an, die der gestörten zeitlichen Integration.

Die bei schizophrenen Patienten gefundene MMN-Reduktion liegt demnach entweder an 1. einem gestörten auditorischen sensorischen Gedächtnis (MMN als generelle Behinderung im auditorischen sensorischen Gedächtnis = "echoic sensory memory": Catts et al., 1995; Javitt et al., 1995, 1993, 1998), oder die schizophren Erkrankten haben 2. Schwierigkeiten zeitliche Merkmale von Stimuli zu verarbeiten, oder 3. die zeitliche Integration verläuft abnormal.

Add. 1. In vielen Publikationen wird die MMN-Amplitudenreduktion mit einer gestörten vorbewussten Verarbeitung bzw. mit einem (nicht näher spezifizierten) Defizit des echotischen Gedächtnisses in Verbindung gebracht. So bei Salisbury, Shenton, Carlyle, Griggs (2002): Die MMN spiegelt die Aktivität des sensorischen Gedächtnisses wider (mit moderatem Einfluss höhergeordneter kognitiver Prozesse wie Aufmerksamkeit). Als Beleg dafür, dass das auditorische sensorische Gedächtnis der schizophrenen Patienten gestört ist, können auch die mehrfach replizierten schlechteren Leistungen dieser Patienten bei auditorischen Gedächtnis- bzw. Diskriminanzaufgaben angeführt werden (z.B. Rammsayer, 1990; March, Cienfuegos, Goldbloom, Ritter, Cowan, & Javitt, 1999; Todd et al., 2003). Die Arbeitsgruppe um Shelley und Javitt versuchte, dieses Defizit genauer zu spezifizieren (Shelley et al., 1999; Javitt et al., 1998; Javitt, Shelley, Silipo & Lieberman, 2000). Sie postulieren, dass schizophren Erkrankte eine schwächere bzw. unpräzisere Repräsentation des Standardreizes ausbilden als Gesunde. Als Argumentation führen sie an, dass in ihren Studien die größten Unterschiede zur Kontrollgruppe bei geringer Auftretenswahrscheinlichkeit der Deviants gefunden wurden: Die Gesunden bauten eine stabilere Gedächtnisspur vom Standardreiz auf, je häufiger dieser nacheinander präsentiert wurde, was sich in einer deutlich größeren MMN-Amplitude auf den abweichenden Ton äußerte, je seltener dieser auftrat. Bei den schizophrenen Probanden wuchs die Gedächtnisspur des Standardstimulus schwächer an. Daher fiel die MMN-Amplitude zwar auch größer aus, je seltener der Deviant und je häufiger der Standardreiz präsentiert wurde, aber dieser Amplitudenzuwachs war geringer als bei den Gesunden. Javitt et al. (1998) fanden auch, dass an Schizophrenie erkrankte ein deutlicheres Amplitudendefizit gegenüber Gesunden zeigten, je mehr sich Standardton und Frequency Deviant unterschieden. Die MMN-Amplitude nahm mit dem Grad der Frequenzabweichung weniger stark zu als bei Gesunden. Die Autoren spekulieren daraufhin, dass möglicherweise die maximale Aktivierbarkeit des MMN-Generators bei schizophrenen Patienten beeinträchtigt sein könnte. Ein verlängertes Interstimulus-Intervall hatte dagegen keinen differentiellen Einfluss auf die beiden Gruppen (Shelley et al., 1999), d.h. die zeitliche Stabilität der Gedächtnisspur ist also bei den Patienten gegenüber den Gesunden nicht wesentlich beeinträchtigt, was wiederum gegen ein Problem bei der Aufrechterhaltung der Repräsentation spricht (Rosburg et al., 2004).

Nach Rosburg et al. (2004) kann nicht davon ausgegangen werden, dass der MMN-Reduktion bei Längendevianz ein generelles Problem des auditorischen sensorischen Gedächtnisses zugrunde liegt.

Add. 2: Es scheint auch kein generelles Problem der zeitlichen Verarbeitung Ursache des MMN-Amplituden-Unterschieds bei Längendevianz zu sein. Rammsayer (1990) fand zwar Defizite schizophrener Patienten bei zeitlicher Diskrimination in psychophysiologischen Aufgaben. Todd et al. (2000) fanden jedoch nicht bei allen Patienten Schwierigkeiten bei der Verarbeitung zeitlicher Stimulimerkmale (Tonlängenwahrnehmung). Folglich scheint die Perzeption der Patienten nicht gestört zu sein, d.h. es besteht nicht generell eine Schwierigkeit zeitliche Merkmale von Stimuli zu verarbeiten (Mitchie, 2001; Rosburg et al., 2004).

Add. 3: Bleibt noch die zeitliche Integration als mögliche Ursache des funktionalen Defizits. Deviante Töne, die länger sind als die Standardtöne, sind eigentlich doppelte Devianten (denn neben der Längenzunahme gibt es eine wahrgenommene Lautheitszunahme). Die zeitliche Summation oder Integration akustischer Energie tritt über die ersten 200 ms eines Tones auf (dies wird manchmal auch als Fenster zeitlicher Integration bezeichnet; Näätänen, 1992). Diese Periode gleicht der ersten/frühen Phase des auditorischen sensorischen Gedächtnisses von Cowan. Vermutlich geht die MMN-Reduktion der Patienten auf Schwierigkeiten in diesem frühen Zeitfenster zurück. (Johnston et al., in press: Standardtöne von 300 ms und deviante Töne von 550 ms Länge erzeugen keine MMN-Reduktion bei Patienten; im Gegensatz zu Standardtönen von 50 ms und devianten Tönen von einer Länge von 100 ms). Folgt man Mitchie (2001), dann ist die zeitliche Integration innerhalb der ersten 200 ms poststimulus bei schizophrenen Probanden gestört zu sein.

### *Lokalisation*

Über die anatomische Zuordnung des MMN-Defizits bei schizophren Erkrankten gibt es noch Unklarheiten. Vor allem weil die meisten Studien sich auf Fz, bzw. Elektrodenauswertungen berufen und nicht auf quellenanalytische Ergebnisse (siehe auch Kapitel 2.2.1.5). Alain et al. (1998a), Baldeweg et al. (2002) und Sato, Yabe, Todd, Mitchie, Shinozaki, Sutoh, Hiruma, Nashida, Matsuoka & Kaneko (2003) fanden eine reduzierte Amplitude nur an frontalen, nicht jedoch an temporalen Elektroden (Mastoiden). Nach Auffassung einiger Autoren (z.B. Giard et al., 1990; Alain et al., 1998b) wird das Potential an frontalen Elektroden eher von einem frontalen Generator hervorgerufen, während die temporalen Elektrodenpotentiale eher mit einem temporalen Generator in Verbindung stehen. Baldeweg et al. (2002) stellen auf dieser Grundlage die Hypothese auf, dass bei schizophrenen Patienten vor allem der frontale Generator in seiner Funktion beeinträchtigt ist. Dieser wird mit der unwillkürlichen Veränderung der Aufmerksamkeitsrichtung (engl. *attentional switch*) in Zusammenhang gebracht. Allerdings konnten Studien, die funktionelle Bildgebung, MEG, Quellenlokalisationsverfahren (EEG) einsetzten, spezifische Defizite der temporalen MMN-Generatoren nachweisen

(Kreitschmann-Andermahr, Rosburg, Meier, Volz, Nowak & Sauer<sup>16</sup>, 1999; Wible, Kubicki, Yoo, Kacher, Salisbury, Anderson, Shenton, Hirayasu, Kikinis, Jolesz & McCarley<sup>17</sup>, 2001; Youn, Park, Kim, Kim & Kwon, 2003; Kircher, Rapp, Grodd, Buchkremer, Weiskopf, Lutzenberger, Ackermann & Mathiak<sup>18</sup>, 2004). Rosburg et al. (2004) fassen den aktuellen Wissensstand dahingehend zusammen, dass bisher noch offen ist, ob die Ursache für eine verminderte MMN in frontalen oder temporalen Defiziten oder in einer gestörten Koppelung der fronto-temporalen Strukturen zu finden ist.

In einer EEG-Studie von Brockhaus-Dumke et al. (2005) zeigten unmedizierte schizophrene Patienten links frontal (F3) und fronto-central (Fz) eine reduzierte MMN. Andere Studien replizierend (Sato et al., 2003 an Fz; Baldeweg et al., 2002; Todd et al., 2003; Baldeweg et al., 2004) konnte gezeigt werden, dass nur frontal (besonders links frontal; vgl. Bramon, Rabe-Hesketh, Sham, Murray & Frangou, 2004) die MMN-Amplitude verringert ist.

Am ehesten lassen sich MEG-Studien (u.a. Kasai<sup>19</sup>, Yamada, Kamio, Nakagome, Iwanami, Fukuda, Yumoto, Itoh, Koshida, Abe & Kato, 2003c; Pekkonen<sup>20</sup>, Katila, Ahveninen, Karhu, Huotilainen & Tiihonen, 2002) als Beleg für ein lateralisiertes Defizit (linkstemporale Generatoren zeigen eine erhöhte Latenz) heranziehen (Rosburg et al., 2004).

Über die Reliabilität der MMN-Defizite bei schizophrenen Patienten bei EEG-Studien gibt die Meta-Analyse von Umbricht & Krljes (2005) Auskunft. Der Hauptgenerator der MMN liegt in primären und sekundären auditorischen Kortizes und ist tangential anterior orientiert. Cronbachs  $\alpha$  liegt bei 0.99 (CI: 0.79-1.29), d.h. bei der Amplitudenreduktion bei schizophrenen Patienten handelt es sich um einen großen Effekt (Umbricht et al., 2006).

### *Lateralisierung*

Nur vereinzelte Befunde zu hemisphärischer Akzentuierung lassen auf ein strukturelles Defizit wie bei der Volumenminderung schließen (Rosburg et al., 2004). Hirayasu, Shenton, Salisbury, Dickey, Fischer, Mazzoni, Kisler, Arakaki, Kwon, Anderson, Yurgelung-Todd, Tohen & McCarley (1998c) und Javitt et al. (1995) fanden in ihren EEG-Studien ebenso wie Kreitschmann-Andermahr et al. (1999) in ihrer MEG-Studie eine linkshemisphärische Reduktion der MMN verglichen mit der Kontrollgruppe (Kircher et al.,

---

<sup>16</sup> Kreitschmann-Andermahr et al. (1999) fanden an T3/T4 im MEG bei 2 frequenzdevianten Stimuli und Stimulusauslassung in der mittleren GFP eine signifikante Minderung in der schizophrenen Patientengruppe (Männer, chronisch, mediziert). Sie nehmen an, dies liege an einem Informationsverarbeitungsdefizit im primären auditorischen Kortex. (D.h. gestörte sensorische Verarbeitung.)

<sup>17</sup> fMRT-Untersuchung.

<sup>18</sup> Kircher et al. (2004) fanden in ihrer fMRT/MEG-Studie (GFP ausgewertet) in den MEG-Daten eine rechtsseitige Lateralisierung für längendeviante Stimuli nur bei den Kontrollprobanden. Die Patienten waren linkslateralisiert. Die MRT-Daten zeigten einen BOLD-Unterschied im sekundären (planum temporale), nicht aber im primären Hörkortex (Heschlschen Gyrus).

<sup>19</sup> Kasai et al. (2003) fanden in ihrer MEG-Studie (chronische schizophrene Patienten) neben einer signifikanten MMN-Minderung (power) auch eine verlängerte Latenz verglichen mit den Kontrollen.

<sup>20</sup> Pekkonen et al. (2002) verwendeten längendeviante Stimuli und fanden bei ipsilateraler auditorischer Stimulation linkshemisphärisch in der Gruppe der Patienten eine verzögerte MMNm-Latenz; wenn contralateral rechts stimuliert wurde, dann zeigte sich linkshemisphärisch die Amplitude reduziert.

2004). Pekkonen et al. (2002) fanden in ihrer MEG-Studie ebenfalls eine signifikante MMNm-Reduktion bei den Patienten in beiden Hemisphären. Zusätzlich zeigten die Patienten eine verzögerte Latenz in der linken, nicht aber in der rechten Hemisphäre bei ipsilateraler Stimulation. Javitt et al. (2000) fanden keine Ergebnisse die Lateralisierungsphänomene belegen.

### **2.3.7 Ersterkrankte schizophrene Patienten**

Kürzlich erkrankte und chronisch schizophrene erkrankte Patienten wurden von Javitt et al. (2000) untersucht. Sie fanden bei chronisch schizophrenen Patienten bei frequenzdevianten und längendevianten Stimuli eine reduzierte MMN-Amplitude, nicht aber bei kürzlich erkrankten (der Untersuchungszeitpunkt lag ab Krankheitsbeginn maximal 3 Jahre später). Kürzlich erkrankte Patienten zeigten lediglich eine tendenzielle Reduktion im Vergleich mit der Kontrollstichprobe. Im Gegensatz dazu fanden keine MMN-Reduktion bei kürzlich-erkrankten schizophrenen Patienten Grzella Müller, Oades, Bender, Schall, Zerbin, Wolstein & Sartory (2001).

Kein MMN-Defizit bei ersterkrankten schizophrenen Patienten fanden: O'Donnell (1994) und Kathmann (1995). Auch Salisbury et al. (2002) fanden bei frequenzdevianten Stimuli zwar bei chronischen schizophrenen Patienten eine geringere MMN-Amplitude als bei den Kontrollen, jedoch nicht bei den ersterkrankten Patienten. Umbricht et al. (2003) berichten bei frequenzdevianten Tönen keine MMN-Minderung bei den Ersterkrankten, aber eine kleinere N1 (Umbricht & Krljes, 2005.) Auch Gallinat et al. (2002) fanden im linken Hörkortex eine reduzierte N1-Aktivität bei Patienten.

Javitt et al. (2000) fanden bei Ersterkrankten normale Frequenz und eine Amplitudenreduktion bei Längen-MMN. Umbricht et al. (2006) fanden bei kürzlich-erkrankten und chronische Patienten eine reduzierte MMN bei längen- und frequenzdevianten Stimuli; aber auch bei den Ersterkrankten mit premorbid geringer Bildung konnten sie eine MMN-Minderung beschreiben. Alle 3 untersuchten Gruppen zeigten N2<sup>21</sup> und P3-Defizite.

---

<sup>21</sup> Die N200-Komponente stellt ein EKP dar, das ebenfalls aufmerksamkeitsabhängig zu sein scheint und Stimuluskategorisierung widerspiegelt (Ritter, Simson & Vaughan, 1983). N2-Defizite finden sich immer bei chronischen Patienten, wurden aber auch bei Ersterkrankten gefunden (bei Brown, Gonsalvez, Harris, Williams & Gordon 2002; nicht bei Hirayasu et al., 1998).

N2 bei Gesunden stark ausgebildet, am prominentesten an Fz; bei allen Patienten war N2 nicht zu detektieren.

Das Fehlen der N2 bei Patienten ist konsistent mit Studien an ersterkrankten und chronischen Patienten (auditorisch: Alain et al., 2001, Brown et al. 2002, O'Donnell et al., 2004 etc.) Wenn die N2 Stimulusklassifizierung repräsentiert (Ritter et al., 1979), dann zeigen Schizophrene hier ein Defizit. Evtl. liegen dem neuroanatomische Abnormalitäten im Gyrus temporalis superior oder der grauen Struktur der Temporallappen zugrunde (Umbricht et al., 2006).

### 2.3.7.1 MEDIKATION

Die Minderung der MMN ist weitest gehend medikamentenunabhängig. Catts, Shelley, Ward, Liebert, McConaghy, Andrews & Mitchie (1995)<sup>22</sup> und Javitt (1995) fanden eine Reduktion der MMN sowohl bei medizierten als auch bei unmedizierten schizophrenen Patienten. Auch Brockhaus-Dumke et al. (2005) fanden bei unmedizierten<sup>23</sup> Patienten in einer Untersuchung eine reduzierte MMN (wie dies auch in anderen Studien berichtet wird: Shelley et al., 1991, 1999; Javitt et al., 1993, 1995, 1998; Catts et al., 1995; Reite, Teale, Sheeder, Rojas & Schneider, 1996; Oades et al., 1996; Shutura et al., 1996).

Nach Medikation mit Risperidon und Clozapin konnte keine Veränderung der MMN festgestellt werden; auch Benzodiazepine und Hypnotika beeinflussen die MMN nicht wesentlich. Eine Einschränkung besteht bei der Höhe der Dosis: je höher, umso länger ist die MMN-Latenz (Rosburg et al., 2004).

Umbricht et al. (2006) fanden in ihrer Untersuchung keine MMN-Reduktion in der Gruppe der ersterkrankten Patienten. Ein Medikamenteneffekt kann hier jedoch, obwohl keine unmedizierten Patienten untersucht wurden, ausgeschlossen werden, da die kürzlich-erkrankten und die chronisch kranken schizophrenen Patienten in derselben Studie eine MMN-Reduktion zeigten und diese beiden Gruppen ebenfalls neuroleptisch behandelt wurden.

Es kann festgehalten werden, dass die MMN-Amplitudenreduktion einen stabilen, reliablen Befund in der Gruppe der schizophrenen Patienten darstellt.

### 2.3.7.2 NEUROTRANSMITTER

Kognitive Dysfunktionen wurden lange mit dem Neurotransmitter Dopamin in Verbindung gebracht (Javitt et al., 2000). Als mögliche neurochemische Grundlage des MMN-Defizits wird aktuell eine Dysfunktion im glutamatergen System postuliert (z.B. Javitt et al., 1996). Diskutiert wird dabei eine Funktionsstörung des N-Methyl-D-Asparat<sup>24</sup>-Rezeptors (NMDA), der eine wichtige Rolle beim Gedächtnisaufbau spielt (Alho, 1995). Die NMDA-Rezeptorfunktion ist notwendig beim Enkodieren neuer Information (weniger bei untergeordneten Prozessen: wie dem Aufrechterhalten oder Konsolidieren von Erinnerungen).

---

<sup>22</sup> Catts et al. (1995) untersuchten, ob die erste MMN-Studie an schizophrenen Patienten (Shelley et al., 1991) nur Medikamenteneffekte beschreibt. Dazu wurden neuroleptikafreie, neuroleptisch medizierte schizophrene Patienten und Patienten mit einer bipolaren Störung (um Spezifität des MMN-Defizits zu testen) untersucht. Der Aufbau der Untersuchung war identisch mit Shelley et al. (1991). Die Studie von Catts und anderen zeigte eine ähnliche Reduktion der MMN bei den unmedizierten wie bei den medizierten Patienten. Die bipolaren Kontroll-Patienten hingegen zeigten keine MMN-Auffälligkeiten (vgl. Mitchie, 2001).

<sup>23</sup> Per definitionem nahmen die unmedizierten Patienten wenigstens die letzten 4 Wochen vor dem EEG-Ableitetermin keine neuroleptischen Medikamente.

<sup>24</sup> NMDA spielt auch eine wichtige Rolle in der Langzeitpotenzierung (im Weiteren: LTP), einem Prozess der dem Lernen und dem Gedächtnis zugrunde liegt (Kandel, 1991). Unter LTP versteht man eine langandauernde Verstärkung der synaptischen Übertragung. Die am besten untersuchte Form der LTP findet an den Synapsen der Pyramidenzellen in der Hippocampus-Region statt. Der Hippocampus ist beim Menschen für das Anlegen episodischer Gedächtnisinhalte notwendig (vgl. Alho, 1995).

Durch die Gabe von NMDA-Antagonisten werden psychoseähnliche Symptome hervorgerufen; dies wurde belegt durch Humanexperimente mit Ketamin (Anästhetikum, das als NMDA-Antagonist ebenfalls Symptome und kognitive Defizite hervorruft, die denen der Schizophrenie ähneln. Im Tierexperiment (am Affen) führt die Gabe von NMDA-Antagonisten zu einer Minderung der MMN (Javitt & Zukin, 1990; Javitt et al., 1996). Durch die Gabe von Ketamin kommt es im EEG (Umbricht et al., 2000) und MEG (Kreitschmann-Andermahr et al., 1999) zur MMN-Minderung und je stärker die psychoseähnlichen Effekte bei der Versuchsperson sind, desto geringer war die MMN-Amplitude (Rosburg et al., 2004). Diese Ergebnisse erlauben den indirekten Schluss, dass die MMN-Reduktion mit dem Grad der kognitiven Dysfunktion in Beziehung steht, da beide eine NMDA-Rezeptor-Dysfunktion aufweisen (Baldeweg et al., 2004). Rosburg et al. (2004) folgern daraus, dass die glutaminerge Transmission – und damit die Region des Gyrus cingulum anterior (Tamminga, Vogel, Gao, Lahti, & Holcomb, 2000) – an der MMN-Generierung beteiligt ist (Waberski et al., 2001).

### **2.3.8 MMN und klinische Variablen**

Die Amplituden-Reduktion der MMN-Komponente ist nicht schizophreniespezifisch. Sie findet sich zwar bei Verwandten 1. Grades schizophrener Patienten (Mitchie, 2001) und tritt nicht bei psychischen Störungen wie Bipolaren Störungen, Majoren Depressionen (Catts et al., 1995; Umbricht et al., 2003) oder Zwangserkrankungen (Rosburg et al., 2004) auf (Umbricht et al., 2006). Allerdings zeigen sich auch bei Störungen wie Alzheimer (Pekkonen et al., 1994, 2000) und Dyslexie MMN-Reduktionen. Wobei bei Alzheimer Patienten die Repräsentation des Stimulus korrekt, aber die Gedächtnisspur fehlerhaft ist. Auch Kinder mit sozialem Rückzugsverhalten zeigen eine verminderte MMN (Rosburg et al., 2004).

Bei der MMN-Amplitudenreduktion scheint es sich um einen Trait-Marker zu handeln (s.o. Angehörige schizophrener Patienten zeigen ebenfalls eine verminderte MMN-Amplitude). Auch liegt vermutlich eine Progredienz des Defizits ursächlich mit der Krankheitsdauer verbunden (chronische Patienten zeigen die stärkste Minderung) vor (Rosburg et al., 2004). Auch sind MMN-Amplituden möglicherweise state-abhängig. Ersterkrankte, die nie mediziert wurden, zeigten beispielsweise höhere Amplituden als Gesunde. Kirino & Inoue (1999) argumentieren deshalb, dass diese erhöhten Amplituden mit einer frühen Erkrankungsphase assoziiert seien. Eine strukturelle MRT-Studie (Pantelis, Velakoulis, McGorry, Wood, Suckling, Phillips, Yung, Bullmore, Brewer, Soulsby, Desmond & McGuire, 2003), legt nahe, dass der Krankheit Schizophrenie Neuroentwicklungsstörungen (fortschreitende Hirnveränderungen, die während der frühen Erkrankungsphase beginnen) zugrunde liegen (Brockhaus-Dumke et al., 2005). Gegen diese Hypothese sprechen die Studien zum Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer- bzw. schwere und der MMN.

### 2.3.8.1 ERKRANKUNGSDAUER UND -SCHWERE

Die Erkrankungsschwere und Dauer spielen eine Rolle bei der MMN-Minderung: je länger und je schwerer ein Patient erkrankt ist, um so eher ist seine MMN gemindert. Chronische Patienten zeigen i.d.R. eine verminderte MMN (Rosburg et al., 2004). Rabinowicz, Silipo, Goldman, & Javitt (2000) zeigten, dass Ersterkrankte sich nicht von Gesunden unterscheiden (Tondiskrimination), chronische Patienten schon. Das verführt zur Hypothese, dass die MMN-Reduktion im Laufe der Erkrankung auftaucht, oder es sich bei ihr um eine sekundäre Neuroleptikanebenwirkung handelt (Salisbury et al., 2002).

### 2.3.8.2 NEGATIV- UND POSITIVSYMPTOMATIK

Umbricht & Krljes (2005) berichten in ihrer Meta-Analyse, dass 22 der 36 EEG-Studien die MMN-Komponente als mit Symptomen korreliert fanden: Dabei hat lediglich eine Studie einen Zusammenhang mit Positivsymptomatik gefunden (Youn, Park, Kim, Kim & Kwon, 2003; PANSS), 3 Studien einen Zusammenhang mit Halluzinationen (Hirayasu et al., 1998, Schall, Catts, Karayanidis & Ward, 1999; Youn et al., 2003). 6 Studien fanden signifikante Korrelationen mit Negativsymptomatik (Catts et al., 1995; Grzella et al., 2001; Hirayasu et al., 1998; Javitt et al., 2000; Kasai et al., 2002; Schall et al., 1999). Da die Mehrzahl der Studien jedoch keinen Zusammenhang mit der klinischen Symptomatologie findet, gehen Umbricht & Krljes (2005) von einer zu vernachlässigenden Beziehung zwischen Symptomatik und MMN-Komponente aus. Rosburg et al. (2004) beschreiben ebenfalls eine uneinheitliche Datenlage. Es gibt Studien, die berichten einen negativen Zusammenhang zwischen MMN und Negativsymptomatik (Catts et al., 1995; Javitt et al., 2000; Kasai et al., 2002) andere Studien beschreiben einen negativen Zusammenhang zwischen MMN und Positivsymptomatik (Youn, 2003). Bei Ersterkrankten fanden Salisbury et al. (2002) einen positiven Zusammenhang zwischen Psychopathologie und MMN-Amplitude, wohingegen chronische Patienten eine Minderung der MMN aufweisen (Rosburg et al., 2004). Umbricht et al. (2006) fanden ebenfalls positive Zusammenhänge mit der Psychopathologie bei ersterkrankten schizophrenen Patienten. Die MMN-Amplitude war umso höher, je ausgeprägter Negativsymptomatik vorhanden war. Ebenso zeigten die Ersterkrankten bei höherem Bildungsstand eine höhere MMN-Amplitude (sowohl bei Längen- als auch bei Frequenzdevianz).

Catts und Co-Autoren (1995) interpretieren dieses Befundmuster (kein Zusammenhang zur Positivsymptomatik und einige signifikante Korrelationen zur Minussymptomatik) als weiteren Beleg dafür, dass die MMN eher als Trait- bzw. Chronizitätsmarker der Schizophrenie angesehen werden kann.

### 2.3.8.3 BILDUNGSSTAND

Da Ersterkrankte keine reduzierte MMN zeigen, aber links lokalisierte Auffälligkeiten in der P3, die mit reduziertem graue Substanzvolumen im linken Gyrus temporalis superior und posterior korrelieren, wird angenommen, dass es sich bei der MMN um ein progressives neuropathologisches Merkmal bei schizophrenen Patienten handelt (neurochemische

Veränderung im Laufe der Erkrankung) (Salisbury et al., 2002). Es gibt Belege für die Beobachtung, dass die MMN-Reduktion mit dem Bildungsstand in Beziehung steht. So korreliert die MMN mit der Intelligenz (Bazana & Stelmack, 2002). D.h. entweder handelt es sich bei dem MMN-Defizit um a) eine überdauernde Neuropathologie, die in einen geringeren Ausbildungsstand mündet oder b) die MMN wird mit Dauer der Erkrankung defizitär(er). Auch gibt es Beweise für einen progredienten pathophysiologischen Prozess. So haben Studien an Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie gezeigt, dass es eine progressive Zerstörung im Temporallappen gibt. Und Salisbury et al. (2004) weisen darauf hin, dass das MMN-Defizit mit dem Krankheitsverlauf zunehme; d.h. evtl. zeigen Patienten mit normaler MMN einen anderen Krankheitsverlauf. Diese werden möglicherweise nicht chronisch krank. So zeigen bspw. nur die Verwandten chronischer Patienten ein MMN-Defizit (Mitchie et al., 2002).

Umbricht et al. (2003) fanden keinen Einfluss der Erkrankungsdauer, des Alters bei Erkrankungsbeginn und der Anzahl der Episoden auf die MMN-Amplitude. Shinozaki, Yabe, Sato, Hiruma, Sutoh, Nashida, Matsuoka & Kaneko (2002) verglichen akute mit deutlich symptomatisch gebesserten Patienten und belegten gleich große Amplitudendefizite bei beiden Gruppen an Fz. Lediglich temporal (gemessen an den Mastoid-Elektroden) gab es bei den Patienten in der Akutphase größere MMN-Auffälligkeiten als bei den stabilisierten Patienten. Die Autoren sehen, neben einer gewissen State-Modulation, damit vor allem die stabilen Trait-Eigenschaften der MMN-Amplitude bestätigt.

### **2.3.9 Zusammenfassung: MMN**

Die MMN-Amplitudenreduktion bei Längendevianz stellt einen stabilen Befund bei schizophrenen Patienten dar. Bei ersterkrankten schizophrenen Patienten wird beim Einsatz von frequenz- und längendevianten Stimuli in den meisten Studien kein MMN-Defizit gefunden. Es gibt nur vereinzelte Befunde zu einer hemisphärischen Akzentuierung der Defizite, d.h. es kann nicht auf ein strukturelles Defizit – wie bei der Volumenminderung – geschlossen werden (Rosburg et al., 2004). Die Medikamentendosierung, -art und Psychopathologie haben einen geringen Einfluss auf die MMN. Es scheint sich bei der MMN um einen Trait-Marker zu handeln (Angehörige von Patienten zeigen ebenfalls eine verminderte MMN-Amplitude). Auch scheint es eine Progredienz bezüglich der Krankheitsdauer zu geben (d.h. chronische schizophrene Patienten zeigen die stärksten Amplitudenreduktionen).

Es bleibt die Frage offen, worin das Informationsverarbeitungsdefizit der Patienten liegt: Eine mögliche Antwort geben Rosburg et al. (2004): schizophrene Patienten haben Schwierigkeiten, eine stabile Standardrepräsentanz aufrechtzuerhalten. Untersuchungen zeigten, dass sie keine Probleme mit Länge des Inter-Stimulus-Intervalls haben, d.h. die Gedächtnisspur ist vergleichbar mit der gesunder Kontrollprobanden, ebenso die Perzeption, da Tonlängen von den Patienten i.d.Regel korrekt wahrgenommen werden. Möglicherweise liegt das Problem in der zeitlichen Integration. Evtl. müssten Patienten-

Untergruppen untersucht werden (Symptome, Bildungsstand, Krankheitsverlauf), um Latenzunterschiede in der Gruppe der ersterkrankten schizophrenen Patienten detektieren zu können.

## 2.4 P300

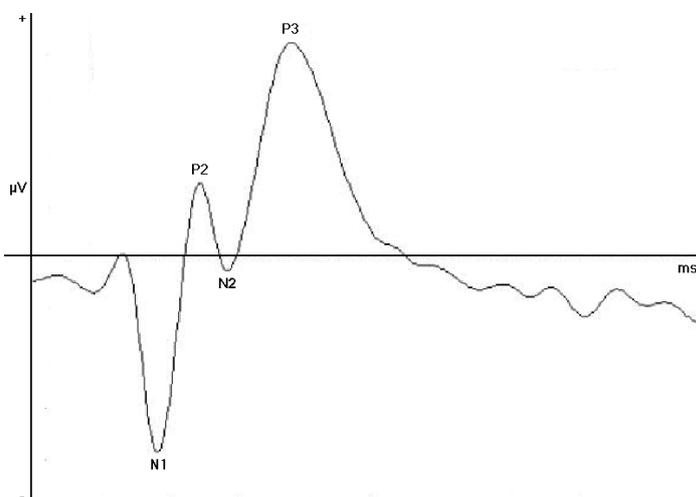
### 2.4.1 Definition

Die P300-Komponente tritt ca. 300 bis 900 ms poststimulus, d.h. nach dem Stimulusonset auf. Sie wird den endogenen ereigniskorrelierten Potentialen (EKP) zugerechnet, weil ihre Amplitude und Latenz sehr von der Verarbeitung des Stimuluskontextes (Stimuluswahrscheinlichkeit, Aufgabenschwierigkeit; vgl. Donchin & Coles, 1988) und dem Level der Aufmerksamkeit und des Arousals abhängt. Die P3 ist eine große Deflektion (i.d.R. > 10  $\mu$ Volt), der eine N200 vorausgeht (Umbricht et al., 2006) und die zuerst von Sutton, Braran, Zubin. & John. (1965) beschrieben wurde (Linden, 2005; Kiehl et al., 2001).

1967 fanden Sutton, Tueting, Zubin & John, dass wenig wahrscheinliche, unerwartete auditorische Stimuli eine große positive Welle bei 300ms (P300) erzeugten (Kiehl et al., 2001). Die Erkenntnis, dass kognitive Aktivität Hirnpotentiale modulieren kann, revolutionierte die Psychophysiologische Forschung.

Evoziert wird die P300 meist über ein auditorisches oder visuelles Oddball-Paradigma. In solch einem Paradigma soll auf die relevanten, seltenen Ziel-Stimuli (= devianter Ton oder Deviant), die innerhalb einer Folge häufig auftretender Standard-Stimuli (= Standardton oder Standard), dargeboten werden, vom Proband reagiert werden. Diese Reaktion besteht meist aus einem Tastendruck oder dem Zählen der Ziel-Stimuli. Die P300 wird jedoch auch ausgelöst, wenn die Devianz im Auslassen eines Standards besteht, was wiederum für die Endogenität der Komponente spricht (Linden, 2005).

Zieldetektion (geforderte Reaktion) ist dabei gleichzusetzen mit dem ins Bewusstseinbringen eines salienten Stimulus (Menon. Ford, Lim, Glover & Pfefferbaum, 1997).



**Abb. 2.15:** P300 mit vorausgehender N200.

Den in den meisten Veröffentlichungen von EEG-Studien maßgeblichen P3-Parameter stellt die Potentialamplitude dar. Sie wird entweder als Peak, also als größte positive Amplitude in einem festgelegten Zeitbereich um 300 ms, oder als mittlere Amplitude in einem bestimmten Intervall definiert. Die P300-Amplitude ist an Pz, der parietalen Mittellinien-Elektrode, am größten. Wobei wenig wahrscheinliche, aufgabenirrelevante neue Stimuli zu einer P3a führen, die eine stärker anteriore Topographie und eine frühere Latenz zeigt als dies bei der P3b der Fall ist (Kiehl et al., 2001).

Bei topografischer Analyse der EKPs (oder mittels Quellenlokalisierung) findet man den P3-Generator eher parietal (P3b), wenn die Aufmerksamkeit auf die devianten Stimuli (Ziel-Reize) gerichtet ist. Werden irrelevante Stimuli (Nicht-Zielreize) präsentiert, dann liegt der Generator jedoch eher frontozentral (P3a) (Linden, 2005).

### **2.4.2 Funktion**

Die P3b wird von physikalischen Eigenschaften der Stimuli wenig beeinflusst. Sie zeigt, dass der initiale sensorische Prozess (Orientierungsreaktion, die die P3a widerspiegelt) beendet ist und der Prozess direkter Aufmerksamkeitszuwendung beginnt (Menon et al., 1997). Sie ist modalitätsunspezifisch, tritt jedoch nur dann auf, wenn Stimuli die Aufmerksamkeit des Probanden geweckt haben. Der Onset der P3b erfolgt, wenn die Reaktion auf die Ziel-Reiz-Stimuli erfolgt (Halgren et al., 1998).

In der P300-Amplitude lässt sich nach Wickens, Kramer, Vanasse & Donchin (1983) das relative Ausmaß der bereitgestellten Ressourcen zur Verarbeitung des spezifischen Reizes ablesen (Posner & Snyder, 1975). Jeon & Polich (2001) sehen in der P3-Amplitude ein Maß für die Aktivität des zentralen Nervensystems, die dann erzeugt wird, wenn Stimulusgedächtnisrepräsentationen generiert werden, deren Größe wiederum den Grad reflektieren, mit dem Information verarbeitet wird; d.h. es handelt sich um ein Ressourcenmaß (Polich, 2003).

Folgt man dem „Kontext-Updating-Modell“ von Donchin (Donchin & Coles, 1988), stellt die P300 die neuronale Signatur der Mechanismen dar, die benötigt werden, um das mentale Modell der Umwelt zu ändern und um dann wiederum eine angemessene Antwort geben zu können (Polich, 2003). Die P3 ist somit für das Überleben notwendig. Sie spiegelt das Beobachten der Umwelt wider und die Entscheidungsfindung darüber, ob ich handle (Menon et al., 1997). P3 spiegelt für Kiehl et al. (2001) Aufmerksamkeits-, Entscheidungsfindungs- und Gedächtnisaktualisierungsprozesse wider.

Der zweite wichtige P3-Parameter ist die Peaklatenz, also das Zeitintervall zwischen Stimulusonset und Peak (Gipfellaenz). Die Latenz wird als Maß der Reizklassifikationsgeschwindigkeit angesehen (Kutas, McCarthy & Donchin, 1977). Kürzere Latenzen werden mit größerer kognitiver Performanz in Verbindung gebracht, d.h. je kürzer die Latenz, umso schneller erfolgt auch die Bereitstellung von Aufmerksamkeitsressourcen für die Gedächtnisverarbeitung. Diesen Schluss lassen auch klinische Studien zu, die fanden, dass bei dementiellen Erkrankungen die P3-Latenz zunimmt (O'Donnell, Friedman, Swearer & Drachman, 1992). Die P3-Latenz wird auch durch das Alter beeinflusst. Dabei

nimmt die P3-Latenz mit dem Alter mit einer Rate von 1-2 ms pro Jahr von der Adoleszenz bis zum frühen Erwachsenenalter zu (Goodin, Squires, Henderson & Starr, 1978; Polich, 1996; O'Donnell et al., 1995; Wang, Hirayasu, Hiramatsu, Hokama, Miyazato & Ogura, 2003). Diese Latenzverlängerung im Alter könnte mit langsamen neurodegenerativen Prozessen zu tun haben.

#### 2.4.2.1 MENTALE CHRONOMETRIE

Neuere Studien legen laut Brazdil, Dobsik, Mikl, Hlustik, Daniel, Pazourkova, Krupa & Rektor (2005) nah, dass diese hohe positive *longlatency waveform* (P3) nicht nur stimulusbezogene Verarbeitung (Orientierungsreaktion, Arbeitsgedächtnis) widerspiegelt, sondern auch antwortbezogene Verarbeitung stattfindet. Auch für Linden (2005) ist die P3-Latenz ein Werkzeug, um die mentale Chronometrie<sup>25</sup> (Verleger, 1997) der Stimulusevaluation von der Antwortselektion und –ausführung zu trennen (Linden, 2005). Dazu muss nach Verleger (1997) allerdings ein Zwei-Routen-Modell (Frith & Done, 1986) bei der Beschreibung der Enge der Beziehung zwischen dem Ende der Stimulusevaluation und der Reaktion beachtet werden. Es werden dabei zwei Verarbeitungsmodalitäten unterschieden: eine direkte und eine langsamere Verarbeitung. In der sogenannten direkten Modalität sind keine Reaktionsselektionsprozesse notwendig. Eine feste Reiz-Reaktionsassoziation mit kurzen Reaktionszeiten und einer einfachen P3b-Gipfelstruktur liegen vor. Die langsame Modalität beinhaltet dagegen folgendes Verarbeitungsschema: 1) ein Reiz wird verarbeitet, 2) dann wird die Reaktion ausgewählt und 3) die ausgewählte Reaktion wird ausgeführt. Diese Route wird in komplexen Aufgaben beschriftet. In der P3b-Komponente sind 2 Schritte dieses Schemas enthalten: 1. die Reizverarbeitung und 2. die Antwortselektion. Wobei die 2. Komponente (die Antwortselektion) mit der Reaktionszeit korreliert ist. Es gibt Aufgaben, bei denen der gesamte P3-Komplex verzögert ist (d.h. alle vorhandenen Komponenten) und es gibt Aufgaben, bei denen nur die 1. Komponente (= Reizverarbeitung) oder nur die 2. Komponente (= Antwortselektion) verzögert ist. Um von einer möglichst hohen Sensitivität der P3b für den Verarbeitungsprozess "Antwortselektion" ausgehen zu können, muss eine Aufgabe gewählt werden, bei der die schnelle Verarbeitungsmodalität oder diejenige langsame Verarbeitungsmodalität vorliegt, bei der entweder beide Komponenten verzögert sind (dazu zählt auch die hier eingesetzte Aufgabe) oder lediglich die Reizverarbeitung (Verleger, 1997).

---

<sup>25</sup> Mentale Chronometrie: erforscht die Organisation von Informationsverarbeitungsprozessen im Zeitraum von Stimulusonset bis zur Antwortselektion (vgl. Coles & Gratton, 1986).

### 2.4.3 Einflussgrößen

Als wichtige Einflussfaktoren auf Amplitude und Latenz gelten folgende Untersuchungsbedingungen: 1. die Auftretenswahrscheinlichkeit: je geringer die Wahrscheinlichkeit eines Ziel-Reizes ist, umso größer ist die P300-Amplitude (Squires, Wickens, Squires & Donchin, 1976). 2. Die Unterscheidbarkeit von Ziel- (= devianter Ton) und Standardreiz (= Standardton). Dabei gilt: je schwieriger die Unterscheidbarkeit von beiden, umso kleiner ist die Amplitude (Weisbrod, Winkler, Maier, Hill, Thomas & Spitzer, 1997) und umso länger die Latenz (McCarthy & Donchin, 1981). 3. Das Interstimulus-Intervall (ISI): je kürzer das ISI ist, um so kleiner sind die Amplituden (Polich, 1990). Relevante demographische Einflussfaktoren sind 1. das Alter: mit zunehmendem Alter wird die Amplitude kleiner und die Latenz größer (Goodin et al., 1978), 2. das Geschlecht: es wurden signifikant höhere Amplituden bei Frauen als bei Männern gefunden (Hoffman & Polich, 1999), 3. die Intelligenz: je intelligenter der Proband, umso größere Amplituden und kürzere Latenzen zeigten sich (Jausovec & Jausovec, 2000) und 4. die Händigkeit: Linkshänder haben größere Amplituden und kürzere Latenzen als Rechtshänder (Hoffman und Polich, 1999). Die Retest-Reliabilität der P300-Amplitude liegt je nach Studie zwischen .50 und .80 und für die P300-Latenz zwischen .40 und .70 (Fabiani, Gratton, Karis & Donchin, 1987; Karniski & Blair, 1989; Sandman & Patterson, 2000). Die P300 ist damit ein recht reliables Maß, vergleichbar mit oder besser als andere klinisch-biologische Variablen (Jeon & Polich, 2003).

### 2.4.4 Lokalisation

Die direkteste Methode die P3-Generatoren zu bestimmen, ist die über die Lokalisierung ihrer Quellenaktivität. Linden (2005) legt in seinem Review großen Wert auf die Feststellung, dass keine Meßmethode allein die methodologischen und konzeptuellen Schwierigkeiten (Ziel: zeitlich-räumliche Lokalisation der Generatoren; technische Einschränkungen der Meßmethoden) bei der P3-Analyse überwinden kann.

Welche neuronalen Generatoren zur P300 beitragen, ist nicht definitiv geklärt. Intrakraniale Ableitungen (iEEG), Untersuchungen an Patienten mit fokalen Hirnläsionen und funktionelle Magnetresonanz-Tomographie-Studien (fMRT) lassen vermuten, dass ein ausgedehntes kortikales Netzwerk an der Generierung der P300 beteiligt ist (Johnson, 1993; Soltani & Knight, 2000). Mittels EKP Skalp-Potentialen bei Läsionspatienten konnte gezeigt werden, dass Schlaganfälle im Lobus temporalis superior und in angrenzendem parietalen Gewebe die P3 stark reduzieren können. Im Gegensatz wirken sich unilaterale (Knight, 1996) oder bilaterale Läsionen (Polich & Squire, 1993) im medialen temporalen Lappen nur gering auf die Oberflächen-P3 aus. D.h. diese Hirnstrukturen sind vermutlich nicht an P3-Generierung beteiligt. Unilaterale Läsionen in der temporoparietalen Verbindung (Corbetta & Shulman Kapitel 2.1.2.1) führen jedoch zu schweren Reduktionen in der P3 bei auditorischer und somatosensorischer Stimulation, weniger bei visueller Stimulation (Knight et al., 1989).

Die P3a und die P3b werden unterschiedlich von Läsionen beeinträchtigt. Laterale parietale Läsionen (die das Planum temporale nicht betreffen) und präfrontale Läsionen haben keine Auswirkung auf die P3b (Knight, 1997). Anders bei der P3a: hier haben Hippokampus-Läsionen und frontale Läsionen Auswirkungen auf die P3 (bei visueller und somatosensorischer Stimulation).

Linden (2005) fasst zusammen: die P3b ist nur bei temporoparietalen Läsionen betroffen, die P3a bei einer Reihe von Läsionen (Medial-, Temporal-, Frontal-, Parietallappen).

Intrakranielle Ableitungen<sup>26</sup> (Tiefenelektroden) bei neurochirurgischen Patienten (Halgren et al., 1998) lassen temporale und subkortikale P3-Generatoren vermuten. Wobei die Generatoren der P3b im Sulcus temporalis superior (Lobus temporalis, wie bei Turetsky, Colbath & Gur (1998a+b) und dem Kortex parietalis superior posterior, die Generatoren der P3a im Kortex präfrontalis dorsolateralis, dem Gyrus supramarginalis (Lobus parietalis inferior: wie bei Menon, Ford, Lim, Glover & Pfefferbaum, 1997) und dem Gyrus cingularis liegen (Ford, 1999; O'Donnell et al., 1999). Der Beitrag intrakranieller Ableitungen zur Beantwortung der Frage, wo die Generatoren der P3 liegen kann folgendermaßen zusammengefasst werden. Die meisten Areale sind modalitätsunspezifisch; es gibt zahlreiche neokortikale<sup>27</sup> und limbische Areale, die beteiligt sind (Linden, 2005).

Aufgrund der geringen zeitlichen Auflösung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) konnte die P3 nur schlecht untersucht werden. Das änderte sich mit dem *event-related*, dem ereigniskorrelierten fMRT. Solche fMRT-Studien (Menon et al., 1997; Linden, Prvulovic, Formisano, Völlinger, Zanella, Goebel & Dierks, 1999) fanden bei visuellen und auditorischen Ziel-Reizen folgende aktivierte Gebiete: die Sylvische Fissur - den Gyrus supramarginalis eingeschlossen – den Gyrus inferior und den frontalis medialis,

---

<sup>26</sup> Das intrakranielle EEG (iEEG) hat wie normales EEG eine hohe zeitliche Auflösung (kleiner als 1 ms), aber durch direkten Bezug zu synaptischer Kommunikation auch eine hohe räumliche Auflösung. Es kann abgeleitet werden mit Oberflächenstrip- oder -gridelektroden oder mit stereotaktisch platzierten Tiefenelektroden (letztere hat Halgren verwendet).

Grenzen des iEEGs: 1. *Tiefenelektroden* nur für klinische Zwecke genutzt (langjährige Epilepsiepatienten haben evtl. abnorme Antworten – kann umgangen werden), 2. *nur in direkter Umgebung* der Elektrode wird Information lokalisiert (und es gibt nur eine begrenzte Anzahl an Elektroden): um 3.5 mm-Auflösung zu erreichen, würden 10000 Ableiteorte benötigt; es wird pro Patient jedoch nur von 80 – 120 Kontakten (5-9 Elektroden-Array) abgeleitet; dies kann gelöst werden, in dem viele Patienten mit unterschiedlichen Ableiteorten verglichen werden und es gibt Regionen, die selten untersucht werden, weil sie selten in epileptogenes Geschehen involviert sind oder chirurgisch schwer zu entfernen sind (wie insular/opercular cortices, the most dorsal parietal, posterior occipital, anterior frontal cortices); im Gegensatz dazu sind Hippocampus und Amygdala am meisten im iEEG untersucht, 3. und es ist schwer zu bestimmen, wie der Beitrag eines definierten lokalen EP-Generators bezogen auf ein *extrazerebrales EEG-MEG-Feld* ist, weil folgendes fehlt: a) eine detaillierte räumliche Konfiguration der Dipole in der generierenden Struktur, b) die Stärke jedes Dipols, c) die 3D-Verteilung der Gewebe mit verschiedenen Widerständen im Kopf (also bleibt die exakte Beziehung zwischen Generatoren und Oberflächenableitungen – MEG und EEG – solange unklar, bis es solche Modelle gibt) (Halgren, 1998).

<sup>27</sup> Berichtet wurden paralimbische und neokortikale Generatoren wie der präfrontale Kortex, der Lobus parietalis inferior (Smith, Halgren, Sokolik, Baudena, Musolino, Liegois-Chauvel et al., 1990), der Lobus parietalis superior (Halgren, 1995), der Lobus temporalis und das anteriore Cingulum (Wang, Ulbert, Schomer, Marinkovic & Halgren, 2005) (Antworten bei allen Modalitäten). Modalitätsspezifisch (auditorische Stimulation) sind die Regionen im primären und sekundären auditorischen Kortex (Halgren et al., 1995).

die Insula, die Mittellinien-Areale – das anteriore und posteriore Cingulum eingeschlossen – und das supplementorische motorische Areal.

Linden et al. (1999) fanden eine modalitätsspezifische Aktivität im auditorischen Kortex. Diese Aktivität war nicht abhängig von der Art der geforderten Reaktion (Zählen oder Mausklick). Einschränkend muss erwähnt werden, dass Aktivierung im Lobus parietalis inferior links vermutlich auf stilles Zählen zurückzuführen ist.

Nachteil der funktionellen Bildgebung ist deren – verglichen mit dem EEG und MEG – geringere zeitliche Auflösung. So könnte die N2 detektiert aber als P3 (aufgrund zeitlicher Verschiebung) interpretiert werden. Deshalb ist es beispielsweise für Linden (2005) die Kombination (idealerweise: simultane Aufzeichnung) funktioneller Bildgebung mit EEG oder MEG sehr wichtig.

#### 2.4.4.1 QUELLENMODELLE

Aufgrund der symmetrischen Oberflächenverteilung der P3, nehmen die meisten Quellenmodelle bilaterale symmetrische Quellen an. Evidenz dieser Annahme u.a. aufgrund bilateraler symmetrischer Antworten bei ipsi- und contralateraler Stimulation (Clarke, Halgren & Chauvel, 1999a+b). Die meisten Modelle enthalten eine tiefe Quelle: im Thalamus (wie Rogers, 1991) oder im medialen Temporallappen (Okada, Kaufman & Williamson, 1983) und einen Dipol (oder eine Regionale Quelle) je Hemisphäre im paralimbischen oder sensorischen Assoziationsarealen (Insula oder temporoparietale Verbindung).

Es werden auch modalitätsspezifische Quellen in höheren auditorischen Arealen angenommen (u.a. Hegerl & Frodl-Bauch, 1997) (Linden, 2005).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei der Generierung der P3-Komponente viele kortikale und limbische Areale involviert sind (Halgren et al., 1998). Allerdings waren nur bei intrakraniellen EKP-Studien auch mesiotemporale Strukturen involviert (Hippocampus, Amygdala, parahippocampaler Gyrus). Diese Strukturen spielen eine Rolle bei der Gedächtnisfunktion (Verleger, 1997). Andere Studien benennen noch andere Generatoren: die temporoparietale Verbindung (den Gyrus supramarginalis einschließend), die Kortizes präfrontalis orbitalis, dorsolateralis und mesial, den Gyrus cingulum anterior und posterior (Baudena, Halgren, Heit. & Clarke, 1995). Allerdings können intrazerebrale EKP-Ableitungen nicht alle bei der P3-Generierung involvierten Hirnregionen abbilden (einige Regionen sind für Tiefenelektroden unerreichbar, aus technischen oder ethischen Gründen). Das ereigniskorrelierte funktionelle Magnetresonanztomogramm schien die alttümliche Methode invasiver elektrophysiologischer Ansätze abzulösen (man denke an die schlechte räumliche Auflösung des EEGs und intrakranieller Ableitungen). Es wurden dann auch Übereinstimmungen (Kiehl et al., 2001; Linden et al., 1999; Menonet et al., 1997; Opitz et al., 2002 u.a.) mit intrakraniellen EKP-Studien gefunden. Allerdings zeigt eine Gruppenauswertung der efMRT-Daten signifikante Aktivität nur im Lobus frontalis und parietalis (Gyrus Cingulum anterior eingeschlossen), mit rechtsseitiger Dominanz (vermutlich weil die direkte Aufmerksamkeit auf eine Aufgabe

gelenkt wird), in der subkortikalen grauen Substanz (wieder mit rechtsseitiger Dominanz) und im motorischen Assoziationskortex (BA 32). Es wurde keine Aktivität im Gyrus cingulum posterior temporal oder mesial gefunden. Mögliche Erklärungen sind die technische Restriktion der begrenzten Auflösungen oder die methodische Limitierung, da evtl. Neuronen zwar an der P3-Potential-Generierung beteiligt sind, aber nicht ausreichend die Perfusion in den anatomisch korrespondierenden Orten verändern, um mit dem MRT Aktivität aufzeichnen zu können (Brazdil, Dobsik, Mikl, Hlustik, Daniel, Pazourkova, Krupa & Rektor, 2005). Linden stellt in seinem Review fest, dass die Ergebnisse intrakranialer Ableitungen, die Resultate von Läsionsstudien und die fMRT/efMRT-Ergebnisse, aufgrund unterschiedlicher Meßmethoden, die unterschiedlich sensitiv und fehlerhaft sind, nicht zu den gleichen Schlussfolgerungen kommen. Er schlägt deshalb vor, dass wenigstens 2 Studien mit unterschiedlichen Meßmethoden übereinstimmende Ergebnisse finden sollten, um die Ergebnisse als bestätigt anzusehen (Linden, 2005). So gehen fMRT-basierte Quellenmodelle bspw. von folgenden Generatoren aus: dem supramarginalen Gyrus (Menon et al., 1997), der den größten Beitrag zu auditorischer (u. visueller, Bledowski, Prvulovic, Hoechstetter, Scherg, Wibral, Goebel et al. 2004) P3 beiträgt. Ein Vergleich zwischen fMRT und LORETA<sup>®</sup> (low-resolution electromagnetic tomography) - bezogen auf die Daten eines auditorischen Oddball-Paradigma - weist eine hohe Übereinstimmung auf für die Beteiligung der temporoparietalen Verbindung, der Insula, dem Gyrus frontalis inferior und dem rechten Gyrus frontalis medialis, sowie der frontalen Mittellinienareale (Mulert, Jäger, Schmitt, Bussfeld, Pogarell, Möller, Juckel & Hegerl, 2004b).

Nach Mulert et al. (2004b) besteht eine weitgehende Übereinstimmung bei der P300 zwischen intrakranialen EEG-Ableitungen und funktionalen MRT-Untersuchungsergebnissen. Beide Verfahren zeigen Aktivität bei der P300 in folgenden Arealen: supplementär motorisches Areal, lokalisiert im Brodman Areal (im Weiteren BA) 6, Im Lobulus parietalis inferior (BA 40), dem Gyrus temporalis medialis (BA 37, auch Gyrus fusiformis), dem Gyrus temporalis superior (STG) (BA 22), dem Gyrus frontalis medialis (BA 10), dem ACC (BA 24 + 32), der Insula (BA 13 + 47) und dem Precuneus (BA 7 + 31).

Downar et al. (2000) fanden in ihrer event-related fMRT-Studie, einem Oddball-Paradigma (Auswertung der Mismatch Negativity, bzw. der N200-Komponente) unimodale auditorische Aktivität im primären (BA 41) und sekundären – einschließlich Planum temporale – (BA 42, BA 22) auditorischen Kortex. Multimodale Aktivierungen (gefunden sowohl bei auditorischer, visueller als auch taktiler Stimulation) finden sich den Autoren folgend in einem rechts-lateralisierten verteilten Netzwerk (beteiligt sind frontale, mediale, temporoparietale und insular kortikale Areale). Das stärkste Areal stellt die rechte temporoparietale Verbindung, die sogenannte Temporoparietale Verbindung (engl. temporoparietal junction) dar, die posterior zum sekundären auditorischen Kortex und den somatosensorischen Kortizes liegt. Weniger trägt die linke temporoparietale Verbindung bei. Weiterhin finden die Autoren Aktivität im rechten *Gyrus temporalis medialis* (BA 37,

auch Gyrus fusiformis), der bezogen auf die rechte temporoparietale Verbindung ventral und posterior liegt. Auch *frontale Aktivität* wird berichtet. Und zwar rechts-lateralisiert im Gyrus frontalis inferior (BA 45 + 47) und im frontalen operculum (BA 44). Desweiteren wird Aktivität in der *rechten Inselregion* (BA 13), anterior und posterior gelegen, im linken *anterioren Cingulum* (BA 24 + 32) und im *supplementarischen motorischen Areal* (BA 6) berichtet (Downar et al., 2000). Die Beteiligung der temporoparietalen Verbindung und des Gyrus inferior frontalis bei der Veränderungsdetektion ist konsistent mit P300-EEG-Studien bei Patienten mit fokalen kortikalen Läsionen. So führen Läsionen in der temporoparietalen Verbindung zu einer Reduktion der Amplitude der P3a und der P3b (Swick & Knight, 1998). Diese Reduktionen bei Läsionspatienten konnten bei visueller, auditorischer und taktiler Stimulation beobachtet werden (Knight, 1989). Läsionen im präfrontalen Kortex reduzieren nur die P3a, ebenfalls in allen 3 Modalitäten (Knight, 1984). Parietale Läsionen beeinflussen weder die P3a noch die P3b (Knight, 1984). Fazit: die temporoparietale Verbindung und der frontale Kortex spielen eine modalitätsspezifische Hauptrolle bei der Detektion von salienten Stimuli (Downar et al., 2000).

Die Übereinstimmung von fMRT-Ergebnissen und intrakranialen Aufzeichnungen sieht folgendermaßen aus: Brazdil et al. (2005) haben beispielsweise im fMRT – wie erwartet – folgende P3-Generatoren gefunden: den Lobus parietalis inferior, den Lobus frontalis inferior und das Cingulum; in einer Tiefenableitungen fanden sie auch Aktivität im Lobus temporalis medialis.

Linden (2005) fasst in seinem Review die P3-Generatoren zusammen: Lobus parietalis inferior, die: temporoparietale Verbindung (besonders der supramarginale Gyrus); superiore und parietale Areale (stärker bei P3b), den Lobus präfrontalis lateralis, das Cingulum (auch bei intrakranialen Ableitungen und fMRT-Studien aktiv).

#### **2.4.5 P300 bei schizophrenen Patienten**

Die P3-Komponente bietet sich aus folgenden Gründen für Patientenuntersuchungen besonders an: Sie ist relativ leicht evozierbar und bildet kognitive Vorgänge ab, wobei die Latenz sensitiver ist (für den Prozeß der Reizselektion) als es Reaktionszeitmessungen für die Veränderung kognitiver Prozesse sind. Möglicherweise indizieren die Veränderungen in der P3-Amplitude und –Topographie strukturelle oder funktionale Hirnveränderungen, die – laut Linden (2005) – mittels fMRT evaluiert werden sollten.

##### **2.4.5.1 DEFIZIT**

Als erste haben bei schizophrenen Probanden Roth & Cannon (1972) und Levitt, Sutton & Zubin (1973) die P3 gemessen. Beide fanden eine Amplitudenreduktion bei den Patientengruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Ford, 1999). Seitdem wurde eine sehr große Anzahl an Studien zur P300 bei schizophrenen Patienten publiziert. Die akustisch evozierte P300-Komponente zählt zu den am besten untersuchten biologischen Parametern bei Schizophrenie überhaupt. In verschiedenen Kollektiven von schizophrenen Patienten sowie mit unterschiedlichen Oddball-Paradigmata wurde konsistent

eine verminderte Amplitude der P300 an Pz, der Elektrode mit der höchsten Amplitude der P300, gegenüber gesunden Kontrollen beobachtet (Gallinat, Winterer, Herrmann & Senkowski, 2004).

In den meisten Studien zur P300 bei Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis wird keine Unterscheidung zwischen P3a und P3b gemacht. Was daran liegen könnte, dass – laut Linden (2005) zwar die P3b zuverlässig hervorgerufen werden kann, die P3a jedoch nicht.

Die Meta-Analyse von Jeon und Polich (2003) fasst die Ergebnisse zur EEG-Kanalanalyse der P300-Forschung bis 1999 bei schizophrenen Patienten zusammen. Eingeschlossen wurden 104 EEG-Studien, in denen die Probanden in einer aktiven Diskriminanzaufgabe Ziel- und Standardreiz unterscheiden mussten. Die Autoren berichteten verringerte Amplituden und verzögerte Latenzen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Mit einer mittleren Effektstärke<sup>28</sup> von  $d=0.74$  (95% Konfidenzintervall = 0.69-0.78) für die P300-P3-Amplitude und von  $d=-0.56$  (95% KI = 0.51-0.61) für die P3-Latenz beschreiben diese Gruppenunterschiede einen mittelgroßen signifikanten Effekt (Bortz und Döring, 1989). Die größten Effekte wurden dabei mittels auditorischen Oddball-Paradigmata erzielt:  $d=0.89$  (95% KI = 0.84-0.94) für die P3-Amplitude und  $d=-0.59$  (95% KI = 0.54-0.65) für die P3-Latenz. Die deutlichsten Gruppenunterschiede wurden an den Mittellinien-Elektroden (vor allem Cz und Pz) gefunden, unerheblich ob die Amplitude per Baseline-to-Peak-Methode oder über das Intervall gemittelt bestimmt wurde.

In einer weiteren Meta-Analyse (Bramon et al., 2004) über Publikationen zwischen 1994 und 2003 wurden 46 auditorische Oddball-EEG-Studien zusammengefasst, die P300-Potentiale an Cz und/oder Pz berichteten. Die gepoolte standardisierte Effektgröße für die Amplitude (= Reduktion) lag hier bei 0.85 (95% KI: 0.65-1.05;  $p<0.001$ ), für die Latenz (= Verzögerung) bei -0.57 (95% KI: -0.75--0.38;  $p<0.001$ ).

Beide Meta-Analysen bestätigen damit, dass es sich bei den P300-Defiziten um einen sehr stabilen Befund handelt, der in seiner Größe mit bekannten Befunden aus dem Bereich der bildgebenden Verfahren (Wright et al., 2000:  $d = 0.49$  bezüglich der absoluten ventrikulären Volumenvergrößerung und  $d = 0.25$  für die gesamte Hirnvolumenreduktion bei schizophrenen Patienten) und der Neuropsychologie (Heinrichs & Zakzanis, 1998: größte Effektstärke für globale verbale Gedächtnisstörung,  $d = 1.41$ ) vergleichbar ist. Die Ergebnisse sprechen weiterhin dafür, dass es sich bei der P300-Amplitude (und in eingeschränktem Maß auch bei der P300-Latenz) um einen Trait-Marker handelt.

#### **2.4.6 Ersterkrankte schizophrene Patienten**

Unterschiedliche Forschergruppen konnten signifikante Amplitudenreduktionen an den Mittellinien-Elektroden bei Ersterkrankten nachweisen (Hirayasu et al., 1998a; Salisbury, Shenton, Sherwood, Fischer, Yurgelun-Todd, Tohen & McCarley, 1998 fanden eine

---

<sup>28</sup> Eine Effektstärke  $d$  von 0.20 entspricht einer kleinen Effektstärke,  $d = 0.50$  steht für eine mittlere und  $d = 0.8$  für eine hohe Effektstärke (Cohen, 1988).

Amplitudenverminderung an der sagitalen Mittellinie (Fz, Cz, Pz und linkstemporal T3); Brown, Gonsalvez, Harris, Williams & Gordon, 2002; Demiralp, Ucok, Devrim, Isoglu-Alkac, Tecer & Polich, 2002; Valkonen-Korhonen et al., 2003; Wang et al., 2003). Wobei in den Studien von Valkonen-Korhonen et al. (2003) und Wang et al. (2003) nur Patienten untersucht wurden, die noch nie neuroleptisch behandelt worden waren. Demiralp et al. (2002) fanden die größte Amplitudenreduktion im frontalen Bereich. Latenzverzögerungen wurden dagegen bei Ersterkrankten seltener beobachtet. Demiralp et al. (2002) wiesen eine Latenzverzögerung bei den Ersterkrankten nach. Hirayasu et al. (1998a) und Valkonen-Korhonen (2003) berichteten im Gegensatz dazu über einen negativen Befund. Wang et al. (2003) stellten eine negative Korrelation zwischen P3-Amplitude, sowie P3-Latenz und Alter fest, fanden jedoch keine Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen.

#### 2.4.6.1 LOKALISATION

Die Historie der bildgebenden Verfahren – in Bezug auf Erforschung der Schizophrenie – folgt im Groben 3 Stufen. Zunächst wurde a) in den 70igern die *Computer Tomographie* (CT) entwickelt. Dies ermöglichte die Entdeckung von 1. Unterschieden in der Morphologie zwischen Schizophrenen und gesunden Kontrollen: Schizophrene weisen größere laterale Ventrikel auf (Raz & Raz, 1990). 2. Mit Hilfe der *Magnetresonanztomographie* (MRT ebenfalls in den 70igern entwickelt, höhere räumliche Auflösung als CT und der Möglichkeit grauer von weißer Hirnsubstanz zu trennen): fanden sich kortikale Defizite bei Schizophrenen, eher in der grauen als in der weißen Substanz. Eher eine reduzierte graue Substanz in frontalen und temporoparietalen Regionen (Molina, Sanz, Sarramea, Luque, Benito & Palomo, 2006). Wobei die P3a (als automatische Orientierungsreaktion) im Zusammenhang mit dem Volumen der frontalen grauen Substanz, und die P3b (mit kognitiver Beteiligung) in Zusammenhang mit dem Volumen parietaler grauer Substanz (nur schwache Zusammenhänge) steht (Zusammenfassung siehe Steen<sup>29</sup> et al., 2006).

<sup>29</sup> Steen et al. (2006) berichten in ihrer Meta-Analyse zum Hirnvolumen bei ersterkrankten Schizophrenen, dass angenommen wird, dass Volumenveränderungen vor Erkrankung bereits vorliegen (vgl. Shenton et al., 2001).

Die Autoren haben alle Studien mit ersterkrankten schizophrenen Patienten eingeschlossen bis 2004 (65 Studien eingeschlossen).

Folgende Ergebnisse werden in Einzelstudien berichtet: die meisten volumetrischen Ergebnisse sind nicht gut repliziert; einige wenige Ergebnisse sind reliabel signifikant; Studien mit ersterkrankten Patienten verfügen über eine kleine Probandenzahl. 1. Absolute Hirnvolumenreduktion: Querschnittsanalysen berichten ein durchschnittliches Defizit von 3% bei Ersterkrankten (dieses Defizit passt zu den 2% Gewichtsunterschied post mortem bei chronischen Patienten; d.h. die Hirnatrophy verläuft nicht progressiv nach der Diagnose; vgl. Harrison, Freemantle & Geddes, 2003). Die entscheidende Frage ist, wann das absolute Hirnvolumendefizit auftritt: a) in der frühen Kindheit = neuroentwicklungsbedingte Ätiologie (die Kopfgröße scheint abnormal bei Geburt; Ward, Friedman, Wise & Schulz, 1996); b) kurz vor oder nach der Diagnose = neurodegenerative Ätiologie (ungeklärt). Einige Hirnstrukturen scheinen ein Volumendefizit aufzuweisen, das bei Diagnose signifikant ist und einen progredienten Verlauf (mit Krankheitsverlauf) nimmt (die lateralen Ventrikel sind signifikant größer bei Diagnose und das ventrikuläre Volumen tendiert zur Zunahme in Längsschnittstudien).

Volumendefizite zum Diagnosezeitpunkt im Hippokampus (in Meta-Analyse beschrieben), in der kortikalen grauen Substanz, im Heschlschen Gyrus und Planum temporale (bilateral im Heschel und im linken Planum temporale. Reduktion der grauen Hirnsubstanz: Hirayasu, McCarley, Salisbury, Tanaka, Kwon, Frumin, Snyderman, Yurgelun-Todd, Kikinis, Jolesz & Shenton, 2000; im linken Heschel, im linken Planum temporale

Mit der 3. Stufe, dem *efMRT* (event-related funktionelle MRT, das durch die Entdeckung des BOLD-Effekts in den 90igern realisierbar wurde und durch die Visualisierung und Quantifizierung hämodynamischer Aktivität assoziiert mit spezifischen Stimuli und kognitiven Operationen eine Analyseverfahren mit sehr hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung darstellt, wurden EKP- und EKF-Analysen möglich. Beispielsweise haben Menon et al. (1997) P3-Aktivität in temporal-parietaler und anterior cingulären Kortex-Regionen bei Gesunden gefunden (parietale Aktivität bei P3b; der ACC wird bei P3a stärker aktiviert). Die in der Literatur berichteten Ergebnisse sind schwerlich vergleichbar (unterschiedliche Auswertemethodik bzw. Stimulationsunterschiede).

### *Frontale Quelle*

Die an frontalen Elektroden gemessene P300 ist weniger konsistent vermindert, als die parietal gemessene P300 (Gallinat et al., 2004, 2006). Da frontale Generatoren wie der dorsolaterale präfrontale Kortex und der anteriore Gyrus cinguli (ACC) zur Generierung der P3 beitragen (Halgren et al. 1998) und diese Strukturen einerseits für die Negativsymptomatik bedeutsam sind (Weinberger & Berman 1996) und andererseits durch die dopaminerge Neurotransmission moduliert werden (Goldman-Rakic 1996) – folgert Gallinat (2006), ist die frontale P300 für die Schizophrenieforschung dennoch von besonderem Interesse.

Unklar ist dabei nach wie vor was uns die Amplitudenminderung an Fz über zugrunde liegende frontale bzw. temporale P3-Generatoren sagt. Das wissenschaftliche Interesse gilt der Hirnaktivität, die die kognitive Informationsverarbeitung widerspiegelt und diese Aktivität wird zuverlässiger von Quellenanalysen als von Kanalanalysen widergespiegelt (Volumenleiterproblem, Projektion von Quellen im EEG).

---

und im Gyrus temporalis superior. Reduktion der grauen Hirnsubstanz: Kasai, Shenton, Salisbury, Hirayasu, Onitsuka, Spencer, Yurgelun-Todd, Kikinis, Jolesz & McCarley, 2003a+b) und in der temporalen grauen Substanz (Matsumoto, Simmons, Williams, Hadjulis, Pipe, Murray & Frangou, 2001). Signifikant sind die Ergebnisse 1. zum Verlust grauer Hirnsubstanz bei schizophrenen Patienten (Hulshoff-Pol, Brans, van Haren, Koning, Collins, Evans & Kahn, 2001). Es ist jedoch unklar, ob dies in der Krankheit begründet ist oder mit der antipsychotischen Medikation zusammenhängt. Und Verlust grauer Hirnsubstanz findet sich auch bei a) Alkoholismus, b) Medikamentenmissbrauch, c) Fehlernährung und d) sozialer Deprivation. Signifikant ist auch das Ergebnis 2. über die Zunahme des ventrikulären Volumens (vgl. Suddath, Casanova, Goldberg, Daniel, Kelsoe & Weinberger, 1989): sie beschreiben eine negative Korrelation zwischen grauer Hirnsubstanz und ventrikulärem Volumen. D.h. der Verlust grauer Hirnsubstanz führt zu Zunahme des ventrikulären Volumens) (Steen, Mull, McClure et al. 2006).

#### 2.4.6.2 LATERALISIERUNG

Die meisten Untersuchungen berichten über Kanal-Analysen und konzentrieren sich in ihren Auswertungen auf die Ableitungen an Pz oder Cz, da dort die höchsten Potentiale gemessen und die stabilsten Gruppenunterschiede gefunden werden (Jeon und Polich, 2003). In zahlreichen Studien konnte jedoch auch ein spezifisches linksseitiges temporales / temporoparietales Amplitudendefizit (vor allem an T3 und T5) bzw. eine veränderte temporale Lateralisierung der Amplitude gefunden werden. Eher linkshemisphärisch zeigen schizophrene Patienten ein P3-Amplitudendefizit (zuerst berichtet von Morstyn, Duffy & McCarley, 1983). Wobei auch bei ersterkrankten Schizophrenen links eine stärkere P3-Reduktion gefunden wurde (Salisbury et al., 1998). (Ford, 1999; O'Donnell et al., 1999.) Insbesondere die Arbeitsgruppe um McCarley (Morstyn et al., 1983; Faux, McCarley, Nestor, Shenton, Pollak, Penhune, Mondrow, Marcy, Peterson, Horvath & Davis, 1993; Salisbury et al., 1994; O'Donnell et al., 1999; McCarley et al., 2002) wies temporale Auffälligkeiten nach; diese konnten aber auch durch andere Forschergruppen repliziert werden (z.B. Weisbrod, Winkler, Maier, Hill, Thomas & Spitzer, 1997). Es gab jedoch auch negative Befunde diesbezüglich (z. B. Meisenzahl, Frodl, Müller, Schmitt, Gallinat, Zetzsche, Marcuse, Juckel, Leinsinger, Hahn, Möller & Hegerl, 2004).

Salisbury et al. (2001) vertreten die Hypothese, dass diese widersprüchlichen Ergebnisse durch unterschiedliche Versuchsdurchführungen erklärbar sein könnten. Sie verglichen die P300-Amplituden (schizophrene und Kontrollprobanden) zwischen einem Paradigma mit Tastendruck auf den seltenen Reiz und einem Paradigma, in dem die Probanden die seltenen Reize still zählen sollten. Sie fanden unter anderem, dass in dem Tastendruck-Paradigma die Varianz an den lateralen Elektroden durch das motorische Potential erhöht war. Lateralisierungsunterschiede der Amplitude und generelle Amplitudenunterschiede zwischen den Kontrollen und den schizophrenen Patienten wurden dadurch weniger sichtbar als im Zähl-Paradigma. Meisenzahl et al. (2004) fanden allerdings weder im Tastendruck- noch im Zähl-Paradigma laterale Unterschiede zwischen den Gruppen und postulieren daher, dass die unterschiedlichen Befunde durch andere Faktoren erklärt werden müssten. (Siehe Kapitel 2.2.1.5)

Eine Meta-Analyse von Jeon und Polich aus dem Jahr 2001 fasst elf auditorische Oddball-EEG-Studien zusammen, die die P300-Amplituden an den temporalen Elektroden T3 (linksseitig) und T4 (rechtsseitig) bzw. an den etwas mehr zentral gelegenen temporoparietalen Elektroden TCP1 (links) und TCP2 (rechts) verglichen (nur im erweiterten 10-20-System vorhanden). Dabei wurde nicht differenziert zwischen Paradigmen mit Tastendruck und Zähl-Paradigmen. Ihre Fragestellung war, ob die Gruppenunterschiede zwischen schizophren Erkrankten und Kontrollen linkstemporal größer sind als rechtstemporal. Bei T3 versus T4 konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden. Vielmehr unterschieden sich die Gruppen sowohl an der linken als auch an der rechten temporalen Elektrode signifikant voneinander, wenn auch die gemittelte

Effektgröße an T3 ( $d=0.79$ ) leicht (aber nicht signifikant) größer war als die an T4 ( $d=0.61$ ). An TCP gab es jedoch einen signifikanten Effektgrößenunterschied: Links waren die Gruppenunterschiede ( $d=1.06$ ) signifikant stärker ausgeprägt als rechts ( $d=0.61$ ). Ein weiteres wichtiges Ergebnis war ein signifikanter Interaktionseffekt Gruppe x Seite sowohl temporal als auch temporozentro-parietal: Die Kontrollen zeigten eine Asymmetrie mit etwas größeren Amplituden links als rechts (normale linksseitige Lateralisierung), wohingegen die schizophrenen Patienten eine umgekehrte Asymmetrie mit etwas kleineren Amplituden links als rechts (abnorme rechtsseitige Lateralisierung) zeigten.

Schizophrene Patienten zeigen auf EEG-Kanalebene eine reduzierte verminderte P3-Amplitude und linkstemporal eine Asymmetrie (geringere Amplitude). Salisbury, Shenton, Sherwood, Fischer, Yurgelun-Todd, Tohen & McCarley (1998) glauben, die Asymmetrie ist spezifisch für schizophrene Psychosen und tritt auch bei Ersterkrankten auf.

Aus der Gruppe um McCarley stammen zwei Untersuchungen zu linkstemporalen Defiziten bei Ersterkrankten (Salisbury et al., 1998; McCarley et al., 2002). In beiden Studien konnten die oben beschriebenen Lateralisierungsunterschiede nachgewiesen werden: Sie zeigten signifikante Wechselwirkungen Seite x Gruppe an den temporalen Elektrodenpositionen T3/T4. Beide Studien fanden auch eine signifikant kleinere Amplitude bei den Ersterkrankten gegenüber den Kontrollen an der linken temporalen Elektrode T3, nicht jedoch rechtsseitig. Bei Salisbury et al. (1998) zeigten die Ersterkrankten auch ein Amplitudendefizit an den Mittellinien-Elektroden, bei McCarley et al. (2002) dagegen nicht.

Nicht vergessen werden darf, dass es sich bei den referierten Studien um EEG-Kanalanalysen handelt und dass bei dieser Methode der Ort (die Elektrode), an dem das Potentialmaximum gemessen wird, nicht automatisch dem Generatorort entspricht (vgl. Kapitel 2.2.1.5).

## **2.4.7 P300 und klinische Variablen**

### 2.4.7.1 TRAIT- ODER STATE-MARKER

Eine P3-Reduktion findet sich sowohl bei chronischen Patienten als auch bei Ersterkrankten (Review von Bramon et al., 2004), sowie bei Verwandten (Blackwood, 2000; Weisbrod, Hill, Niethammer, & Sauer, 1999; Winterer, Egan, Raedler, Sanchez, Jones, Coppola, & Weinberger, 2003) d.h. das P3-Defizit spiegelt einen Vulnerabilitätsmarker (trait) wider.

### 2.4.7.2 SPEZIFIZITÄT

Zur Spezifität der P3-Minderung ist zu sagen, dass die P3-Amplituden-Minderung sich nicht nur bei schizophrenen Patienten findet, sondern auch bei Probanden mit Alkoholproblematik und Majorer Depression, allerdings nur, wenn diese unmediziert sind. (Kiehl et al., 2001; Ford, 1999.) Schizophrene Patienten unterscheiden sich von Kontrollen nicht hinsichtlich der altersbedingten Latenzzunahme (Mathalon et al., 2000).

#### 2.4.7.3 NEGATIV- UND POSITIVSYMPTOMATIK

Die P3 fluktuiert mit dem klinischen Stadium der schizophrenen Erkrankung. Sie reflektiert auch die Negativsymptomatik, dabei liegt ein negativer Zusammenhang vor: je schwerer die Symptomatik, desto kleiner ist die P3-Amplitude (Pfefferbaum, Ford, White & Roth, 1989, Turetsky, Colbath & Gur 1998b). Jeon und Polich (2003) fanden in ihrer Meta-Analyse einen Zusammenhang zwischen frühem Erkrankungsbeginn, paranoiden Symptomen und größeren Effekten (kleinere P3-Amplitude). Die P3b-Amplitude ist bei vorliegender Positivsymptomatik (Denkstörung wie sie von der BPRS erfasst wird; vgl. Overall, Hollister & Pichot, 1967) reduziert. Ebenso steht die *conceptual disorganization* (Liddle, 1987) mit der P3b-Minderung in Zusammenhang (Ford, 1999). Jedoch nicht der BPRS-Score, die Krankheitsdauer und der Medikationsstatus (s.u.). D.h. nicht der gegenwärtige Zustand, sondern überdauernde Störungen in der Aufmerksamkeitsallokation werden mit der P3-Minderung abgebildet. Schwere und Dauer der Erkrankung, d.h. State-Faktoren, wiesen einen Zusammenhang zur Effektstärke der Latenz auf. Diesbezüglich weist die Latenz also gewisse State-Charakteristika auf. Die Effektgröße der Amplitude war dagegen von der Schwere und Dauer der Erkrankung sowie dem antipsychotischen Medikationsstatus unabhängig. Sie hat damit einen stärkeren Trait-Charakter als die Latenz.

Eine Meta-Regressionsanalyse ergab (Bramon et al., 2004) keinen signifikanten Einfluss von Variablen wie Alter und Geschlecht der Probanden, BPRS-Score, Datenfilterung und Aufgabenschwierigkeit auf die Effektgrößen. Ebenso wenig wurde die Größe der Gruppenunterschiede durch die Medikation oder die Dauer der Erkrankung signifikant beeinflusst.

#### 2.4.7.4 MEDIKATION

Die P3-Amplitude wird nach atypischer Medikation größer und unmedizierte Patienten zeigen eine abnormere P3 als medizierte Patienten (Schall, Catts, Chaturvedi, Lieber, Redenbach, Karanandis, Ward, 1998; Umbricht, Javitt, Novak, Bates, Pollack, Lieberman & Kane, 1998). Obwohl Atypika die P3 verbessern, zeigten ersterkrankte, kürzlich kranke und chronisch kranke schizophrene Patienten P3-Amplitudendefizite. (Umbricht, Bates, Lieberman, Kane und Javitt, 2006)

Weniger die Atypika als vielmehr die Veränderung der Psychopathologie zur Gesundheit hin, scheinen die P300 zu modulieren, zu "normalisieren" fanden Gallinat, Riedel, Juckel, Sokullu, Frodl, Moukhtieva, Mavrogiorgou, Nisslé, Müller, Danker-Hopfe & Hegerl, 2001). Sie untersuchten die Veränderung der akustisch evozierten P300-Komponente bei schizophrenen Patienten im Verlauf einer Therapie mit den atypischen Antipsychotika Clozapin oder Olanzapin. Die Autoren berichten einen positiven Zusammenhang zwischen Positivsymptomatik und P300-Amplitudenhöhe. Sie fanden keine Korrelation zwischen P300 und der Dosis von Clozapin oder Olanzapin. Auch andere Untersuchungen legen nahe, dass die direkten pharmakologischen Effekte auf die P300 eher gering sind (siehe

Gallinat et al., 2001). Allerdings gehen die Fluktuationen der klinischen Symptomatik bei unmedizierten schizophrenen Patienten mit Veränderungen der P300 Amplitude einher (Mathalon et al. 2000).

#### 2.4.7.5 REAKTIONENZEITEN

Einen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen verlängerten Reaktionszeiten und einem P3-Defizit geben u.a. Umbricht et al. (2006). So fanden die Autoren bei ersterkrankten schizophrenen Patienten eine erhöhte Antwortlatenz, die mit den P3-Amplituden korreliert war.

Auch Javitt et al. (2000) beschreiben einen Zusammenhang zwischen Reaktionszeiten und P3-Auffälligkeit in der Gruppe der schizophrenen Patienten. Javitt et al. sehen die Ursache für gefundene Unterschiede (längere Reaktionszeiten in der Patientengruppe in visuellem Continuous Performance Test) in einem Kontextupdating-Defizit auf Seiten der schizophrenen Patienten. D.h. die (chronischen) Patienten verfügen über eine (signifikant) geringere Fähigkeit Antworten zu inhibieren, die nach inkorrekten (no-go) Hinweisreizen nicht erfolgen sollten. Die ebenfalls von den Patienten gezeigte Performanzschwäche, also die suboptimale Nutzung des Kontextes, ist, laut den Autoren, mit einer herabgesetzten Hirnaktivität – bezogen auf den inkorrekten Hinweisreiz – verbunden. Dabei zeigen kürzlich erkrankte schizophrene Patienten eine geringere Performanzschwäche (Auslassungs- bzw. Verwechslungsfehler) als chronische Patienten. Was auf einen möglichen Zusammenhang des P3-Defizits mit der Dauer bzw. der Schwere der Erkrankung hinweist.

#### 2.4.8 Zusammenfassung: P300

Die unimodalen Generatoren der P300 liegen sehr wahrscheinlich bilateral symmetrisch im auditorischen Kortex. Eine hohe Übereinstimmung in der Literatur gibt es zudem für die Beteiligung multimodaler frontaler, medialer, temporoparietaler und insular kortikaler Areale (Menon et al., 1997; Downar et al., 2000; Mulert et al., 2004b; Linden, 2005).

In verschiedenen Kollektiven von schizophrenen Patienten sowie mit unterschiedlichen Oddball-Paradigmata wurde konsistent eine verminderte Amplitude der P300 gegenüber gesunden Kontrollen beobachtet (Jeon & Polich, 2003; Bramon et al., 2004; Gallinat, Winterer, Herrmann & Senkowski, 2004). Die Ergebnisse sprechen weiterhin dafür, dass es sich bei der P300-Amplitude und in eingeschränktem Maß auch bei der P300-Latenz um einen Trait-Marker handelt. Auch bei ersterkrankten schizophrenen Patienten konnten signifikante Amplitudenreduktionen nachgewiesen werden (Hirayasu et al., 1998a; Salisbury et al., 1998) Latenzverzögerungen wurden dagegen bei Ersterkrankten seltener beobachtet (Demiralp et al., 2002).

Die an frontalen Elektroden gemessene P300 schien weniger konsistent vermindert zu sein, als die parietal gemessene P300 (Gallinat et al., 2004, 2006). Ob frontale Unterschiede zwischen gesunden Kontrollen und ersterkrankten schizophrenen Patienten vorliegen ist also nicht letztlich geklärt. Möglicherweise liegen temporoparietale Unterschiede vor, die an Fz projizieren, d.h. per Kanalanalyse (die meisten

Untersuchungen berichten Kanal-Analysen und konzentrieren sich in ihren Auswertungen auf Ableitungen an Pz oder Cz; Jeon & Polich, 2003) dort messbar, aber eben nicht frontal generiert sind. Auch die berichteten Ergebnisse zur Lateralisierung (spezifisches linksseitiges temporales bzw. temporoparietales Amplitudendefizit) (Morstyn, Duffy & McCarley, 1983), die auch bei ersterkrankten schizophrenen Patienten gefunden wurden (Salisbury et al., 1998; McCarley et al., 2002), müssen unter dem Vorbehalt betrachtet werden, es sich bei den referierten Studien um EEG-Kanalanalysen handelt und dass bei dieser Methode der Ort (die Elektrode), an dem das Potentialmaximum gemessen wird, nicht automatisch dem Generatorort entspricht (vgl. Kapitel 2.2.1.5).

Die P3-Reduktion, die schizophrene Patienten aufweisen, spiegelt einen Trait-Marker wider (Review von Bramon et al., 2004). Sie tritt jedoch nicht spezifisch in dieser Patientengruppe auf (Mathalon et al., 2000; Kiehl et al., 2001). Die P3 fluktuiert mit dem klinischen Stadium der schizophrenen Erkrankung. Sie steht in Zusammenhang mit Negativsymptomatik (Pfefferbaum et al., 1989, Turetsky et al., 1998b), sowie Positivsymptomatik (Jeon & Polich, 2003) Kein Zusammenhang besteht vermutlich zu Krankheitsdauer und Medikationsstatus. Denn obwohl Atypika die P3 „normalisieren“, zeigen ersterkrankte, kürzlich kranke und chronisch kranke schizophrene Patienten P3-Amplitudendefizite. (Umbricht, Bates, Lieberman, Kane und Javitt, 2006)

Einen Zusammenhang zwischen verlängerten Reaktionszeiten und der Höhe der P3-Amplitude zeigen u.a. Javitt et al. (2000) und Umbricht et al. (2006).

## **2.5 LOKALISATION**

### **2.5.1 Quellenanalyse**

Die Quellenanalyse versucht die Anzahl, Stärke, Orientierung und den Ort der generierenden Quelle(n) im Hirn, die die EEG-Daten evozieren und die auf der Kopfoberfläche gemessen werden, zu definieren. Der extrazelluläre Stromfluß ist als Skalp-EEG messbar (d.h. das EEG ist das Resultat der passiven elektrischen Weiterleitung von Brainsynapsen zu Skalpelektroden).

Bei den Quellenanalyseverfahren wird eine Komponente der ihr zugrunde liegenden Generatorenaktivität gleichgesetzt, die dreidimensional im Hirn lokalisiert wird. Das Verfahren der Quellenlokalisierung erfordert eine Lösung zweier zusammenhängender Probleme.

#### **2.5.1.1 VORWÄRTSPROBLEM**

Als Vorwärtsproblem bezeichnet man die Berechnung der Potentialverteilung an der Kopfoberfläche bzw. der Magnetfeldverteilung in der Sensorebene (ca. 4 cm von der Gehirnoberfläche entfernt) ausgehend von einem bestimmten Quellen- und Volumenleitermodell. Die Potential- und Magnetfeldverteilung werden entsprechend – ausgehend von der Näherung des Mehrschalenkopfmodells für das EEG – berechnet (Berg & Scherg 1996).

Das 4-Schalenmodell (in BESA 5.1 als Standardeinstellung bei der EEG-Analyse implementiert) berücksichtigt die physikalischen Leitungs- und Ausbreitungseigenschaften innerhalb des Kopfes (1. der Kopfhaut, 2. des Schädelknochens, 3. des Liquor Cerebrospinalis und 4. des Gehirns). Dabei handelt es sich um ein mathematisch eindeutig definiertes Problem, d.h. aus den bekannten Parametern (Stromquelle und Eigenschaften des Kopfes) lässt sich die unbekanntelelektrische Potentialverteilung auf der Schädeloberfläche exakt berechnen.

Bei der MEG-Analyse wird das einfache homogene Kugelmodell des Gehirns (Standardeinstellung in BESA 5.1 bei der MEG-Analyse) berechnet.

#### 2.5.1.2 INVERSES PROBLEM

Das inverse Problem<sup>30</sup> besteht darin, die gemessene elektrische Potentialverteilung (EEG) bzw. die Magnetfeldverteilung (MEG) in die zugrunde liegenden Quellenaktivitäten zu zerlegen, sowie die Quellen zu identifizieren bzw. zu lokalisieren.

Da das Oberflächensignal auf einer zweidimensionalen Oberfläche (x-/y-Koordinaten) registriert wird, kann ein und dasselbe Oberflächensignal von beliebig vielen unterschiedlichen Quellenkonfigurationen (Quellenanzahl, -stärke, -orientierung, -lokalisierung) generiert werden. Wenn EEG- und MEG-Quellenmodelle nur aufgrund der Oberflächendaten gewonnen werden (d.h. ohne fMRT- oder MRT-Ergebnisse zur räumlichen Validierung heranzuziehen), dann wird das Inverse-Problem anhand der geringsten Restvarianz, basierend auf einem idealen Kopfmodell (Scherg & Picton, 1991), geschätzt (Linden, 2005). Dabei wird der Kopf modelliert als würde er aus konzentrischen Sphären verschiedener Leitfähigkeit bestehen (Hirn, Hirnflüssigkeit, Schädel, Kopfhaut). Der Fehler zwischen den gemessenen und berechneten elektrischen Feldmustern wird zur Modifizierung der Dipolparameter (Lokation, Orientierung) genutzt und das resultierende Feld wird ggf. neu berechnet (O'Donnell et al., 1999).

Wegen des Rauschens in den EEG- und MEG-Daten ist die Zahl der bestimmbareren Quellen zu einem Zeitpunkt zu beschränken und da es für das inverse Problem – im Gegensatz zum Vorwärtsproblem – keine eindeutige Lösung gibt, sind physiologische und anatomische Einschränkungen zur Stabilisierung der Quellenlösung notwendig.

### 2.5.2 Quellenanalyseverfahren

Bei den Quellenanalyseverfahren kann man zwischen bewegten und stationären Quellen unterscheiden. Bewegte Quellen variieren zu jedem Zeitpunkt in Lokalisation und

---

<sup>30</sup> Folgt man O'Donnell et al, (1999), dann kann kein einzelner Ansatz die Frage nach der Beziehung zwischen Ableitung am Schädel und spezifischen Hirnregionen valide und reliabel beantworten, weil 1. Tiefenelektroden Aktivität messen, die möglicherweise in Regionen liegt, die nicht zum Schädel leiten, 2. Läsionen könnten Schritte unterbrechen, ohne den kognitiven Apparat zu betreffen, 3. Dipollösungen können Oberflächen-EEG erklären, aber an unplausiblen Stellen im Hirn sitzen, 4. der zerebrale Blutfluß ist möglicherweise sensitiv für langsame Veränderungen im Hirn, aber insensitiv für die hoch transiente Aktivität, die ERPs ausmachen = Lösung multimodale Strategie notwendig. Allerdings muss die Wissenschaft mit optimalen Näherungen arbeiten, so lange es keine eindeutige Lösung, die praktikabel ist, gibt.

Ausrichtung. Dagegen bleiben stationäre Quellen in ihrer Lokalisierung und Ausrichtung über eine gewisse Zeit konstant. Letztere unterscheiden sich also nicht hinsichtlich Ort und Orientierung, sondern in ihrem Zeitverlauf (Amplitude und Latenz) (Scherg & Picton, 1991).

Weiterhin werden diskrete (Annahme: weniger Quellen als Elektroden/Spulen) und verteilte Quellen (Annahme: mehr Quellen als Elektroden/Spulen) unterschieden. Eine diskrete (fokale) Quellenanalyse geht davon aus, dass die auf der Kopfoberfläche aufgezeichnete Aktivität von einer kleinen Anzahl distinkter Dipole/Quellen generiert wird, die sich in ihrer Lokalisierung und Orientierung unterscheiden. Im Unterschied dazu beruht das Modell der verteilten Quellen auf der Annahme, dass die Oberflächenaktivität im Sinne einer Stromdichteverteilung einer großen Anzahl von Lokalisierungen im Hirn entspricht. (Vgl. Kapitel 2.2.2.3)

#### 2.5.2.1 DISKRETE QUELLENANALYSEVERFAHREN (BESA®)

Bei der diskreten Quellenanalyse werden Skalppotentialverläufe bzw. Magnetfeldverläufe aller Meßkanäle zur Bestimmung weniger bezüglich Lokalisation und Orientierung stationärer Dipole herangezogen. Die Aktivität dieser Quellen wird in Form einer Dipolpotentialkurve über die Zeit dargestellt. Die Position und Orientierung der Dipole<sup>31</sup> wird mittels eines iterativen Berechnungsverfahrens (das aus nicht linearen Suchalgorithmen besteht und bei dem die Restvarianz minimiert werden soll) ermittelt. Die Darstellung elektrischer bzw. magnetischer kortikaler Aktivität durch Dipole<sup>32</sup> ist an anatomische und physiologische Vorannahmen gebunden. Gallinat et al. (2002) beschreiben distinkte Quellenmodelle als für räumlich weitverteilte Aktivitäten schlechter geeignet. Eine Lösung des inversen Problems ist bei diesem Verfahren nur eindeutig, wenn die Quellenanzahl bekannt ist. Die Vorteile der Dipolquellenanalyse liegen in ihrer höheren Retest-Stabilität der gemessenen Aktivität, und darin, dass verschiedene Generatoren unabhängig voneinander untersucht werden können (mögliche Separierung sich überlagernder Komponenten aufgrund deren unterschiedlicher Orientierung). (Gallinat et al. 2002). D.h. es ist im Idealfall möglich, die Aktivität kortikaler Areale, welche weniger als 1 cm voneinander entfernt liegen, zu trennen. Auch die einfachere Quantifizierbarkeit der Generatoraktivität (Amplitude, Latenz), erlaubt es die Aktivität einer Hirnregion mit klinischen Variablen in Beziehung zu setzen. Was wiederum Aussagen über die Funktionalität der kortikalen Aktivität erlaubt (Scherg, 1997).

---

<sup>31</sup> Ein EEG-Dipol hat 3 Orts- und 3 Richtungsparameter, ein MEG-Dipol nur 2 Richtungsparameter (fehlende radiale Richtung).

<sup>32</sup> Elektrisch aktive kleine Hirnareale (die mikroskopisch kleine Dipole repräsentieren) können mathematisch durch einen äquivalenten Summendipol repräsentiert werden. Der Summendipol ist dann, im Gegensatz zu den mikroskopisch kleinen Dipolen, messbar. Entsprechend der kolumnenartigen Anordnung der Nervenzellen ist dieser äquivalente Summendipol senkrecht zur kortikalen Oberfläche orientiert (Scherg & von Cramon 1985b). Ein ca. 2 - 3 cm großes elektrisch aktives Kortexareal kann somit durch einen an dieser Stelle positionierten Dipol gut approximiert werden (Scherg & von Cramon 1986).

### 2.5.2.2 VERTEILTE QUELLENANALYSEVERFAHREN (LORETA-IMAGES IN BESA®)

Das inverse Problem (Unmöglichkeit die oberflächlichen EEG- bzw. MEG-Daten auf tieferliegende Stromquellen exakt zurückzuführen) kann durch die Annahme verteilter Quellen umgangen werden. So wird davon ausgegangen, dass an der Oberfläche messbare Potentiale durch hochsynchronisierte postsynaptische Potentiale von Neuronengruppen entstehen, die nach Hämäläinen, Hari, Ilmoniemi, Knuutila & Lounasmaa (1993) eine Kortexoberfläche von wenigstens 40 bis 200 mm<sup>2</sup> einnehmen. Die „minimal norm solution“ von Hämäläinen und Ilmoniemi (1984) geht von obigen Annahmen aus, liefert jedoch noch große Fehler bei der Lokalisation tiefer Quellen. Die erste Methode, mit der eine ausreichend gute Quellenlokalisierung errechnet werden konnte, heisst LORETA® (Pascual-Marqui 1994). Das Minimumnorm-Verfahren, das in LORETA® Anwendung findet, transformiert die gemessene Potentialverteilung in einen dreidimensionalen Raum. Ausgegangen wird von einem dreischaligen Kopfmodell. Der Cortex wird dabei als Ansammlung von „Volumenelementen“ (= Voxels; entsprechend Bildpunkten einer definierten Größe im dreidimensionalen Raum) gesehen, die über die Koordinaten des Talairach Atlas (nach dem Brain Imaging Center/Montreal Neurological Institute) festgelegt sind (Talairach 1988). Die Voxel entsprechen Neuronenpopulationen mit ähnlicher Ausrichtung und haben eine Größe von 7.0 x 7.0 x 7.0 mm (während die im Talairach-Atlas festgelegten Voxel mit einer Genauigkeit von 1.5 x 1.5 x 1.5 mm bestimmt sind). Dabei wird eine feste Quellenanzahl angenommen, die über den gesamten Kortex verteilt ist (im Falle von LORETA® entspricht diese Anzahl der Voxelanzahl von 2394) (Pascual-Marqui et al., 2002).

Die LORETA-Image-Funktion in BESA® zeigt drei relativ geringfügige Unterschiede zu LORETA® von Pascual-Marqui. LORETA in BESA® definiert das gesamte Hirnvolumen als Lösungsraum (nicht nur die graue Substanz), auch ist die Methode der Regularisierung, d.h. die Art wie die Interaktion zwischen Quellen reduziert wird, leicht unterschiedlich. Und BESA® geht von einem vierschaligen und nicht von einem dreischaligen Kopfmodell aus. Der Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass die Anzahl der Quellen ohne Vorannahmen treffen zu müssen bestimmt werden kann. Dabei wird der "smoothness"-Konstraint eingesetzt, der besagt, dass benachbarte kortikale Nervenzellen zu einem gegebenen Zeitpunkt eine korrelierte Aktivität besitzen (maximale Ähnlichkeit mit der mittleren Stromdichte der benachbarten Quellen) (Linas 1988). Es ist diese Annahme, die dazu führt, dass der inverse Lösungsansatz aus einer Vielzahl theoretisch möglicher Lokalisationslösungen zu einem bestimmten Ergebnis kommt. (Pascual-Marqui 1995) Diese Annahme führt jedoch auch zum Nachteil dieses Verfahrens: der räumlichen Verschmierung (engl. blurring) der dargestellten Aktivität. Aufgrund dessen sollten LORETA-Daten mit Daten anderer dreidimensionalen funktionellen bildgebenden Verfahren (bspw. fMRT) validiert werden.



### 3 FRAGESTELLUNG

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist es, Informationsverarbeitungsunterschiede zwischen ersterkrankten schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden mittels ereigniskorrelierter Potentiale bzw. Felder zu identifizieren, sowie Zusammenhänge zwischen den gefundenen Unterschieden und schizophrenen Symptomen zu beschreiben. In beiden Experimenten wurden dieselben Stichproben untersucht, um die Vergleichbarkeit zwischen den Untersuchungen zu gewährleisten.

Im Einzelnen umfasst die Arbeit folgende zwei Teiluntersuchungen:

#### 3.1 DIE QUELLENANALYSE DER MISMATCH NEGATIVITY (EEG-/MEG-DATEN)

Die Zielsetzung beim ersten Experiment ist

a) die Modellierung der MMN-Komponenten (EKP- und EKF-Daten) auf der Grundlage von Quellenlokalisationsergebnissen aus fMRT-Studien anderer Forschungsgruppen, um die Schwäche des EEG/MEG in der räumlichen Quellenanalyse tieferliegender und nicht-kortikaler Strukturen auszugleichen. Damit verbunden ist ein methodischer Vergleich diskreter vs. verteilter Quellenanalyseverfahren. Die beiden methodischen Verfahren werden parallel eingesetzt, um die beiden, in der Literatur beschriebenen – und damit gängigen - Auswerteverfahren auf die Datenauswertung anzuwenden: d.h. als Komplettierung der eingesetzten Methodik.

Dabei soll untersucht werden, ob

b) auf einer frühen Stufe der Informationsverarbeitung – abgebildet durch die MMN – bei ersterkrankten schizophrenen Patienten eine verminderte Amplitude (die zuverlässig in der Literatur berichtet wird; u.a. von Umbricht & Krljes, 2005. In ihrer Metaanalyse über EEG-Kanalstudien fanden Umbricht & Krljes bei chronisch schizophrenen Patienten in der Mehrzahl der Studien an der Elektrode Fz eine Amplitudenminderung; siehe auch Kap. 2.3.6 und 2.3.7) und eine verlängerte Latenz (die nur vereinzelt in der Literatur u.a. von Pekkonen et al., 2002 berichtet wird. Pekkonen et al. fanden in ihrer MEG-Studie eine verlängerte Latenz in der linken, nicht aber in der rechten Hemisphäre bei ipsilateraler Stimulation; siehe auch 2.3.6 und 2.3.7) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden frontal und/oder temporal nachgewiesen werden können.

Weiterhin soll der Frage nachgegangen werden, ob

c) die Ausprägung klinischer Variablen (Negativ-, Positivsymptomatik, Symptomschwere, der Diagnosetypus, die Medikamentendosis) oder soziodemografischer Variablen (Bildungsstand) auf einen Zusammenhang mit Amplitudenreduktion, bzw. Latenzverzögerung der MMN-Generatoren in der Gruppe der ersterkrankten schizophrenen Patienten hinweist (vgl. Kap. 2.3.8).

d) Zusätzlich wird mittels Quellenorientierungsanalyse der Frage nachgegangen, ob die Gruppenunterschiede auf einen anatomischen Unterschied zwischen den Gruppen hinweisen.

### 3.2 DIE QUELLENANALYSE DER P300 (EEG-DATEN)

Die Zielsetzung beim zweiten Experiment ist ebenfalls

a) die Modellierung der P300-Komponenten (EKP-Daten) auf der Grundlage von Quellenlokalisationsergebnissen aus fMRT-Studien anderer Forschungsgruppen, um auch hier die Schwäche des EEG/MEG in der räumlichen Quellenanalyse tieferliegender und nicht-kortikaler Strukturen auszugleichen. Es wird ebenfalls mit beiden Quellenanalyseverfahren (diskret vs. verteilt) ausgewertet.

Weiter soll analysiert werden, ob

b) bei ersterkrankten schizophrenen Patienten eine Amplitudenminderung und eine Latenzverlängerung (die zuverlässig in der Literatur berichtet wird; u.a. von Jeon & Polich, 2003. In ihrer Metaanalyse über EEG-Kanalstudien fanden Jeon & Polich bei chronisch schizophrenen Patienten an Fz, Cz und Pz mittlere Effektstärken für Latenzverlängerung um Amplitudenminderung; siehe auch Kap. 2.4.5 und 2.4.6) auf dieser Stufe der Informationsverarbeitung frontal, zentral oder temporal nachgewiesen werden kann und ob

c) die Ausprägung klinischer Variablen (Negativ-, Positivsymptomatik, Symptomschwere, der Diagnosetypus, die Medikamentendosis) oder soziodemografischer Variablen (Bildungsstand) auf einen Zusammenhang mit Amplitudenreduktion, bzw. Latenzverzögerung der P300-Generatoren in der Gruppe der ersterkrankten schizophrenen Patienten hinweist (vgl. Kap. 2.4.7).

Weiterhin werden

d) Gruppenunterschiede in den Verhaltensdaten (Reaktionszeitdaten) mittels Ex-Gauss-Verteilung hinsichtlich Streuung und Verteilung der Antworten untersucht (mentale Chronometrie).

## 4 Experiment 1: MMN

### 4.1 METHODEN

#### 4.1.1 Stichprobe

Die Patienten- und Probandendaten stammen zu 2/3 aus dem DFG-geförderten Projekt „Untersuchungen zur Störung kortikaler Informationsverarbeitungsprozesse bei schizophrenen Patienten am Beispiel der auditorischen Reizverarbeitung“ unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. M. Weisbrod (We 1996/2-1; Förderungszeitraum: Januar 1999 – Mai 2002). Aus diesem Projekt sind bislang Analysen zur P50- und zur N100-Komponente (Weisser, Weisbrod, Roehrig, Rupp, Schroeder & Scherg, 2001; Bachmann et al., in Vorbereitung) hervorgegangen. Das restliche Drittel der Daten wurde im Rahmen eines Wiedereinstiegsstipendiums der Universität Heidelberg (Förderungszeitraum: August 2005 – Dezember 2006) von der Verfasserin, mit dem Ziel die Datenqualität zu verbessern, erhoben.

##### 4.1.1.1 REKRUTIERUNG

Im gesamten Rekrutierungszeitraum (Laufzeit des DFG-Projekts We 1996/2-1 bis einschließlich Förderende des Wiedereinstiegsstipendiums) von Januar 1999 bis April 2006 wurden von über 100 identifizierten stationär aufgenommenen schizophrenen Patienten 45 (davon 7 chronische und 9 ersterkrankte schizophrene Patienten im Rahmen einer P50-Studie und 29 ersterkrankte schizophrene Patienten sowohl mit einem Mismatch Negativity- als auch einem P300-Paradigma) untersucht.

Von diesen 29 ersterkrankten schizophrenen Patienten mussten 5 aufgrund technischer Probleme (Störartefakte bei der EEG-, bzw. MEG-Aufzeichnung; unvollständige Datenaufzeichnung aufgrund Untersuchungsabbruchs durch den Patienten), 5 Patienten wegen unvollständiger psychometrischer Daten (Fremdratings: SANS, SAPS, BPRS) oder aufgrund der Diagnose (Depression mit aufgesetzter psychotischer Episode) ausgeschlossen werden. Von den 26 untersuchten gesunden Kontrollprobanden mussten 2 Kontrollen aufgrund technischer Artefakte, 3 wegen Verletzung der Einschlusskriterien (auffälliger BDI-Gesamtwert, bzw. Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte) und eine Kontrolle aufgrund der Händigkeit ausgeschlossen werden. Es verblieben 19 Kontrollprobanden in der Analyse.

Die Patientenrekrutierung war zeitaufwendig (meist 3 und mehr Kontakte durch den Testleiter) und personalintensiv (Kontaktaufnahme durch behandelnde Ärzte, Psychologen und Testleiter). Ca. jeder 3. kontaktierte Patient konnte zur Teilnahme gewonnen werden. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte per Aushang, E-Mail-Aufruf in studentischen Einrichtungen und an den Universitätskliniken und deren Einrichtungen. Als finanzielle Aufwandsentschädigung wurde für die Teilnahme ein Probandenentgelt von 50 Euro gezahlt.

Die Patientenstichprobe und die Probandenstichprobe die mit Experiment 1: Mismatch Negativity und Experiment 2: P300 untersucht wurden sind dieselben. 19 ersterkrankte

schizophrene Patienten wurden gegen 19 hinsichtlich Alter, Geschlecht, Händigkeit, Bildungsstand gematchte gesunde Kontrollprobanden getestet (siehe Tab. 4.1 und Tab. 4.9).

#### 4.1.1.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Folgende Einschlusskriterien mussten die schizophrenen Patienten erfüllen: 1. Es wurden nur ersterkrankte schizophrene Patienten eingeschlossen, denen zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme erstmalig eine Schizophrenie diagnostiziert wurde. D.h. es handelte sich um den ersten professionellen Kontakt, der zur Diagnose einer Schizophrenie führte. Diese Diagnose wurde im Rahmen der Studie mit dem SKID für DSM-IV validiert.

2. Wurden die Patienten erst in einer stabilen Krankheitsphase (Symptomreduktion) im Rahmen der Studie untersucht. 3. Das Mindestalter der Studienteilnehmer lag bei 18 Jahren (das Ethikvotum der Studie umfasste ausschließlich Erwachsene). Ausschlusskriterien waren: a. Neurologische Erkrankungen (Hirnerkrankungen i.w.S., die die schizophrenen Symptome als ursächlich organisch verursacht erklären könnten – wie beispielsweise Lupus erythematodes. Ein weiteres Ausschlusskriterium war b. Drogenmissbrauch (definiert nach den Kriterien des SKID für DSM-IV) innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Untersuchungszeitpunkt. Auch c. eine Abweichung von der Durchschnittshörkurve (ermittelt an 10 per Audiogramm als Normalhörer identifizierten gesunden Probanden; allesamt Angehörige der Sektion Biomagnetismus der Neurologischen Universität Heidelberg) über 20 dB führte zum Ausschluss von der weiteren Datenanalyse.

Die gesunden Kontrollprobanden mussten als Einschlusskriterien hinsichtlich Geschlecht, Alter und Bildungsstand zu den Patienten passen (gematchte Stichprobe). Zum Ausschluss aus der Probandenstichprobe führten dabei: a. Neurologische Erkrankungen (s. Patienten), b. Psychische Auffälligkeiten (Vergabe einer Diagnose im SKID für DSM-IV: Drogenmissbrauch etc.) oder eine klinisch relevante Erhöhung der Werte in den psychometrischen Skalen (BDI, bzw. SCL-90-R), bzw. 3. eine Abweichung von der Durchschnittshörkurve (siehe Patienten c.).

	<b>Kontrollprobanden (n = 19)</b>	<b>Ersterkrankte schizophrene Patienten (n = 19)</b>
<b>Alter</b>	MW = 28 SD = 8 Range = 21 - 54	MW = 27 SD = 8.4 Range = 18 - 51
<b>Geschlecht</b>		
<i>Frauen</i>	4	4
<i>Männer</i>	15	15
<b>Bildungsstand</b>		
<i>niedrig</i>	7	7
<i>hoch</i>	12	12

**Tab. 4.1:** Verteilung der Variablen Alter, Geschlecht, Bildungsstand in den beiden untersuchten Stichproben. Ein niedriger Bildungsstand entspricht maximal einem Hauptschul- oder Realschulabschluss ohne abgeschlossene Berufsausbildung. Ein hoher Bildungsstand entspricht dabei mindestens einem Hauptschul- oder Realschulabschluss mit einer abgeschlossenen Berufsausbildung.

## 4.1.1.3 MEDIKATION

Hinsichtlich der psychopharmakologischen Medikation der Patienten kann festgehalten werden, dass alle untersuchten Patienten Atypika einnahmen. Tabelle 4.2 enthält eine Aufstellung über die eingesetzten Wirkstoffklassen und Medikamentendosen (in Chlorpromazinäquivalenten).

		<b>Ersterkrankte schizophrene Patienten (n = 19)</b>	
<b>Atypika (Wirkstoff)</b>	<b>Chlorpromazinäquivalente (CPZ)</b>	<b>Anzahl</b>	
Clozapin	MW = 388 SD = 178 Range = 150 - 650	n = 8	
Olanzapin	MW = 792 SD = 368 Range = 250 - 1250	n = 6	
Risperidon	MW = 275 SD = 35 Range = 250 - 300	n = 2	
Amisulprid	MW = 170 SD = 14 Range = 160 - 180	n = 2	
Quetiapin	600	n = 1	
<b>Typika (Wirkstoff)</b>			
Benperidol	750	n = 1	
Flupentixol	1000	n = 1	
<b>Neuroleptika gesamt:</b>	MW = 584 SD = 357 Range = 150 - 1250	n = 19	
<b>CPZ-Median (Neuroleptika gesamt) = 500</b>			

**Anmerkung:** 2 Patienten wurden gleichzeitig mit einem Atypikum und einem typischen Neuroleptikum mediziert.

**Tab. 4.2:** Neuroleptische Medikation (Tagesdosen) der Patienten in Chlorpromazinäquivalenten (CPZ). Berechnung nach Möller, Müller & Bandelow (2001). Aufgeschlüsselt nach Wirkstoffen.

Die neuroleptischen Tagesdosen der Patienten liegen - laut den Leitlinien der AMWF - im empfohlenen therapeutischen Bereich. (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN, 2005)

## 4.1.2 Psychometrie

Tabelle 4.3 fasst alle eingesetzten psychometrischen Instrumente zusammen.

<b>Gesunde Kontrollen</b>	<b>Ersterkrankte schizophrene Patienten</b>
- SKID-I für DSM-IV -SCL-90-R - BDI - Edingburgh Händigkeitsfragebogen (im Rahmen der soziodemografischen Daten)	-SKID-I für DSM-IV -SANS, SAPS -BPRS - Edingburgh Händigkeitsfragebogen (im Rahmen der soziodemografischen Daten)

**Tab. 4.3:** Überblick über die eingesetzten Instrumente.

#### 4.1.2.1 SKID-I

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV, Achse I: Psychische Störungen (SKID-I) von Wittchen, Zaudig & Fydrich (1997) diente zur Sicherung der Patientendiagnosen und zur Kontrolle der Probanden hinsichtlich psychischer Erkrankungen.

Durchgeführt wurde das SKID-Interview von zuvor trainierten Diplom-Psychologen. Dabei wurden zunächst mit jedem Probanden die Screening-Fragen durchgearbeitet. Im Anschluss daran wurden alle unklaren oder zustimmenden Antworten einer genaueren Überprüfung unterzogen. Dazu wurde die der Screening-Frage zuordenbare Sektion des Interviewheftes mit dem Probanden durchgeführt. Allen Studienteilnehmern wurden die Fragen aus den Sektionen A (Affektive Syndrome) und B (Psychotische und assoziierte Symptome) gestellt.

#### 4.1.2.2 SANS UND SAPS

Da Selbst- und Fremdbeurteilungen bei schizophrenen Patienten lediglich unzureichende Zusammenhänge aufweisen, wird i.d.R. auf Fremdbeobachtungen und -beurteilungen zurückgegriffen (Andreasen, Flaum, Arndt, Alliger & Swayze, 1991). Mit die ersten und international auch die am häufigsten eingesetzten Instrumente zur Fremdbeurteilung schizophrener Symptomatik sind die *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS, Andreasen, 1982,1983) und die diese ergänzende *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS, Andreasen, 1984). Beide stellen halbstandardisierte Verfahren dar. Die SANS (Erfassung der Negativsymptomatik) wies von Anfang an eine sehr hohe interne Konsistenz auf. Allerdings war die interne Validität der SAPS (Erfassung der Positivsymptomatik) nicht befriedigend. In der Folge wurden die Modelle (eindimensional-bipolares Modell, Andreasen & Olsen, 1982; zweidimensional-orthogonales Modell, Crow, 1980) überarbeitet und diese resultierten in 2 Positivsyndromen: einem Positivsyndrom, das Wahn und Halluzinationen einschließt und einem Syndrom, das Desorganisiertheit, formale Denkstörungen und bizarre Verhaltensweisen (McGlashan & Fenton, 1992) umfasst. Auch ein dreidimensionales Modell (psychotisches Syndrom, desorganisiertes Syndrom, Negativsyndrom) konnte von verschiedenen Arbeitsgruppen mittels Faktorenanalysen repliziert werden (Andreasen et al., 1991; Bilder, Mukherjee, Rieder & Pandurangi, 1985; Brekke, DeBonis & Graham, 1994). Seit die Dimensionalität dieser komplexen Symptomatik (welche Skalen der SANS konstituieren welchen Faktor; und wie stabil ist diese Faktorenlösung über die Zeit; vgl. Rey, Bailer, Bräuer, Händel, Laubenstein und Stein, 1994a) untersucht wird, werden auch typologische Konzepte entwickelt und überprüft. Jedoch konnten für die Typenmodelle von Andreasen & Olsen (1982) und Crow (1980, 1985) in aufwendigen Verlaufsstudien keine empirische Evidenz gefunden werden. Nur wenige Patienten mit einer Schizophrenie-Diagnose lassen sich einem rein positiven oder rein negativen Subtyp zuordnen, sollte dies aber möglich sein, so behält eine solche im Querschnitt nützliche Klassifizierung nur in Ausnahmen ihre Gültigkeit über mehrjährige

Katamnesezeiträume hinweg (Häfner & Maurer, 1991; Marneros, Rohde & Deister, 1995; Maurer & Häfner, 1991).

Die SANS erfasst anhand von 20 Symptomen fünf Hauptmerkmale der Negativsymptomatik: *affektive Verflachung* (Affektverflachung/ Affektstarrheit), *Verarmung von Sprache und Denken* (Alogie/Paralogie), *mangelnder Antrieb* (Abulie/Apathie), *Unfähigkeit, Freude zu empfinden* (Anhedonie/ Assozialität) und *gestörte Aufmerksamkeit*. Die SAPS erfasst anhand von 30 Symptomen vier Hauptmerkmale der Positivsymptomatik: *Halluzinationen*, *Wahnerlebnisse*, *Bizarres Verhalten* und *positive formale Denkstörungen*.

#### 4.1.2.3 BPRS

Ein weiteres halbstandardisiertes Fremdbeurteilungsverfahren, die *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*, wurde von Overall und Gorham als Kurzform aus zwei wesentlich umfangreicheren Skalen entwickelt, der Multidimensional Scale for Rating Psychiatric Patients (MSRPP) (Lorr, Jenkins und Holsopple 1953) und der Inpatient Multidimensional Rating Scale (IMPS) (Lorr et al., 1963, Lorr und Klett 1966; deutsche Fassung von Hiller et al., 1986). In ihrer ersten Fassung enthielt die BPRS 16 Items (Overall und Gorham 1962), später wurde sie auf 18 Items erweitert, deren Ausprägungen anhand einer siebenstufigen Skala, die von „nicht vorhanden“ bis „extrem stark“ reicht, einzuschätzen waren. Der Gesamt-Rohwert der BPRS kann als Ausmaß der psychischen Beeinträchtigung interpretiert werden. Auf der Basis faktoranalytischer Berechnungen unterschieden Overall und Gorham 5 Faktoren: Angst/Depression, Anergie, Denkstörung, Aktivierung, Feindseligkeit/Misstrauen (Overall und Gorham 1976).

Die BPRS wurde vor allem für erwachsene hospitalisierte psychiatrische Patienten (vorwiegend Schizophrene) entwickelt, ist jedoch auch bei ambulanten Patienten gut einsetzbar. Grundlage der Beurteilung ist ein klinisches Interview, in dieser Studie durchgeführt durch den behandelnden Arzt oder Psychologen, das ungefähr 20 Minuten dauert und durch eine gezielte Befragung ergänzt wird.

#### 4.1.2.4 SCL-90-R

Die Symptom Checklist – Revised (*SCL-90-R*) von Derogatis (1986) – deutsche Version von Franke (1995) – misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome einer Person innerhalb eines Zeitraumes von sieben Tagen. Die 90 Items der neun Skalen beschreiben die Bereiche *Somatisierung*, *Zwanghaftigkeit*, *Unsicherheit im Sozialkontakt*, *Depressivität*, *Ängstlichkeit*, *Aggressivität/Feindseligkeit*, *Phobische Angst*, *Paranoides Denken* und *Psychotizismus*. Drei globale Kennwerte geben Auskunft über das Antwortverhalten bei allen Items. Der Global Symptom Index (*GSI*) misst die grundsätzliche psychische Belastung, der Positive Symptom Distress Index (*PSDI*) misst die Intensität der Antworten und der Positive Symptom Total (*PST*) gibt Auskunft über die Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorliegt. Alle 3 Kennwerte, wie auch die Subskalen-Summen-Scores werden in T-Werten angegeben.

Werte über einem T-Wert von 60 werden als auffällig, Werte im Bereich von 40-60, und darunter, werden als unauffällig klassifiziert.

Wie die SCL-90-R wurde auch das Beck Depressions Inventar (BDI) (Beck, 1988) ausschließlich bei den gesunden Kontrollen eingesetzt, um das Ergebnis des SKID-I-Interviews Auffälligkeiten durch Selbsteinschätzungsskalen zu validieren.

#### 4.1.2.5 BDI

Das *Beck-Depressions-Inventar (BDI)* wird seit über 30 Jahren weltweit als Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrads einer Depression verwendet. Es werden 21 Items berücksichtigt, die bei depressiven Patienten häufig beobachtet werden (Hautzinger 1995). Die Antwortmöglichkeiten sind 4-stufig (0-3 Punkte), wobei eine höhere Punktzahl einen höheren Schweregrad kennzeichnet. Da es sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument handelt, ist die Interpretation bei schwerer Antriebshemmung, Ambivalenz und kognitiven Defiziten problematisch. Eine klinisch relevante Depression ist ab Werten von 18 Punkten und darüber zu erwarten. Die Normierung erfolgte anhand von depressiven Patienten (n=128), Gesunden (n=86), psychiatrischen Patienten (n=411) und Schmerzpatienten (n= 631). (Hautzinger, 1995) Die interne Konsistenz beträgt  $r=0,88$ . Die Validität wurde mit verschiedenen Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen überprüft (mittlere Korrelationen mit HAMD – Hamilton Depressionsskala:  $r = 0.37$ ).

#### 4.1.2.6 EDINBURGH HÄNDIGKEITSFRAGEBOGEN

Um Lateralisierungsphänomene hinsichtlich ihres Zusammenhangs zur Händigkeit zu kontrollieren wurde die Händigkeit der Probanden anhand des Edinburgh Händigkeitfragebogen (Oldfield 1971) bestimmt. Der Händigkeitkoeffizient errechnet sich dabei aus der Differenz zwischen der Summe der Tätigkeiten, die mit der linken Hand und derjenigen Tätigkeiten, die mit der rechten Hand ausgeführt werden. Dann wird der Quotient aus dieser Differenz geteilt durch die Summe der Tätigkeiten (linke Hand plus rechte Hand) berechnet. Angegeben werden die Werte in Prozent. Wobei 100% die absolute Rechtslateralisierung widerspiegelt. Je geringer der Prozentwert, umso stärker fällt die Linkslateralisierung aus.

### 4.1.3 Untersuchungsaufbau u. -durchführung

#### 1. EEG-/MEG-Messung:



#### 2. Diagnostik:



zeitlicher Ablauf

**Abb. 4.1:** Untersuchungsablauf: Zunächst wurde bei allen Probanden die EEG-/MEG-Messung durchgeführt. Bei den Kontrollen schloss sich die Diagnostikphase dieser Messung direkt an. Die Diagnostik der Patienten wurde nicht am gleichen Tag wie die EEG-/MEG-Messung, jedoch max. eine Woche vor/danach durchgeführt.

1. EEG-/MEG-Messung:	2. Diagnostik:
<b>Alle Probanden:</b>	<b>Kontrollen (am gleichen Tag wie 1.):</b>
- Vorbereitungszeit (ca. 45 Min)	- SKID + soziodem. Angaben (ca. 30
- Hörtest (ca. 5 Min Messzeit),	- Fragebogen (BDI + SCL-90-R: ca. 30 Min.)
- Experiment 1: MMN (ca. 20 Min Messzeit),	<b>Gesamtzeit Diagnostik Kontrollen: ca. 60 Min</b>
- Übung (ca. 10 Min Messzeit) zu	<b>Patienten (max 1 Woche vor/nach 1.):</b>
- Experiment 2: P3 (ca. 20 Min Messzeit)	- SKID + soziodem. Angaben (ca. 120 Min.)
<b>Gesamtzeit EEG-/MEG-Messung: ca. 100 Min</b>	- Fremdratings (BPRS + SANS/SAPS: ca. 120 Min.)
	<b>Gesamtzeit Diagnostik Kontrollen: ca. 120 Min</b>

**Anmerkung:** Für Fremdratings investierten Behandler 120 Minuten.

**Tab. 4.4:** Untersuchungsablauf. Die Gesamtzeit der EEG-/MEG-Untersuchung (inklusive Geräte starten und Daten speichern) betrug ca. 100 Min. Die Gesamtzeit der Diagnostik betrug für die Kontrollen ca. 60 Min. und für den Patienten ca. 120 Minuten. (Die 120 Min. für die Fremdratings investierten die Behandler.) Für eine detaillierte Beschreibung zur Übung für Experiment 2 und Experiment 2 siehe Kapitel 5.1.4.

Alle Probanden wurden bei ihrer Ankunft im Untersuchungslabor der Sektion Biomagnetismus der Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg zuerst mit der Untersuchungskabine vertraut gemacht, um besonders bei den Patienten Anzeichen von klaustrophobischen Tendenzen anzusprechen und ggf. die Untersuchung zu verschieben oder abubrechen. Im Anschluss daran wurden die Teilnehmer für die simultan ablaufenden EEG- (siehe Kapitel 4.1.4) und MEG-Untersuchungen (siehe Kapitel 4.1.5) vorbereitet. Die Vorbereitungen bis zum 1. Teil des Untersuchungsablaufes nahmen ca. 45 Minuten in Anspruch, wobei die EEG-Vorbereitung (Elektroden in der EEG-Haube befestigen, Kopfhaut präparieren, Elektrodenpositionen digitalisieren) den größten Teil der Vorbereitungszeit in Anspruch nahmen.

#### 4.1.3.1 HÖRTEST

Für den 1. Untersuchungsteil, den Hörtest, wurden die Probanden gebeten bereits in der MEG-Kammer (der Ruhe-Geräuschpegel liegt bei ca. 58 dB) Platz zu nehmen. Dort wurde mit ihnen ein kurzer Hörtest (Audiometrie) durchgeführt, um Gruppenunterschiede aufgrund von Hörbeeinträchtigungen ausschließen zu können. Es wurde die Hörschwelle aller Probanden für 8 Frequenzen (250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 5000 Hz, 6000 Hz) bestimmt. Die Probanden sollten sobald sie einen Ton hören konnten mit einem Druck auf die linke Maustaste antworten. Die 8 Frequenzen wurden nacheinander appliziert (mit ansteigender Lautstärke). Die Hörschwellenbestimmung dauerte durchschnittlich 10 Minuten.

#### 4.1.3.2 STIMULATION

Daran anschließend wurde Experiment 1 durchgeführt. Es wurde ein dichotisch<sup>33</sup> aufgebautes Oddball-Paradigma eingesetzt. Nach Zubins Definition der Aufmerksamkeit (1975) muss dichotisches Hören (Broadbent, 1958) der selektiven Aufmerksamkeit<sup>34</sup> (kontrolliert und automatisch) zugeordnet werden.

Um Lateralisierungsphänomene<sup>35</sup> untersuchen zu können wurden auditorische Stimuli verwendet, die aus 2 Standard- (Standard rechts, Standard links) und 2 Deviant-Tonsequenzen (Deviant links, Deviant rechts) bestanden (vgl. Blaettner, Scherg, & von Cramon, 1989). Jeweils eine Standard- und eine Deviant-Tonsequenz wurden vom rechten Ohr geführt, d.h. der erste Ton der Sequenz wurde auf dem rechten Ohr präsentiert. Die andere Standard- bzw. Deviant-Tonsequenz wurde vom linken Ohr geführt. Jede dieser Tonsequenzen hatte eine Länge 90 ms.

Die Standard-Sequenzen waren aus insgesamt 11 einzelnen 250-Hz-Plopps aufgebaut, die abwechselnd links und rechts – in einem jeweiligen Abstand von 9ms – präsentiert wurden. Auf der Führungsseite – der Seite, auf der der erste Einzelplopp präsentiert wurde – waren 6 und auf der folgenden Seite 5 Einzelplopps angeordnet. Die Führungsseite bei der Ploppsequenz Standard rechts (SR) war die rechte, bei der Ploppsequenz Standard

---

<sup>33</sup> Dichotisch meint, dass auf beiden Ohren unterschiedliche Stimuli präsentiert werden.

<sup>34</sup> Bei der selektiven Aufmerksamkeit geht es um die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf bestimmte Merkmale zu fokussieren bzw. in einer Aufgabe möglichst schnell auf relevante Reize zu reagieren, während irrelevante Reize nicht beachtet werden sollen. Die selektive Aufmerksamkeit moduliert die Ansprechbarkeit auf eine spezifische Reizkonstellation, indem sie bestimmten Reizen eine hohe Priorität für die weitere Verarbeitung einräumt. Ein typisches Beispiel für Aufgaben zur selektiven Aufmerksamkeit sind die so genannten Wahlreaktionsaufgaben. Dieser Aspekt der selektiven Aufmerksamkeit fordert mentale Selektionsprozesse und repräsentiert ungefähr die Selektivität im Sinne Broadbents (1958). Andere Konzeptualisierungen der selektiven Aufmerksamkeit umfassen Sokolovs Orientierungsreaktion (Sokolov 1963), das schnelle Auffinden von Reizen im Außenraum (Berlucchi & Rizzolatti 1987) oder offene und verdeckte Verschiebungen der Aufmerksamkeit nach Posner (1980). Selektive Aufmerksamkeit, dh. Informationsselektion unterliegt der limitierten Aufmerksamkeitskapazität.

<sup>35</sup> Diese verschränkten Töne (vgl.: Baldeweg, 2004: roving/wandernde Standardstimuli) wurden eingesetzt um mögliche Hemisphärenunterschiede ("linkshemisphärisches" Defizit) von schizophrenen Patienten zu untersuchen. D.h. wenn innerhalb der Patienten Quellen auf einer Stimulationsseite protrahierte Latenzen oder Aktivitätsminderungen aufweisen, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass bei erkrankten schizophrenen Patienten ein lateralisiertes Defizit vorliegt.

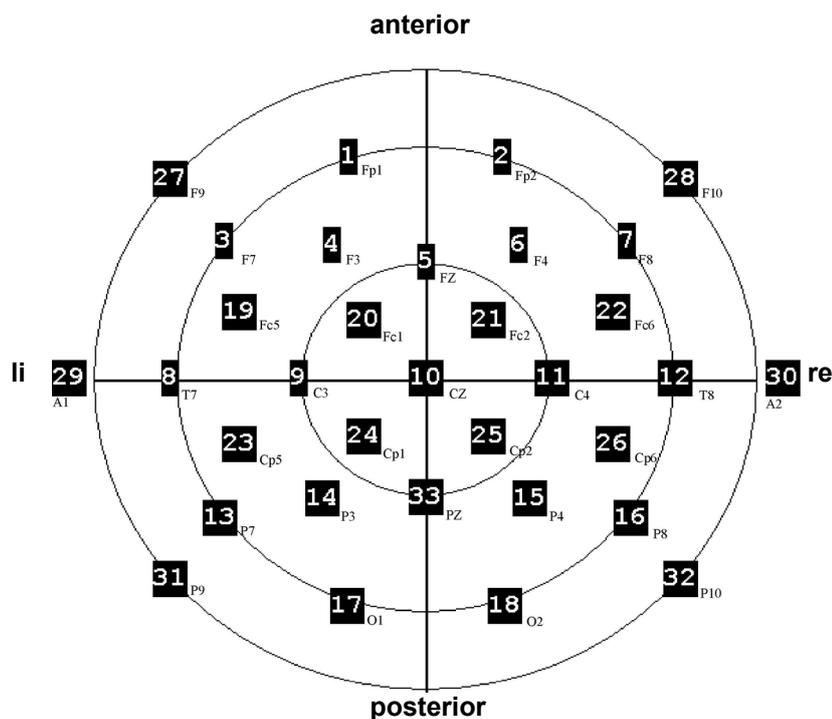


hätte kommen müssen. Die Abstände zwischen den einzelnen Ploppsequenzen (Inter-Stimulus-Intervall) betragen um – es wurde ein sogenannter Jitter eingefügt, um Erwartungseffekte zu kontrollieren – die 600 ms (zufällige Schwankungen – poissonverteilt – von 610-634 ms). Bei einer Stimulationsdauer von 15 Minuten wurden durchschnittlich 1300 Standardtöne (650 SR, 650 SL) und 240 deviante Töne (120 DR, 120 DL) appliziert.

Während der Dauer der Stimulation wurde den Teilnehmer ein Videofilm ohne Ton (einer der drei Wallace und Gromit-Filme „Alles Käse“, „Die TechnoHose“ oder "Unter Schafen") vorgeführt.

#### 4.1.4 EEG-Messung

In beiden Experimenten wurden die akustischen ereigniskorrelierten Potentiale (EKPs) an 32-Elektrodenpositionen (international erweitertes 10-20-System (siehe Abb. 4.3): FP1/2, F3/4, F7/8, Fz, C3/4, Cz, T7/8, P300/4, P7/8, O1/2, FC1/2, FC5/6, CP1/2, CP5/6, F9/10, A1/2, P9/10, Pz) mit einem Neuroscan Synamp Verstärker aufgezeichnet. Als Referenzelektrode der Originalableitung wurde Pz verwendet.

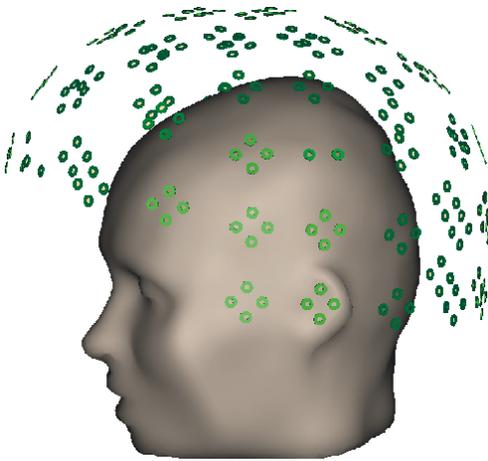


**Abb. 4.3:** 33 Elektrodenpositionen der Originalableitung -analog zu internationalem 10-20-System.

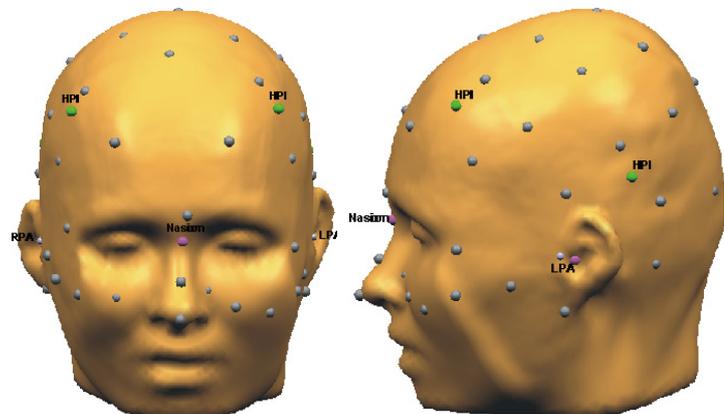
Die Probanden saßen dabei in einem magnetisch abgeschirmten Raum (IMDECO, Switzerland) in aufrechter Position. Vor der Messung wurden neben den Positionen, die zur MEG-Messung notwendig sind auch die Positionen der Elektroden über einen 3-D-Digitizer (Polhemus) erfasst (siehe Abb. 4.5). Die EEG-Daten wurden mit derselben Abtastrate (769 Hz) und innerhalb derselben Bandbreite (0.01-330 Hz) aufgezeichnet wie auch die MEG-Daten.

#### 4.1.5 MEG-Messung

Die akustisch evozierten Felder wurden mit einem Ganzkopf-MEG-System (Neuromag-122<sup>TM</sup>) erfasst (Ahonen et al., 1993). Die untersuchten Patienten und Probanden saßen zu diesem Zweck in einem magnetisch abgeschirmten Raum (IMDECO, Switzerland) in aufrechter Position. Vor der Messung wurden die Positionen der Fiducials (Nasion, präaurikuläre Punkte) und der vier MEG-Lokalisationsspulen (sowie die Position von 15 zusätzlichen Punkten im Gesicht) über einen 3-D-Digitizer (Polhemus) erfasst. Damit konnten bei der späteren Auswertung die Aktivierungen mittels des Programms Brain Voyager auf strukturelle MR-Daten bezogen werden. Bei der Messung selbst wurden die MEG-Daten (wie die EEG-Daten) mit einer Abtastrate von 769 Hz innerhalb einer Bandbreite von 0.01-330 Hz aufgezeichnet. Den Teilnehmern wurde ein Video ohne Ton präsentiert (Wallace & Gromit: „Alles Käse“, „Die Techno-Hose“, „Unter Schafen“).



**Abb. 4.4:** MEG-Sensorpositionen relativ zur Kopfposition.



**Abb. 4.5:** Digitalisierungspunkte (notwendig zur Quellenlokalisierung der EEG-/MEG-Daten).

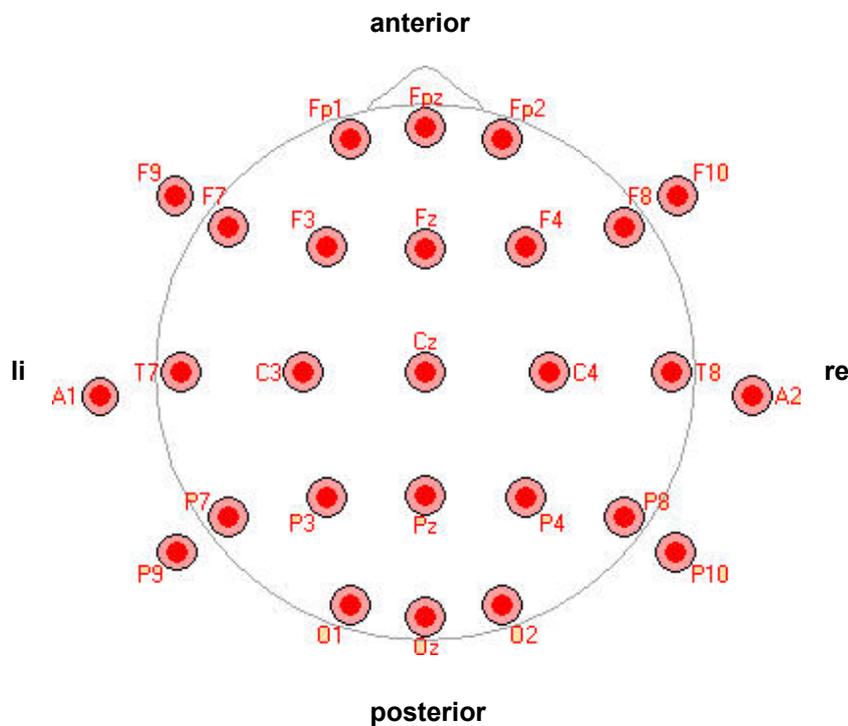
Um das Signal/Rausch Verhältnis (S/N-R) zu verbessern, wurde die Anzahl der generierten Epochen erhöht. Allerdings war es nicht möglich die Patienten aufgrund der technischen Rahmenbedingungen (Kopf still halten etc.) länger als 15 Minuten zu stimulieren. Um die Aufmerksamkeitsabnahme möglichst gering zu halten, bzw. zu kontrollieren wurde die Abfolge der Paradigmata gleich gehalten: als erstes wurde der Hörtest durchgeführt, anschließend wurden Experiment 1 (das Mismatch Negativity-Paradigma), die Übung für Experiment 2 und abschließend Experiment 2 (das P300-Paradigma) selbst durchgeführt.

### 4.1.6 EEG-Analyse

Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern wurden Epochen von 200 ms prä- bis 1300 ms poststimulus gefittet. Es wurde eine Baseline 100 ms prästimulus zugrunde gelegt. Die Daten wurden von 0.5-20 Hz zero-phase-shift gefiltert.

#### 4.1.6.1 EEG-KANALANALYSE

Die tatsächlich abgeleitete Elektroden-Montage (Abb. 4.3) wurde in eine virtuelle Standard-27-Montage überführt. Virtuell heißt, diese Montage entspricht nicht den tatsächlichen Elektrodenpositionen (und auch nicht der tatsächlichen Elektrodenanzahl). Sie wird vielmehr von einer vordefinierten Montageliste abgeleitet, basierend auf einem Standardset von 27 Elektroden (vgl. Abb. 4.6: die Standard-27-Elektrodenanordnung beinhaltet 21 Elektroden des internationalen 10-20 Elektrodenstandards plus vier Elektroden analog zum neueren 10-10 Standard: T3 wird zu T7, T4 zu T8, T5 zu P7 und T6 wird zu P8).



**Abb. 4.6:** Standard-27-Elektrodenanordnung.

Die Standard-27-Elektrodenanordnung wird gegen eine gemittelte Referenz – die sogenannte Averagereferenz, die der mittleren Spannung über die Amplituden aller Oberflächenelektroden pro Zeitpunkt entspricht, abgebildet. Virtuelle Montagen schätzen die Spannung an fixen, idealisierten Elektrodenpositionen mittels spherical spline interpolation (vgl. Perrin et al., 1989). So ist es möglich auch an nicht tatsächlich abgeleiteten Orten die Spannung zu schätzen. Ein weiterer wichtiger Vorteil einer Standard-Montage ist, aufgrund der Standardisierung an der Kopfoberfläche, eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Kanalanalyse über die Probanden hinweg.

#### 4.1.6.2 DISKRETE QUELLENANALYSE (BESA<sup>®</sup>)

Die Dipolquellenanalyse versucht die an der Kopfoberfläche gemessene elektrische Aktivität durch Dipole im Gehirn zu erklären (Brazier 1949). Der elektrische Dipol wird durch ein elektromagnetisches Feld mit gegenüberliegenden negativen und positiven Ladungen gebildet (Feynman 1963).

Da die kortikalen Neurone in Schichten und senkrecht zur Kortex-Oberfläche gerichteten Säulen angeordnet sind, ist durch die gleichzeitige Aktivität vieler benachbarter Neurone mit einer ähnlichen Ausrichtung die Erzeugung eines Dipolfeldes möglich, welches sich als Summendipol oder -potential der exzitatorischen und inhibitorischen Potentiale beschreiben lässt. Die zeitliche Abfolge der postsynaptischen Potentiale bestimmt dabei die Lokalisation, Ausrichtung und Stärke des Dipols (Scherg 1991). Die an den Skalpelektroden gemessenen Potentialschwankungen sind abhängig von der Entfernung zum generierenden Dipol und dessen Ausrichtung (Scherg 1991).

Die Dipolquellenanalyse schließt auf mathematischem Weg von den Oberflächendaten auf die generierenden Dipole, wobei die Möglichkeiten eher in der Trennung von Subkomponenten (bzw. welchen Beitrag sie für die gemessene Oberflächenaktivität liefern) als in der genauen Lokalisation der Dipole zu sehen sind. Für die Durchführung dieser Berechnungen wird in BESA<sup>®</sup> ein vereinfachendes Modell angenommen (Berg 1994):

1. Für die Leitung der elektrischen Ströme vom Dipol bis zu den Elektroden werden heterogene Schichten mit unterschiedlicher Leitfähigkeit durchflossen. Vereinfachend wird von einem sphärischen Kopfmodell bestehend aus 4 Schalen ausgegangen, d.h. der Kopf ist eine Kugel, die von außen nach innen die vier Gewebestrukturen Kopfhaut, Schädelkalotte, Liquorraum und Hirnparenchym mit jeweils unterschiedlichen Widerständen umfasst.
2. Ein Dipol repräsentiert ein bestimmtes kortikales Areal. Die Zahl der angenommenen Dipole muss beschränkt sein und darf die Zahl der Elektroden nicht überschreiten (diskretes Quellenmodell).
3. Die Dipole besitzen eine feste Lokalisation und Ausrichtung, die sich im sphärischen Kopfmodell durch bestimmte Parameter beschreiben lassen (bspw. die Fehlerwinkelanalyse, vgl. S. 104).

Andere funktionelle Untersuchungstechniken (z.B. die funktionelle Magnetresonanztomographie) können anatomische Vorstellungen über Zahl und Lokalisation möglicher Dipole liefern. Dem Programm BESA<sup>®</sup> müssen diese Parameter einschließlich der groben Lokalisation der Dipole vorgegeben werden. BESA<sup>®</sup> sucht dann über einen iterativen Rechenprozess die Dipollokalisation, die die Oberflächendaten mit der geringsten Restvarianz erklären. Das heißt, es werden verschiedene Dipollokalisationen vom Programm simuliert und berechnet, welche Oberflächenaktivität sie erzeugen würden. Die Diskrepanz zwischen der simulierten Oberflächenaktivität und der tatsächlich gemessenen ergibt die Restvarianz für das jeweilige Dipolmodell. Ein Optimierungsalgorithmus

selektiert das Dipolmodell mit der geringsten Restvarianz. Verschiedene Parameter können und müssen (bspw. aufgrund anatomischer Gegebenheiten) vorgegeben werden: Symmetrie temporaler Dipole/Quellen bspw. (anatomische Lage der bilateralen Hörkortizes). Bei der Suche der Dipolkonstellation kann vorgegeben werden, in welcher Abhängigkeit sich diese – bei mehreren angenommenen Dipolen – zu einander verhalten sollen (Symmetrie-Bedingung) bzw. inwieweit die verschiedenen Dipole ihre Lage ändern dürfen.

Die Offline-Mittelung inklusive der Artefaktkorrektur wurde mit BESA 5.1 (MEGIS, Gräfelfing) durchgeführt. Um den Einfluss der vertikalen und horizontalen Augenbewegungen zu minimieren, wurde wie bei Experiment 1 der sogenannte surrogate model Ansatz verwendet. Das Minimum der eingeschlossenen Epochen liegt im Falle beider Deviants bei 83% und im Falle der beiden Standards bei 92%. Damit wurde bei der Analyse der EEG-Daten den Qualitätskriterien nach Picton et al. (2000) genüge geleistet: Einschluss von mindestens 66% aller Epochen.

Die Berechnung der EKPs erfolgte analog zur MEG-Auswertung, indem die Epochen der zwei Bedingungen (Deviant und Standard) zunächst getrennt für links und rechts (Führungsohr) gemittelt wurden. Im Anschluss daran wurden die beiden Differenzwellen gebildet (Deviant, Führungsohr rechts minus Standard, Führungsohr rechts, d.h. DL-SR und Deviant, Führungsohr links minus Standard, Führungsohr links, d.h. DL-SR). Ausgewertet wurden die Bedingungen Deviant und Standard, sowie die aufsummierten Differenzwellen (DR-SL+DL-SR) (im Weiteren: DRSLDLR).

Nach der EEG-Kanalanalyse (Standard-27-Ableitung) wurden diskrete und verteilte Quellenanalysen durchgeführt.

Die statistische Signifikanztestung aller EKF-Analysen (Amplitude und Latenz) wurde mittels der Bootstrapping-Methode von Efron and Tibshirani (1993) durchgeführt. Diese Methode erlaubt es t-Wert Intervalle zu berechnen ohne Verteilungsannahmen treffen zu müssen (wie bspw. die Gaußsche Normalverteilung).

Hierzu wurden 95%- t-Wert Intervalle berechnet, indem 1000 Zufallsstichproben aus den Daten gezogen wurden. Latenzen und Amplituden wurden ermittelt über das Maximum/Minimum und den korrespondierenden Wert des Mittelwerts der Stichproben. Das kritische t-Intervall der Latenzen und Amplituden wird über die resultierende Verteilung der einzelnen Maxima/Minima und der dazugehörigen Amplitude jeder Stichprobe berechnet. Latenz- oder Amplitudendifferenzen sind dann als signifikant zu bezeichnen, wenn sich die t-Intervalle zweier Bedingungen nicht überlappen. Tendenzen liegen dann vor, wenn der Mittelwert eines t-Intervalls außerhalb dem Vergleichsintervall liegt. (Ausgewertet wurde mit der Software MATLAB 7, bzw. mit SAS 9.1.)

#### 4.1.6.3 VERTEILTE QUELLENANALYSE (LORETA-IMAGEFUNKTION IN BESA®)

Die mittels BESA 5.1 (MEGIS, Gräfelfing) gemittelten, gefilterten und artefaktkorrigierten Daten wurden in der Standard-27-Montage exportiert und in der BESA-Beta-Version 5.1.8.24 mit Hilfe der LORETA-Imagefunktion ausgewertet. Hauptziel dieser zweiten Auswertung war die Beantwortung der Frage nach der Vergleichbarkeit verteilter (in LORETA®: modifiziertes Minimumnorm-Verfahren nach Hämäläinen & Ilmoniemi, 1984) und diskrete (die Residualvarianz zwischen den modellierten und aufgezeichneten elektrischen Feldern wird durch den Einsatz von nicht-linearen Suchalgorithmen minimiert) Quellenanalyseverfahren.

Bei der verteilten Quellenanalyse wird in BESA® wie in LORETA® ein Grid mit der Größe von 7.0 x 7.0 x 7.0 mm als Lösungsraum festgelegt (vgl. Kapitel 2.5.2.2). Im Gegensatz zu LORETA® definiert BESA® jedoch anhand der individuell erfassten Digitalisierungspunkte (vgl. Kapitel 4.1.4 und 4.1.5: präaurikuläre Punkte, MEG-Spulen, Gesichtszusatzpunkte und Elektrodenpositionen) in einem Dipol-Würfel die Lage des Gehirns. Die Anzahl der Dipole, die das Gehirn "abbilden" variiert von Proband zu Proband und schließt nicht nur die graue Substanz ein.

In der verteilten Quellenanalyse wurden LORETA-Image-Bilder für jeden Probanden einzeln für die Original-EEG-Ableitung (33 Elektroden) erstellt. Eine Standardisierung der Elektrodenpositionen wie bei der EEG-Kanalanalyse (Standard-27-Elektrodenarray) ist bei dieser Auswertung nicht sinnvoll, da Quellen im Hirn und nicht auf der Hirnoberfläche gesucht werden.

Die Dipolanzahl der Patienten betrug im Mittel 5771 (Range = 4680-6753), die der Kontrollprobanden 5755 (Range = 4857-6636).

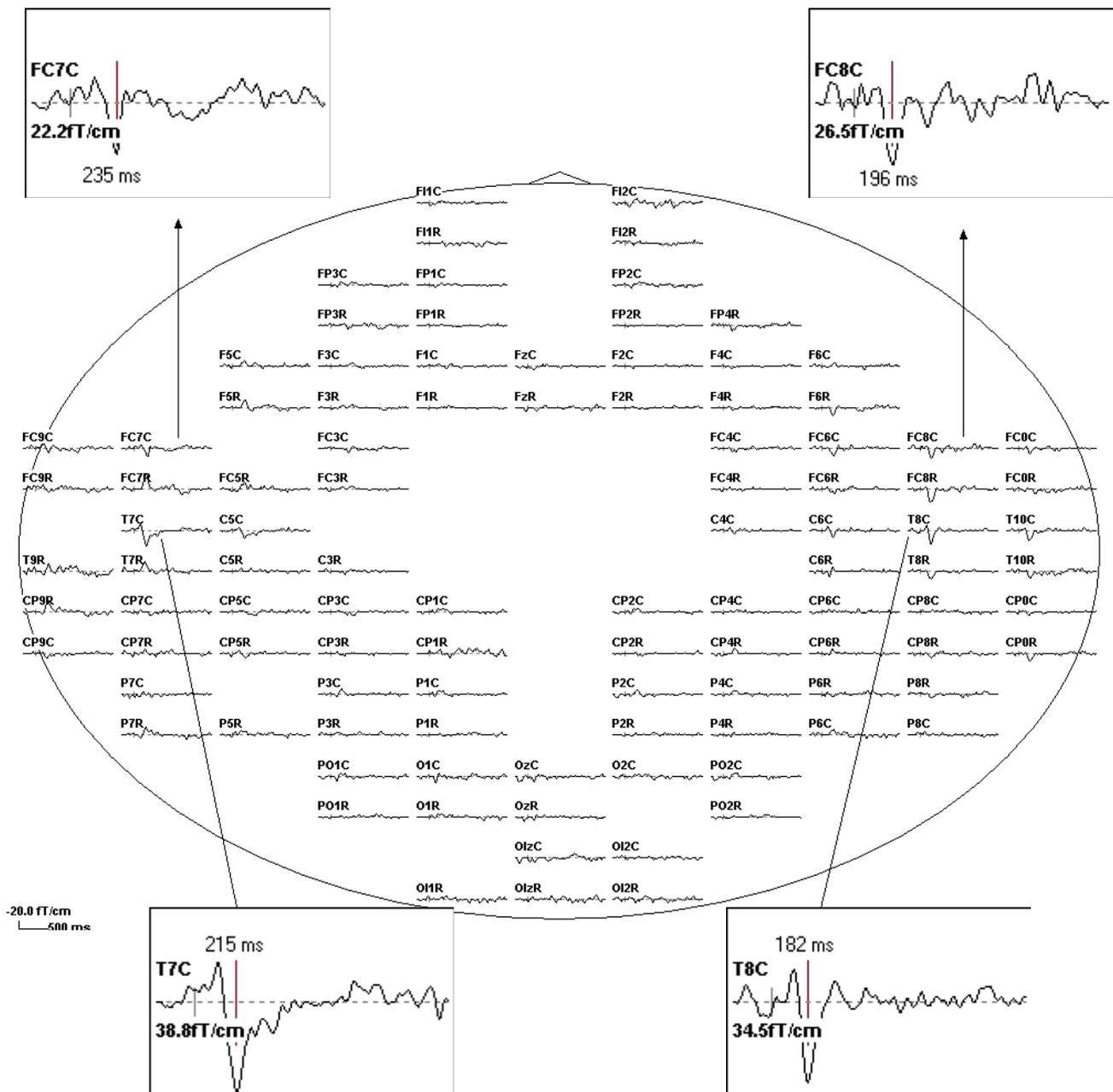
#### 4.1.6.4 VERGLEICH DER QUELLENANALYSEVERFAHREN

Zur Analyse der EEG-Daten beider Paradigmata wurden Quellenanalyseverfahren eingesetzt, um nicht nur die Oberflächenaktivität, sondern auch die Generatoraktivität der kognitiven Prozesse zu analysieren. Zwei sehr gut etablierte Verfahren – beide werden vergleichbar häufig in der Literatur als Datenanalyseverfahren beschrieben – sind die diskrete Quellenanalyse (multiple Dipolmodelle in BESA®) und LORETA, eine Variante der verteilten Quellenanalyse (LORETA-Images in BESA®) (Scherg, 1997).

Verteilte Quellenmodelle geben, im Gegensatz zu diskreten Quellenmodellen, keinen Aufschluss über den Verlauf der Aktivität; d.h. sie erlauben keine Aussage bezüglich Unterschieden in der mentalen Chronometrie. Eingesetzt wurde die verteilte Quellenanalyse, um die – neben der diskreten Quellenanalyse – am stärksten in der Literatur verbreitete Form der Quellenanalyse als komplementäres Verfahren heranzuziehen.

Die verteilte Quellenanalyse wird in der hier beschriebenen Datenanalyse auf bereits feststehende Generatororte (wie sie im zugrunde gelegten Quellenmodell definiert sind) angewendet. D.h. LORETA-Images werden zwar immer für das ganze Gehirn berechnet, aber es werden lediglich die Aktivitäten an den Orten ausgewertet, die im diskreten Modell (durch die Generatororte) repräsentiert werden. Es hat sich bei der Auswertung herausgestellt, dass die verteilte Quellenanalyse (LORETA) weniger gut die Generatorenorte lokalisiert als die diskrete Quellenanalyse. Insbesondere können nahe beieinander liegende Hirnregionen mit der verteilten Quellenanalyse nicht gut getrennt werden (siehe 4.2.3.2 Datensimulation und 5.2.2.4 Datensimulation). Dieses Ergebnis kann auf die Grundannahme der verteilten Quellenanalyse zurückgeführt werden: die Aktivität benachbarter Hirnregionen unterscheidet sich (in ihrer Stärke) nicht sehr voneinander. D.h. LORETA interpretiert von allen möglichen Aktivitätsverteilungen (die alle die gleichen Daten erklären würden) diejenige als die ‚richtige‘, die die größte *smoothness* (Glattheit) aufweist.

## 4.1.7 MEG-Analyse



**Abb. 4.7:** MEG-Kanal-Anordnung (Kontrollproband 6). Aufgrund technischer Artefakte (defekte Kanäle: durch bspweise Sprünge, Rauschen etc.) sind hier lediglich 114 von 122 aufgezeichneten Kanälen abgebildet. Die drei gezoomten MEG-Kanäle zeigen beispielhaft frontale (FC4C) und links (T7C) bzw. rechts (T8C) temporale Aktivität. Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLR).

Für die MEG-Analyse gelten die gleichen Einstellungen (Filter, Epoche) und es wurde die gleiche Artefaktkorrektur (Surrogat-Modell) wie bei der EEG-Analyse durchgeführt (vgl. Kapitel 4.1.6).

#### 4.1.8 Statistische Analyse

Die Technik des Bootstrapping wurde von Efron (vgl. Efron und Tibshirani, 1993) entwickelt. Sie stellt eine gute Methode dar, um mit Hilfe computergestützter Analysen auf der Basis einer Stichprobe die Genauigkeit eines statistischen Schätzers anzugeben, ohne Annahmen über die Verteilung der Grundgesamtheit machen zu müssen.

Soll beispielsweise der Mittelwert des Parameters  $\mu$  in der Verteilung der erkrankten schizophrenen Patienten mit dem Mittelwert  $\mu$  in der Verteilung der gesunden Kontrollen auf einen signifikanten Unterschied überprüft werden, so kann das Verfahren des Bootstrapping dazu genutzt werden, um die Genauigkeit des Gruppenmittelwerts in jeder Gruppe abzuschätzen.

Der hochgestellte \* kennzeichnet eine Bootstrap Zufallsvariable. So stellt  $x^*$  einen Bootstrap-Datensatz dar, der aus dem Originaldatensatz  $x$  mit zurücklegen gezogen wurde und die gleiche Anzahl Daten enthält. Ein Schätzer wird durch ein zusätzliches Dach auf diesem Parameter beschrieben.

Die Anwendung des Bootstrapping-Verfahrens beruht im Wesentlichen auf 3 Schritten.

(1) Aus einem gegebenen Datensatz werden beispielsweise  $B=1000$  Bootstrap-Stichproben gezogen. Jede Bootstrap-Stichprobe, die durch  $n$ -maliges Ziehen mit Zurücklegen aus der Originalstichprobe gewonnen wird, besitzt somit den gleichen Umfang wie der ursprüngliche Datensatz.

(2) Aus diesen Bootstrap-Stichproben  $\mathbf{x}^{*1}, \mathbf{x}^{*2}, \mathbf{x}^{*3}, \dots, \mathbf{x}^{*B}$  werden anschließend die sogenannten Bootstrap-Replicants  $t(\mathbf{x}^{*1}), t(\mathbf{x}^{*2}), t(\mathbf{x}^{*3}), \dots, t(\mathbf{x}^{*B})$  durch Berechnen des statistischen Kennwerts gewonnen.

(3) Aus der Verteilung dieser Werte wird die zugrundeliegende Verteilung der Grundgesamtheit geschätzt und anhand dieser Daten können t-Wert-Intervalle für die interessierende Statistik berechnet werden.

Die interessierenden mittleren Latenzen bzw. Amplituden sind dann signifikant verschieden voneinander, wenn der Mittelwert jeder Bedingung jeweils außerhalb des t-Wert-Intervalls der anderen Bedingung liegt. Tendenzen liegen dann vor, wenn dies nur für eine Bedingung zutrifft. (Ausgewertet wurde mit der Software MATLAB 7, bzw. mit SAS 9.1).

##### *Vorteile des Bootstrapping-Verfahrens*

ANOVA und t-Tests beruhen auf der Annahme einer Gaußverteilung der Daten. Ein großer Vorteil des Bootstrapping-Verfahrens liegt nun darin, dass keine Annahmen über die tatsächliche Datenverteilung getroffen werden müssen.

Ist die Detektierbarkeit des Signals (Amplituden und Latenzmaxima) im Einzelfall nicht gegeben, kann sie mit Hilfe des oben beschriebenen Bootstrapping-Verfahrens – durch Vergrößerung der Grundgesamtheit der Daten durch Ziehung von 1000 Zufallsstichproben – hergestellt werden. Dieser Vorteil des Bootstrapping-Verfahrens gegenüber

Varianzanalysen (ANOVA) (ein statistisches Verfahren, das zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen bei Daten ab Intervallskalenniveau eingesetzt werden kann) und dem einfachen t-Test (dient der Überprüfung von Unterschiedshypothesen zwischen zwei Gruppen) begründet die Entscheidung es in dieser Arbeit zur statistischen Analyse einzusetzen.

## 4.2 ERGEBNISSE: MMN

### 4.2.1 Ergebnisse der Psychometrie

#### 4.2.1.1 DIAGNOSETYPEN

Mit dem *strukturierten klinischen Interview für DSM-IV (SKID-I)* wurde bei zwei Kontrollprobanden ein akuter Drogenmissbrauch diagnostiziert, was gemäß der Ausschlusskriterien zum Ausschluss der kompletten Datensätze dieser zwei Probanden von der weiteren Analyse führte.

Bei den Patienten der untersuchten Stichprobe wurde mittels der SKID-Interviews eine F2-Diagnose bestätigt.

Diagnoseverteilung SKID	ICD-10	Ersterkrankte schizophrene Patienten n = 19
Paranoide Schizophrenie	F20.0	n = 12
Schizoaffektive Störung	F25.1	n = 3
Undifferenzierte Schizophrenie	F20.3	n = 2
Schizophrenia Simplex	F20.6	n = 1
Anhaltende wahnhafte Störung	F22.0	n = 1

**Anmerkung:** Die Untergruppenbildung in Kapitel 4.2.1.6 erfolgte per Klassifikation: Paranoide Schizophrenie vs. andere Diagnosetypen.

**Tab. 4.5:** SKID-Diagnoseverteilung in der Patientenstichprobe. Paranoide Schizophrenie war die am häufigsten vergebene Diagnose innerhalb der Patientenstichprobe.

#### 4.2.1.2 NEGATIV- UND POSITIVSYMPTOMATIK

Die Items sowohl der *Scale for the Assessment of Negative Symptomatik (SANS)* als auch der *Scale for the Assessment of Positive Symptomatik (SAPS)* werden mit einem Rating zwischen 0 und 5 eingeschätzt (0=keine, 1=fragliche, 2=leichte, 3=mäßige, 4=ausgeprägte, 5=schwere Symptomausprägung). Es wurde die globale Beurteilung der jeweiligen Subskala ausgewertet, so dass die Scores zwischen 0 und 5 variieren.

<b>Ersterkrankte schizophrene Patienten</b>		<b>n = 19</b>
<b>SAPS:</b>		
Halluzinationen	MW = 1 SD = 1.6	
Wahn	MW = 1.3 SD = 1.6	
Bizarres Verhalten	MW = 0.6 SD = 1.2	
Positive formale Denkstörungen	MW = 0.6 SD = 0.9	
SAPS-Median (über alle 4 Skalen) = 0.75 (max. erreichbarer Wert = 4)		
<b>SANS:</b>		
Alogie	MW = 1.4 SD = 1.3	
Affektverflachung	MW = 2.3 SD = 1.2	
Abulie-Apathie	MW = 2 SD = 1.4	
Anhedonie-Asozialität	MW = 2.4 SD = 1.3	
Aufmerksamkeit	MW = 1.2 SD = 1.2	
SANS-Median (über alle 5 Skalen) = 1.9 (max erreichbarer Wert = 5)		

**Anmerkungen:** Die Skalierung der SAPS- und SANS-Subskalen reicht von 0 bis 5. Die Untergruppenbildung in Kapitel 4.2.1.6 erfolgte per Mediansplit.

**Tab. 4.6:** Mittelwerte der ersterkrankten schizophrenen Probanden in den Skalen zur Beurteilung der Positivsymptomatik (SAPS) und der Negativsymptomatik (SANS); Symptom-Ratings für SAPS und SANS wurden nur für die schizophrenen Probanden vorgenommen. (Der Anschaulichkeit wegen werden Mittelwerte berichtet.)

Die schizophrenen Probanden befanden sich zum Zeitpunkt ihrer Untersuchung in einem stabilen Zustand mit relativ geringer Ausprägung an positiver Symptomatik (vgl. Tab. 4.6; der maximal erreichte SAPS-Subskalen-Summen-Score lag bei 2.4 im Vergleich dazu: der maximal erreichbare SAPS-Subskalen-Summen-Score liegt bei 4). Es waren häufiger Negativsymptome im Sinne emotional-motivationaler Defizite (Affektverflachung, Anhedonie, Abulie-Apathie) zu beobachten (vgl. Tab. 4.6).

#### 4.2.1.3 BPRS

Ebenso wie die SANS und SAPS ein halbstandardisiertes Interview, erfasst die *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)* das Ausmaß der psychischen Beeinträchtigung der Patientenstichprobe. Die Items der *BPRS* werden mit einem Rating zwischen 1 und 7 eingeschätzt (1=nicht vorhanden, 2=sehr gering, 3=gering, 4=mäßig, 5=mäßig stark, 6=stark, 7=extrem stark), so dass die Subskalen-Scores zwischen 1 und 7 variieren.

Die Patientenstichprobe weist relativ geringe psychische Beeinträchtigungen auf (der maximal erreichte BPRS-Subskalen-Score lag bei 2.8; im Vergleich dazu: der maximal erreichbare BPRS-Subskalen-Summen-Score liegt bei 7).

<b>Ersterkrankte schizophrene Patienten (n = 19)</b>		
<b>Angst / Depression</b>	Items 1 (Körperbezogenheit), 2 (Angst), 5 (Schuldgefühle) und 9 (Depressive Stimmung)	Range = 2.2 – 2.9 MW = 2.7 SD = 0.4
<b>Anergie</b>	Items 3 (Emotionale Zurückgezogenheit), 13 (motorische Verlangsamung) und 16 (Affektive Abstumpfung, Verflachung), 18 (Orientierungsstörungen)	Range = 1.1 – 3.5 MW = 2.8 SD = 1.2
<b>Denkstörungen</b>	Items 4 (Zerfall der Denkprozesse), 8 (Größenideen), 12 (Halluzinationen) und 15 (Ungewöhnliche Denkinhalte)	Range = 1.8 – 2.2 MW = 2 SD = 0.2
<b>Aktivität</b>	Items 6 (Gespanntheit), 7 (Manieriertheit) und 17 (Erregung)	Range = 1.5 – 2.2 MW = 1.8 SD = 0.4
<b>Feindseligkeit/ Mißtrauen</b>	Items 10 (Feindseligkeit), 11 (Mißtrauen, paranoide Ideen) und 14 (Unkooperatives Verhalten)	Range = 1.3 – 2.2 MW = 1.6 SD = 0.5
BPRS-Median (über alle 18 Skalen gebildet) = 37 (bei einem max. Wert von 126)		

**Anmerkung:** Aufgrund der relativ geringen psychischen Beeinträchtigung der Patienten war es nicht möglich Untergruppen zu bilden (Gefahr der Bildung "unechter" Gruppen).

**Tab. 4.7:** Ausprägung der 5-Faktoren-Struktur nach Overall & Gorham bezogen auf die Patientenstichprobe.

**Fazit:** die Patienten zeigen mehr Negativ- als Positivsymptomatik. Die Symptomatik ist generell als weniger bis mittel ausgeprägt zu bezeichnen.

#### 4.2.1.4 BDI UND SCL-90-R

Um bei den gesunden Kontrollprobanden eine psychische Beeinträchtigung auszuschließen, wurden zusätzlich zum SKID-Interview auch das Beck-Depressions-Inventar (BDI) und die Symptom Check List (SCL-90-R) eingesetzt. 1 gesunde Kontrolle wurde aufgrund ihres BDI-Gesamtscores (Gesamt-BDI = 18) aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die Ergebnisse der verbleibenden 19 Kontrollprobanden in BDI und SCL-90-R ergeben sich aus Tabelle 4.8. Sowohl in der SCL-90-R als auch dem BDI zeigen alle Kontrollprobanden unauffällige Werte.

<b>Gesunde Kontrollen</b>		<b>n = 19</b>
<b>SCL-90-R (T-Werte)</b>		
Global Symptom Index ( <b>GSI</b> )	MW = 40.6 SD = 7.4 Range = 27 - 53	
Positive Symptom Distress Index ( <b>PSDI</b> )	MW = 44.6 SD = 8.9 Range = 38 - 59	
Positive Symptom Total ( <b>PST</b> )	MW = 40.8 SD = 7.9 Range = 27 - 57	
<b>BDI (Summenwerte)</b>		
Gesamtwert	MW = 2 SD = 3.1 Range = 0 - 10	

**Tab. 4.8:** Ausprägung der psychischen Auffälligkeiten in der Stichprobe der gesunden Kontrollen; Mittelwerte, Standardabweichung und Wertebereiche.

*Fazit:* Die Kontrollprobanden weisen keine psychischen Beeinträchtigungen auf.

#### 4.2.1.5 BILDUNGSSTAND

Wie aus Tabelle 4.1 ersichtlich wird, wurden die beiden zu vergleichenden Stichproben hinsichtlich Bildungsstand parallelisiert. Problematisch sind hierbei die Kriterien der Kategorisierung. D.h. die miteinander verglichen Gruppen (niedriger vs. hoher Bildungsstand) weisen eine unterschiedliche Trennschärfe auf. Ein hoher Bildungsstand in der Gruppe der ersterkrankten schizophrenen Patienten wird von einem Probanden mit Hochschulabschluss, sieben Abiturienten und vier Probanden mit Haupt- oder Realschulabschluss inklusive abgeschlossener Berufsausbildung repräsentiert. In der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden verfügen jedoch acht Probanden über einen Hochschulabschluss und vier Probanden über einen Haupt- oder Realschulabschluss inklusive abgeschlossener Berufsausbildung. Geht man davon aus, dass der Bildungsgrad mit der kognitiven Leistungsfähigkeit in Zusammenhang steht, werden vermutlich ungleiche Gruppen miteinander verglichen. Daraus muss gefolgert werden, dass die Subgruppenanalyse hinsichtlich der Zusammenhangsvariable Bildungsstand nur sehr eingeschränkt aussagekräftig ist.

#### 4.2.1.6 EDINBURGH HÄNDIGKEITSFRAGEBOGEN

Mit dem Edinburgh Händigkeitfragebogen wurde gewährleistet, dass in der Stichprobe der gesunden Kontrollprobanden ebenso viele Linkshänder, bzw. Rechtshänder sind wie in der Patientenstichprobe (je 2 Probanden waren links lateralisiert bezogen auf manuelle Tätigkeiten wie sie der Test erfasst).

	<b>Gesunde Kontrollen n = 19</b>	<b>Ersterkrankte Schizophrene n = 19</b>
<b>MW =</b>	89.5	90
<b>SD =</b>	23.9	17.6
<b>Range =</b>	40 – 100	40 –100
<b>Anzahl der Linkshänder = (Händigkeitkoeffizient <math>\leq</math> 50)</b>	2	2

**Tab. 4.9:** Händigkeitverteilung (Koeffizienten, Range) in der Kontroll-, sowie der Patientenstichprobe.

#### 4.2.1.7 SUB-GRUPPENBILDUNG

Es werden Untergruppenauswertungen hinsichtlich a) Negativsymptomatik (SANS), b) Diagnosetypus (SKID), c) Medikamentendosis und d) Bildungsstand (Soziodemografischer Fragebogen) im Folgenden dargestellt.

Die Untergruppen-Auswertungen bzgl. der Variablen Positivsymptomatik (SAPS) und Symptomschwere (BPRS) werden hier aus folgenden Gründen nicht dargestellt: In beiden Fällen zeigten die Patienten eine zu gering ausgeprägte Symptomatik, um eine Zweiteilung der Gruppe – in eine Gruppe mit schwerer vs. eine Gruppe mit leichter Symptomatik (der BPRS-Median liegt bei einem Wert von 2.1 – bei einem maximalen Wert von 7) bzw. eine Gruppe mit stark ausgeprägten vs. eine Gruppe mit gering ausgeprägten Positivsymptomen (der SAPS-Median liegt bei einem Wert von 0.75 – bei einem maximalen Wert von 4) – zu rechtfertigen.

Folglich musste aufgrund der Gefahr der Bildung "unechter", künstlicher Gruppen auf die Analyse der Variablen Symptomschwere und Positivsymptomatik verzichtet werden.

##### *Negativsymptomatik*

Die Einteilung hinsichtlich Negativsymptomatik erfolgte über Mediansplit. D.h. der SANS-Gesamtskalen-Wert (Median = 1.8), der die Hälfte der Patienten voneinander trennt, wurde als Cut-off-Wert definiert. Patienten mit Werten unterhalb des Cut-off-Werts wurden der Untergruppe mit geringer Negativsymptomatik (MW=1.04, SD=0.47, n=9) und Patienten mit Werten über dem Cut-off-Wert wurden dementsprechend der Gruppe mit ausgeprägterer Negativsymptomatik (MW=2.76, SD=0.59, n=10) zugewiesen. Die Patienten wurden dann gegen ihren – während der gesamten Analyse fest zugewiesenen – Matching-Partner getestet.

##### *Diagnosetypus*

Bei der Variable Diagnosetypus wurden die Patienten mit der häufigsten Diagnose (paranoide Schizophrenie, n=12) gegen alle übrigen Patienten (n=7) getestet.

##### *Medikamentendosis*

Die Medikamentendosis wurde in CPZ-Einheiten umgewandelt. Die Gruppeneinteilung erfolgte über Mediansplit (Median = 500), um möglichst gleich große Untergruppen zu erhalten. Die Gruppe (n=9) mit der geringen Dosis zeigte einen Mittelwert von 284 und eine Standardabweichung von 109.6 CPZ-Einheiten. Im Gegensatz dazu zeigte die Gruppe (n=10) mit höherer Medikamentendosis einen Mittelwert von 853 und eine Standardabweichung von 271.6 CPZ-Einheiten.

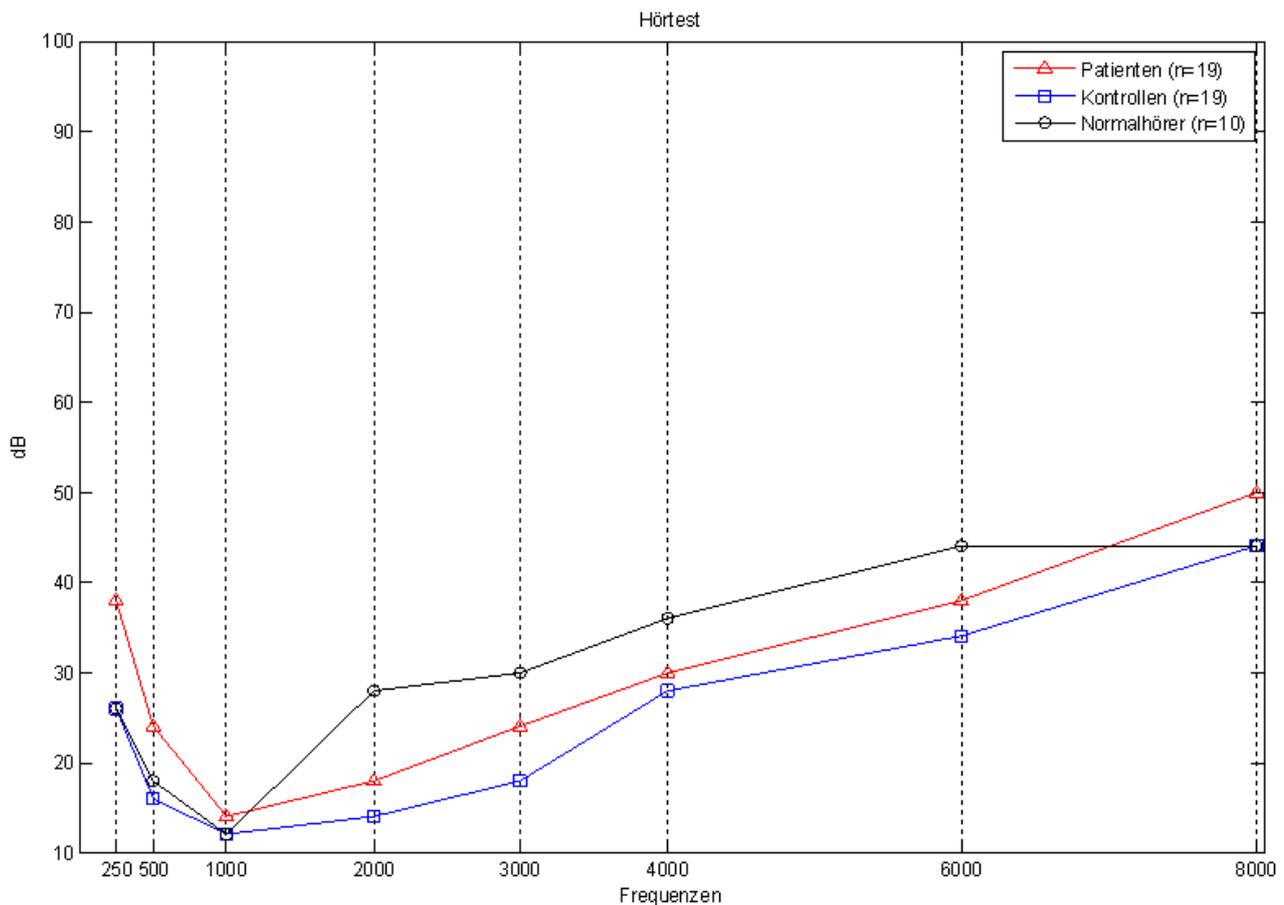
##### *Bildungsstand*

Die Zweiteilung der Patientenstichprobe erfolgte beim Bildungsstand (soziodemografische Datenerhebung) anhand dem maximal erreichten Bildungsstand (ein niedriger Bildungsstand entspricht dabei maximal einem Hauptschul- oder Realschulabschluss ohne eine abgeschlossene Berufsausbildung, n=7; wohingegen ein hoher Bildungsstand

mindestens einem Hauptschul- oder Realschulabschluss mit abgeschlossener Berufsausbildung entspricht,  $n=12$ ).

#### 4.2.2 Hörtest

Die Abweichung der Probanden (sowohl Patienten als auch Kontrollen) von der im Vortest über die Testung von 10 gesunden Normalhörern ermittelten Normalhörkurve liegt bei unter 20 dB (ANSI bzw. DIN-Norm). Es kann dementsprechend davon ausgegangen werden, dass signifikante Analyseunterschiede nicht auf eine Beeinträchtigung des Hörvermögens<sup>36</sup> einzelner Probanden zurückgeführt werden können.



**Abb. 4.8:** Mittlere Hörkurve der erkrankten schizophrenen Patienten (rot) und der gesunden Kontrollen (blau) im Vergleich zur Normalhörkurve (schwarz).

<sup>36</sup> Von einer klinischen Hörverminderung wird gesprochen, wenn das Audiogramm (die Hörschwellenbestimmung) eines Menschen mehr als 24dB Hörverlust aufweist (vgl. Hull, 1997).

### 4.2.3 EEG-Ergebnisse

Die Auswertung der EEG- und MEG-Mismatch Negativity erfolgt in der aufsummierten Differenzwellen-Bedingung (DRSLDLR), um durch die Maximierung der Stimulanzahl ein stabileres Ergebnis (die Reliabilität der Messung steigt mit der Anzahl der Mittelungen) zu gewährleisten. D.h. eine Untersuchung von Gruppenunterschieden aufgrund von Führungsohrunterschieden (wie eine Analyse der beiden einzelnen Differenzwellen es theoretisch ermöglicht hätte), ist aufgrund der zu großen Instabilität der Ergebnisse nicht aussagekräftig genug um hier präsentiert zu werden.

#### 4.2.3.1 EEG-KANALANALYSE (VIRTUELLE STANDARD-27-ABLEITUNG)

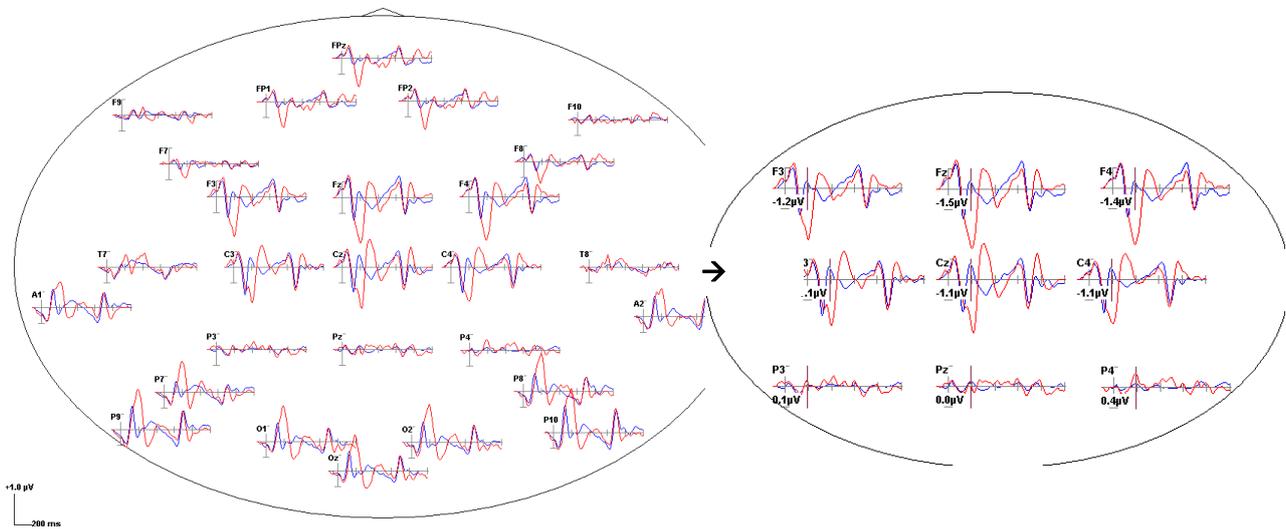
Die Amplituden und Latenzen der beiden Gruppen wurden in der ausgewerteten Bedingung aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR) – wie in der Literatur (siehe Kapitel 2.3) üblich – an den zentralen Mittellinienelektroden (Fz, Cz, Pz) sowie an den links (F3, C3, P3) und rechts (F4, C4, P4) dieser zentralen Mittellinienelektroden positionierten Elektroden untersucht. Um die Elektrodenpositionen am Kopf zwischen den Probanden vergleichen zu können, wurde die Original-33-Elektrodenmontage in BESA<sup>®</sup> in eine virtuelle Standard-27-Montage umgerechnet. Diese 27 Elektrodenpositionen entsprechen einer Standardlokalisierung (d.h. einem vordefinierten Azimuth-, bzw. Latitudewert).

Im Folgenden zunächst die Darstellung der gemittelten aufsummierten Deviants (DR+DL) (im Weiteren: DRDL) über die gemittelten aufsummierten Standards (SR+SL) (im Weiteren: SRSL), für Kontrollen und Patienten getrennt. Dann folgt die Abbildung der aufsummierten Differenzwellen (DRSLDLR), Kontrollen vs. Patienten.

In Tab. 4.10 sind die Bootstrapping-Ergebnisse für die Kanalanalyse zusammengefasst.

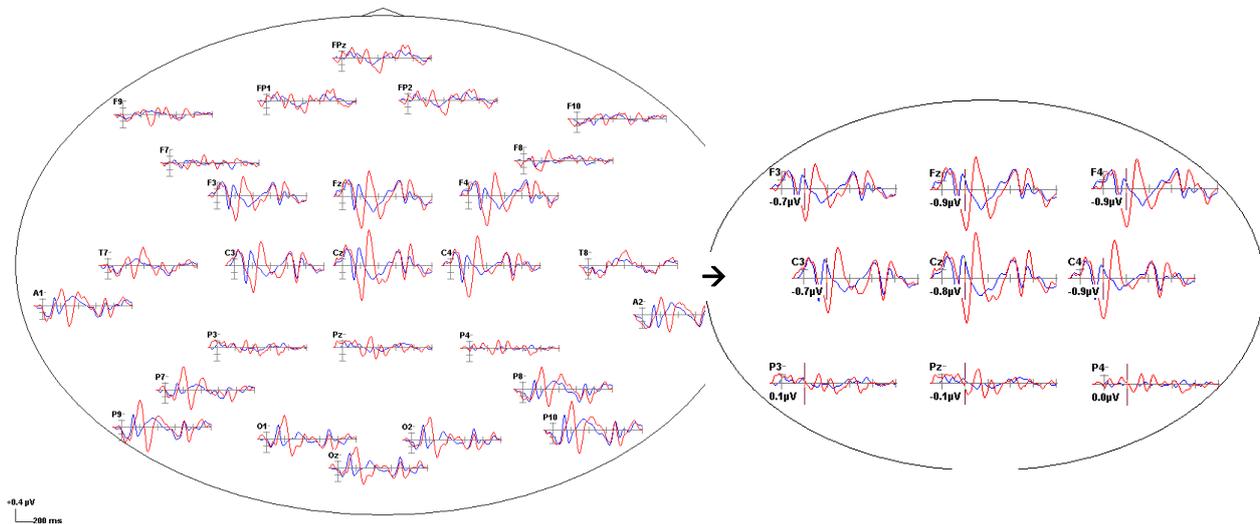
### Standard- vs. Deviant-Bedingung

Abbildung der gemittelten Daten der Kontroll- (Abb. 4.9 u. Abb. 4.10) und der Patientenstichprobe (Abb. 4.11 u. Abb. 4.12) (Grand Average). Dargestellt sind die aufsummierte Standard-Bedingung (SRSL in blau) versus die aufsummierte Deviant-Bedingung (DRDL in rot).



**Abb. 4.9:** Grand-Average der Kontrollprobanden. **Standard** versus **Deviant** im Zeitbereich von 100 ms prä- bis 1000 ms poststimulus. 27-Standard-Elektrodenkanäle.

**Abb. 4.10:** Zoom der zentralen Mittellinien-elektroden (Abb. 4.9): Fz, Cz, Pz (mittlere senkrechte Reihe), F3, C3, P3 (linke senkrechte Reihe) F4, C4, P4 (rechte senkrechte Reihe). MMN-Amplitudenwerte (195 ms) der **Deviants**.

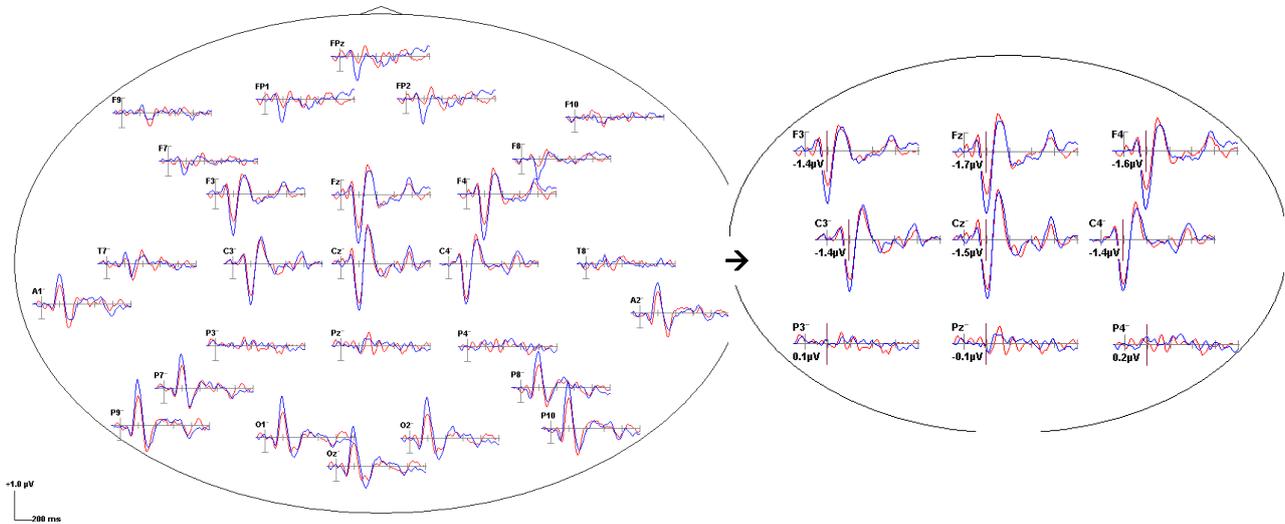


**Abb. 4.11:** Grand-Average der Patienten. **Standard** versus **Deviant** im Zeitbereich von 100 ms prä- bis 1000 ms poststimulus. 27-Standard-Elektrodenkanäle.

**Abb. 4.12:** Zoom der zentralen Mittellinien-elektroden (Abb. 4.11): Fz, Cz, Pz (mittlere senkrechte Reihe), F3, C3, P3 (linke senkrechte Reihe) F4, C4, P4 (rechte senkrechte Reihe). MMN-Amplitudenwerte (197 ms) der **Deviants**.

### Differenzwellen-Bedingung

Abbildung der aufsummierten Differenzwellen (DRSLDLRSR). Darstellung der gemittelten Daten der Kontrollprobanden in blau vs. der ersterkrankten schizophrenen Patienten in rot (Abb. 4.13 + Abb. 4.14).



**Abb. 4.13:** Grand-Average der **Kontrollen** vs. **Patienten**. Differenzwellen-Bedingung (DRSLDLRSR) im Zeitbereich von 100 ms prä- bis 1000 ms poststimulus. 27-Standard-Elektrodenkanäle.

**Abb. 4.14:** Zoom der zentralen Mittellinien-elektroden (Abb. 4.13): Fz, Cz, Pz (mittlere senkrechte Reihe), F3, C3, P3 (linke senkrechte Reihe) F4, C4, P4 (rechte senkrechte Reihe). MMN-Amplitudenwerte (195 ms) der **Kontrollen**.

### Statistischer Inter-Gruppenvergleich

Bedingung: DRSLDLRSR		
Elektroden	Amplitude ( $\mu$ Volt)	Latenz (ms)
<b>zentrale Mittellinie</b>		
Fz	Kontrollen	MW = -1.47 (KI = -1.88 - -1.06)
	Patienten	MW = -1.14 (KI = -1.45 - -0.82)
Cz	Kontrollen	MW = -1.53 (KI = -1.98 - -1.08)
	Patienten	MW = -1.36 (KI = -1.78 - -0.95)
Pz	Kontrollen	MW = -0.20 (KI = -0.37 - -0.03)
	Patienten	MW = -0.27 (KI = -0.51 - -0.03)
<b>linke Mittellinie</b>		
F3	Kontrollen	MW = -1.28 (KI = -1.63 - -0.93)
	Patienten	MW = -0.96 (KI = -1.28 - -0.64)
C3	Kontrollen	MW = -1.27 (KI = -1.61 - -0.94)
	Patienten	MW = -1.02 (KI = -1.39 - -0.65)
P3	Kontrollen	MW = 0.35 (KI = 0.15 - 0.55)
	Patienten	MW = 0.39 (KI = 0.17 - 0.60)
<b>Rechte Mittellinie</b>		
F4	Kontrollen	MW = -1.41 (KI = -1.85 - -0.97)
	Patienten	MW = -1.08 (KI = -1.38 - -0.77)
C4	Kontrollen	MW = -1.25 (KI = -1.56 - -0.93)
	Patienten	MW = -1.18 (KI = -1.54 - -0.82)
P4	Kontrollen	MW = 0.36 (KI = 0.17 - 0.56)
	Patienten	MW = 0.31 (KI = 0.15 - 0.47)

**Tab. 4.10:** MMN-EEG-Kanalanalyse. Mittlere Amplituden und Latenzen mit entsprechenden t-Wert Intervallen (Bootstrapping-Ergebnisse) der neun ausgewerteten Elektroden. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLRSR).

### Zusammenfassung: EEG-Kanalanalyse

Die erkrankten schizophrenen Patienten zeigen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen in den EEG-Daten eine tendenziell verminderte MMN-Amplitude an der rechten Mittellinienielektrode F4. Die linke Mittellinienielektrode F3 zeigt eine tendenziell spätere MMN-Latenz der Patienten.

#### 4.2.3.2 QUELLENANALYSE

##### *Quellenmodell*

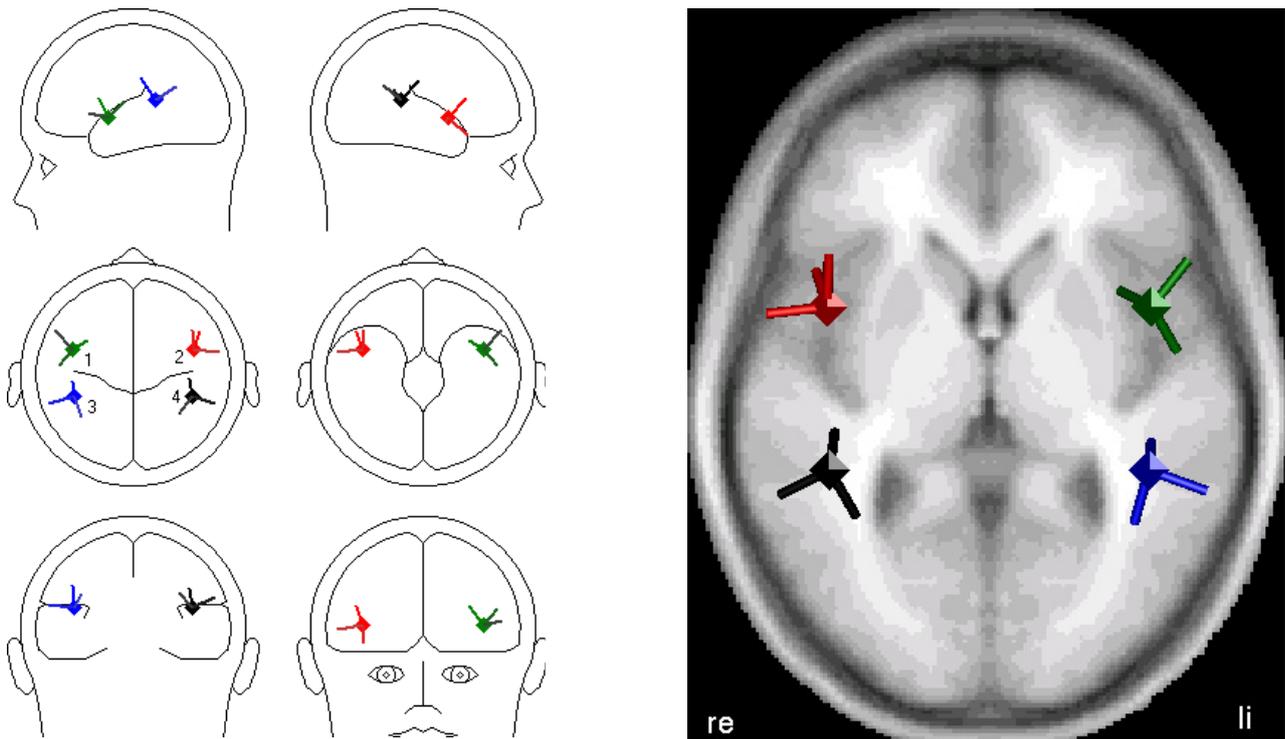
Das eingesetzte Quellenmodell wurden ausgehend von den Überlegungen und Ergebnissen von Downar et al. (2000) und Opitz, Rinne, Mecklinger, von Cramon & Schröger (2002) mittels der EEG/MEG-Datenauswertesoftware BESA<sup>®</sup> unter Berücksichtigung der Kriterien: Parsimoniousness (engl. steht für Sparsamkeit: Reduktion auf die notwendige Quellenanzahl), Reduktion der Restvarianz (Global Field Power) und funktionale anatomische Plausibilität (Bilateralität der Quellen im Hörkortex) herausgearbeitet. Das Mismatch Negativity-Modell besteht aus vier regionalen Quellen (im Weiteren RQ<sup>37</sup>): zwei symmetrische bilaterale temporale regionale Quellen 1. *auditorischer Kortex links* (im Weiteren: *AK li*) und 2. *auditorischer Kortex rechts* (im Weiteren: *AK re*) und zwei symmetrische frontale regionale Quellen: 3. *Gyrus frontalis inferior links* (im Weiteren: *Gfi li*) und 4. *Gyrus frontalis inferior rechts* (im Weiteren: *Gfi re*). Alle vier Quellen wurden in ihrer Lokalisation (Talairach-Koordinaten) fix gehalten. Der Quellenort (Talairach-koordinaten:  $x = 43$ ,  $y = 6$ ,  $z = 5$ ) der 2. Quelle wurde übernommen von Downar et al. (2000)<sup>38</sup>. Symmetrisch dazu wurde die 1. Quelle (Talairach-Koordinaten:

$x = -43$ ,  $y = 6$ ,  $z = 5$ ) in die linke Hemisphäre gesetzt. Zur besseren Vergleichbarkeit beider Gruppen, und zusätzlich um zu vermeiden, dass aufgrund der schlechteren Datenqualität (größere Streuung) der Patienten die Quellen in die Tiefe rutschen (was wiederum die Amplitudenstärke künstlich erhöhen würde), wurden die temporalen Quellen (Quelle 3 und 4) über alle Probanden (d.h. alle Patienten und Kontrollen) gemittelt (bezogen auf die x-, y- und z-Koordinaten). In einem ersten Schritt werden die mittleren Lokalisationen der Patienten und Kontrollen getrennt ermittelt und in einem zweiten Schritt werden die Gruppenmittelwerte addiert und wiederum gemittelt. Es wird ein Quellenmodell für die Auswertung der EEG- und eines für die Auswertung der MEG-Daten aufgestellt. 1. Im EEG werden die temporalen Quellen der Patienten im Grand Average der Patienten im Zeitbereich 150-250 ms poststimulus gefittet (gleiches gilt für die Kontrollen im Kontrollprobanden-Grand Average). Die beiden so ermittelten mittleren x-, y- und z-Koordinaten (*AK li* bzw. *AK re*) werden dann gemittelt. Die so ermittelten Talairach-Koordinaten legen den über alle Probanden gemittelten Ort der regionalen Quellen *AK li* und *AK re* fest (Talairach-Koordinaten siehe Abb. 4.15). 2. Im MEG wurde für jeden Probanden in seinem Datensatz der Quellenort durch Dipolfit (bzw. Fit der Regionalen Quelle) ermittelt (Fitbereich: 150-250 ms poststimulus). Im Anschluss daran wurden die mittleren x-, y- und z-Koordinaten der beiden Gruppen bestimmt und deren Mittelwert als Lokalisationsort für *AK li* und *AK re* im MEG-P3-Modell verwendet. Statistisch ausgewertet

<sup>37</sup> Regionale Quelle (RQ): Eine RQ wird aus drei äquivalenten Dipolen, die zueinander orthogonal orientiert sind, mit gleicher Lokalisation gebildet. (Scherg & Von Cramon, 1986; Scherg & Berg, 1991) Durch die Verwendung von RQs können Interaktionen zwischen Quellenaktivitäten vermieden werden.

<sup>38</sup> Downar et al. (2000) führten eine efmRT-Studie (Oddball-Paradigma) zur Analyse der Mismatch Negativity- und der N200-Komponente durch.

wurde sowohl bei der EEG- als auch der MEG-Analyse die erste Komponente der regionalen Quelle (im Zeitbereich 150-250 ms am Maximum ausorientiert).



a) Quellenanalysemodul

b) Standard-MRT

**Abb. 4.15:** Das MMN-Quellenmodell: a) im BESA-Quellenanalysemodul und b) im BESA-MRT-Modul (Transversal-Schnitt). Die Quellen 1 (Gfi li) und 2 (Gfi re) bilden frontale Aktivität ab. Die Quellen 3 (AK li) und 4 (AK re) liegen bilateral im Hörkortex und bilden die temporale Mismatch Negativity-Aktivität ab. Die Talairach-Koordinaten der Quelle 3 (AK li) und 4 (AK re) liegen im EEG bei:  $x = \pm 42$ ,  $y = -38$ ,  $z = 14$  und im MEG bei  $x = \pm 45$ ,  $y = -23$ ,  $z = 12$ . Der Talairach-Dämon ordnet die EEG-Koordinaten dem Gyrus temporalis superior und die MEG-Koordinaten dem Gyrus temporalis transversalis, beide liegen im BA 41, zu. (Talairach-Dämons, Version 2.0)

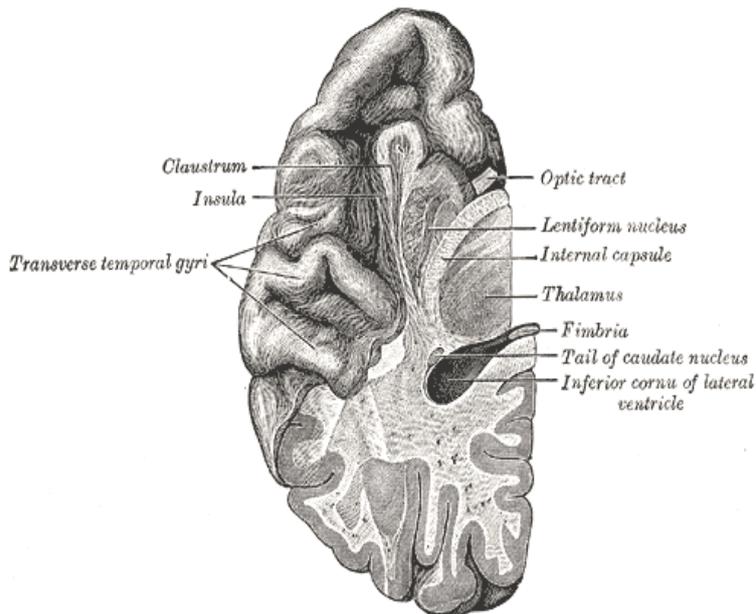
Die beiden frontalen Quellen liegen im *Gyrus frontalis inferior*<sup>39</sup> (BA 45 + 47), der an das Operculum<sup>40</sup> (BA 44) grenzt. Downar et al. (2000) beschreiben die Funktion dieser Hirnregion als die eines Veränderungsdetektors. Die bilateralen temporalen Quellen, die die unimodale auditorische Aktivität im primären (BA 41) auditorischen Kortex, die Downar et al. (2000) beschrieben haben, widerspiegeln, werden von den beiden temporalen regionalen Quellen (AK li und AK re) abgebildet. Das BA 41 gehört wie das BA 42 zum primären auditorischen Kortex. Es liegt in der posterioren Hälfte des Gyrus temporalis superior und geht über in den lateralen Sulcus (Gyrus transversalis temporalis, den sogenannten Heschlschen Gyrus, vgl. Abb. 4.16). Die Funktion des primären auditorischen Kortex liegt in der Verarbeitung auditorischer Reize. Der auditorische Kortex identifiziert und klassifiziert auditorische Reize und lokalisiert sie im Raum.

Die Adäquatheit des MMN-Modells wurde durch eine Analyse der Modell-Wellenformen bestätigt. Dazu werden in BESA® die Quellenwellenformen herausgeschrieben, die das Modell an der Kopfoberfläche erklärt. Diese Wellenformen werden mit den tatsächlich am

<sup>39</sup> Opitz et al. (2002) berichten frontale Aktivität in einem MMN-Paradigma an einem mit der Downar-Quelle im *Gyrus frontalis inferior* vergleichbaren Ort (ähnliche Talairach-Koordinaten).

<sup>40</sup> Das Operculum grenzt an die Insula, die wiederum dem Hörkortex i.w.S. zugeordnet werden kann.

Kopf abgegriffenen Wellenformen auf Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede verglichen. Bei dem hier verwendeten Modell wurde eine Übereinstimmung zwischen der Original-EEG-Kanalableitung und den virtuellen Kopfpotentialen gefunden, die anhand des Modells von BESA<sup>®</sup> errechnet wurden.



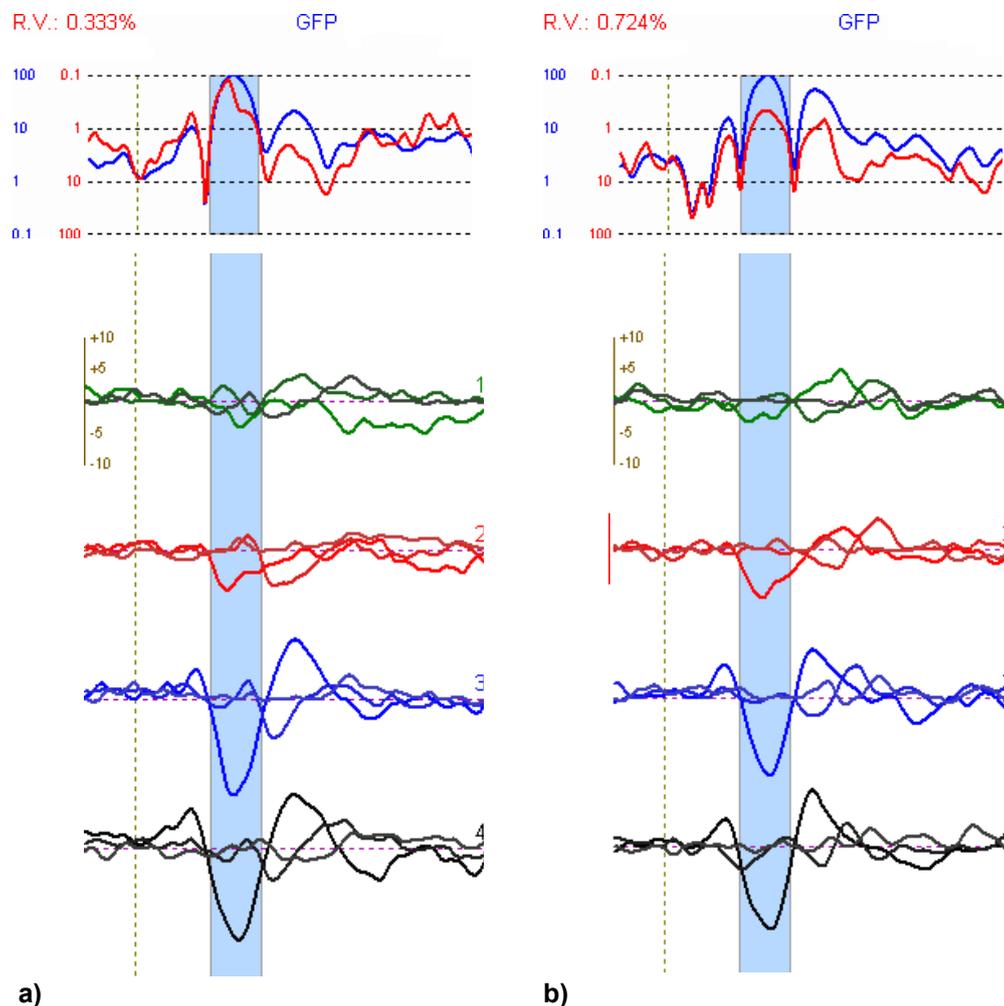
**Abb. 4.16:** Ein axialer Schnitt auf Höhe der Lateralfissur legt 3-4 Gyri frei, die Gyrus transversalis temporalis (auch: Heschlscher Gyrus) heißen.

Der Heschlsche Gyrus (primärer Hörkortex) besteht aus dem posterioren Teil Gyrus temporalis superior (STG). Die Insula (sekundärer Hörkortex) grenzt (getrennt durch das Operculum) an den primären Hörkortex an. (Gray's Anatomy; § 78, Fig. 730)

## EEG - Diskrete Quellenanalyse

### Inter-Gruppenvergleich (Grand Average)

Darstellung des gemittelten Datensatzes (Grand Average) beider Gruppen im Zeitverlauf (100 prä- bis 1000 ms poststimulus) in der Bedingung Differenzwelle (DRSL+DLSR).



**Abb. 4.17:** Diskrete EEG-Quellenanalyse (MMN): Restvarianz und Quellenaktivität (in nAm) (Modell siehe Abb. 4.15) der **a)** Kontrollen und der **b)** Patienten (Grand Average) in der aufsummierten Differenzwellen-Bedingung (DRSLDLSR). Dargestellter Zeitbereich: 100 ms prä- bis 1000 ms poststimulus. Ausgewertetes Zeitfenster: 150-250 ms Poststimulus (blau unterlegt).

Regionale Quelle (RQ)	Kontrollen		Patienten	
	Amplitude (nAm)	Latenz (ms)	Amplitude (nAm)	Latenz (ms)
<b>Gfi li</b>	-4.22	209.36	-3.42	169.05
<b>Gfi re</b>	-6.38	183.36	-7.74	196.36
<b>AK li</b>	-15.11	196.36	-12.20	210.66
<b>AK re</b>	-14.45	206.76	-13.12	213.26

**Tab. 4.11:** Mittlere Amplituden und Latenzen der vier regionalen Quellen (RQ) getrennt für Kontrollen und Patienten.

Anhand der Amplituden und Latenzen im Grand Average-Datensatz der beiden Gruppen scheinen Latenzunterschiede zwischen den Gruppen vorzuliegen.

### Intra-Gruppenvergleich (Bootstrapping-Ergebnisse)

Test auf Intra-Gruppenunterschiede (Hemisphärenunterschiede). Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR):

Bedingung: DRSLDLSR		
Regionale Quelle	Amplituden (nAm)	Latenzen (ms)
Kontrollen	Gfi li MW = -9.88 (KI = -12.72 - -7.04)	MW = 218.87 (KI = 186.22 - 251.53)
	Gfi re MW = -10.85 (KI = -13.50 - -8.19)	MW = 204.32 (KI = 180.85 - 227.79)
Patienten	Gfi li MW = -8.17 (KI = -10.62 - -5.72) <i>Gfi li tend. weniger</i>	MW = 214.91 (KI = 151.26 - 278.56)
	Gfi re MW = -10.75 (KI = -13.68 - -7.82)	MW = 214.95 (KI = 182.94 - 246.97)
Kontrollen	AK li MW = -17.89 (KI = -22.37 - -13.41)	MW = 194.99 (KI = 184.31 - 205.68)
	AK re MW = -15.14 (KI = -19.33 - -10.95)	MW = 204.38 (KI = 189.18 - 219.58)
Patienten	AK li MW = -14.07 (KI = -18.49 - -9.66)	MW = 206.48 (KI = 195.17 - 217.79)
	AK re MW = -14.99 (KI = -18.96 - -11.01)	MW = 212.12 (KI = 202.60 - 221.64)

Tab. 4.12: EEG-Amplituden (nAm) bzw. EEG-Latenzen (ms) der linken vs. der rechten frontalen bzw. AK-Quellen in der Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLSR).

Die Patienten zeigen frontal links eine tendenziell kleinere Amplitude als rechts.

### Inter-Gruppenvergleich (Bootstrapping-Ergebnisse)

Test auf Inter-Gruppenunterschiede (hinsichtlich Amplitude, Latenz) im MMN-4-Quellenmodell. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSL+DLSR):

Bedingung: DRSLDLSR		
Regionale Quelle	Amplituden (nAm)	Latenzen (ms)
Gfi li (RQ1)	Kontrollen MW = -9.85 (KI = -12.84 - -6.87)	MW = 218.57 (KI = 181.98 - 255.16)
	Patienten MW = -8.20 (KI = -10.73 - -5.67)	MW = 214.37 (KI = 147.86 - 280.88)
Gfi re (RQ2)	Kontrollen MW = -10.77 (KI = -13.51 - -8.04)	MW = 204.45 (KI = 180.10 - 228.79)
	Patienten MW = -10.76 (KI = -13.62 - -7.91)	MW = 214.60 (KI = 180.93 - 248.27)
AK li (RQ3)	Kontrollen MW = -17.77 (KI = -22.29 - -13.25)	MW = 194.64 (KI = 183.61 - 205.66)
	Patienten MW = -14.13 (KI = -18.46 - -9.81)	MW = 206.56 (KI = 194.84 - 218.29) <i>Pat. signif. ** später</i>
AK re (RQ4)	Kontrollen MW = -15.21 (KI = -19.42 - -10.99)	MW = 204.25 (KI = 189.57 - 218.94)
	Patienten MW = -15.01 (KI = -18.77 - -11.26)	MW = 211.96 (KI = 203.12 - 220.80)

Anmerk.: \*\* meint Signifikanz in einem 95% T-Wert Intervall.

Tab. 4.13: EEG-Amplituden (nAm) bzw. EEG-Latenzen (ms) der Kontrollen und Patienten in der Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLSR).

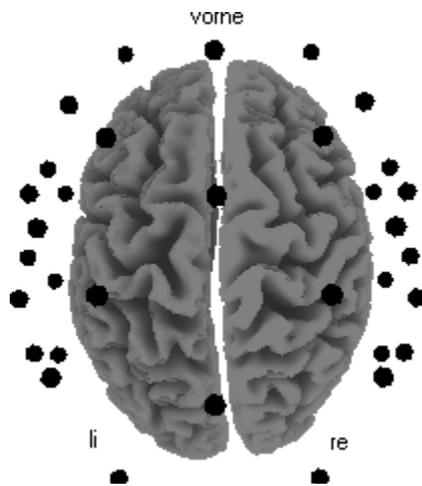
### Zusammenfassung: EEG-Ableitung vs. diskrete EEG-Quellenanalyse

Der tendenzielle Latenzunterschied im MMN-EEG an F3 in der Originalableitung findet sich in der Quellenanalyse als signifikanter Gruppenunterschied zwischen den erkrankten schizophrenen Patienten und den gesunden Kontrollen (Patienten zeigen eine signifikant spätere Latenz) im linken auditorischen Kortex wieder. Die tendenziellen Amplitudenunterschiede in der Originalableitung an Fz und F4, zeigen sich zwar in einem Amplituden-Mittelwertsunterschied in der Quelle AK li, dieser ist jedoch nicht signifikant.

## EEG - Verteilte Quellenanalyse

### Inter-Gruppenvergleich

Unterschiede zwischen ersterkrankten schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen am Maximum der Global Field Power (GFP).



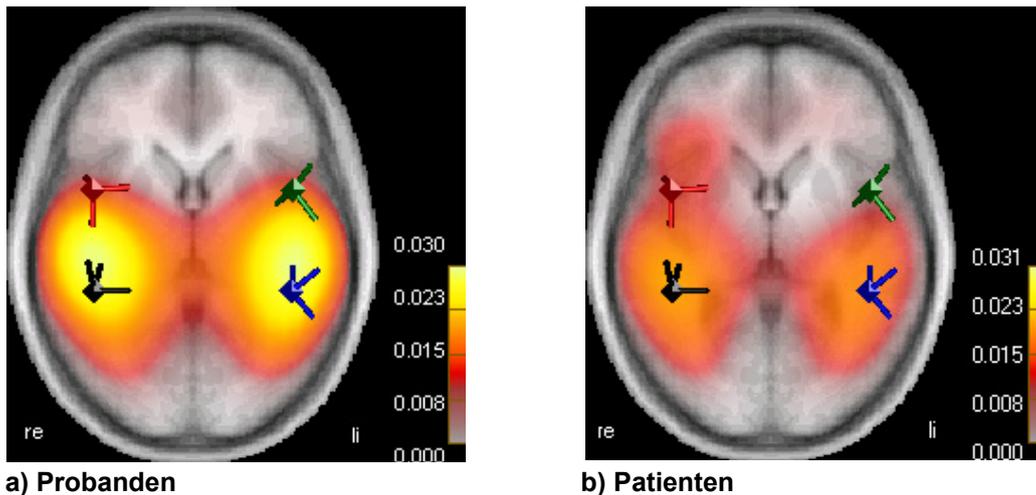
**Abb. 4.18:** Das LORETA-Elektrodenarray entspricht der Original-33-Elektrodenanordnung, die auch in der diskreten BESA-Analyse verwendet wurde. Darstellung der Elektroden in Relation zum Gehirn.

Der statistische Vergleich zwischen den einzelnen LORETA-Images (siehe Tab. 4.14) erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen für die linke frontale Quelle (Gfi li). D.h die ersterkrankten Patienten zeigen im Gyrus frontalis inferior links eine geringere Aktivität als die gesunden Kontrollprobanden.

LORETA-Images Bedingung: DRSLDLR	Gfi li	Gfi re	AK li	AK re
<b>Patienten</b>	MW = 0.024 (KI = 0.020-0.032)	MW = 0.029 (KI = 0.023-0.038)	MW = 0.033 (KI = 0.026-0.040)	MW = 0.031 (KI = 0.025-0.043)
<b>vs.</b>	<i>Pat. ** signif. weniger</i>			
<b>Kontrollen</b>	MW = 0.036 (KI = 0.029-0.047)	MW = 0.024 (KI = 0.022-0.039)	MW = 0.037 (KI = 0.027-0.054)	MW = 0.037 (KI = 0.028-0.049)

**Tab. 4.14** Bootstrapping-Ergebnisse (LORETA-Images; BESA<sup>®</sup>). Vergleich der Quellenaktivität (in nAm).

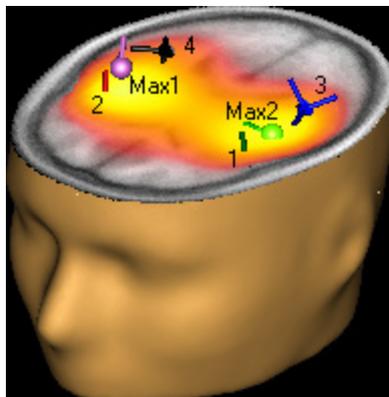
Abb. 4.19 zeigt die LORETA-Images der Grand Average-Daten für die ersterkrankten schizophrenen Patienten und die gesunden Kontrollprobanden. Diese Images weichen z.T. deutlich von den individuellen LORETA-Images ab.



**a) Probanden** **b) Patienten**  
**Abb. 4.19:** Verteilte Quellenanalyse: MMN-LORETA-Images (Amplituden in nAm) der EEG-Grand Average Daten a) der Probanden (208.06 ms poststimulus) und b) der Patienten (202.86 ms poststimulus). Transversalschnitt im BESA-Standard-MRT. Bedingung aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLRSR).

### Datensimulation

Um die Güte der LORETA-Auswertung zu untersuchen wurden simulierte Daten im BESA-Dipolsimulator erstellt. In der Datensimulation sind vier Quellen (analog MMN-Quellenmodell) gleichzeitig und in gleichem Ausmaß aktiv.



**Abb. 4.20:** MMN-Datensimulation: es werden vier gleichzeitig aktive Quellen simuliert; die Lage der Quellen entspricht dem Modell aus Abbildung 4.15. BESA-Standard-MRT.

Die LORETA-Analyse dieser Datensimulation zeigt, dass LORETA nicht sieben, sondern lediglich zwei Maxima detektiert (Max1 und Max2 in Abb. 4.20), d.h. LORETA ist nicht in der Lage die hier simulierte Aktivität abzubilden. LORETA trennt nicht die einzelnen Quellen, sondern detektiert eine verschmierte Aktivität, wobei Max1 rechts temporal zwischen Quelle zwei und vier liegt, bzw. Max2 links temporal zwischen Quelle eins und drei liegt.

### Zusammenfassung: EEG-Quellenanalyse

In der diskreten EEG-Quellenanalyse (BESA<sup>®</sup>) zeigen sich links temporal (AK li) signifikante Gruppenunterschiede. Die verteilte Quellenanalyse (LORETA-Images in BESA<sup>®</sup>) hingegen beschreibt links frontal (Gfi li) einen Amplitudenunterschied. Erklärbar ist

dieser Unterschied aufgrund der Verschmierung, die die LORETA-Images aufgrund der ihnen zugrunde liegenden theoretischen Annahmen von synchroner neuronaler Aktivität zeigen. Problematisch ist die Konsequenz dieser Annahme: die einzelnen Quellen sind schwer von einander trennbar.

Vergleicht man die diskrete mit der verteilten Quellenanalyse, dann kann festgehalten werden, dass beide Auswertemethoden Unterschiede zwischen den ersterkrankten schizophrenen Patienten und den gesunden Kontrollen in der linken Hemisphäre finden. Allerdings lokalisiert die diskrete Quellenanalyse diesen Gruppenunterschied im auditorischen Kortex, was auf eine differierende Chronologie des Informationsverarbeitungsprozesses hinweist: d.h. die Patienten zeigen einen langsameren Mismatch Negativity-Prozeß. Zudem zeigen sich (nicht signifikante) Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen in der Amplitude. Die verteilte Quellenanalyse weist hingegen einen signifikanten Amplitudenunterschied (Kapazitätsunterschied) links frontal aus.

#### 4.2.4. Signal-Rausch-Verhältnis (SNR)

Zum Vergleich der Patienten- und Kontrollprobandendaten in EEG bzw. MEG wurden die Signalstärke, die Größe des Rauschens und deren Verhältnis ermittelt.

Die Patienten weisen im EEG ein tendenziell größeres Rauschlevel auf als die Kontrollen ( $t = 0.08$ ). Aus dieser Tatsache kann geschlossen werden, dass die Analyseergebnisse der EEG-Daten weniger aussagekräftig (verrauschter aufgrund bspw. stärkerer Bewegungsartefakte bei den Patienten) sind als die der MEG-Daten. Letztere zeigen einen statistisch nicht relevanten Rauschlevelunterschied zwischen den Gruppen. Die Signalstärke und das Signal-Rausch-Verhältnis in EEG, bzw. MEG unterscheiden sich statistisch nicht relevant.

Bedingung: DRSLDLR		Signal	Rauschen	SRV
EEG ( $\mu\text{V}$ )	Patienten	MW = 1.67 SD = 0.86 <i>n. signif. <math>t = 0.25</math></i>	MW = 0.88 SD = 0.36 <i>Pat. tend. mehr <math>t = 0.08</math></i>	MW = 2.07 SD = 1.06 <i>n. signif. <math>t = 0.34</math></i>
	Kontrollen	MW = 1.70 SD = 0.66	MW = 0.73 SD = 0.23	MW = 2.47 SD = 1.33
MEG (fT)	Patienten	MW = 29.89 SD = 14.75 <i>n. signif. <math>t = 0.61</math></i>	MW = 14.68 SD = 3.71 <i>n. signif. <math>t = 0.11</math></i>	MW = 2.12 SD = 1.16 <i>n. signif. <math>t = 0.69</math></i>
	Kontrollen	MW = 31.81 SD = 13.05	MW = 11.54 SD = 2.53	MW = 2.90 SD = 1.28

**Tab. 4.15:** Vergleich Patienten – Kontrollen hinsichtlich Signalstärke, Rauschstärke und Signal-Rausch-Verhältnis (SRV) in den EEG- bzw. MEG-Daten.

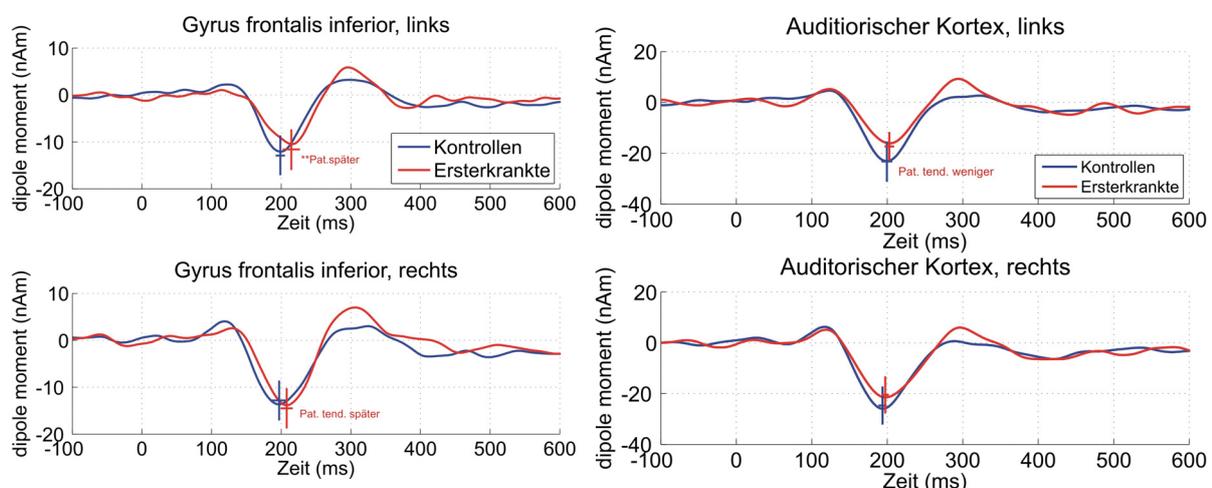
## 4.2.5 MEG-Ergebnisse

Die Auswertung der MEG-Mismatch Negativity erfolgt ebenso wie die EEG-Analyse in der aufsummierten Differenzwellen-Bedingung (DRSLDLR). Begründung siehe Kapitel 4.2.4.

### 4.2.5.1 MEG - DISKRETE QUELLENANALYSE

#### Inter-Gruppenvergleich (Grand Average)

Darstellung des gemittelten Datensatzes (Grand Average) beider Gruppen im Zeitverlauf 100 ms prä- und 1000 ms poststimulus in der aufsummierten Differenzwellen-Bedingung (DRSLDLR). Die 4 Quellen des Mismatch Negativity-Modells werden in den Abbildungen 4.20 und 4.21 als mittlere Quellenwellenform dargestellt.



**Abb. 4.21:** Frontale Quellen: Gyrus frontalis inferior, links (RQ1) und rechts (RQ2).

**Abb. 4.22:** Temporale Quellen: Auditorischer Kortex, links (RQ3) und rechts (RQ4).

Darstellung der Mismatch Negativity-Generatoren. Gemittelte Daten (Grand Average) in der aufsummierten Differenzwellen-Bedingung (DRSLDLR).

Bedingung: DRSLDLR	Kontrollen		Patienten	
	Amplitude (nAm)	Latenz (ms)	Amplitude (nAm)	Latenz (ms)
RQ1: Gyrus frontalis inferior, links (Gfi li)	-12.8	202.1	-11.4	216.4
RQ2: Gyrus frontalis inferior, rechts (Gfi re)	-12.5	197.9	-14.2	208.7
RQ3: Auditorischer Kortex, links (AK li)	-22.9	200.4	-17.1	204.3
RQ4: Auditorischer Kortex, rechts (AK re)	-24.6	195.4	-20.4	199.1

**Tab. 4.16:** Mittlere Amplituden und Latenzen der vier regionalen Quellen (RQ); getrennt für Kontrollen und Patienten.

Ein Amplituden- und Latenzvergleich im MEG-Grand-Average-Datensatz zeigt frontal Latenz- und temporal Amplitudeunterschiede zwischen den Gruppen.

*Intra-Gruppenvergleich (Bootstrapping-Ergebnisse)*

Test auf Intra-Gruppenunterschiede (Hemisphärenunterschiede). Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR):

Bedingung: DRSLDLSR		
Regionale Quelle	Amplituden (nAm)	Latenzen (ms)
Kontrollen	Gfi li MW = -12.79 (KI = -17.19 - -8.39)	MW = 199.09 (KI = 191.99 - 206.19)
	Gfi re MW = -12.55 (KI = -16.70 - -8.40)	MW = 197.04 (KI = 185.69 - 208.40)
Patienten	Gfi li MW = -11.85 (KI = -16.32 - -7.39)	MW = 214.08 (KI = 200.64 - 227.52)
	Gfi re MW = -14.44 (KI = -18.83 - -10.04)	MW = 207.70 (KI = 199.10 - 216.29)
Kontrollen	AK li MW = -22.91 (KI = -30.67 - -15.15)	MW = 199.61 (KI = 192.71 - 206.51)
	AK re MW = -24.61 (KI = -31.87 - -17.35)	MW = 193.65 (KI = 188.20 - 199.10) <i>AK re tend. früher</i>
Patienten	AK li MW = -17.14 (KI = -22.88 - -11.41)	MW = 202.82 (KI = 196.74 - 208.90)
	AK re MW = -20.33 (KI = -27.90 - -12.77)	MW = 197.35 (KI = 192.58 - 202.12) <i>AK re tend. früher</i>

**Tab. 4.17:** MEG-Amplituden (nAm) bzw. EEG-Latenzen (ms) der linken vs der rechten frontalen bzw. AK-Quellen in der Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLSR).

Beide Gruppen – sowohl die Patienten- als auch die Kontrollgruppe – zeigen rechts temporal tendenziell eine kürzere Latenz als links temporal.

*Inter-Gruppenvergleich (Bootstrapping-Ergebnisse)*

Test auf Inter-Gruppenunterschiede (hinsichtlich Amplitude, Latenz) im 4-Quellenmodell der Mismatch Negativity. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSL+DLSR):

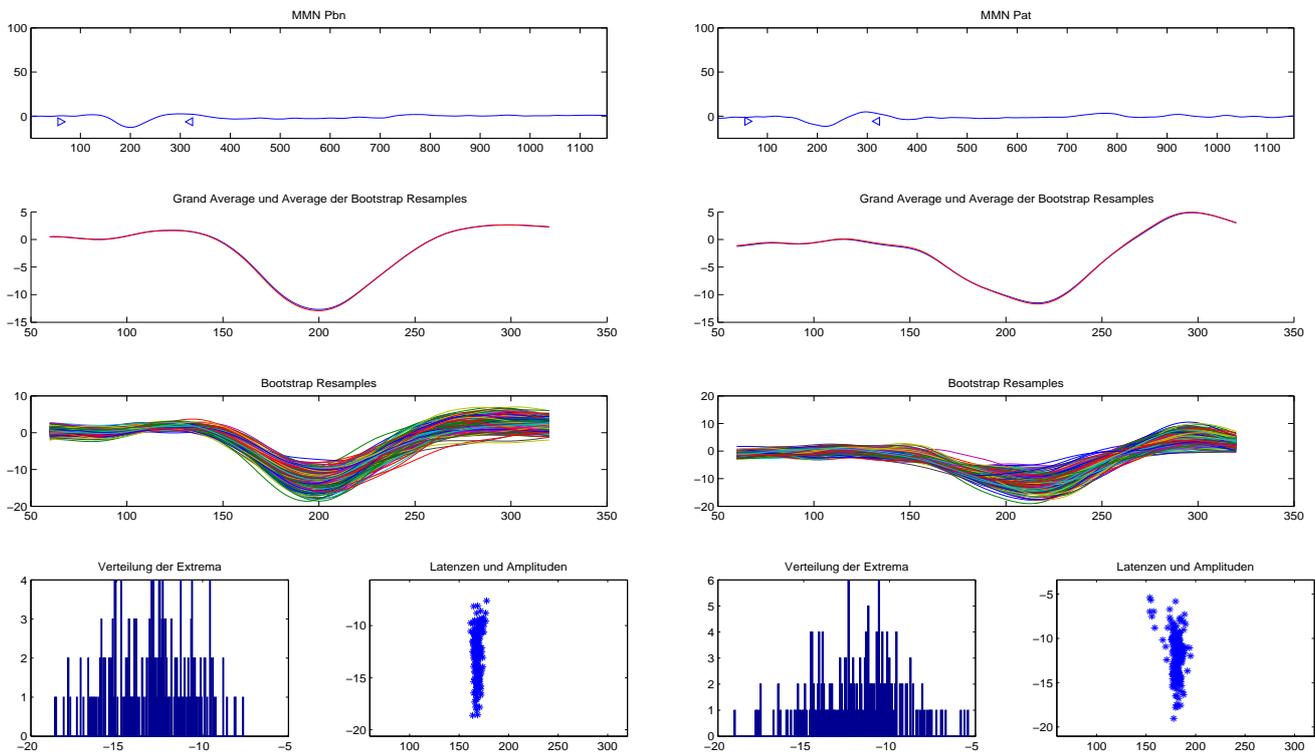
Bedingung: DRSLDLSR		
Regionale Quelle	Amplituden (nAm)	Latenzen (ms)
Kontrollen Gfi li (RQ1)	MW = -12.87 (KI = -17.09 - -8.64)	MW = 198.76 (KI = 192.10 - 205.43)
	Patienten MW = -11.62 (KI = -15.99 - -7.26)	MW = 214.61 (KI = 202.26 - 226.95) <i>Pat. signif.** später</i>
Kontrollen Gfi re (RQ2)	MW = -12.83 (KI = -17.09 - -8.58)	MW = 197.09 (KI = 185.86 - 208.32)
	Patienten MW = -14.47 (KI = -18.75 - -10.19)	MW = 207.89 (KI = 199.15 - 216.63) <i>Pat. tend. später</i>
Kontrollen AK li (RQ3)	MW = -23.24 (KI = -31.16 - -15.32)	MW = 199.56 (KI = 192.31 - 206.81)
	Patienten MW = -17.25 (KI = -22.91 - -11.59)	MW = 202.80 (KI = 196.45 - 209.15) <i>Pat. tend. weniger</i>
Kontrollen AK re (RQ4)	MW = -24.68 (KI = -32.16 - -17.19)	MW = 193.80 (KI = 188.42 - 199.19)
	Patienten MW = -20.49 (KI = -27.80 - -13.18)	MW = 197.44 (KI = 192.78 - 202.10)

**Anmerk.:** \*\* meint Signifikanz in einem 95% t-Wert Intervall.

**Tab. 4.18:** MEG-Amplituden (nAm) bzw. MEG-Latenzen (ms) der Kontrollen und Patienten in der Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLSR).

Die Patientendaten weisen in der linken (Gfi li) eine signifikante und in der rechten frontalen Quelle (Gfi re) eine tendenziell spätere Latenz als die Kontrollen auf. Und die Amplitude der linken temporalen Quelle (AK li) ist tendenziell kleiner bei den Patienten als dies bei den Kontrollen der Fall ist.

Abb.4.22 und 4.23 zeigen die Ergebnisse der des Bootstrapping-Verfahrens für die Kontrollen (Abb. 4.22) und die Patienten (Abb. 4.23). Es wird deutlich, dass die Verteilung der Grand Average Extrema bei den Patienten breiter streut.



**Abb. 4.23:** Darstellung der Bootstrapping-Ergebnisse für die Quelle AK li in der Bedingung DRSLDLSR. Von Oben: Bootstrapping-Intervall (60 ms-520 ms poststimulus), Grand Average, 1000 gezogene Resamples, Verteilung der Extrema, sowie Verteilung der Latenzen und Amplituden in der Kontrollgruppe.

**Abb. 4.24:** Darstellung der Bootstrapping-Ergebnisse für die Quelle AK li in der Bedingung DRSLDLSR. Von Oben: Bootstrapping-Intervall (60 ms-520 ms poststimulus), Grand Average, 1000 gezogene Resamples, Verteilung der Extrema, sowie Verteilung der Latenzen und Amplituden in der Patientengruppe.

Die erste Zeile der dargestellten Bootstrapping-Ergebnisse zeigt den markierten Auswertebereich. In der zweiten Zeile sind der Grand Average (das Mittel über alle Gruppenmitglieder) und in der dritten Zeile die 1000 gezogenen Stichproben abgebildet. Die x-Achse in Zeile eins bis drei stellt die Zeit in ms dar, die x-Achse die Amplitude in nAm.

Zeile vier zeigt links die Verteilung der Extrema im ausgewerteten Intervall und lässt damit – wie der rechts daneben abgebildete Scatterplot der Latenzen und Amplituden – eine abschließende Bewertung darüber zu, ob die Komponente "abgegriffen" wurde, oder ob nur einer der beiden Randbereiche der MMN gestreift worden ist.

### Subgruppen-Unterschiede (Bootstrapping-Ergebnisse)

Die Subgruppenbildung erfolgte unter Berücksichtigung folgender vier Variablen: Negativsymptomatik, Bildungsstand, Diagnosetypus und Medikamentendosis. Verglichen werden immer die Amplituden und Latenzen der jeweiligen Patientengruppe (geringe vs starke Ausprägung der Variable) mit der entsprechenden Kontrollgruppe.

#### Gyrus frontalis inferior links

Bedingung: DRSLDLR		
Gfi li	Amplitude	Latenz
<b>Negativsymptomatik</b>		
<i>gering ausgeprägt</i>		
Kontrollen	MW = -14.76 (KI = -21.14 - -8.37)	MW = 195.05 (KI = 188.59 - 201.50) <i>Pat signif. ** später</i>
Patienten	MW = -12.97 (KI = -20.48 - -5.47)	MW = 213.90 (KI = 200.28 - 227.53)
<i>stark ausgeprägt</i>		
Kontrollen	MW = -14.82 (KI = -21.47 - -8.17)	MW = 194.97 (KI = 188.78 - 201.15) <i>Pat signif. ** später</i>
Patienten	MW = -12.88 (KI = -20.30 - -5.47)	MW = 213.04 (KI = 197.17 - 228.90)
<b>Bildungsstand</b>		
<i>niedrig</i>		
Kontrollen	MW = -9.11 (KI = -13.07 - -5.15) <i>Pat tend. weniger</i>	MW = 197.44 (KI = 179.79 - 215.10)
Patienten	MW = -14.55 (KI = -24.60 - -4.50)	MW = 211.84 (KI = 181.41 - 242.28)
<i>hoch</i>		
Kontrollen	MW = -15.09 (KI = -21.20 - -8.99) <i>Pat tend. weniger</i>	MW = 200.58 (KI = 189.29 - 211.88) <i>Pat tend. später</i>
Patienten	MW = -10.54 (KI = -14.87 - -6.21)	MW = 214.45 (KI = 195.73 - 233.16)
<b>Diagnose</b>		
<i>Paranoide Schizophrenie</i>		
Kontrollen	MW = -10.54 (KI = -14.99 - -6.09)	MW = 193.35 (KI = 181.93 - 204.78) <i>Pat signif. ** später</i>
Patienten	MW = -12.15 (KI = -16.26 - -8.04)	MW = 214.97 (KI = 196.68 - 233.27)
<i>Anderer Diagnosetypus</i>		
Kontrollen	MW = -17.42 (KI = -25.86 - -8.97)	MW = 204.16 (KI = 193.25 - 215.07) <i>Pat tend. später</i>
Patienten	MW = -11.84 (KI = -21.78 - -1.90)	MW = 215.41 (KI = 161.35 - 269.47)
<b>Medikamentendosis</b>		
<i>niedrig</i>		
Kontrollen	MW = -17.19 (KI = -24.22 - -10.17) <i>Pat signif. **weniger</i>	MW = 197.66 (KI = 191.09 - 204.23) <i>Pat tend. später</i>
Patienten	MW = -9.88 (KI = -16.35 - -3.41)	MW = 218.45 (KI = 191.69 - 245.21)
<i>hoch</i>		
Kontrollen	MW = -8.27 (KI = -11.33 - -5.20) <i>Pat signif. **mehr</i>	MW = 205.05 (KI = 183.44 - 226.67)
Patienten	MW = -15.37 (KI = -22.03 - -8.70)	MW = 213.61 (KI = 199.25 - 227.98)

**Tab. 4.19:** Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die MMN-Quelle im linken Gyrus frontalis inferior. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR).

Eine Median-Splittung der Patientengruppe in eine Gruppe mit stark ausgeprägter Negativsymptomatik und gering ausgeprägter Negativsymptomatik erklärt den Gruppenunterschied (Patienten weisen eine signifikant spätere Latenz als die Kontrollen auf) an der Quelle Gfi li nicht genauer, da beide Gruppen eine signifikante Latenzverzögerung zeigen. Die Unterteilung in geringen vs. hohen Bildungsstand zeigt, dass beide Patientengruppen eine tendenziell geringere Amplitude verglichen mit den Kontrollen aufweisen, aber nur die Patienten mit hohem Bildungsstand zeigen an Gfi li eine – wenn

auch nur eine tendenziell – spätere Latenz als die Kontrollen. Werden die Patienten aufgrund ihrer ICD-10-Diagnose in solche mit Paranoide Schizophrenie vs. anderer Diagnosetypus unterteilt, erklärt diese Unterteilung nicht den Latenzunterschied an Gfi li. Interessant ist das Ergebnis nach Mediansplit in Patienten mit niedriger vs. hoher Medikamentendosis. Die Patienten mit niedriger Medikamentendosis zeigen eine signifikant kleinere Amplitude und eine tendenziell spätere Latenz. Allerdings zeigen die Patienten mit hoher Medikamentendosis eine größere MMN-Amplitude an Gfi li als die Kontrollen. Evtl. führt die Medikation zu einer Überaktivität der linken frontalen Quelle.

*Gyrus frontalis inferior rechts*

Bedingung: DRSLDLR		
Gfi re	Amplitude	Latenz
<b>Negativsymptomatik gering ausgeprägt</b>		
Kontrollen	MW = -16.98 (KI = -23.78 - -10.19)	MW = 205.62 (KI = 195.78 - 215.46) <i>Pat tend. später</i>
Patienten	MW = -15.43 (KI = -21.38 - -9.48)	MW = 194.16 (KI = 181.54 - 206.77)
<b>stark ausgeprägt</b>		
Kontrollen	MW = -15.64 (KI = -21.76 - -9.52)	MW = 193.81 (KI = 181.89 - 205.72) <i>Pat signif.** später</i>
Patienten	MW = -17.38 (KI = -24.88 - -9.88)	MW = 205.93 (KI = 195.75 - 216.10)
<b>Bildungsstand niedrig</b>		
Kontrollen	MW = -9.08 (KI = -12.75 - -5.42) <i>Pat tend. mehr</i>	MW = 209.42 (KI = 168.61 - 250.22)
Patienten	MW = -18.11 (KI = -28.69 - -7.53)	MW = 212.83 (KI = 194.01 - 231.65)
<b>hoch</b>		
Kontrollen	MW = -15.43 (KI = -21.25 - -9.60)	MW = 196.21 (KI = 186.25 - 206.16)
Patienten	MW = -12.78 (KI = -16.47 - -9.08)	MW = 203.07 (KI = 192.40 - 213.73)
<b>Diagnose Paranoide Schizophrenie</b>		
Kontrollen	MW = -11.91 (KI = -16.88 - -6.93) <i>Pat tend. weniger</i>	MW = 195.81 (KI = 189.05 - 202.58)
Patienten	MW = -15.18 (KI = -18.56 - -11.80)	MW = 201.42 (KI = 193.05 - 209.78)
<b>Anderer Diagnosetypus</b>		
Kontrollen	MW = -15.43 (KI = -22.63 - -8.22)	MW = 204.09 (KI = 170.02 - 238.17)
Patienten	MW = -15.42 (KI = -26.53 - -4.32)	MW = 220.97 (KI = 211.12 - 230.82)
<b>Medikamentendosis niedrig</b>		
Kontrollen	MW = -16.68 (KI = -23.35 - -10.00)	MW = 194.71 (KI = 183.31 - 206.10) <i>Pat signif.** später</i>
Patienten	MW = -14.22 (KI = -20.81 - -7.62)	MW = 212.34 (KI = 199.84 - 224.83)
<b>hoch</b>		
Kontrollen	MW = -9.50 (KI = -13.75 - -5.24) <i>Pat tend. mehr</i>	MW = 212.19 (KI = 178.38 - 246.01)
Patienten	MW = -15.95 (KI = -22.71 - -9.18)	MW = 207.88 (KI = 192.74 - 223.02)

**Tab. 4.20:** Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die MMN-Quelle im rechten Gyrus frontalis inferior. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR).

Eine Median-Splittung der Patientengruppe hinsichtlich der Negativsymptomatik erklärt den Gruppenunterschied (Patienten zeigen eine tendenziell spätere MMN-Latenz) an der Quelle Gfi re ebenfalls nicht. Nur die Patienten mit einem geringen Bildungsstand zeigen eine tendenziell höhere MMN-Amplitude als die Kontrollen; die Patienten mit hohem

Bildungsstand jedoch nicht. Eine Unterteilung in Patienten mit und ohne Paranoide Diagnose erklärt den Latenzunterschied an Gfi re ebenfalls nicht. Nur die Patienten mit geringer Medikamentendosis zeigen eine signifikant verzögerte Latenz. Auch hier zeigen die Patienten mit hoher Medikamentendosis eine tendenziell größere MMN-Amplitude.

#### Auditorischer Kortex links

Bedingung: DRSLDLR		
AK li	Amplitude	Latenz
<b>Negativsymptomatik</b>		
<b>gering ausgeprägt</b>		
Kontrollen	MW = -26.63 (KI = -39.38 - -13.89) <i>Pat signif.** weniger</i>	MW = 203.34 (KI = 189.92 - 216.75) <i>Pat tend später</i>
Patienten	MW = -12.82 (KI = -18.72 - -6.91)	MW = 195.46 (KI = 187.54 - 203.38)
<b>stark ausgeprägt</b>		
Kontrollen	MW = -26.54 (KI = -39.44 - -13.64) <i>Pat signif.** weniger</i>	MW = 195.38 (KI = 187.94 - 202.83) <i>Pat tend später</i>
Patienten	MW = -12.79 (KI = -18.59 - -6.99)	MW = 203.12 (KI = 189.59 - 216.65)
<b>Bildungsstand</b>		
<b>niedrig</b>		
Kontrollen	MW = -25.62 (KI = -39.45 - -11.79) <i>Pat tend weniger</i>	MW = 203.59 (KI = 189.05 - 218.12)
Patienten	MW = -15.04 (KI = -22.67 - -7.42)	MW = 202.23 (KI = 187.13 - 217.33)
<b>hoch</b>		
Kontrollen	MW = -22.85 (KI = -33.76 - -11.94)	MW = 197.41 (KI = 189.24 - 205.58)
Patienten	MW = -18.95 (KI = -27.33 - -10.57)	MW = 202.70 (KI = 194.09 - 211.32)
<b>Diagnose</b>		
<b>Paranoide Schizophrenie</b>		
Kontrollen	MW = -14.83 (KI = -22.12 - -7.54)	MW = 198.80 (KI = 192.17 - 205.44)
Patienten	MW = -21.36 (KI = -28.60 - -14.11)	MW = 202.43 (KI = 195.68 - 209.19)
<b>Anderer Diagnostypus</b>		
Kontrollen	MW = -37.69 (KI = -51.65 - -23.72) <i>Pat signif.** weniger</i>	MW = 200.85 (KI = 188.25 - 213.45)
Patienten	MW = -10.62 (KI = -19.10 - -2.13)	MW = 204.33 (KI = 169.63 - 239.03)
<b>Medikamentendosis</b>		
<b>niedrig</b>		
Kontrollen	MW = -25.88 (KI = -37.99 - -13.77) <i>Pat signif.** weniger</i>	MW = 195.78 (KI = 185.44 - 206.12)
Patienten	MW = -13.65 (KI = -21.49 - -5.81)	MW = 200.94 (KI = 183.26 - 218.61)
<b>hoch</b>		
Kontrollen	MW = -21.71 (KI = -32.45 - -10.97)	MW = 208.20 (KI = 201.05 - 215.34)
Patienten	MW = -22.18 (KI = -31.04 - -13.32)	MW = 202.94 (KI = 196.33 - 209.56)

Tab. 4.21: Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die MMN-Quelle im linken auditorischen Kortex. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR).

Eine Median-Splittung der Patientengruppe hinsichtlich der Negativsymptomatik erklärt den Gruppenunterschied (Patienten zeigen eine tendenziell kleinere MMN-Amplitude als die Kontrollen) an der Quelle AK li nicht. Beide Gruppen weisen eine signifikant geringere MMN-Amplitude und eine tendenziell spätere Latenz auf. Nur die Patienten mit einem geringen Bildungsstand zeigen eine tendenziell niedrigere MMN-Amplitude als die Kontrollen; die Patienten mit hohem Bildungsstand jedoch nicht. Eine Unterteilung in Patienten mit und ohne Paranoide Diagnose erklärt den Latenzunterschied an AK li: die

Patienten mit einem anderen Diagnosetypus zeigen eine signifikant kleinere Amplitude. Ebenso die Patienten mit einer geringeren Medikamentendosis.

#### 4.2.5.2 ZUSAMMENFASSUNG: EEG VS MEG

In der MEG-Quellenanalyse finden sich wie in der EEG-Quellenanalyse in der linken Hemisphäre signifikante Gruppenunterschiede: an Gfi li zeigt sich eine signifikant spätere Latenz bei den Patienten. Links temporal (AK li) zeigt sich zudem eine tendenziell niedrigere Amplitude bei den Patienten und rechts frontale (Gfi re) zeigt sich eine tendenziell spätere Latenz bei den Patienten.

Die EEG-Quellenanalyse beschreibt links temporal ein statistisch signifikantes Defizit der Patienten in der Chronologie der Informationsverarbeitung (größere Latenz der Patienten) und ebenfalls an AK li einen Amplitudenmittelwertsunterschied. Das MEG hingegen zeigt links temporal eine tendenziell kleinere MMN-Amplitude der Patienten und in beiden frontalen Quellen Unterschiede in der Chronologie der Informationsverarbeitung (eine signifikant größere Latenz der Patienten links frontal und eine tendenziell größere Latenz rechts).

Die Ergebnisunterschiede von EEG und MEG haben vermutlich verschiedene Ursachen. Zum einen wird das EEG, anders als das MEG, von Volumenleiterströmen beeinflusst (vgl. Kapitel 2.2) und ist sensitiv gegenüber Ungenauigkeiten des Kopfmodells. Auch der größere Rauschbetrag und die geringere Signalstärke des EEG können den vorliegenden Unterschied erklären.

#### *Ausmaß der Radialität*

Eine Analyse der Radialität (Winkelanalyse) aller vier Quellen bringt folgendes Ergebnis (ein Wert von 0 steht für maximale Tangentialität und ein Wert von 90 steht für maximale Radialität): Der Winkel des *Gyrus frontalis inferior links* beträgt 22.57, der des *Gyrus frontalis inferior rechts* beträgt 28.68. D.h. die frontalen Quellen enthalten einen radialen Anteil, der jedoch relativ gering ist.

Der Winkel des *auditorischen Kortex links* beträgt 5.84 und der des *auditorischen Kortex rechts* beträgt 5.14. D.h. die temporalen Quellen enthalten einen sehr geringen radialen Anteil, wie aufgrund der anatomischen Lage des Hörkortex zu erwarten ist.

*Fazit:* Rechts temporal zeigt sich weder im EEG noch im MEG ein Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Dass nur im MEG in den frontalen Quellen signifikante Latenzunterschiede gefunden wurden, liegt vermutlich am größeren Rauschlevel im EEG. Nicht eindeutig erklärbar ist, warum die Quelle AK li im EEG einen Latenzunterschied zeigt, im MEG jedoch nicht. Eine Ursache ist sicherlich in der Tatsache zu sehen, dass das EEG im Vergleich zum MEG zusätzlich noch radiale Anteile aufnimmt.

## 4.2.5.3 ANALYSE DER QUELLENORIENTIERUNG IM RAUM

## MEG

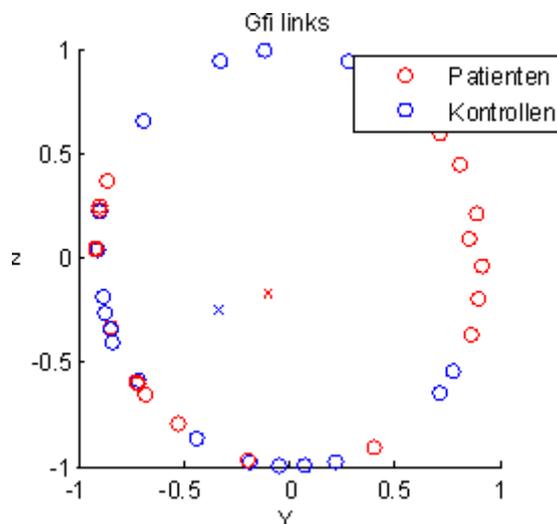
Ein in der Literatur diskutierter Unterschied zwischen ersterkrankten schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen könnte in einem anatomischen Unterschied auch für die MMN relevanter Hirnstrukturen liegen. Um sich mit dieser Frage zu befassen, wird zunächst das Ausmaß der Streuung der Orientierung und dann der Unterschied der Orientierung der Quellen im Gehirn beschrieben.

*Streuung der Quellenorientierungen*

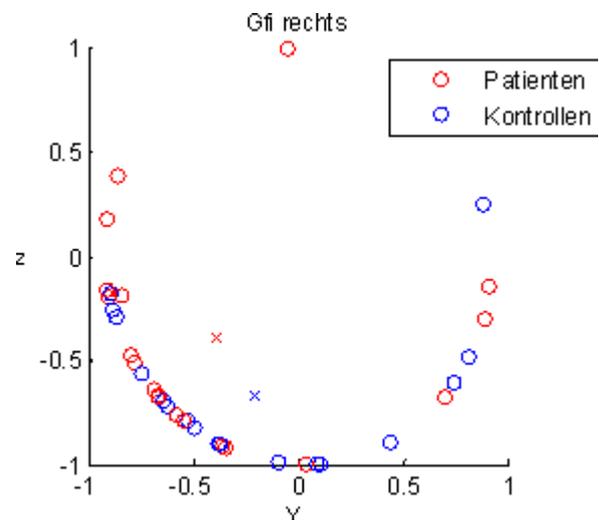
Ausmaß der Streuung	Gfi li	Gfi re	AK li	AK re
MEG (nAm)	Patienten	0.20	0.58	0.72
	Kontrollen	0.45	0.70	0.65

**Tab. 4.22:** Als Maß der Streuungsstärke wird die Länge des mittleren Einheitsvektors herangezogen. Je länger der Vektor, desto kleiner die Streuung.

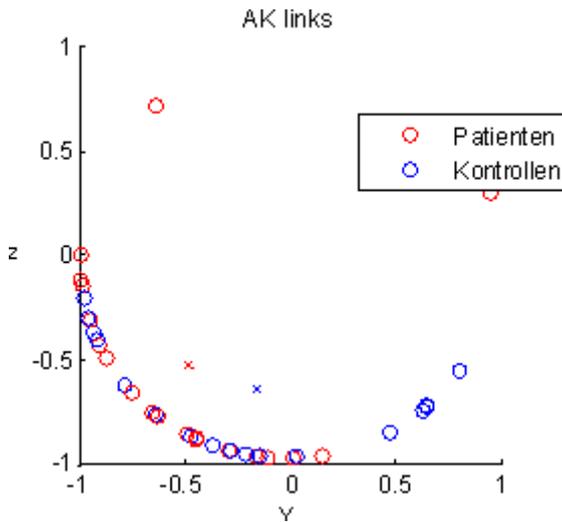
Die Streuung der Quellenorientierung der Patienten ist in den beiden frontalen Quellen (Gfi li und re), sowie der rechten temporalen Quelle (AK re) größer. An der linken temporalen Quelle (AK li) zeigt sich sogar eine geringere Streuung in der Patienten- als in der Kontrollgruppe (vgl. Abb. 4.25 - 4.28).



**Abb. 4.25:** Streuung der Individuen (Kreise) und der Gruppe (Kreuze). Quellenorientierungen der linken frontalen Quelle (Gfi li).

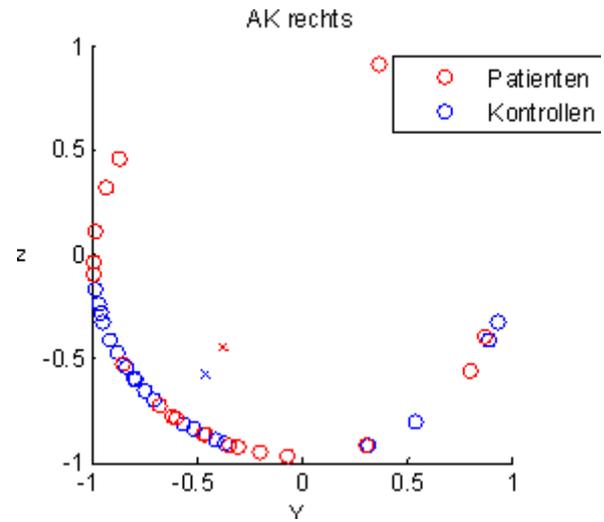


**Abb. 4.26:** Streuung der Individuen (Kreise) und der Gruppe (Kreuze). Quellenorientierungen der rechten frontalen Quelle (Gfi re).



**Abb. 4.27:** Streuung der Individuen (Kreise) und der Gruppe (Kreuze). Quellenorientierungen der linken temporalen Quelle (AK li).

Zur Erklärung: Zu sehen ist eine Projektion der Quellenorientierungen auf die Tangentialebene. Die Streuung der Quellenorientierungen wird als Einheitsvektor dargestellt. Patienten in rot und Kontrollen in blau. Die Kreuze stehen für die über die Gruppe gemittelten Einheitsvektoren. Je kleiner der Abstand eines Kreuzes vom Ursprung der Grafik ist, um so größer ist die Streuung der entsprechenden Gruppe an der entsprechenden Quelle.

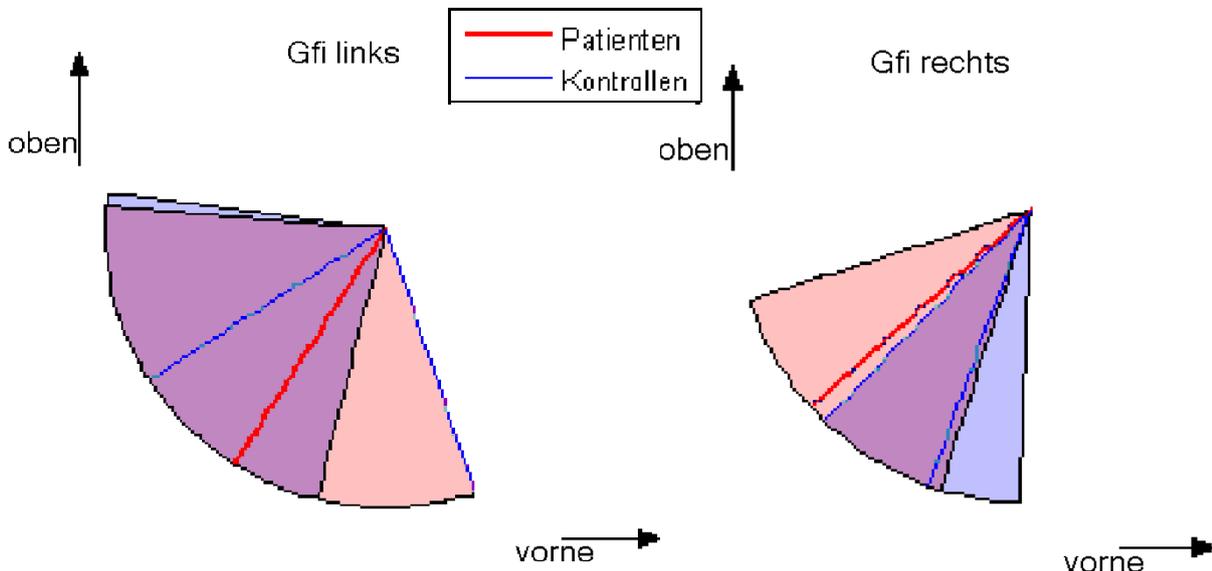


**Abb. 4.28:** Streuung der Individuen (Kreise) und der Gruppe (Kreuze). Quellenorientierungen der rechten temporalen Quelle (AK re).

Die Streuung (der Quellenorientierung) der Patienten an den beiden frontalen sowie an der rechten temporalen Quelle ist größer als die der Kontrollen. Ob diese größere Streuung der Patienten auf eine tatsächlich größere Orientierungsstreuung in den Quellen zurückgeht (oder die Ursache in einem höheren Rauschlevel, einer geringeren Signalstärke der Patienten liegt, bzw. einer größeren Hintergrundaktivität), lässt sich mit b) der Fehlerwinkelanalyse, näher bestimmen.

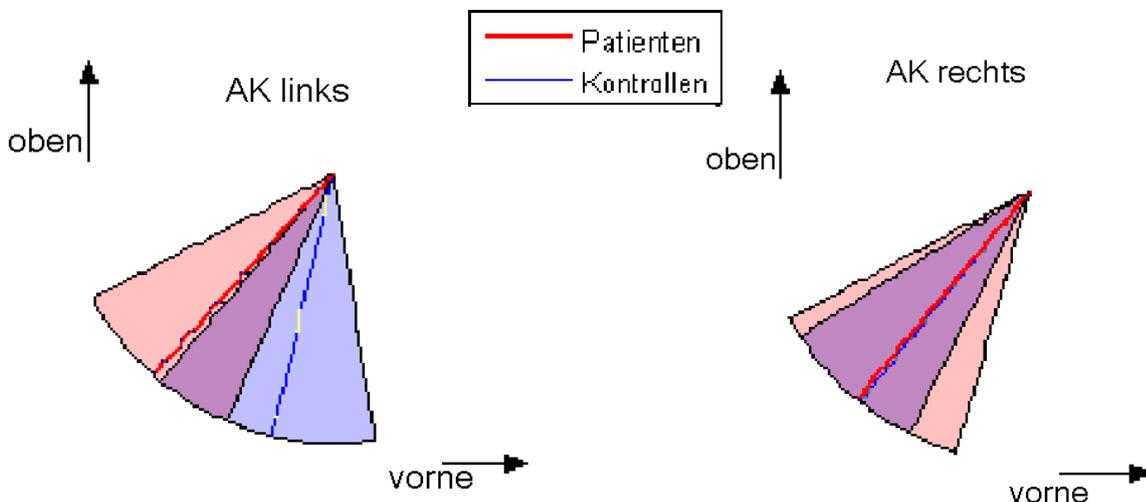
### Quellenorientierungsunterschiede (Fehlerwinkelanalyse)

Um mit Hilfe der Streuung über die Frage, ob die von den Quellen abgebildeten Hirnstrukturen (Gyrus frontalis inferior bzw. auditorischer Kortex) bei den Patienten anders im Raum orientiert sind, eine Aussage treffen zu können, wurde der Fehlerwinkel berechnet.



**Abb. 4.29:** Fehlerwinkel der Individuen (Fläche) und der Gruppe (Strich). Quellenorientierungen der linken frontalen Quelle (Gfi li).

**Abb. 4.30:** Fehlerwinkel der Individuen (Fläche) und der Gruppe (Strich). Quellenorientierungen der rechten frontalen Quelle (Gfi re).



**Abb. 4.31:** Fehlerwinkel der Individuen (Fläche) und der Gruppe (Strich). Quellenorientierungen der linken temporalen Quelle (AK li).

**Abb. 4.32:** Fehlerwinkel der Individuen (Fläche) und der Gruppe (Strich). Quellenorientierungen der rechten temporalen Quelle (AK re).

Zur Erklärung: Zu sehen ist (wie in Abb.4.25 - 4.28) eine Projektion der Quellenorientierungen auf die Tangentialebene. Nach oben weist die Streuung der Orientierung in Richtung Vertex. Je weiter rechts, desto stärker nach vorne orientiert ist die Quelle.

Die rechte frontale Quelle zeigt einen tendenziell und die linke temporale Quelle einen signifikanten Gruppenunterschied hinsichtlich der Orientierung der Quelle.

Die Quellenorientierung der Patienten ist vertikaler (stärker nach vorne und unten gerichtet), d.h flacher als die Quellenorientierung der Kontrollen.

### *Zusammenfassung: Orientierungsanalyse*

Die Orientierung der Patienten streut im MEG an den Quellen den beiden frontalen Quellen Gfi li (Abb. 4.24) und Gfi re (Abb. 4.25) sowie der rechten temporalen Quelle AK re (Abb. 4.27) stärker als die Orientierung der Kontrollen. Diese größere Streuung geht vermutlich entweder auf einen geringeren Signalanteil oder einen höheren Rauschanteil in den Daten der Patienten zurück. Ein kleinerer Signalanteil, bzw. ein höheres Rauschlevel kann dazu führen, dass die Orientierung der Quellen schlechter bestimmbar ist.

Bezogen auf die Quelle AK li (Abb. 4.26) zeigen die Patienten sogar eine leicht geringere Streuung der Quellenorientierungen als die Kontrollen. Diese geringere Streuung erlaubt die exaktere Beurteilung der Orientierung der Quellen mittels Fehlerwinkelanalyse.

Die Fehlerwinkelanalyse zeigt, dass sich die Patienten in der rechten frontalen Quelle Gfi re (Abb. 4.28) tendenziell und in der linken temporalen Quelle AK li (Abb. 4.30) signifikant in der Orientierung und damit in der räumlichen Lage im Hirn von den gesunden Kontrollen unterscheiden. Wie die Abbildungen 4.28 und 4.30 zeigen liegen die Mismatch Negativity Quellen der Patienten im rechten Gyrus frontalis inferior und im linken auditorischen Kortex vertikaler (stärker nach vorne und unten gerichtet), d.h flacher im Raum als die Quellen der Kontrollprobanden.

#### 4.2.6 Zusammenfassung: Ergebnisse der Quellenanalyse

EEG- und MEG-Analyse (diskrete und verteilte Quellenanalysen) weisen Auffälligkeiten bei den ersterkrankten schizophrenen Patienten in der linken Hemisphäre auf.

Die diskrete Quellenanalyse der EEG-Daten zeigt links temporal eine signifikante Latenzverzögerung der Patienten und einen Trend bzgl. Amplitudenminderung. Die verteilte Quellenanalyse der EEG-Daten zeigt links frontal eine Amplitudenminderung der Patienten. Und die diskrete Quellenanalyse der MEG-Daten zeigt links frontal eine signifikante (und rechts eine tendenzielle) Latenzverzögerung, sowie links temporal eine signifikante Amplitudenminderung der Patienten.

Ein Grund dafür, dass sich in den MEG-Daten "mehr" Unterschiede zeigen als in den EEG-Daten, liegt wahrscheinlich in der größeren Streuung der Quellenorientierung der Patienten-Einzeldaten im EEG, die auf ein größeres Rauschen (vgl. Abb. 4.23), nicht aber auf kleinere Signale zurückgeht.

Die Unterschiedlichkeit der EEG- und MEG-Ergebnisse (im EEG zeigt sich in der Quelle AK li ein signifikanter Latenzunterschied, im MEG jedoch eine signifikante Latenzverzögerung und allenfalls ein Trend einer Amplitudenminderung) liegt vermutlich im größeren Rauschlevel der Patienten begründet. Möglicherweise auch in der Tatsache, dass nur das EEG und nicht das MEG radiale Anteile der Quelle erfassen, bzw. in der Sensitivität des EEG gegenüber Volumenleiterströmen und Ungenauigkeiten des verwendeten Kopfmodells.

##### 4.2.6.1 MMN-QUELLEN UND IHR ZUSAMMENHANG MIT NEGATIVSYMPTOMATIK, BILDUNG, DIAGNOSETYPUS UND MEDIKAMENTENDOSIS

###### *Gyrus frontalis inferior links (Gfi li)*

In der Bedingung aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR) zeigt die Gesamtgruppe der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe an der Quelle Gfi li eine signifikante Latenzverzögerung.

Die Subgruppen-Analyse zeigt, dass die Untergruppe der Patienten mit hohem Bildungsstand ebenfalls eine spätere Latenz – verglichen mit den Kontrollen – aufweist. Die Patienten mit niedrigem Bildungsstand dagegen nicht.

Die Subgruppe der Patienten mit niedriger Medikamentendosis weist ebenfalls eine tendenziell spätere Latenz auf als die Kontrollen. Interessant ist, dass Patienten mit hoher Medikamentendosis eine signifikant höhere MMN-Amplitude als die Kontrollen aufweisen.

###### *Gyrus frontalis inferior rechts (Gfi re)*

In der Bedingung aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR) zeigt die Gesamtgruppe der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe an der Quelle Gfi re eine signifikante Latenzverzögerung.

Auch hier findet sich in der Patientensubgruppe mit niedrigerer Medikamentendosis eine signifikant spätere MMN-Latenz verglichen mit den Kontrollprobanden. Und auch hier

zeigen die Patienten mit hoher Medikamentendosis eine tendenziell höhere MMN-Amplitude als die Kontrollen dies tun.

#### *Auditorischer Kortex links (AK li)*

In der Bedingung aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR) zeigt die Gesamtgruppe der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe an der Quelle AK li eine tendenzielle Amplitudenminderung.

Bei der Subgruppenuntersuchung zeigte sich, dass die Negativsymptomatik mit ihren beiden Ausprägungen gering und stark nicht zwischen den Gruppen trennt. Beide Gruppen zeigen eine signifikant geringere MMN-Amplitude und eine tendenziell spätere Latenz.

Allerdings zeigen die Patienten mit niedrigem Bildungsstand eine tendenziell kleinere Amplitude. Die Patienten mit einem Anderen Diagnostypus und diejenigen mit geringer Medikamentendosis weisen sogar einen signifikanten Amplitudenunterschied zu den Kontrollen auf.

#### 4.2.6.2 ZUSAMMENFASSUNG DER AUSWIRKUNG VON NEGATIVSYMPTOMATIK, BILDUNG, DIAGNOSETYPUS UND MEDIKAMENTENDOSIS AUF DIE MMN

##### *Negativsymptomatik*

Die Ausprägung der Negativsymptomatik erklärt die Auffälligkeiten der erkrankten schizophrenen Patienten nicht.

##### *Bildungsstand*

Ein niedriger Bildungsstand geht in der Gruppe der Patienten eher einher mit einer geringeren MMN-Amplitude und ein hoher Bildungsstand mit einer Latenzverzögerung.

##### *Diagnostypus*

Patienten mit einer anderen F2-Diagnose als die der paranoiden Schizophrenie zeigen links temporal eine signifikante Amplitudenminderung.

##### *Medikamentendosis*

Bei geringer Medikamentendosis<sup>41</sup> zeigen die Patienten mehr Defizite in Amplitude und Latenz als dies bei hoher Medikation der Fall ist.

.  
.

---

<sup>41</sup>Die Mismatch Negativity wird durch Medikamente nicht unterschiedlich beeinflusst. Allerdings fanden Shutura et al. (1996) einen positiven Zusammenhang zwischen der Höhe der Medikamentendosis und der Latenzlänge. (Rosburg, Kreitschmann, Andermahr & Sauer, 2004.) Diesen Zusammenhang unterstützen unsere Ergebnisse nicht.

## 4.3 DISKUSSION: MMN

### 4.3.1 Ergebnisse

#### 4.3.1.1 LATERALISIERUNG: VERGLEICH VON EEG- UND MEG-DATEN

Die ersterkrankten schizophrenen Patienten weisen sowohl in der Standard-27-EEG-Kanalanalyse, als auch in der diskreten und der verteilten EEG-Quellenanalyse und der diskreten MEG-Quellenanalyse ein linkshemisphärisches Defizit auf.

Dabei weisen die EEG-Auswertemethoden entweder die linke frontale (verteilte EEG-Quellenanalyse) oder die linke temporale Quelle (Standard-27-EEG-Kanalanalyse und diskrete EEG-Quellenanalyse) als den Ort aus, der den Gruppenunterschied abbildet. Dieser Lokalisationsunterschied geht vermutlich zu Lasten der größeren Verschmierung der Hirnaktivität, und damit des ungenaueren Ergebnisses, der verteilten Quellenanalyse.

In der diskreten MEG-Quellenanalyse<sup>42</sup> zeigt sich ein klareres Bild:

a. frontale Unterschiede zwischen den Gruppen im Gyrus frontalis inferior links und rechts. Links eine signifikante (in Zusammenhang mit hohem Bildungsstand und geringer Medikamentendosis) und rechts eine tendenzielle Latenzverzögerung (Zusammenhang mit geringer Medikamentendosis) bei den Patienten, sowie im linken auditorischen Kortex eine tendenzielle Amplitudenminderung (in Zusammenhang mit niedrigem Bildungsstand, Diagnosetypus und geringer Medikation) der Patientengruppe. Auch ersterkrankte schizophrene Patienten zeigen demnach eine Verzögerung in der mentalen Chronometrie der MMN (Umbricht & Krijes, 2005: MMN ist ein erster Schritt in Richtung bewusste Entdeckung von Unterschieden zwischen auditorischen Stimuli) und sie weisen ein Allokationsproblem (verminderte Aufmerksamkeitsressourcen; vgl. Rosburg et al., 2004) auf.

#### 4.3.1.2 ZUSAMMENHANGSVARIABLEN

Die Variablen a. Negativsymptomatik, b. Bildungsstand, c. Diagnosetypus und d. Medikamentendosis wurden hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit Amplitude und Latenz der Mismatch Negativity untersucht.

a. Die Negativsymptomatik übt keinen Einfluss auf die MMN aus.

b. Wohingegen Patienten mit einem hohen Bildungsstand (minimal Haupt- bzw. Realschulabschluss mit abgeschlossener Berufsausbildung), im Vergleich zu den Kontrollprobanden Latenzverzögerungen im linken Gyrus frontalis inferior zeigen. Vermutlich geht dieses Ergebnis auf die Tatsache zurück, dass der hohe Bildungsstand der Kontrollen eine höhere Stufe erreicht (mehr Probanden mit abgeschlossenem Studium) als der der Patienten. D.h. die Kontrollen sind intelligenter (Bildungsstand korreliert positiv mit Intelligenz) als die Patienten und Intelligenz wiederum korreliert

---

<sup>42</sup> In den MEG-Daten unterscheiden die beiden Gruppen sich nicht relevant hinsichtlich des Rauschlevels bzw. der Signalstärke. Anders die EEG-Daten. Hier gibt es einen tendenziell signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen: die Patienten weisen einen höheren Rauschlevel auf. D.h. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen können im Rauschen untergehen oder durch das Rauschen erst künstlich zu Tage treten.

negativ mit der Latenz. Im linken auditorischen Kortex zeigen die Patienten mit einer geringeren Bildung eine tendenziell geringere Amplitude.

c. Die Patienten mit einer anderen Diagnose als Paranoide Schizophrenie zeigen im linken auditorischen Kortex eine signifikant geringere Amplitude. Die Patienten mit der Diagnose Paranoide Schizophrenie jedoch nicht. Da in erster Gruppe verschiedene Diagnosen zusammengefasst sind (Schizoaffektive Störung, Undifferenzierte Schizophrenie, Schizophrenia Simplex und anhaltende wahnhaftige Störung), muss hier weitere Forschung betrieben werden, wo die Gemeinsamkeit dieser Gruppe liegt, auf die dieses Ergebnis zurückgeführt werden kann.

d. Ein interessantes Ergebnis brachte die Untergruppenbildung hinsichtlich der Medikamentendosis. Im Vergleich mit Patienten mit hoher Medikation, zeigen nur Patienten mit geringer Medikation im linken und rechten Gyrus frontalis inferior eine Latenzprotrahierung und im linken auditorischen Kortex eine Amplitudenminderung.

#### 4.3.1.3 METHODENVERGLEICH: VERTEILTE VS. DISKRETE QUELLENANALYSE

Die Standard-27-EEG-Kanalanalyse und die verteilte EEG-Quellenanalyse können bei der MMN-Analyse als weniger günstige Auswerteverfahren als die diskrete EEG-Quellenanalyse und das MEG im Allgemeinen bezeichnet werden. Im Fall der Standard-27-EEG-Kanalanalyse werden Potentiale auf der Kopfoberfläche ausgewertet. Das bedeutet, bei diesen Potentialen handelt es sich nicht um ein tatsächliches Abbild der

Aktivität einer spezifischen Hirnregion, sondern der Vermischung der Aktivitäten aller aktiven Hirnregionen; somit kann nicht ohne weiteres auf das Ausmaß und die zeitliche Abfolge der Hirnaktivität bzw. deren Lokalisation geschlossen werden (vgl. Kapitel 2.2.1.5). Anhand der verteilten EEG-Quellenanalyse können keine Aussagen über die genaue Lage des Patienten-Defizits gemacht werden (frontal oder temporal). Dies liegt in der Annahme der Glattheit (engl. *smoothness*), die der verteilten Quellenanalyse zugrunde liegt, begründet. Dies geht auf eine Grundannahme dieser Methode zurück: die Aktivität benachbarter Hirnregionen unterscheidet sich (in ihrer Stärke) nicht sehr voneinander. Auch ist es nicht möglich mit LORETA direkte Latenz-Untersuchungen durchzuführen wie dies mit der diskreten Quellenanalyse in BESA® möglich ist.

Die Vorteile beider Verfahren zu kombinieren (verteilte Verfahren: weder die Anzahl der aktiven Hirnregionen noch Fit-Intervalle u.a. müssen vordefiniert werden; diskrete Verfahren: Annahme diskreter Hirnaktivität, die Quellen trennbar macht) versucht eine neue Funktion in BESA®: sSLOFO (Lui, Schimpf, Dong, Gao, Yang & Gao, 2005).

Im MEG unterscheiden sich – anders als im EEG – die Patienten nicht hinsichtlich ihres Rauschlevels von den Kontrollen. D.h. hier gehen Unterschiede nicht aufgrund größerer Streuung in der Orientierung der Quellen verloren.

#### 4.3.1.4 FRONTALE MMN-QUELLEN IM MEG

Alle Ergebnisse zeigen, dass Auffälligkeiten bei den Patienten stärker in der linken Hemisphäre liegen. Die MEG-Ergebnisse machen außerdem deutlich, dass die MMN-

Negativity neben ihren temporalen Generatoren auch frontale Generatoren aufweist, in denen sich die erkrankten schizophrenen Patienten von den gesunden Kontrollen hinsichtlich der Chronologie der Informationsverarbeitung unterscheiden.

Wenn die Quellen der MMN im auditorischen Kortex die frontalen Quellen triggern (vgl. Alho et al., 1998), dann könnte eine Amplitudenminderung auf Seiten der Patienten auf ein Allokationsproblem und eine Latenzverzögerung in den frontalen Quellen auf eine verzögerte (unwillentlich ablaufende) Veränderungsdetektion hinweisen.

#### 4.3.1.5 HIRNANATOMISCHE UNTERSCHIEDE UND EKF-(EKP-)DATEN

Zudem wurde mit der Beschreibung der Quellenorientierungen (Fehlerwinkelanalyse) ein Weg beschrieben Auffälligkeiten in EKF-Daten (und rauscharmen EKP-Daten) mit anatomischen Unterschieden in Beziehung zu setzen.

Die Orientierungsanalyse im MEG lässt vermuten, dass die linke frontale und die rechte temporale Quelle – beide Strukturen sind im multimodalen Netzwerk zur kortikalen Veränderungsdetektion von Corbetta & Shulman (2002) involviert – der Patienten im Gehirn räumlich anders orientiert sind als dies bei den Kontrollen der Fall ist.

Diese Vermutungen eines räumlichen Orientierungsunterschieds bedürfen weiterer Studien an reliableren, sprich rauschärmeren Daten, wie beispielsweise das fMRT sie liefern kann.



## **5 EXPERIMENT 2: P300**

### **5.1 METHODEN**

#### **5.1.1 Stichprobe (s. 4.1.2)**

Es wurden in Experiment 2 dieselben Kontroll- und Patientenstichproben untersucht wie in Experiment 1. Insofern trifft die Beschreibung der beiden Stichproben – wie unter Kapitel 4.1.2 abgegeben – gleichermaßen für Kapitel 5.1.2 zu.

#### **5.1.2 Psychometrie (s. 4.1.3)**

Bei beiden Stichproben wurden zu einem Testzeitpunkt psychometrische Daten erhoben. Folglich ist in Kapitel 4.1.3 bereits dargelegt welche Psychometrischen Instrumente eingesetzt wurden, um welche Daten zu erheben.

#### **5.1.3 Untersuchungsaufbau u. -durchführung**

Im Anschluss an die Durchführung von Experiment 1 (MMN-Paradigma) wurde die Übung zu Experiment 2 durchgeführt. Es gab vereinzelt Probanden (meist waren es Patienten), die eine Pause (um sich zu bewegen, ein Glas Wasser zu trinken) benötigten. Die Übung bestand aus einer kurzen Sequenz der Stimulation zu Experiment 2 und wurde eingesetzt, um zu gewährleisten, dass alle Probanden einen Unterschied zwischen devianten und Standardtönen wahrnehmen konnten. Dazu wurden die Probanden aufgefordert möglichst schnell und akkurat beim Auftreten einer seltenen Tonsequenz, die als kürzer und leiser wahrgenommen wird als die häufigen Tonsequenzen, eine vordefinierte Maustaste zu drücken. Während der 5-minütigen Übungsphase bekamen die Probanden kontinuierlich und zeitnah Rückmeldung von der Testleiterin, ob sie richtig (beim Auftreten eines der beiden Deviants) oder falsch (beim Auftreten eines der beiden Standards) gedrückt haben. Oder ob sie vergessen haben zu drücken (das Auslassen eines Deviants).

Experiment 2 wurde erst gestartet, wenn die Probanden die devianten von den Standardstimuli reliabel unterscheiden konnten (mindestens 5 von 10 Übungsdeviants eines jeden Führungsohres mussten erkannt werden).

Es wurden die identischen auditorischen Stimuli wie in Experiment 1 eingesetzt. Der Aufbau der Stimulation wies einen wichtigen Unterschied auf: das Inter-Stimulus-Intervall wurde von ca. 600 ms auf 1000 ms nach oben gesetzt, um den Probanden genügend Reaktionszeit einzuräumen. Aufgrund des vergrößerten ISIs wurden wiederum bei einer Stimulationsdauer von 15 Minuten durchschnittlich 650 Standardtöne (325 SR, 325 SL) und 120 deviante Töne (60 DR, 60 DL) appliziert.

#### **5.1.4 EEG-Messung**

Siehe Kapitel 4.1.4.

#### **5.1.5 EEG-Analyse**

Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern wurden Epochen von 200 ms prä- bis 2300 ms poststimulus gefittet. Es wurde eine Baseline 100 ms prästimulus zugrunde gelegt. Die Daten wurden von 0.3-16 Hz zero-phase-shift gefiltert.

##### **5.1.5.1 DISKRETE QUELLENANALYSE (BESA<sup>®</sup>)**

Siehe Kapitel 4.1.6.1 Die Offline-Mittelung inklusive der Artefaktkorrektur wurde mit BESA 5.1 (MEGIS, Gräfelting) durchgeführt. Um den Einfluss der Augenbewegungen zu minimieren, wurde wie bei Experiment 2 ebenfalls der sogenannte surrogate model Ansatz verwendet. Das Minimum der eingeschlossenen Epochen liegt auch hier wieder über dem Kriterium von Picton (2000): Einschluss von mindestens 66% aller Epochen. Es wurden mindestens 82% der devianten und 90% der Standardtöne in die EEG-Analyse eingeschlossen.

Die Berechnung der EKPs erfolgte analog zur Mismatch-Auswertung, indem die Epochen der zwei Bedingungen (Deviant und Standard) zunächst getrennt für links und rechts (Führungsohr) gemittelt wurden. Im Anschluss daran wurden die beiden Differenzwellen gebildet (Deviant, Führungsohr: rechts minus Standard, Führungsohr: rechts, d.h. DL - SR und Deviant, Führungsohr: links minus Standard, Führungsohr: links, d.h. DL - SR). Es wurden die Bedingungen Deviant und Standard, sowie Differenzwelle und Mausclick (Mittelung über die Tastenreaktion) ausgewertet.

Die P300 wurde als das positive lokale Maximum (Gipfel), das innerhalb der Zeitspanne von 290 bis 600 ms auftritt, definiert. Die Gipfelamplitude wurde relativ zum Ausgangsniveau gemessen. Die Gipfelatenz wurde als die Zeitdauer vom Stimulusonset bis zum Gipfel der P300 definiert.

Es wurde eine EEG-Kanalanalyse sowie eine Quellenanalyse (diskretes vs. verteiltes Modell) durchgeführt. Die statistische Signifikanztestung aller EKF-Analysen (Amplitude und Latenz) wurde wie bei der Mismatch Negativity mit der Bootstrapping-Methode von (Efron and Tibshirani (1993) durchgeführt. (Ausgewertet wurde ebenfalls mit der Software MATLAB 7.2 bzw. mit SAS 9.1)

##### **5.1.5.2 VERTEILTE QUELLENANALYSE (LORETA-IMAGES IN BESA<sup>®</sup>)**

Siehe Kapitel 4.1.6.2 zur Funktionsweise von LORETA<sup>®</sup>.

## 5.2 ERGEBNISSE: P300

### 5.2.1 Ergebnisse der Psychometrie

Siehe Ergebnisse in Kapitel 4.2.1.

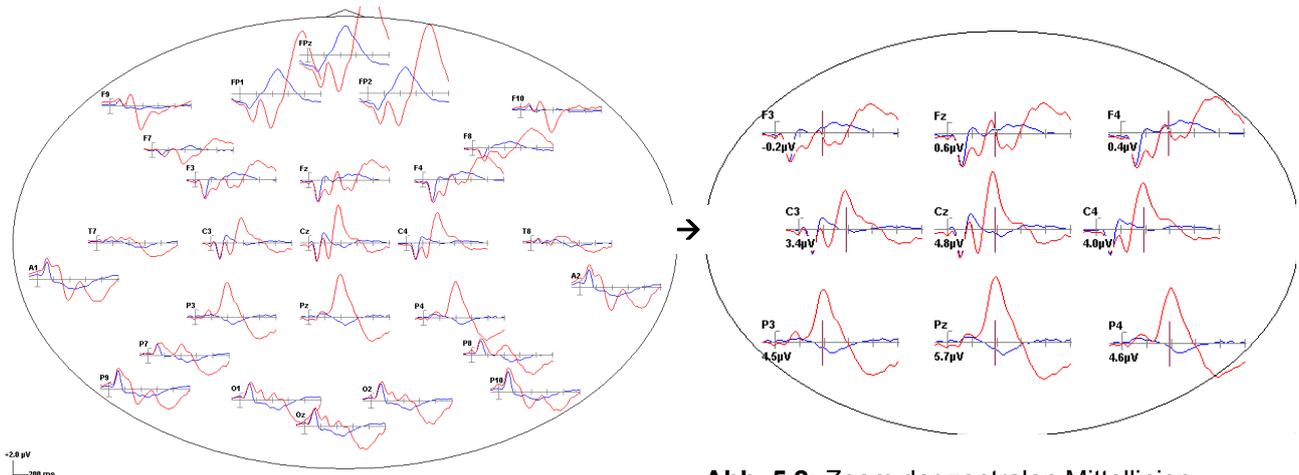
### 5.2.2 EEG-Ergebnisse

#### 5.2.2.1 EEG-KANALANALYSE (VIRTUELLE STANDARD-27-ABLEITUNG)

Gruppenunterschiede wurden an den zentralen Mittellinienelektroden Fz, Cz, Pz und den links bzw. rechts davon positionierten Elektroden F3, F4, C3, C4, sowie P3 und P4 in der Bedingung aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR) untersucht (vgl. Abb. 4.2).

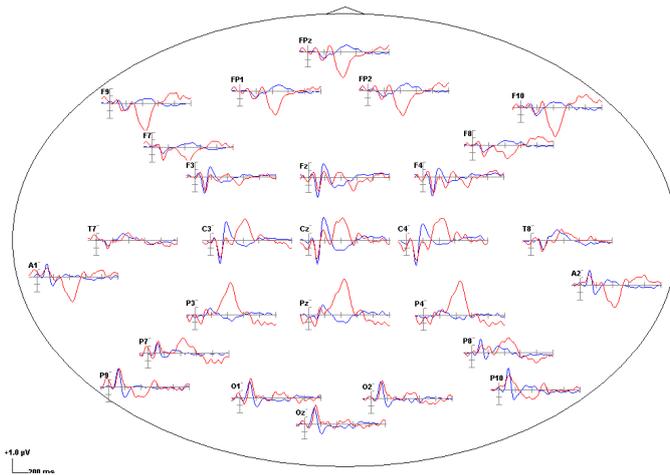
#### Standard- vs. Deviantbedingung

Abbildung der gemittelten Daten der Kontroll- (Abb. 5.1 u. Abb. 5.2) und der Patientenstichprobe (Abb. 5.3 u. Abb. 5.4) (Grand-Average). Dargestellt sind die aufsummierte Standard-Bedingung (SRSL in blau) versus die aufsummierte Deviant-Bedingung (DRDL in rot).



**Abb. 5.1:** Grand-Average der Kontrollprobanden. Standard versus Deviant im Zeitbereich von 100 ms prä- bis 1000 ms poststimulus. 27- Standard-Elektrodenkanäle. poststimulus) der Deviants.

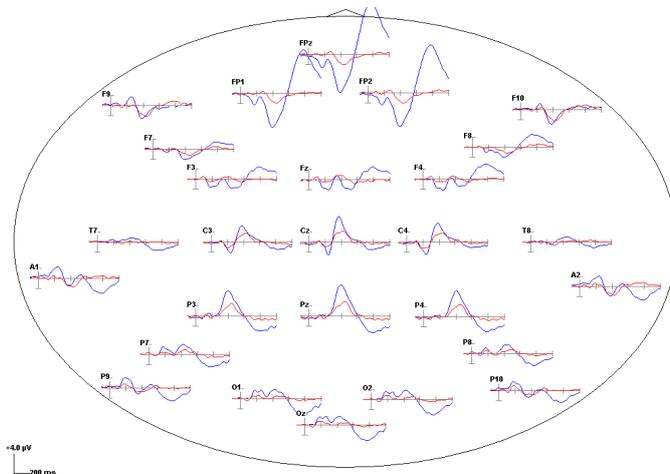
**Abb. 5.2:** Zoom der zentralen Mittellinienelektroden (Abb. 5.2): Fz, Cz, Pz (mittlere senkrechte Reihe), F3, C3, P3 (linke senkrechte Reihe), F4, C4, P4 (rechte senkrechte Reihe). P3-Amplituden-Werte (Maximum bei 384 ms



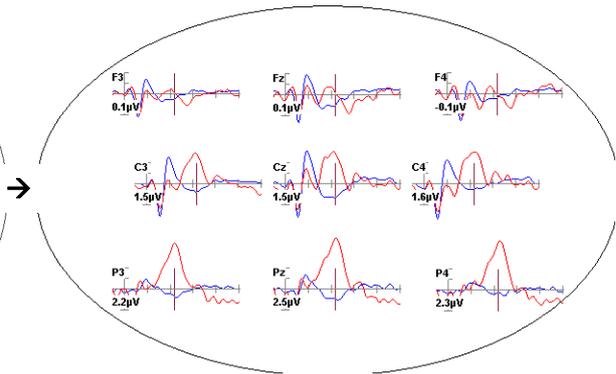
**Abb. 5.3:** Grand-Average der Patienten. **Standard** versus **Deviant** im Zeitbereich von 100 ms prä- bis 1000 ms poststimulus. 27- Standard-Elektrodenkanäle.

### Differenzwellen-Bedingung

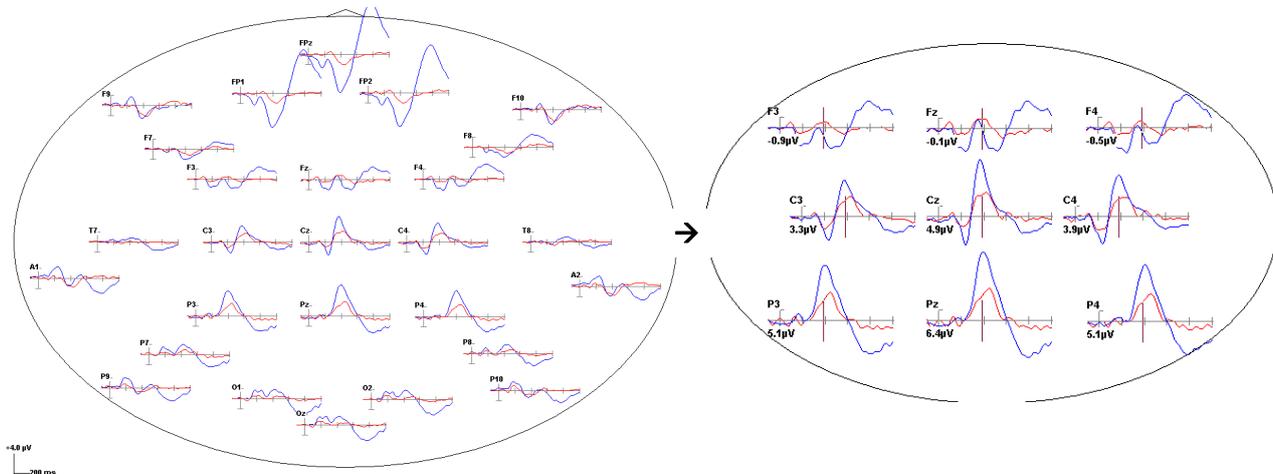
Abbildung der aufsummierten Differenzwellen (DRSLDLR). Darstellung der gemittelten Daten der Kontrollprobanden in blau vs. der ersterkrankten schizophrenen Patienten in rot (Abb. 5.5 u. 5.6).



**Abb. 5.5:** Grand-Average der **Kontrollen** vs. **Patienten**. **Standard** versus **Deviant** im Zeitbereich von 100 ms prä- bis 1000 ms poststimulus. 27- Standard-Elektrodenkanäle.



**Abb. 5.4:** Zoom der zentralen Mittellinien-elektroden (Abb. 5.3): Fz, Cz, Pz (mittlere senkrechte Reihe), F3, C3, P3 (linke senkrechte Reihe), F4, C4, P4 (rechte senkrechte Reihe). P3-Amplituden Werte (Maximum bei 436 ms poststimulus) der **Deviants**.



**Abb. 5.6:** Zoom der zentralen Mittellinien-elektroden (Abb. 5.5): Fz, Cz, Pz (mittlere senkrechte Reihe), F3, C3, P3 (linke senkrechte Reihe), F4, C4, P4 (rechte senkrechte Reihe). P3-Amplituden Werte (Maximum bei 390 ms poststimulus) der **Kontrollen**.

## Statistischer Inter-Gruppenvergleich

Bedingung: DRSLDLR		
Elektroden	Amplitude ( $\mu$ Volt)	Latenz (ms)
<b>zentrale Mittellinie</b> Fz	<b>Kontrollen</b> MW = 1.39 (KI = 0.55 - 2.23) <i>Patienten tend. weniger</i>	MW = 359.32 (KI = 345.21 - 373.42) <i>Patienten tend. später</i>
	<b>Patienten</b> MW = 0.79 (KI = 0.28 - 1.30)	MW = 378.45 (KI = 313.09 - 443.82)
<b>Cz</b>	<b>Kontrollen</b> MW = 3.86 (KI = 2.61 - 5.12) <i>Patienten tend. weniger</i>	MW = 378.62 (KI = 363.93 - 393.31) <i>Patienten tend. später</i>
	<b>Patienten</b> MW = 2.32 (KI = 1.36 - 3.28)	MW = 424.09 (KI = 375.60 - 472.58)
<b>Pz</b>	<b>Kontrollen</b> MW = 5.92 (KI = 4.93 - 6.90) <i>Patienten **signif. weniger</i>	MW = 424.41 (KI = 403.63 - 445.19) <i>Patienten **signif. später</i>
	<b>Patienten</b> MW = 3.99 (KI = 3.07 - 4.90)	MW = 462.39 (KI = 444.85 - 479.92)
<b>linke Mittellinie</b> F3	<b>Kontrollen</b> MW = 0.58 (KI = -0.11 - 1.26)	MW = 351.47 (KI = 328.04 - 374.91)
	<b>Patienten</b> MW = 0.35 (KI = -0.10 - 0.80)	MW = 356.52 (KI = 274.86 - 438.19)
<b>C3</b>	<b>Kontrollen</b> MW = 2.10 (KI = 1.47 - 2.74)	MW = 388.61 (KI = 365.90 - 411.32) <i>Patienten **signif. später</i>
	<b>Patienten</b> MW = 1.86 (KI = 1.16 - 2.57)	MW = 437.26 (KI = 410.03 - 464.49)
<b>P3</b>	<b>Kontrollen</b> MW = 4.45 (KI = 3.73 - 5.18) <i>Patienten **signif. weniger</i>	MW = 429.19 (KI = 410.52 - 447.85) <i>Patienten **signif. später</i>
	<b>Patienten</b> MW = 3.29 (KI = 2.36 - 4.23)	MW = 456.74 (KI = 443.65 - 469.83)
<b>Rechte Mittellinie</b> F4	<b>Kontrollen</b> MW = 0.80 (KI = -0.03 - 1.62) <i>Patienten tend. weniger</i>	MW = 358.14 (KI = 325.41 - 390.87)
	<b>Patienten</b> MW = 0.26 (KI = -0.23 - 0.76)	MW = 367.36 (KI = 324.52 - 410.20)
<b>C4</b>	<b>Kontrollen</b> MW = 2.73 (KI = 1.87 - 3.58) <i>Patienten **signif. weniger</i>	MW = 395.67 (KI = 377.15 - 414.19) <i>Patienten tend. später</i>
	<b>Patienten</b> MW = 1.70 (KI = 1.06 - 2.35)	MW = 458.05 (KI = 420.02 - 496.09)
<b>P4</b>	<b>Kontrollen</b> MW = 4.69 (KI = 3.92 - 5.46) <i>Patienten **signif. weniger</i>	MW = 428.92 (KI = 407.33 - 450.50) <i>Patienten **signif. später</i>
	<b>Patienten</b> MW = 3.31 (KI = 2.55 - 4.07)	MW = 471.91 (KI = 450.80 - 493.01)

**Tab. 5.1:** P3-EEG-Kanalanalyse. Mittlere Amplituden und Latenzen mit entsprechenden Konfidenzintervallen (Bootstrapping-Ergebnisse) der neun ausgewerteten Elektroden. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLR).

## Zusammenfassung EEG-Kanalanalyse (virtuelle Standard-27-Ableitung)

Die erkrankten schizophrenen Patienten zeigen im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine tendenziell verminderte P3-Amplitude in den EEG-Daten an den beiden zentralen Mittellinienelektroden Fz und Cz, sowie an der rechten Mittellinienelektrode F4 in der aufsummierten Differenzwellen-Bedingung (DRSLDLR). Eine signifikante Amplitudenminderung der Patienten zeigen die zentrale Mittellinienelektrode Pz, die linke Mittellinienelektrode P3 und die beiden rechten Mittellinienelektroden C4 und P4.

Eine tendenziell spätere P3-Latenz der Patienten findet sich an Fz und Cz (zentrale Mittellinienelektroden), sowie an C4 (rechte Mittellinienelektrode). Eine signifikante Latenzprotrahierung findet sich an Pz (zentrale Elektrode), C3, P3 (linke Mittellinie), sowie an P4 (rechte Mittellinie).

### 5.2.2.2 QUELLENANALYSE

#### *Lateralisationsunterschiede (Führungsohrunterschied)*

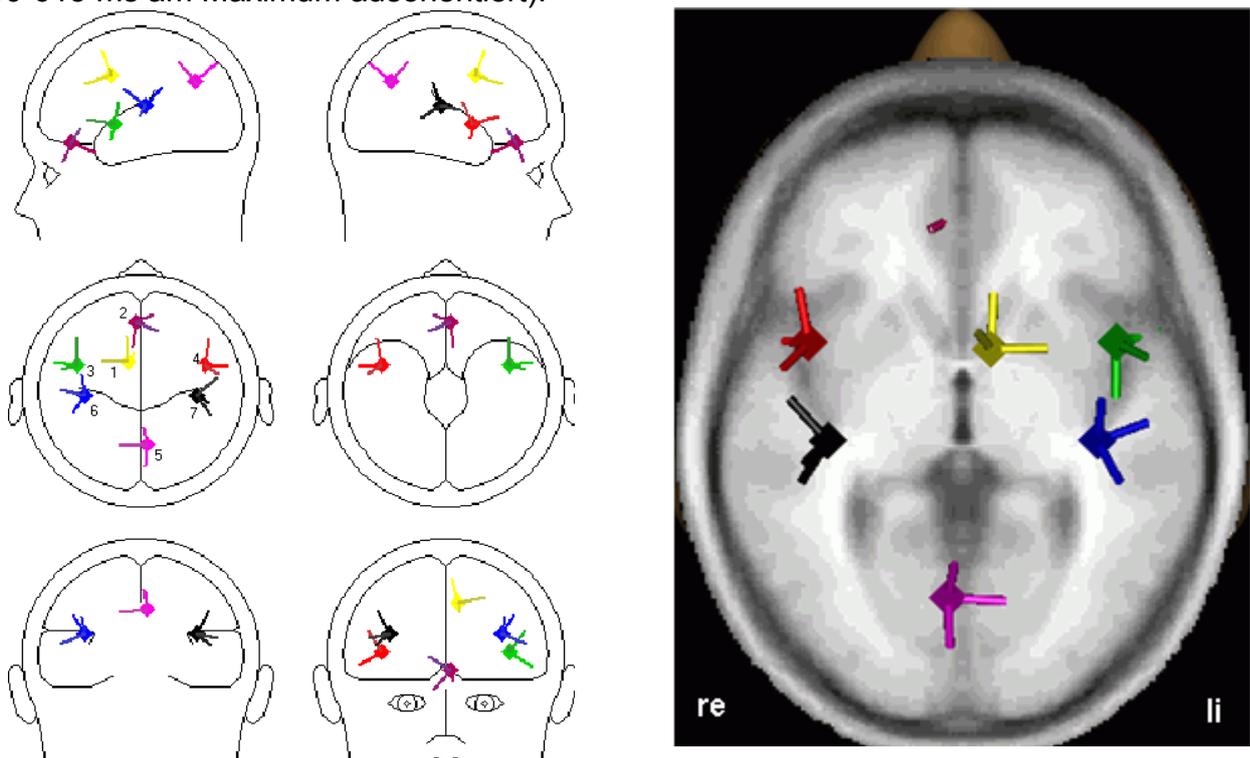
Die Auswertung der EEG-P3 erfolgt in der aufsummierten Differenzwellen-Bedingung (DRSLDLRSR), um durch die Maximierung der Stimulanzahl ein stabileres Ergebnis bei der EEG-Auswertung zu gewährleisten.

#### *Quellenmodell*

Das verwendete Quellenmodell wurden ausgehend von den Modellen von Mulert et al. (2004) und Downar et al. (2000)<sup>44</sup> ebenfalls mittels der EEG/MEG-Datenauswertesoftware BESA<sup>®</sup> unter Berücksichtigung der Kriterien: Quellenzahl minimal halten, Reduktion der Restvarianz (ähnlich Eigenwertmethode der Faktorenanalyse: nur Quellen dem Modell hinzufügen, die auch einen minimalen Restvarianzbeitrag erklären), funktionale anatomische Plausibilität beachten (bilaterale Quellen im Hörkortex) und Hemisphärenvergleichbarkeit gewährleisten (Quellen, die in beiden Hemisphären vorhanden sind symmetrisch halten) aufgestellt. Das Modell enthält sieben regionale Quellen. Alle sieben Quellen wurden in ihrer Lokalisation (Talairach-Koordinaten) fix gehalten, fungieren damit als stationäres Quellenmodell. Die Lokalisation der Quellen 1-5 (d.h. ihre Talairach-Koordinaten) gehen auf Quellen zurück, die von Mulert et al. (2004) bzw. Downar et al. (2000) beschrieben wurden. Quelle 1 bildet das *supplementorische motorische Areal* (im Weiteren auch: SMA) ab, das sich im BA 6 (in der Nähe von BA 24) befindet (Talairach-Koordinaten: x= -8, y= 4, z = 41). Quelle 2 liegt im *Cingulum anterior* (im Weiteren auch: ACC), das sich in BA 24 (in der Nähe von BA 32) befindet (Talairach-Koordinaten: x= -3, y= 45, z = -6). Quelle 3 liegt im *linken Gyrus frontalis inferior* (im Weiteren: *Gfi li*), das sich im BA 44 befindet und die Talairach-Koordinaten: x= -43, y= 6, z = 5 aufweist. Die Quelle 4 bildet (symmetrisch zu Quelle 3) den *rechten*<sup>44</sup> *Gyrus frontalis inferior* (im Weiteren: *Gfi re*) ab. Die 5. Quelle bildet die Aktivität des *Precuneus* (im Weiteren: *Prec*) ab, der sich im BA 7 und im BA 31 befindet (Talairach-Koordinaten: x= 4, y = -67, z = 29). Aus den gleichen Gründen wie bei der Erstellung des MMN-Quellenmodelles (siehe Kapitel 4.2.3.2.2) wurden die temporalen Quellen (Quelle 6 und 7) über alle Probanden (d.h. alle Patienten und Kontrollen) gemittelt (bezogen auf die x-, y- und z-Koordinaten). In einem ersten Schritt werden die mittleren Lokalisationen der Patienten und Kontrollen getrennt ermittelt und in einem zweiten Schritt werden die Gruppenmittelwerte addiert und wiederum gemittelt. Dazu werden im EEG die temporalen Quellen getrennt für beide Gruppen im Grand Average im Zeitbereich 90-140 ms poststimulus in der aufsummierten Standard-Bedingung (SRSL) gefittet (d.h. gefittet wurde die N100-Komponente). Die beiden so ermittelten mittleren x-, y- und z-Koordinaten der Patienten bzw. Kontrollen werden dann addiert und gemittelt um die Talairach-Koordinaten über alle Probanden zu erhalten. Die Quelle 6 liegt im *linken auditorischen Kortex* (im Weiteren: *AK li*) und die Quelle 7 im *rechten auditorischen Kortex* (im Weiteren: *AK re*). Statistisch ausgewertet

<sup>44</sup> Downar et al. (2000) haben nur im rechten Gyrus frontalis inferior Aktivität beschrieben.

wurde bei der EEG-Analyse die erste Komponente der regionalen Quelle (im Zeitbereich 290-615 ms am Maximum ausorientiert).



#### a) Quellenanalysemodull

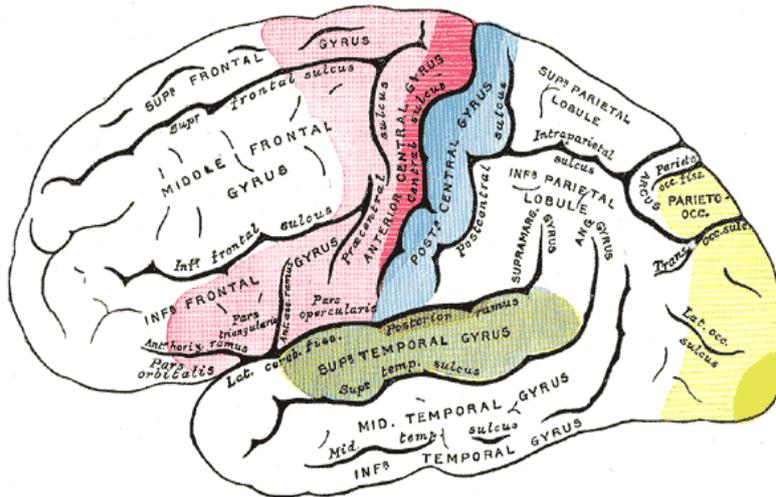
#### b) Standard-MRT

**Abb. 5.7:** Das P300-Quellenmodell: a) im BESA-Quellenanalysemodul und b) im BESA-MRT-Modul (Transversal-Schnitt). Die Quellen 1 - 4 (SMA, ACC, Gfi li und Gfi re), bilden frontale Aktivität ab, die Quelle 5 (Prec) greift zentral-posteriore Aktivität ab (P3b), die Quellen 6 (AK li) und 7 (AK re) liegen bilateral im Bereich des Hörkortex und bilden die temporale P3-Aktivität ab. Die Talairach-Koordinaten der Quelle 6 (AK li) und 7 (AK re) liegen bei:  $x = +/-38$ ,  $y = -22$ ,  $z = 16$ . Der Talairach-Damänon ordnet diese Koordinaten der Insula zu, die im BA 13 liegt. (Talairach-Dämon Client, Version 2.0)

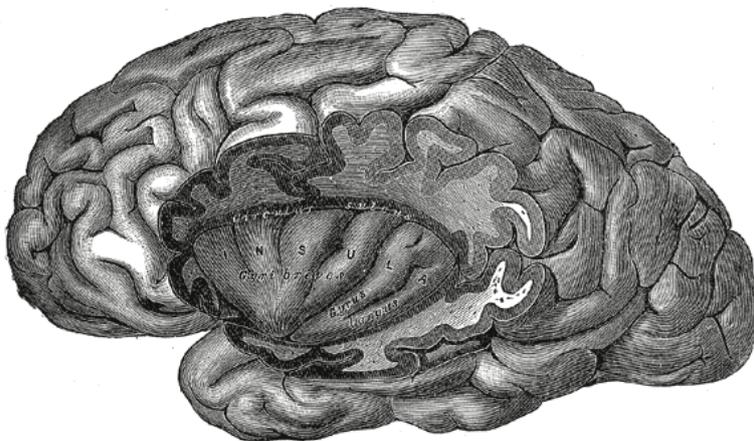
Die 1. Quelle (SMA, vgl. Abb. 5.8) bildet den motorischen Assoziationskortex (sie liegt inferior zu BA 6) ab. Dessen Funktion liegt in der Planung motorischer Antworten (vgl. Downar, Crawley, Mikulis & Davis, 2000). Die 2. regionale Quelle, der ACC (BA 24 + 32), spielt funktional gesehen vermutlich eine Schlüsselrolle bei der Aufmerksamkeit (vgl. Posner u. Petersen, 1990; Gallinat, 2002). Er ist an der Zielreizdetektion und Antwortselektion beteiligt (vgl. Menon, Ford, Lim, Glover & Pfefferbaum, 1997). Der ACC ist die zentrale Station bei der top-down und bottom-up Verarbeitung von Stimuli und kontrolliert andere Hirnregionen. Zahlreiche Studien schreiben dem ACC Funktionen wie Fehlerdetektion, Antizipation von Aufgaben, Motivation und Modulation emotionaler Antworten zu (Bush et al., 2000; Nieuwenhuis et al., 2001; Posner & DiGirolamo, 1998). Der *Gyrus frontalis inferior* (BA 44), abgebildet durch die 3. und 4. regionale Quelle, fungiert als Veränderungsdetektor. Dem posterioren Teil des *Prec* - der 4. regionalen Quelle - fällt laut Cavanna & Trimble (2006) die Funktion der Speicherung episodischer Gedächtnisinhalte zu, wohingegen der anteriore Teil das Selbst-Bewusstsein repräsentiert. Vermutlich fungiert der Precuneus (BA 7 und BA 31) als bewusster Erinnerungsspeicher.

Die regionalen temporalen Quellen 6 (AK li) und 7 (AK re) repräsentieren die temporalen Quellen der P300, gefittet auf die N100 als reliablen Ort im auditorischen Kortex. Die Talairach-Koordinaten liegen im BA 13, der Insula (vgl. Abb. 5.9), die ebenso an der selektiven Aufmerksamkeit<sup>44</sup> wie an der Verarbeitung von auditorischen Reizen i.w.S.<sup>45</sup> beteiligt zu sein scheint.

Auch die Adäquatheit des P3-Modells wurde durch eine Analyse der Modell-Wellenformen bestätigt. Zum Vorgehen vgl. S.87f.



**Abb. 5.8:** Sensorische Hirnareale: Laterale Oberfläche der linken zerebralen Hemisphäre. Auditorische Areale sind in grün dargestellt (motorische Areale in rot, sensumotorische in blau und visuelle in gelb. Schwächer gefärbte Bereiche stellen die sekundären Areale dar. Rosa bspw. ist das supplementorische motorische Areal. (Gray's Anatomy; §168, Fig. 756)



**Abb. 5.9:** Insula: Die obere Schicht des Temporallappens (Gyrus temporalis superior, temporalis media und temporalis inferior) überlappt die Insula. (Gray's Anatomy; §81, Fig. 731)

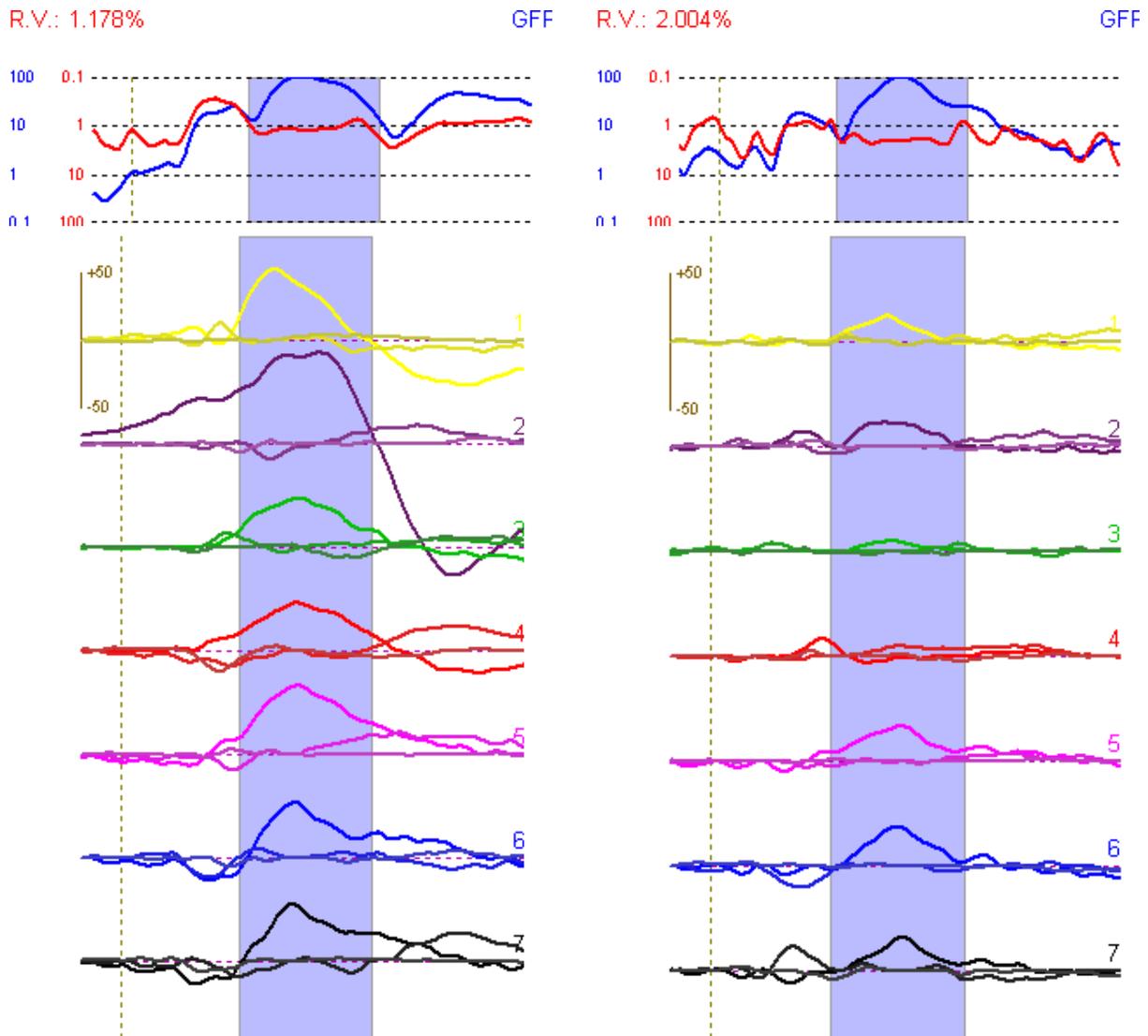
<sup>44</sup> Corbetta, Mezin, Shulman & Petersen (1993) beschrieben in einer PET-Studie bei einer Aufgabe (in einem visuellen Paradigma sollten bestimmte Änderungen eines Musters erkannt werden), die selektive Aufmerksamkeit erfordert, Aktivität in der Insula.

<sup>45</sup> Die Insula wird zum paralimbischen Kortex gerechnet. Sie besitzt Verbindungen zu sensorischen Assoziationsarealen und ist an der Kontrolle des Sprechens beteiligt.

## EEG - Diskrete Quellenanalyse (BESA®-Auswertung)

### Inter-Gruppenvergleich (Grand Average)

Darstellung des gemittelten Datensatzes (Grand Average) beider Gruppen im Zeitverlauf (100 prä- bis 1000 ms poststimulus) in der Bedingung Differenzwelle (DRSL+DLSR).



a)

b)

**Abb. 5.10:** Diskrete EEG-Quellenanalyse (P3): Restvarianz und Quellenaktivität (in nAm) (Modell siehe Abb. 5.7) der **a)** Kontrollen und **b)** Patienten (Grand Average) in der aufsummierten Differenzwellen-Bedingung (DRSLDLSR). Dargestellter Zeitbereich: 100 ms prä- bis 1000 ms poststimulus. Blauunterlegtes Zeitfenster zeigt den ausgewerteten Zeitbereich: 290-615 ms poststimulus.

Regionale Quelle (RQ)	Kontrollen		Patienten	
	Amplitude (nAm)	Latenz (ms)	Amplitude (nAm)	Latenz (ms)
RQ1: Supplementär-motorisches Areal (SMA)	53.24	377.11	19.35	429.13
RQ2: Anteriores Cingulum (ACC)	68.12	487.65	18.10	423.93
RQ3: Gyrus frontalis inferior, links (Gfi li)	36.88	444.73	8.20	443.43
RQ4: Gyrus frontalis inferior, rechts (Gfi re)	36.24	431.73	8.40	460.34
RQ5: Precuneus	51.60	436.93	26.25	464.24
RQ6: Auditorischer Kortex, links (AK li)	41.80	427.83	29.33	456.44
RQ7: Auditorischer Kortex, rechts (AK re)	43.32	421.33	25.24	469.44

**Tab. 5.2:** Mittlere Amplituden und Latenzen der sieben regionalen Quellen (RQ) der Kontrollen und Patienten im Grand Average.

Über die statistische Signifikanz vorhandener Amplituden- und Latenzunterschiede (siehe Tab. 5.2) lässt sich anhand der mittleren Amplituden- und Latenzwerten keine Aussage treffen.

Abb. 5.10 zeigt, dass die Restvarianz in beiden Grand Average-Datensätzen bei höchstens 2% (einem sehr guten Wert) liegt. Außerdem ist schön zu erkennen, dass der Patienten-Grand Average-Datensatz (b) stärker verrauscht ist als der Kontroll-Grand Average-Datensatz.

*Intra-Gruppenvergleich (Bootstrapping-Ergebnisse)*

Test auf Intra-Gruppenunterschiede (Hemisphärenunterschiede). Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR):

Bedingung: DRSLDLR		
Regionale Quelle	Amplituden (nAm)	Latenzen (ms)
Kontrollen	Gfi li MW = -12.79 (KI = -17.19 - -8.39)	MW = 199.09 (KI = 191.99 - 206.19)
	Gfi re MW = -12.55 (KI = -16.70 - -8.40)	MW = 197.04 (KI = 185.69 - 208.40)
Patienten	Gfi li MW = -11.85 (KI = -16.32 - -7.39)	MW = 214.08 (KI = 200.64 - 227.52)
	Gfi re MW = -14.44 (KI = -18.83 - -10.04)	MW = 207.70 (KI = 199.10 - 216.29)
Kontrollen	AK li MW = -22.91 (KI = -30.67 - -15.15)	MW = 199.61 (KI = 192.71 - 206.51)
	AK re MW = -24.61 (KI = -31.87 - -17.35)	MW = 193.65 (KI = 188.20 - 199.10) <i>AK li tend. längere Latenz</i>
Patienten	AK li MW = -17.14 (KI = -22.88 - -11.41)	MW = 202.82 (KI = 196.74 - 208.90)
	AK re MW = -20.33 (KI = -27.90 - -12.77)	MW = 197.35 (KI = 192.58 - 202.12) <i>AK li tend. längere Latenz</i>

Tab. 5.3: EEG-P3-Amplituden (nAm) bzw. EEG-P3-Latenzen (ms) der linken vs der rechten frontalen bzw. AK-Quellen in der Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLR).

*Inter-Gruppenvergleich (Bootstrapping-Ergebnisse)*

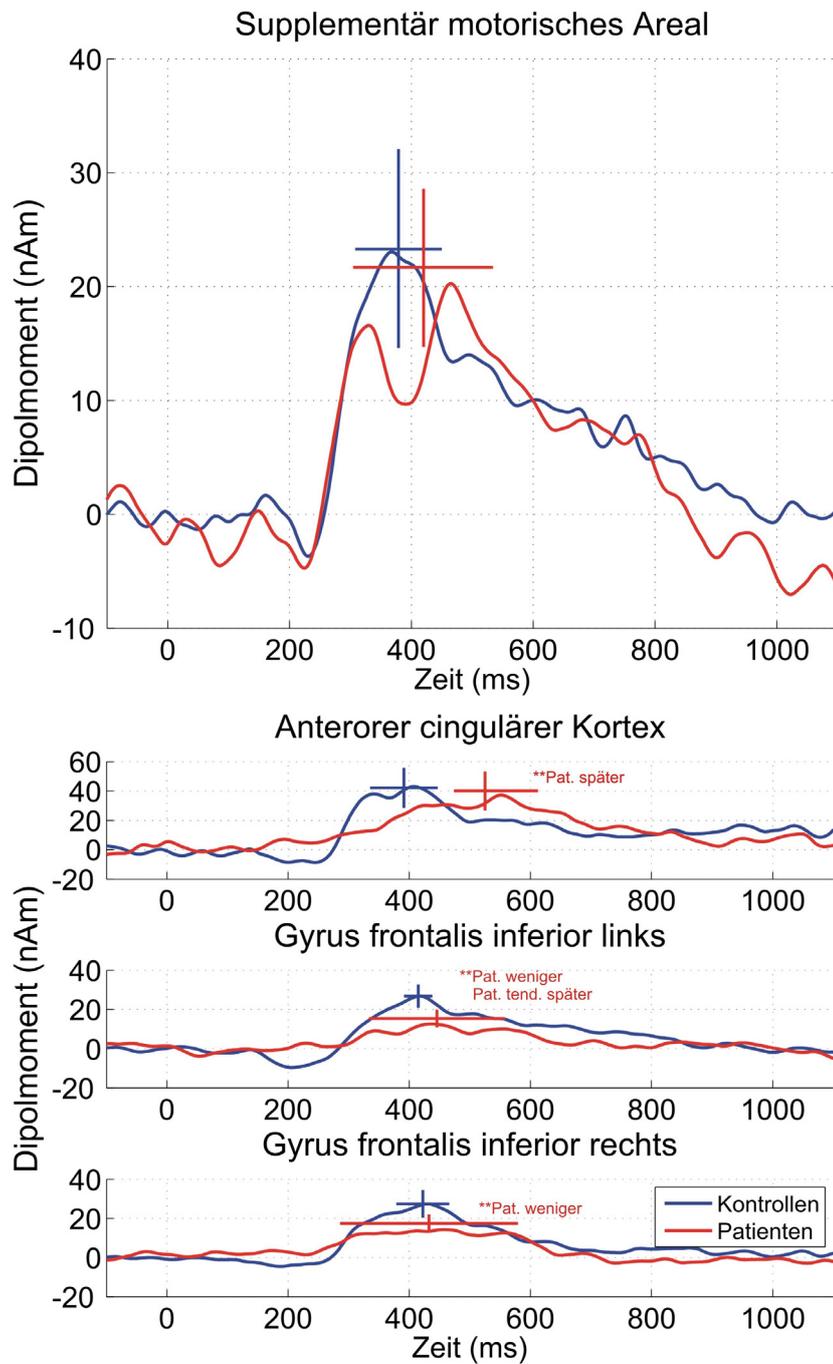
Test auf Inter-Gruppenunterschiede (hinsichtlich Amplitude, Latenz) im P3-7-Quellenmodell. Ausgewertete Bedingung:

*Aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR)*

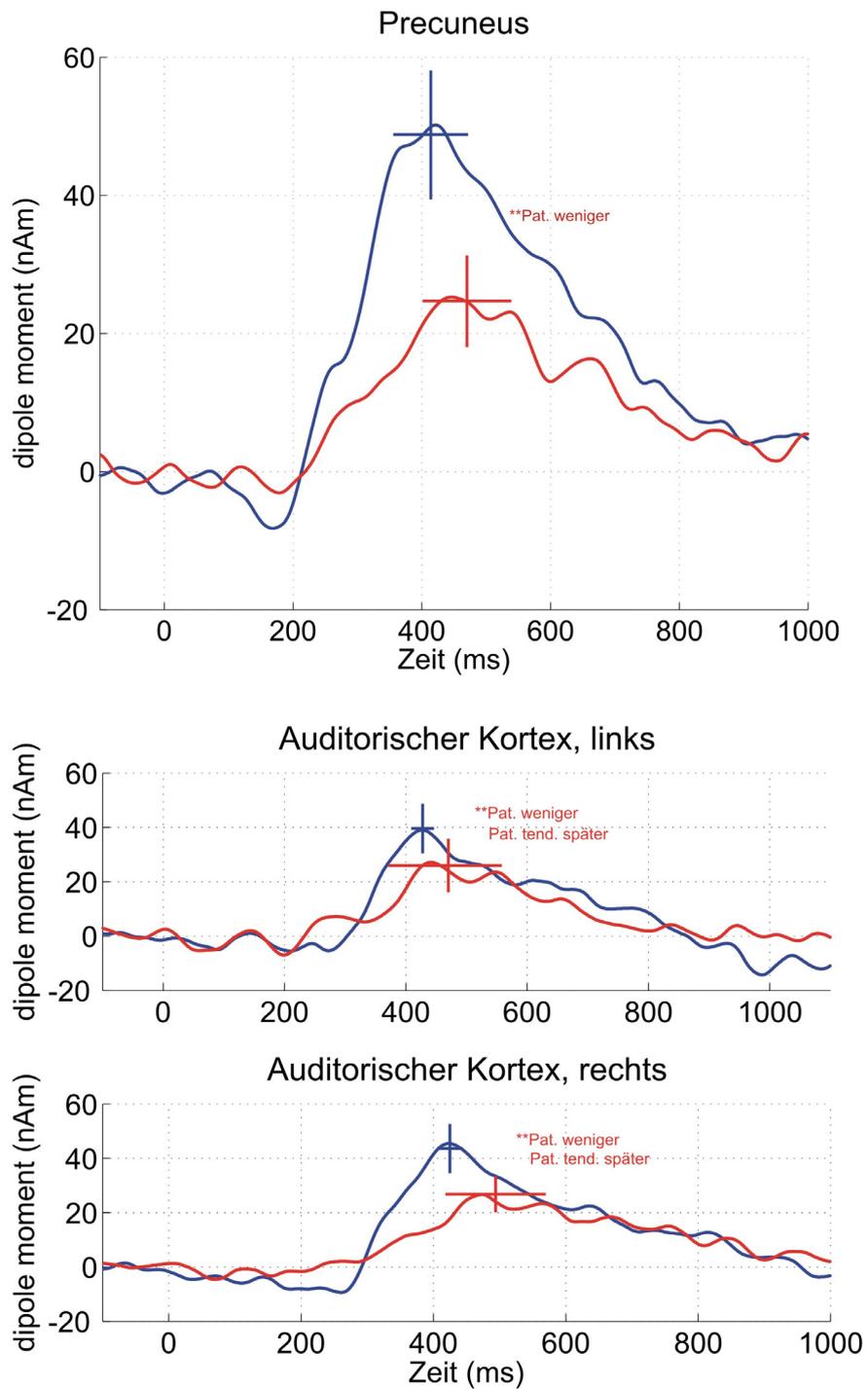
Bedingung: DRSLDLR		
Regionale Quelle	Amplituden (nAm)	Latenzen (ms)
SMA (RQ1)	Kontrollen MW = 23.31 (KI = 14.57 - 32.05)	MW = 378.77 (KI = 307.61 - 449.94)
	Patienten MW = 21.66 (KI = 14.70 - 28.62)	MW = 420.03 (KI = 305.96 - 534.10)
ACC (RQ2)	Kontrollen MW = 42.12 (KI = 28.58 - 55.66)	MW = 391.12 (KI = 335.19 - 447.04)
	Patienten MW = 40.06 (KI = 26.73 - 53.38)	MW = 525.11 (KI = 437.74 - 612.48) <i>Patienten: signif.** später</i>
Gfi li (RQ3)	Kontrollen MW = 26.76 (KI = 20.75 - 32.77)	MW = 414.76 (KI = 391.39 - 438.12)
	Patienten MW = 15.43 (KI = 10.84 - 20.02) <i>Patienten: signif.** weniger</i>	MW = 445.71 (KI = 333.43 - 557.98) <i>Patienten: tend. später</i>
Gfi re (RQ4)	Kontrollen MW = 27.41 (KI = 20.31 - 34.52)	MW = 422.37 (KI = 378.53 - 466.20)
	Patienten MW = 17.35 (KI = 12.78 - 21.92) <i>Patienten: signif.** weniger</i>	MW = 432.60 (KI = 285.71 - 579.49)
Prec (RQ5)	Kontrollen MW = 48.77 (KI = 39.42 - 58.12)	MW = 413.93 (KI = 355.82 - 472.03)
	Patienten MW = 24.66 (KI = 18.00 - 31.32) <i>Patienten: signif.** weniger</i>	MW = 470.19 (KI = 401.18 - 539.19)
AK li (RQ6)	Kontrollen MW = 39.64 (KI = 30.48 - 48.81)	MW = 427.59 (KI = 408.69 - 446.50)
	Patienten MW = 26.04 (KI = 16.20 - 35.88) <i>Patienten: signif.** weniger</i>	MW = 464.51 (KI = 370.76 - 558.26) <i>Patienten: tend. später</i>
AK re (RQ6)	Kontrollen MW = 43.60 (KI = 34.49 - 52.71)	MW = 424.80 (KI = 405.50 - 444.10)
	Patienten MW = 26.75 (KI = 20.09 - 33.42) <i>Patienten: signif.** weniger</i>	MW = 494.00 (KI = 418.10 - 569.91) <i>Patienten: tend. später</i>

Anmerk.: \*\* meint Signifikanz in einem 95% t-Wert Intervall.

Tab. 5.4: EEG-P3-Amplituden (nAm) bzw. EEG-P3-Latenzen (ms) der Kontrollen und Patienten in der Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLR).



**Abb. 5.11:** P3-Quellenanalyse. Die 4 frontalen Quellen: Supplementär motorisches Areal (SMA), Anteriorer cingulärer Kortex (ACC), sowie Gyrus frontalis inferior links und rechts. Über alle Kontrollen bzw. alle Patienten gemittelte Daten (Grand Average), aufsummierte Differenzwellen-Bedingung.



**Abb. 5.12 :** P3-Quellenanalyse. Die zentral-posteriore Quelle: Precuneus und die temporalen Quellen: Auditorischer Kortex links bzw. Auditorischer Kortex rechts. Über alle Kontrollen bzw. alle Patienten gemittelte Daten (Grand Average), aufsummierte Differenzwellen-Bedingung.

### Aufsummierte Maustaste (MDRMDL)

Bedingung: MDRMDL		
Regionale Quelle	Regionale Quelle	Regionale Quelle
SMA (RQ1)	Kontrollen	MW = 21.23 (KI = 14.78 - 27.69)
	Patienten	MW = 60.82 (KI = -61.57 - 183.21)
ACC (RQ2)	Kontrollen	MW = 26.92 (KI = 20.02 - 33.81)
	Patienten	MW = 78.52 (KI = -31.92 - 188.96)
Gfi li (RQ3)	Kontrollen	MW = 40.87 (KI = 26.40 - 55.35)
	Patienten	MW = -4.39 (KI = -76.27 - 67.49)
Gfi re (RQ4)	Kontrollen	MW = 49.32 (KI = 29.00 - 69.63)
	Patienten	MW = 140.48 (KI = -35.05 - 316.01)
Prec (RQ5)	Kontrollen	MW = 25.30 (KI = 19.12 - 31.48)
	Patienten	MW = -6.77 (KI = -61.19 - 47.66) <i>Patienten: tend. weniger</i>
AK li (RQ6)	Kontrollen	MW = 29.64 (KI = 23.49 - 35.78)
	Patienten	MW = -6.27 (KI = -49.48 - 36.93) <i>Patienten: signif.** weniger</i>
AK re (RQ6)	Kontrollen	MW = 20.22 (KI = 15.23 - 25.20)
	Patienten	MW = 76.17 (KI = -62.32 - 214.66)
AK re (RQ6)	Kontrollen	MW = 48.68 (KI = 40.15 - 57.20)
	Patienten	MW = 28.38 (KI = -43.03 - 99.80) <i>Patienten: signif.** weniger</i>
AK re (RQ6)	Kontrollen	MW = 34.76 (KI = 25.91 - 43.61)
	Patienten	MW = 29.51 (KI = 9.01 - 50.00)
AK re (RQ6)	Kontrollen	MW = 48.71 (KI = 37.75 - 59.68)
	Patienten	MW = 33.31 (KI = 0.80 - 65.81) <i>Patienten: tend. weniger</i>
AK re (RQ6)	Kontrollen	MW = 37.39 (KI = 23.59 - 51.19)
	Patienten	MW = 31.68 (KI = -5.20 - 68.56)
AK re (RQ6)	Kontrollen	MW = 49.35 (KI = 39.07 - 59.63)
	Patienten	MW = 47.52 (KI = 21.04 - 74.00) <i>Patienten: signif.** weniger</i>
AK re (RQ6)	Kontrollen	MW = 32.17 (KI = 22.90 - 41.44)
	Patienten	MW = 64.33 (KI = -53.35 - 182.01)

**Tab. 5.5:** Amplitudenunterschiede (in nAm) zwischen Kontrollen und Patienten in der Bedingung: Maustaste. Latenzunterschiede lassen sich in der Bedingung Maustaste nicht bestimmen. Die Mittelung auf den Tastendruck dient jedoch dazu, zu testen, ob ein Gruppen-Unterschied in der P300-Amplitude allein darauf zurückgeführt werden kann, dass die P300-Latenzen der Patienten breiter streuen als die Latenzen der Kontrollen. Die Amplitudenminderung der Patienten verglichen mit den Kontrollen an Gfi li und AK li ist in der Reaktionsbedingung nur noch tendenziell signifikant, d.h. dass der Unterschied an diesen Quellen (statistisch belegt in der Bedingung aufsummierte Differenzwelle) auf die größere Variabilität der Latenz in der Patientenstichprobe zurückgeführt werden kann. Die Amplituden der Patienten an Gfi re, AK re und Prec sind jedoch auch in dieser Bedingung signifikant kleiner als die der Kontrollen. D.h. diese Amplitudenunterschiede gehen nicht lediglich auf eine größere Variabilität der P3-Latenzen zurück, sondern spiegeln einen quantitativen (Allokation?) oder anatomischen (Orientierungsanalyse?) Unterschied in der P3 zwischen den Daten der untersuchen gesunden Kontrollen und ersterkrankten schizophrenen Patienten wider. Maßgebliche Auswertebedingung ist die Bedingung (aufsummierte) Differenzwelle, da in der Bedingung Reaktion keine Aussage über die Latenz möglich sind. Desweiteren ermöglicht die Subtraktion der Deviant- von der Standard-Bedingung (definiert als Orientierungsreaktion) den Unterschied zwischen den Gruppen zu untersuchen, der auf die Zielreizdetektion zurückgeführt werden kann (sprich: die P3b), zu erfassen und zu analysieren.

### Subgruppen-Unterschiede (Bootstrapping-Ergebnisse)

Die Subgruppenbildung erfolgte unter Berücksichtigung folgender vier Variablen: Negativsymptomatik, Bildungsstand, Diagnosetypus und Medikamentendosis. Verglichen werden immer die Amplituden und Latenzen der jeweiligen Patientengruppe (geringe vs starke Ausprägung der Variable) mit der entsprechenden Kontrollgruppe.

#### Anteriores Cingulum

Bedingung: DRSLDLR		
ACC	Amplitude	Latenz
<b>Negativsymptomatik</b> <i>gering ausgeprägt</i>	Kontrollen	MW = 30.31 (KI = 16.90 - 43.72)
	Patienten	MW = 34.66 (KI = 22.71 - 46.61)
<i>stark ausgeprägt</i>	Kontrollen	MW = 56.74 (KI = 34.36 - 79.12)
	Patienten	MW = 48.63 (KI = 25.85 - 71.42)
<b>Bildungsstand</b> <i>niedrig</i>	Kontrollen	MW = 50.49 (KI = 25.85 - 75.13) <i>Pat tend. weniger</i>
	Patienten	MW = 34.62 (KI = 18.89 - 50.34)
<i>hoch</i>	Kontrollen	MW = 42.46 (KI = 26.64 - 58.28)
	Patienten	MW = 48.69 (KI = 30.30 - 67.07)
<b>Diagnose</b> <i>Paranoide Schizophrenie</i>	Kontrollen	MW = 43.12 (KI = 24.32 - 61.92)
	Patienten	MW = 40.80 (KI = 21.23 - 60.37)
<i>Anderer Diagnosetypus</i>	Kontrollen	MW = 45.58 (KI = 22.66 - 68.50)
	Patienten	MW = 46.79 (KI = 27.02 - 66.56)
<b>Medikamentendosis</b> <i>niedrig</i>	Kontrollen	MW = 50.75 (KI = 29.62 - 71.87)
	Patienten	MW = 42.85 (KI = 28.34 - 57.36)
<i>hoch</i>	Kontrollen	MW = 37.95 (KI = 23.14 - 52.76)
	Patienten	MW = 47.49 (KI = 22.53 - 72.45)

**Tab. 5.6:** Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die P3-Quelle im anterioren Cingulum. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR).

Die P3-Latenzverlängerung an ACC hängt vermutlich mit Negativsymptomatik, dem Bildungsstand und der Medikamentendosis zusammen.

Eine Median-Splittung der Patientengruppe in eine Gruppe mit stark vs. gering ausgeprägter Negativsymptomatik zeigt einen (tendenziellen) Zusammenhang zwischen der P3-Latenzverlängerung an ACC und stark ausgeprägter Negativsymptomatik. Die Patientengruppe mit höherem Bildungsstand zeigt ebenfalls eine (signifikant) spätere P3-

Latenz als die Kontrollen dies tun. (Niedriger Bildungsstand und geringere Amplitude.) Werden die Patienten aufgrund ihrer ICD-10-Diagnose in solche mit Paranoide Schizophrenie vs. anderer Diagnosetypus unterteilt, erklärt diese Unterteilung nicht den Latenzunterschied an ACC (beide Gruppen weisen eine Latenzverzögerung auf). Wohingegen nur die mediangesplittete Patientengruppe mit geringer Medikamentendosis eine P3-Latenzverzögerung zeigt.

*Gyrus frontalis inferior links*

Bedingung: DRSLDLR		
Gfi li	Amplitude	Latenz
<b>Negativsymptomatik</b> <i>gering ausgeprägt</i>		
Kontrollen	MW = 20.88 (KI = 15.60 - 26.16)	MW = 470.60 (KI = 351.07 - 590.13)
Patienten	MW = 19.22 (KI = 14.53 - 23.90)	MW = 507.61 (KI = 392.05 - 623.16)
<b>stark ausgeprägt</b>		
Kontrollen	MW = 35.18 (KI = 27.51 - 42.86)	MW = 408.89 (KI = 373.44 - 444.33)
Patienten	MW = 16.48 (KI = 10.39 - 22.57) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 389.86 (KI = 257.78 - 521.94)
<b>Bildungsstand</b> <i>niedrig</i>		
Kontrollen	MW = 30.46 (KI = 18.90 - 42.01) <i>Pat tend. weniger</i>	MW = 449.19 (KI = 348.81 - 549.57)
Patienten	MW = 24.17 (KI = 15.28 - 33.07)	MW = 435.90 (KI = 354.20 - 517.59)
<b>hoch</b>		
Kontrollen	MW = 26.37 (KI = 18.86 - 33.88) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 404.43 (KI = 365.44 - 443.42)
Patienten	MW = 13.83 (KI = 8.95 - 18.70)	MW = 444.71 (KI = 248.51 - 640.91)
<b>Diagnose</b> <i>Paranoide Schizophrenie</i>		
Kontrollen	MW = 14.60 (KI = 10.20 - 18.99) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 390.23 (KI = 251.97 - 528.49)
Patienten	MW = 25.48 (KI = 17.18 - 33.79)	MW = 425.18 (KI = 372.32 - 478.05)
<b>Anderer Diagnosetypus</b>		
Kontrollen	MW = 32.01 (KI = 19.07 - 44.96)	MW = 402.34 (KI = 348.00 - 456.68)
Patienten	MW = 22.47 (KI = 14.13 - 30.82) <i>Pat tend. weniger</i>	MW = 490.93 (KI = 372.17 - 609.69)
<b>Medikamentendosis</b> <i>niedrig</i>		
Kontrollen	MW = 28.86 (KI = 19.63 - 38.09) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 401.69 (KI = 350.89 - 452.49)
Patienten	MW = 15.40 (KI = 8.58 - 22.21)	MW = 454.10 (KI = 252.11 - 656.08)
<b>hoch</b>		
Kontrollen	MW = 26.87 (KI = 17.21 - 36.54) <i>Pat tend. weniger</i>	MW = 440.54 (KI = 341.82 - 539.26)
Patienten	MW = 17.28 (KI = 11.50 - 23.06)	MW = 431.10 (KI = 265.46 - 596.74)

**Tab. 5.7:** Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die P3-Quelle im linken Gyrus frontalis inferior. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR).

Keine der 4 Variablen weist in einer der beiden Ausprägungen einen Zusammenhang mit der (tendenziellen) P3-Latenzverlängerung an Gfi li der Patienten auf. Anders bei der signifikanten P3-Amplitudenminderung. Hier zeigt die Patientengruppe mit stark ausgeprägter Negativsymptomatik einen (signifikanten) Amplitudenunterschied, nicht die Gruppe mit gering ausgeprägter Negativsymptomatik. Die Unterteilung in geringen vs.

hohen Bildungsstand bringt keinen Erkenntniszuwachs (beide Gruppen zeigen eine verringerte Amplitude). Gleiches gilt für die Subgruppeneinteilung anhand der gestellten Diagnose und der verabreichten Medikamentendosis.

*Gyrus frontalis inferior rechts*

Bedingung: DRSLDLSR		
Gfi re	Amplitude	Latenz
<b>Negativsymptomatik</b> <i>gering ausgeprägt</i>		
Kontrollen	MW = 24.84 (KI = 12.49 - 37.19)	MW = 397.84 (KI = 265.40 - 530.27)
Patienten	MW = 18.25 (KI = 12.42 - 24.09)	MW = 425.24 (KI = 210.53 - 639.94)
<b>stark ausgeprägt</b>		
Kontrollen	MW = 33.51 (KI = 28.69 - 38.33)	MW = 423.05 (KI = 389.72 - 456.38)
Patienten	MW = 23.72 (KI = 15.31 - 32.14) <i>Pat signif.** weniger</i>	MW = 409.46 (KI = 338.19 - 480.72)
<b>Bildungsstand</b> <i>niedrig</i>		
Kontrollen	MW = 36.68 (KI = 20.54 - 52.81)	MW = 439.56 (KI = 392.67 - 486.46)
Patienten	MW = 22.66 (KI = 11.70 - 33.63) <i>Pat tend.. weniger</i>	MW = 392.72 (KI = 205.91 - 579.53)
<b>hoch</b>		
Kontrollen	MW = 24.84 (KI = 15.80 - 33.88)	MW = 388.15 (KI = 304.37 - 471.93)
Patienten	MW = 18.39 (KI = 12.33 - 24.46) <i>Pat tend.. weniger</i>	MW = 465.52 (KI = 334.14 - 596.89)
<b>Diagnose</b> <i>Paranoide Schizophrenie</i>		
Kontrollen	MW = 22.79 (KI = 15.95 - 29.63)	MW = 418.19 (KI = 341.82 - 494.55)
Patienten	MW = 17.37 (KI = 11.25 - 23.49)	MW = 435.94 (KI = 239.80 - 632.08)
<b>Anderer Diagnosetypus</b>		
Kontrollen	MW = 37.82 (KI = 21.04 - 54.59)	MW = 415.14 (KI = 349.57 - 480.72)
Patienten	MW = 21.75 (KI = 12.31 - 31.18) <i>Pat tend.. weniger</i>	MW = 420.82 (KI = 244.63 - 597.01)
<b>Medikamentendosis</b> <i>niedrig</i>		
Kontrollen	MW = 33.71 (KI = 22.64 - 44.79)	MW = 421.47 (KI = 370.68 - 472.25)
Patienten	MW = 19.49 (KI = 12.44 - 26.53) <i>Pat signif.** weniger</i>	MW = 468.40 (KI = 300.31 - 636.50)
<b>hoch</b>		
Kontrollen	MW = 22.91 (KI = 14.84 - 30.97)	MW = 416.59 (KI = 307.55 - 525.64)
Patienten	MW = 21.48 (KI = 12.52 - 30.44)	MW = 333.71 (KI = 179.12 - 488.30)

**Tab. 5.8:** Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die P3-Quelle im rechten Gyrus frontalis inferior. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR).

Die P3-Amplitudenminderung der Patienten an Gfi re scheinen mit Negativsymptomatik, der Diagnose und der Medikamentendosis zusammenzuhängen.

Nur die Patientengruppe mit stark ausgeprägter Negativsymptomatik weist einen (signifikanten) Amplitudenunterschied auf, nicht die Gruppe mit gering ausgeprägter Negativsymptomatik. Die Unterteilung in geringen vs. hohen Bildungsstand bringt hier ebenfalls keinen Erkenntniszuwachs (beide Gruppen zeigen eine verringerte Amplitude). Die Patienten mit anderem Diagnosetypus und diejenigen Patienten mit geringer Medikamentendosis zeigen ebenfalls eine Amplitudenminderung (im ersten Fall tendenziell im zweiten signifikant).

## Precuneus

Bedingung: DRSLDLR		
Precuneus	Amplitude	Latenz
<b><u>Negativsymptomatik</u></b>		
<i>gering ausgeprägt</i>		
Kontrollen	MW = 47.62 (KI = 32.28 - 62.95) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 437.07 (KI = 356.14 - 518.00)
Patienten	MW = 23.58 (KI = 17.65 - 29.52)	MW = 494.27 (KI = 405.15 - 583.39)
<i>stark ausgeprägt</i>		
Kontrollen	MW = 51.34 (KI = 36.06 - 66.62) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 406.58 (KI = 333.83 - 479.32)
Patienten	MW = 28.47 (KI = 15.41 - 41.53)	MW = 459.85 (KI = 382.51 - 537.19)
<b><u>Bildungsstand</u></b>		
<i>niedrig</i>		
Kontrollen	MW = 49.12 (KI = 37.84 - 60.40) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 462.48 (KI = 355.01 - 569.95)
Patienten	MW = 25.38 (KI = 13.49 - 37.27)	MW = 440.34 (KI = 318.30 - 562.39)
<i>hoch</i>		
Kontrollen	MW = 52.00 (KI = 37.18 - 66.82) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 405.79 (KI = 349.76 - 461.82)
Patienten	MW = 28.26 (KI = 18.09 - 38.42)	MW = 483.14 (KI = 440.47 - 525.81) <i>Pat tend. später</i>
<b><u>Diagnose</u></b>		
<b>Paranoide Schizophrenie</b>		
Kontrollen	MW = 45.35 (KI = 33.56 - 57.13) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 443.81 (KI = 379.74 - 507.88)
Patienten	MW = 25.48 (KI = 16.29 - 34.68)	MW = 486.38 (KI = 411.04 - 561.72)
<b>Anderer Diagnosetypus</b>		
Kontrollen	MW = 60.72 (KI = 36.65 - 84.80) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 386.51 (KI = 306.54 - 466.48)
Patienten	MW = 26.91 (KI = 14.73 - 39.09)	MW = 453.39 (KI = 348.98 - 557.80)
<b><u>Medikamentendosis</u></b>		
<i>niedrig</i>		
Kontrollen	MW = 33.71 (KI = 22.64 - 44.79) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 421.47 (KI = 370.68 - 472.25)
Patienten	MW = 19.49 (KI = 12.44 - 26.53)	MW = 468.40 (KI = 300.31 - 636.50)
<i>hoch</i>		
Kontrollen	MW = 47.09 (KI = 31.76 - 62.43) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 444.03 (KI = 386.58 - 501.49)
Patienten	MW = 31.45 (KI = 19.26 - 43.64)	MW = 446.65 (KI = 405.63 - 487.67)

Tab. 5.9: Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die P3-Quelle im Precuneus. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR).

Alle Patientensubgruppen zeigen am Precuneus eine signifikant geringere P3-Amplitude als die Kontrollen.

## Auditorischer Kortex links

Bedingung: DRSLDLR		
AK li	Amplitude	Latenz
<b>Negativsymptomatik</b>		
<i>gering ausgeprägt</i>		
Kontrollen	MW = 32.97 (KI = 19.71 - 46.22)	MW = 427.80 (KI = 243.90 - 611.69)
Patienten	MW = 27.90 (KI = 16.08 - 39.72)	MW = 454.84 (KI = 363.91 - 545.77)
<i>stark ausgeprägt</i>		
Kontrollen	MW = 33.06 (KI = 19.84 - 46.28)	MW = 457.94 (KI = 369.88 - 546.00)
Patienten	MW = 27.58 (KI = 16.28 - 38.87)	MW = 424.96 (KI = 237.63 - 612.29)
<b>Bildungsstand</b>		
<i>niedrig</i>		
Kontrollen	MW = 46.66 (KI = 24.64 - 68.69) <i>Pat tend. weniger</i>	MW = 450.81 (KI = 272.02 - 629.59)
Patienten	MW = 28.36 (KI = 10.53 - 46.18)	MW = 445.56 (KI = 351.61 - 539.50)
<i>hoch</i>		
Kontrollen	MW = 37.24 (KI = 28.52 - 45.96) <i>Pat tend. weniger</i>	MW = 424.98 (KI = 383.18 - 466.79) <i>Pat tend. später</i>
Patienten	MW = 26.97 (KI = 14.96 - 38.98)	MW = 470.93 (KI = 374.27 - 567.59)
<b>Diagnose</b>		
<b>Paranoide Schizophrenie</b>		
Kontrollen	MW = 36.26 (KI = 23.23 - 49.29)	MW = 453.71 (KI = 358.34 - 549.09)
Patienten	MW = 25.51 (KI = 14.51 - 36.52)	MW = 437.08 (KI = 400.30 - 473.86)
<b>Anderer Diagnosetypus</b>		
Kontrollen	MW = 48.97 (KI = 30.21 - 67.74)	MW = 418.46 (KI = 359.86 - 477.06) <i>Pat tend. später</i>
Patienten	MW = 31.21 (KI = 12.75 - 49.67)	MW = 482.26 (KI = 314.35 - 650.18)
<b>Medikamentendosis</b>		
<i>niedrig</i>		
Kontrollen	MW = 41.80 (KI = 29.55 - 54.05) <i>Pat signif.** weniger</i>	MW = 422.86 (KI = 396.82 - 448.90) <i>Pat tend. später</i>
Patienten	MW = 24.33 (KI = 12.70 - 35.96)	MW = 498.04 (KI = 331.39 - 664.69)
<i>hoch</i>		
Kontrollen	MW = 38.63 (KI = 23.03 - 54.23)	MW = 432.48 (KI = 370.27 - 494.68)
Patienten	MW = 35.66 (KI = 18.03 - 53.29)	MW = 444.08 (KI = 404.96 - 483.19)

Tab. 5.10: Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die P3-Quelle im linken auditorischen Kortex. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR).

Die tendenzielle P3-Latenzverzögerung der Patienten an AK li hängt mit dem Bildungsstand, dem Diagnosetyp und der Medikamentendosis zusammen.

Patienten mit geringem Bildungsstand, anderem Diagnosetypus und geringer Medikamentendosis zeigen eine (tendenzielle) Latenzverzögerung.

Die Amplitudenminderung der Patienten hängt wohl mit der Medikamentendosis zusammen. Denn nur die Patientengruppe mit geringer Medikamentendosis zeigt eine signifikant verringerte Amplitude (nicht die Patienten mit hoher Medikamentendosis).

## Auditorischer Kortex rechts

Bedingung: DRSLDLR		
AK re	Amplitude	Latenz
<b>Negativsymptomatik</b> <b>gering ausgeprägt</b>		
Kontrollen	MW = 45.65 (KI = 29.67 - 61.63) <i>Pat tend. weniger</i>	MW = 479.28 (KI = 417.61 - 540.95)
Patienten	MW = 30.14 (KI = 17.62 - 42.66)	MW = 450.99 (KI = 397.51 - 504.47)
<b>stark ausgeprägt</b>		
Kontrollen	MW = 45.32 (KI = 29.10 - 61.55) <i>Pat tend. weniger</i>	MW = 452.70 (KI = 395.84 - 509.56)
Patienten	MW = 30.50 (KI = 17.97 - 43.04)	MW = 479.86 (KI = 415.09 - 544.62)
<b>Bildungsstand</b> <b>niedrig</b>		
Kontrollen	MW = 51.81 (KI = 36.36 - 67.26) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 440.12 (KI = 369.73 - 510.50) <i>Pat tend. später</i>
Patienten	MW = 31.92 (KI = 19.08 - 44.76)	MW = 556.61 (KI = 436.01 - 677.21)
<b>hoch</b>		
Kontrollen	MW = 40.90 (KI = 30.51 - 51.29) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 416.88 (KI = 379.94 - 453.83) <i>Pat tend. später</i>
Patienten	MW = 28.86 (KI = 18.20 - 39.51)	MW = 461.67 (KI = 405.54 - 517.79)
<b>Diagnose</b> <b>Paranoide Schizophrenie</b>		
Kontrollen	MW = 43.64 (KI = 31.01 - 56.26) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 467.34 (KI = 381.38 - 553.29)
Patienten	MW = 25.48 (KI = 14.67 - 36.28)	MW = 437.57 (KI = 391.57 - 483.57)
<b>Anderer Diagnosetypus</b>		
Kontrollen	MW = 47.65 (KI = 33.46 - 61.83) <i>Pat tend. weniger</i>	MW = 417.96 (KI = 364.27 - 471.64) <i>Pat tend. später</i>
Patienten	MW = 36.25 (KI = 26.61 - 45.88)	MW = 525.63 (KI = 411.74 - 639.51)
<b>Medikamentendosis</b> <b>niedrig</b>		
Kontrollen	MW = 44.61 (KI = 34.44 - 54.79) <i>Pat signif. ** weniger</i>	MW = 471.45 (KI = 426.63 - 516.26) <i>Pat signif. ** später</i>
Patienten	MW = 31.01 (KI = 18.61 - 43.41)	MW = 414.75 (KI = 369.74 - 459.75)
<b>hoch</b>		
Kontrollen	MW = 46.09 (KI = 30.36 - 61.83) <i>Pat tend. weniger</i>	MW = 441.03 (KI = 374.94 - 507.11) <i>Pat tend. später</i>
Patienten	MW = 34.01 (KI = 23.16 - 44.86)	MW = 510.42 (KI = 374.01 - 646.83)

**Tab. 5.11:** Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die P3-Quelle im rechten auditorischen Kortex. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR).

Die tendenzielle P3-Latenzverzögerung der Patienten an AK li hängt mit dem Diagnosetyp zusammen. Patienten mit anderem Diagnosetypus zeigen eine (tendenzielle) Latenzverzögerung (nicht jedoch die Patienten mit Paranoider Schizophrenie).

Die Amplitudenminderung der Patienten zeigt keinerlei Zusammenhang mit einer der 4 Variablen.

### 5.2.2.3 ZUSAMMENFASSUNG: ORIGINALABLEITUNG VS. DISKRETE EEG-QUELLENANALYSE

Ergebnisse der diskreten Quellenanalyse in der Bedingung aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR):

Der Intra-Gruppenvergleich zeigt, dass in beiden untersuchten Gruppen – bei den Patienten wie auch bei den Kontrollen – die P3 der rechten temporalen Quelle tendenziell vor der P3 in der linken temporalen Quelle auftritt.

Im Inter-Gruppenvergleich ist zu sehen, dass die Amplitude der erkrankten schizophrenen Patienten in den beiden frontalen Quellen Gfi li und Gfi re, in der zentral-posterioren Quelle Prec und in den beiden temporalen Quellen AK li und AK re signifikant kleiner ist als die Amplitude der gesunden Kontrollprobanden. Die frontale Quelle ACC weist bei den Patienten eine signifikant spätere Latenz auf als bei den Kontrollen. Die gleichen – allerdings tendenziellen – Unterschiede sieht man an Gfi li, AK li, AK re.

D.h. die Amplitudenunterschiede in der 27-Standard-Kanalableitung an Fz, Cz, C4, Pz, P3 und P4 werden in der diskreten Quellenanalyse hinsichtlich ihres Generatorort spezifiziert. Ebenso die Latenzunterschiede an Fz, Cz, C3, C4, Pz, P3 und P4.

*P3-Quellen und ihr Zusammenhang mit Negativsymptomatik, Bildung, Diagnosetypus und Medikamentendosis*

#### *Anteriorer Kortex(ACC)*

In der Bedingung aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR) zeigt die Gesamtgruppe der Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe im ACC eine signifikant spätere Latenz.

Stark ausgeprägte Negativsymptomatik, ein hoher Bildungsstand sowie eine niedrige Medikamentendosis bei den Patienten scheinen mit einer P3-Latenzverlängerung an ACC zu konfundieren.

#### *Gyrus frontalis inferior links (Gfi li)*

In der Bedingung aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR) zeigt die Gesamtgruppe der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe im Gfi li eine signifikante Amplitudenminderung und eine tendenzielle Latenzverzögerung.

Die Amplitudenminderung geht einher mit stark ausgeprägter Negativsymptomatik. Die Latenzverlängerung wird jedoch durch keine der 4 Variablen erklärt.

#### *Gyrus frontalis inferior rechts (Gfi re)*

In der Bedingung aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR) zeigt die Gesamtgruppe der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe im Gfi re eine signifikante Amplitudenminderung.

Die Amplitudenminderung der Patienten an Gfi re hängt vermutlich mit stark ausgeprägter Negativsymptomatik, einem anderen Diagnosetypus als Paranoide Schizophrenie und einer niedrigen Medikamentendosierung zusammen.

*Precuneus (Prec)*

In der Bedingung aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR) zeigt die Gesamtgruppe der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe im *Prec* eine signifikante Amplitudenminderung. Die Amplitudenminderung der Patienten im *Prec* wird von keiner der 4 Variablen genauer erklärt.

*Auditorischer Kortex links (AK li)*

In der Bedingung aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR) zeigt die Gesamtgruppe der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe im *AK li* eine signifikante Amplitudenminderung und eine tendenzielle Latenzverzögerung.

Ein höherer Bildungsstand, andere Diagnosetypen und eine niedrigere Medikamentendosis stehen bei den Patienten mit einer P3-Latenzverlängerung im *AK li* in Zusammenhang.

Die Amplitudenminderung der Patienten an *AK li* geht einher mit einer niedrigen Medikamentendosis.

*Auditorischer Kortex rechts (AK re)*

In der Bedingung aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR) zeigt die Gesamtgruppe der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe im *AK re* eine signifikante Amplitudenminderung und eine tendenzielle Latenzverzögerung.

Patienten mit einer anderen Diagnose als Paranoide Schizophrenie weisen eine Latenzprotrahierung auf. Die Amplitudenverminderung wird durch Einbeziehung der 4 Variablen nicht erklärt.

## *Zusammenfassung der Auswirkung von Negativsymptomatik, Bildung, Diagnosetypus und Medikamentendosis auf die P3*

### *Negativsymptomatik*

Stark ausgeprägte Negativsymptomatik trägt an den frontalen Quellen (ACC, Gfi li, Gfi re) vermutlich mit zu Defiziten bei den Patienten bei. D.h. im Gegensatz zur Mismatch Negativity gibt es einen Einfluss der Negativsymptomatik auf die P3.

### *Bildungsstand*

Hoher Bildungsstand (d.h. die Probanden besitzen wenigstens Haupt- bzw. Realschulabschluss mit einer abgeschlossenen Berufsausbildung) geht bei frontal (im ACC), zentral-posterior (im Precuneus) und links temporal (AK li) mit einer Latenzverzögerung einher.

### *Diagnosetypus*

Patienten mit einem anderen Diagnosetypus als dem der paranoiden Schizophrenie [Schizoaffektive Störung (n=3), Undifferenzierte Schizophrenie (n=2), Schizophrenia Simplex (n=1), anhaltende wahnhafte Störung (n=1)] zeigen im linken und rechten auditorischen Kortex (AK li und AK re) eine Latenzverlängerung und im rechten Gyrus frontalis inferior (Gfi re) eine Amplitudenminderung.

### *Medikamentendosis*

Bei geringer Medikation zeigen die Patienten - wie bei der MMN - mehr Defizite (ACC, Gfi re, AK li) in Amplitude und Latenz als dies bei hoher Medikation der Fall ist.

### 5.2.2.4 EEG - VERTEILTE QUELLENANALYSE (LORETA-IMAGES; BESA®)

#### Inter-Gruppenunterschiede

LORETA-Images werden am Maximum der Global Field Power, d.h. dem Betrag der Varianz, der durch das Modell erklärt wird (GFP), erstellt.

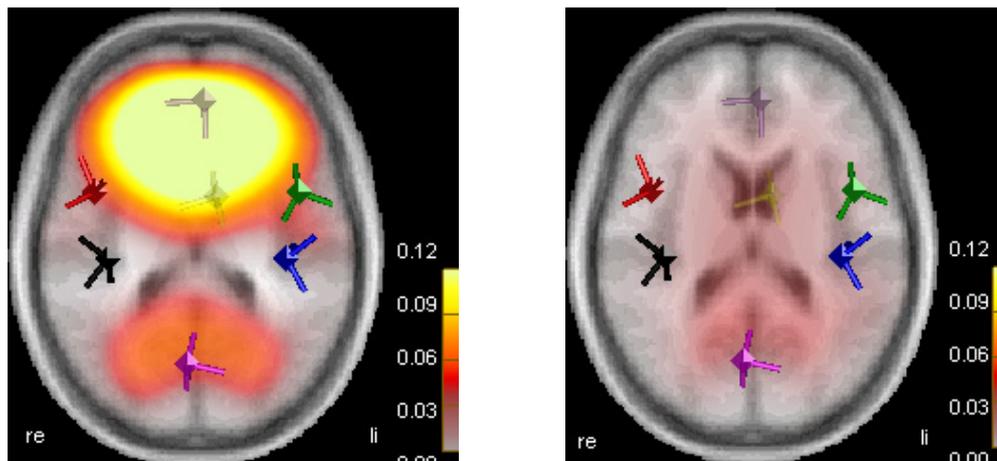
#### Aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR)

LORETA-Images	SMA	ACC	Gfi li	Gfi re
<b>Patienten</b>	MW = 0.040 (KI = 0.031 - 0.050)	MW = 0.088 (KI = 0.067 - 0.115)	MW = 0.061 (KI = 0.049 - 0.079)	MW = 0.056 (KI = 0.046 - 0.072)
<b>vs.</b>	Pat. ** signif. weniger	Pat. tend. weniger	Pat. tend. weniger	Pat. ** signif. weniger
<b>Kontrollen</b>	MW = 0.073 (KI = 0.053 - 0.127)	MW = 0.117 (KI = 0.075 - 0.184)	MW = 0.081 (KI = 0.055 - 0.127)	MW = 0.12 (KI = 0.070 - 0.174)

**Tab. 5.12** P3-Bootstrapping-Ergebnisse (LORETA-Images; BESA®). Gruppenvergleich der Quellenaktivitäten (Regionale Quelle 1 - 4). Werte in nAm.

LORETA-Images	Prec	AK li	AK re
<b>Patienten</b>	MW = 0.045 (KI = 0.031 - 0.073)	MW = 0.051 (KI = 0.042 - 0.064)	MW = 0.049 (KI = 0.041 - 0.059)
<b>vs.</b>	Pat. ** signif. weniger	Pat. tend. weniger	Pat. ** signif. weniger
<b>Kontrollen</b>	MW = 0.086 (KI = 0.067 - 0.112)	MW = 0.071 (KI = 0.050 - 0.138)	MW = 0.068 (KI = 0.053 - 0.096)

**Tab. 5.13** P3-Bootstrapping-Ergebnisse (LORETA-Images; BESA®). Gruppenvergleich der Quellenaktivitäten (Regionale Quelle 5 - 7). Werte in nAm.



**a) Probanden**

**b) Patienten**

**Abb. 5.13:** Verteilte Quellenanalyse. P3-LORETA-Images (Amplituden in nAm) **a)** der Probanden (401.82 ms poststimulus) und **b)** der Patienten (459.04 ms poststimulus). Transversalschnitt im BESA-Standard-MRT. Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR).

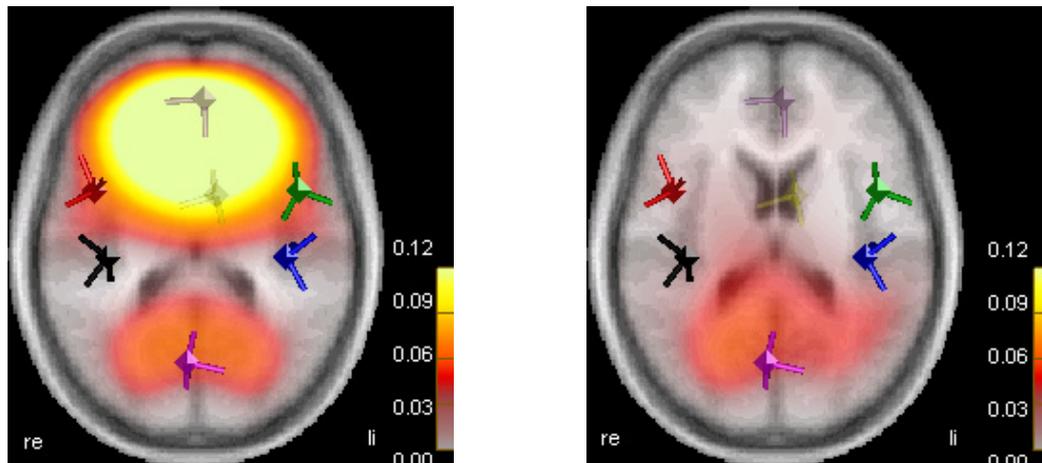
*Aufsummierte Maustaste (MDRMDL)*

LORETA-Images	SMA	ACC	Gfi li	Gfi re
<b>Patienten</b>	MW = 0.074 (KI = 0.060 - 0.101)	MW = 0.100 (KI = 0.075 - 0.136)	MW = 0.070 (KI = 0.052 - 0.115)	MW = 0.066 (KI = 0.052 - 0.081)
<b>vs.</b>				Pat. tend. weniger
<b>Kontrollen</b>	MW = 0.076 (KI = 0.060 - 0.113)	MW = 0.106 (KI = 0.074 - 0.160)	MW = 0.075 (KI = 0.053 - 0.126)	MW = 0.095 (KI = 0.060 - 0.158)

**Tab. 5.14** P3-Bootstrapping-Ergebnisse (LORETA-Images;BESA<sup>®</sup>). Gruppenvergleich der Quellenaktivitäten (Regionale Quelle 1 - 4). Werte in nAm.

LORETA-Images	Prec	AK li	AK re
<b>Patienten</b>	MW = 0.051 (KI = 0.036 - 0.076)	MW = 0.072 (KI = 0.058 - 0.091)	MW = 0.068 (KI = 0.056 - 0.085)
<b>vs.</b>	Pat.** signif. weniger		
<b>Kontrollen</b>	MW = 0.089 (KI = 0.071 - 0.115)	MW = 0.075 (KI = 0.053 - 0.114)	MW = 0.071 (KI = 0.054 - 0.104)

**Tab. 5.15** P3-Bootstrapping-Ergebnisse (LORETA-Images; BESA<sup>®</sup>). Gruppenvergleich der Quellenaktivitäten (Regionale Quelle 5 - 7). Werte in nAm.



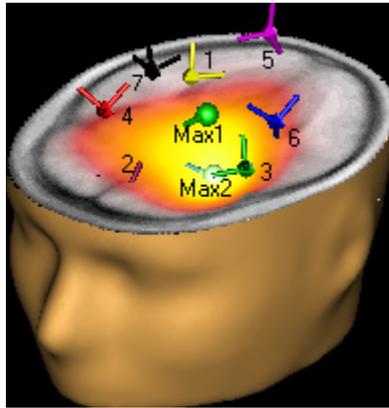
**a) Probanden**

**b) Patienten**

**Abb. 5.14:** Verteilte Quellenanalyse. P3-LORETA-Images (Bedingung: MDRMDL) **a)** der Probanden und **b)** der Patienten. Transversalschnitt im BESA-Standard-MRT. Bedingung: aufsummierte Maustaste (MDRMDL).

### Datensimulation

Um die Güte der LORETA-Auswertung zu untersuchen wurden simulierte Daten im BESA-Dipolsimulator erstellt. In der Datensimulation sind sieben Quellen (analog P3-Quellenmodell) gleichzeitig und in gleichem Ausmaß aktiv.



**Abb. 5.15:** Datensimulation: es werden sieben gleichzeitig aktive Quellen simuliert; die Lage der Quellen entspricht dem Modell aus Abbildung 5.7. BESA-Standard-MRT.

Die LORETA-Analyse dieser Datensimulation zeigt, dass LORETA nicht sieben, sondern lediglich zwei Maxima detektiert (Max1 und Max2, siehe Abb. 5.14), d.h. LORETA ist nicht in der Lage die hier simulierte Aktivität abzubilden. LORETA trennt nicht die einzelnen Quellen, sondern detektiert eine verschmierte Aktivität, wobei Max1 zentral und Max2 links frontal liegt.

#### 5.2.2.5 ZUSAMMENFASSUNG EEG-QUELLENANALYSE DISKRET VS. VERTEILT

In der diskreten EEG-Quellenanalyse (BESA<sup>®</sup>) zeigen sich in der aufsummierten Differenzwellen-Bedingung in den frontalen Quellen Gfi li und Gfi re, in der zentral-posterioren Quelle Prec und den temporalen Quellen AK li und AK re eine signifikante Amplitudenminderung bei den Patienten. Latenzverlängerungen zeigen die Patienten in den frontalen Quellen ACC (signifikanter Unterschied) und Gfi li (tendenzielle). Die temporalen Quellen AK li und AK re weisen ebenfalls tendenzielle Latenzverzögerungen bei den Patienten auf.

Die verteilte Quellenanalyse (LORETA-Images in BESA<sup>®</sup>) hingegen beschreibt für die Bedingung aufsummierte Differenzwelle an SMA, Gfi re, Prec und AK re signifikante Voxelunterschiede (Patienten zeigen weniger Aktivität als Kontrollen), an ACC, Gfi li und AK li tendenzielle Voxelunterschiede. Erklärbar ist dieser Unterschied aufgrund der Verschmierung, die die LORETA-Images zeigen. Die einzelnen Quellen sind schwer von einander trennbar (vgl. Abb. 5.13).

**FAZIT:** Beide Auswertemethoden weisen auf Unterschiede zwischen den erkrankten schizophrenen Patienten und den gesunden Kontrollen in beiden Hemisphären, frontal und temporal hin. Die verteilte Quellenanalyse (LORETA) weist Gruppenunterschiede an allen Quellen auf (an ACC, Gfi li und AK li nur tendenziell). Die diskrete Quellenanalyse (BESA<sup>®</sup>) differenziert das Bild. Neben Amplitudenminderungen der Patienten (an Gfi li, Gfi

re, Prec, AK li und AK re) werden auch Latenzverzögerung der Patienten (an ACC, Gfi li, AK li und AK re) deutlich. Die Korrektur der größeren Latenzstreuung der Patienten durch Mittelung auf den Maustastendruck (die Reaktion kann als korreliert mit der P300 angesehen werden; vgl. Kapitel 2.4.21) zeigt, dass (diskrete Quellenanalyse) in der linken Hemisphäre die Gruppenunterschiede nicht mehr signifikant, sondern nur noch tendenziell zu Tage treten. D.h. die Amplitudenminderung bei den Patienten in der linken Hemisphäre geht z.T. auf die größere P3-Latenzstreuung bei den Patienten zurück. Die Amplitudenminderungen an Gfi re, Prec und AK re bleiben signifikant. Die verteilte Quellenanalyse zeigt nur an Prec signifikante und an Gfi re tendenzielle Voxelunterschiede zwischen den Gruppen.

### 5.2.3 Verhaltensdaten

Untersuchung der Gruppenunterschiede hinsichtlich der Reaktionszeit und deren Zusammenhang mit den P3-Latenzunterschieden.

#### 5.2.3.1 MENTALE CHRONOMETRIE UND MODELLIERUNG VON REAKTIONSZEIT-VERTEILUNGEN

Die Auswertung der Reaktionszeitaufgabe erlaubt die Beschreibung des Zusammenhangs zwischen physiologischen Daten und Reaktionszeitmaßen.

Reaktionszeitverteilungen zeichnen sich im Allgemeinen dadurch aus, dass sie rechtsschief sind, d.h. dass das rechte Ende der Verteilung eine nur langsam abnehmende Wahrscheinlichkeitsdichte aufweist. Diese Eigenschaft verdeutlicht, dass der Mittelwert einer Verteilung von Antwortzeiten als Parameter zur Modellierung nur eine eingeschränkte Validität besitzt. Eine adäquatere Beschreibung der Verteilungsform lässt sich hingegen durch die Verbindung Normal- mit einer Exponentialverteilung erzielen, die als Ex-Gauss-Verteilung bezeichnet wird (Luce, 1986).

Durch die lineare additive Verknüpfung der beiden Verteilungen sind die Bestimmungsstücke gegeben, durch den Mittelwert der Gauss-Verteilung  $\mu$  (Mü), die Streuung der Gaussverteilung  $\sigma$  (Sigma), sowie die Streuung der überlagerten Exponentialverteilung  $\tau$  (Tau). Die Momente der resultierenden Verteilung lassen sich somit beschreiben als

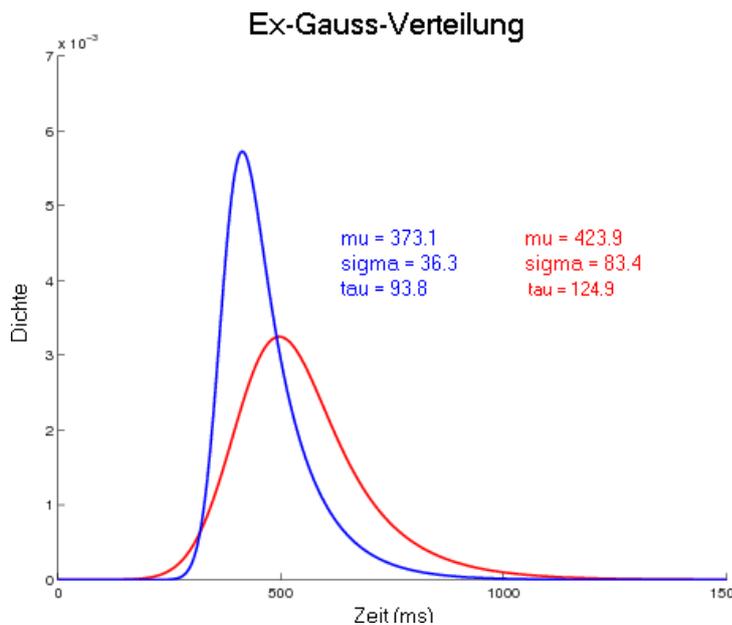
$$\begin{aligned}\text{Mittelwert}_{\text{RT}} &= \mu + \tau, \\ \text{Varianz}_{\text{RT}} &= \sigma^2 + \tau^2 \quad \text{und} \\ \text{Drittes Moment}_{\text{RT}} &= 2 \tau^2\end{aligned}$$

Inhaltlich repräsentieren  $\mu$  und  $\sigma$  den linkssteilen Teil der Verteilung und  $\tau$  den rechtsschiefen Teil. Eine isolierte Erhöhung des Parameters  $\mu$  führt zu einer Verschiebung der gesamten Verteilung auf der Zeitachse, während die Vergrößerung von  $\sigma$  einer Verbreiterung der Verteilung gleichkommt. Die Vergrößerung von  $\tau$  zieht hingegen vor allem eine Vergrößerung des rechten (langsamen) Endes der Verteilung nach sich, wobei die Position der linken aufsteigenden Flanke (*leading edge*)  $\mu$  weitgehend unbeeinflusst bleibt.  $\tau$  entspricht inhaltlich dem dritten Moment der Verteilung, der Schiefe. Durch diese Zerlegung wird eine statistisch stabilere und dadurch weitaus validere Beschreibung von Reaktionszeitdaten erzielt, da das vereinzelte Auftreten verzögerter Antwortzeiten vor allem durch die Modellierung von  $\tau$  bewerkstelligt wird.

Aufgrund dieser Überlegungen, wurde für die Beschreibung und statistische Auswertung der Reaktionszeiten von Experiment 2 auf der Basis des bei Luce (1986) gegebenen Formalismus eine Rückfaltung der Verteilungen gerechnet.

Gruppe	Mittelwert	$\mu$ (ms)	$\sigma$ (ms)	$\tau$ (ms)
Kontrollen (N=19)	466.9 (54.4)	373.1 (52.3)	36.3 (19.4)	93.8 (33.6)
Patienten (N=19)	548.9 (92.3)	423.9 (113.2)	83.4 (76.3)	124.9 (43.2)
t-Wert Vergleich mit $\alpha$ -Fehler	Pr >  t  = 0.002, <b>p&lt;0.01</b>	Pr >  t  = 0.08, n.s.	Pr >  t  = 0.01, <b>p&lt;0.01</b>	Pr >  t  = 0.02, <b>p&lt;0.05</b>

**Tab. 5.16:** Mittelwerte und Streuungen (unabhängiger 2-seitiger t-test) der Reaktionszeiten in Experiment 2; sowie die aus der Rückfaltung der Reaktionszeitverteilung gewonnenen Parameter zur Charakterisierung der Ex-Gauss-Verteilung.



**Abb. 5.16:** Reaktionszeit-Verteilungen: Kontrollen blau, Patienten rot. Die Verteilung der Patienten ist deutlich flacher und breiter als die Verteilung der Probanden.

Abbildung 5.15 zeigt die aus den in Tabelle 5.16 resultierenden gemittelten Dichtefunktionen der beiden untersuchten Gruppen. Die durch die Ex-Gauss Verteilung gewonnenen Dichtefunktionen weisen sehr große Unterschiede auf. Auffallend ist die Verschiebung des Modus und des rechten Endes der Verteilung der schizophrenen Patienten gegenüber den Daten der Kontrollgruppe.

Um den Vergleich zu einer herkömmlichen Auswertung mit Hilfe des Mittelwerts zu zeigen, wurden in einem ersten Schritt die Reaktionszeiten für jede Versuchsperson gemittelt und anschließend die Gruppenmittelwerte berechnet. Dabei wiesen die erkrankten schizophrenen Patienten gegenüber der Kontrollgruppe eine hochsignifikante Verzögerung der Reaktion von ca. 100 ms auf ( $F(1,36)=14.58$ ,  $p<0.01$ ). Dieser große Effekt kann entsprechend dieser Analyse als eine starke Verzögerung der Antwort in der Reaktionsaufgabe angesehen werden. Die inferenzstatistische Auswertung der drei Parameter  $\mu$ ,  $\sigma$  und  $\tau$  zeigte ein differenzierteres Bild. Dabei zeigte die Position der linken aufsteigenden Flanke (*leading edge*)  $\mu$  keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Breite des Gauss'schen Anteils der Reaktionszeitverteilung sowie das rechte Ende der Verteilung, das durch  $\tau$  charakterisiert wird, wiesen dagegen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Dieses Ergebnis kann so interpretiert werden, dass erkrankte schizophrene Patienten nicht per se eine Verlangsamung der beim Antworten beteiligten Prozesse aufweisen, da die linke aufsteigende Flanke der Dichteverteilung der beiden Gruppen weitgehend zusammenfällt. Dies ist auch in Abb. 5.15 deutlich zu sehen. Die Gruppenunterschiede kommen dadurch zustande, dass erkrankte schizophrene Patienten eine größere Inkonstanz des Antwortverhaltens zeigen, was sich in einem größeren Anteil von langen und sehr langen Reaktionen niederschlägt.

Eine weitere wichtige Beobachtung ist der Unterschied der Summe der Parameter  $\mu$  und  $\tau$  im Vergleich zum Gesamtmittelwert der herkömmlichen Analyse. Bei den gesunden Probanden stimmen diese Werte überein, während in der Gruppe der Schizophrenen die herkömmliche Auswertung mit 531 ms einen größeren Wert aufweist, im Vergleich zu  $\mu + \tau = 520.5$  ms. Dieser Sachverhalt verdeutlicht die Sensitivität des einfachen Mittelwerts gegenüber sehr langen Antwortzeiten, was bei der Ex-Gauss-Analyse durch die explizite Modellierung von  $\tau$ , d.h. der Schiefe, berücksichtigt wird.

#### 5.2.3.2 ZUSAMMENHANG: REAKTIONSZEIT-VERTEILUNG UND P3

Die diskrete Quellenanalyse der EEG-P3-Daten zeigt (vgl. Tab. 5.4) eine signifikante Latenzverzögerung in der Gruppe der Ersterkrankten im anterioren Kortex (ACC) und eine tendentielle Latenzverzögerung im linken Gyrus frontalis inferior, sowie im linken und im rechten auditorischen Kortex.

Die erkrankten schizophrenen Patienten zeigen ebenfalls eine Reaktionszeitverlängerung. Betrachtet man diesen Umstand mit Hilfe der Ex-Gauss-Verteilung genauer, dann sieht man, dass die Stichprobe der Patienten eine größere Variabilität hinsichtlich des Reaktionszeitranges aufweist. D.h. es gibt Patienten, die reagieren genauso schnell auf einen devianten Ton mit einem Mausklick wie die gesunden Kontrollen; es gibt aber eben auch die Patienten, die sehr viel langsamer als die gesunden Kontrollen reagieren.

Es kann konstatiert werden, dass es einen Zusammenhang zwischen der P3-Latenz und der Reaktionszeit gibt. Die Latenzverzögerung der Patienten (die wiederum mit höherem Bildungsstand, anderen Diagnosetypen als Paranoide Schizophrenie und einer geringen Medikamentendosis in Zusammenhang zu stehen scheint) spiegelt sich in einer verlängerten Reaktionszeit wider.

Offen bleibt die Frage, in wieweit die einzelnen Komponenten zusammenspielen.

Welche Patienten zeigen eine protrahierte Latenz? Welche Variablen (Negativsymptomatik, Bildung, Diagnosetypus, Medikamentendosis etc.) liegen in welcher Ausprägung vor?

Zur Beantwortung dieser Fragen werden größere Stichproben (zur Gewährleistung einer "echten" Subgruppenbildung) benötigt, als sie in der berichteten Studie zur Verfügung standen.

## 5.3 Diskussion: P300

### 5.3.1 Ergebnisse

#### 5.3.1.1 FRONTALE, ZENTRAL-POSTERIORE VS. TEMPORALE AUFFÄLLIGKEITEN

Zwischen den erkrankten schizophrenen Patienten und den gesunden Kontrollen zeigen sich in der hier dargestellten Daten-Analyse:

a. frontale Unterschiede an ACC (Latenzverzögerung bei den Patienten), im Gyrus frontalis inferior links (Amplitudenminderung und Latenzverzögerung bei den Patienten) und im Gfi rechts (Amplitudenminderung bei den Patienten).

Gallinat, Mulert, Bajbouj, Herrmann, Schunter, Senkowski, Moukhtieva, Kronfeldt & Winterer (2002) vermuten, dass im anterioren cingulären Kortex (ACC) – neben temporalen Dysfunktionen – ein Grund für Defizite schizophrener Patienten liegt. Der ACC spielt vermutlich eine Schlüsselrolle bei der Aufmerksamkeit (vgl. Posner & Petersen, 1990<sup>46</sup>). So konnte in Neuroimage-Studien gezeigt werden, dass der ACC bei verschiedenen kognitiven Aufgaben, wie dem Tonfrequenzerkennen (Holcomb, 2000) und dem Stroop-Test (Carter et al., 1997), bei schizophrenen Patienten weniger aktiv ist. (Gallinat, Mulert, Bajbouj, Herrmann, Schunter, Senkowski, Moukhtieva, Kronfeldt & Winterer, 2002)

Folgt man Posner und Petersen (1990), dann ist der Gyrus Cingulum anterior (ACC) die zentrale anatomische Struktur des exekutiven Netzwerks. Der ACC wird mit kontrollierter Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht. D.h. eine Latenzverzögerung auf Seiten der Patienten spricht für eine Verlangsamung des P3-Informationsverarbeitungsprozesses der Reizklassifikation, (vgl. Kutas, McCarthy & Donchin, 1977), die mit ausgeprägter Negativsymptomatik, hohem Bildungsstand, dem Diagnosetypus und einer geringen Medikamentendosis in Beziehung steht.

Die hier untersuchten erkrankten schizophrenen Patienten weisen im rechten und linken Gyrus frontalis inferior eine Amplitudenminderung auf. Nach Jeon & Polich (2001)

<sup>46</sup> Posner unterscheidet 3 Aufmerksamkeitssysteme: Dem 1. System, dem *posterioren* Netzwerk wird die Kontrolle der *räumlichen Ausrichtung der Aufmerksamkeit* auf sensorische Reize zugeschrieben.

Das 2. System, das *anteriore* Netzwerk scheint in die selektive Entdeckung sensorischer und semantischer Ereignisse involviert zu sein. Darüber hinaus wird ihm eine wichtige Rolle bei der willentlichen Aufmerksamkeitskontrolle und -koordination zugeschrieben; es wird auch als „*exekutives Netzwerk*“ bezeichnet (Posner & Raichle 1994, Fernandez-Duque & Posner 2001). Die Definition des exekutiven Netzwerks ist breit und umfasst viele verschiedene Prozesse, wie z.B. Inhibition, Aufgabenwechsel, Konfliktlösung, Ressourcenzuteilung, Planung (Fernandez-Duque & Posner 2001). Die zentrale anatomische Struktur bildet der anteriore cinguläre Kortex (Posner & Raichle 1994). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das anteriore System mit kontrollierter, fokussierter Aufmerksamkeit in Zusammenhang gebracht wird, während das posteriore System eher in automatische Orientierungsprozesse involviert sein soll. Beide Systeme stehen jedoch sowohl auf funktioneller als auch auf anatomischer Ebene durch Faserverbindungen zwischen dem posterioren Parietalkortex und Arealen des lateralen und medialen frontalen Kortex in enger Beziehung zueinander (Goldman-Rakic 1988, Seimon & Goldman-Rakic 1988, Andersen et al. 1990).

Und im 3. System sorgt nach Posner und Petersen (1990) ein überwiegend *subkortikales* „*Vigilanznetzwerk*“ für die Generierung und Aufrechterhaltung eines „Grundaktivierungsniveaus“ bzw. einer „Grundreaktionsbereitschaft“. Für diese Aufgabe scheinen in erster Linie mesencephale Strukturen und rechtshemisphärische kortikale Areale, vor allem der rechte Präfrontalkortex, spezialisiert zu sein.

stellt die P3-Amplitude ein Ressourcenmaß (für die Generierung von Stimulusrepräsentationen) dar, deren Größe den Grad reflektieren, mit dem Informationen verarbeitet werden. D.h. die Patienten zeigen ein geringeres Maß an Verarbeitung (das im Zusammenhang mit ausgeprägter Negativsymptomatik), dem evtl. ein Allokationsproblem zugrunde liegt. Im linken Gyrus frontalis inferior zeigen die Patienten zudem eine Latenzverzögerung, also eine Verlangsamung der Informationsverarbeitung (möglicherweise der Reizklassifikation).

Warum die Amplitudenminderung nur im rechten Gfi (und nicht im linken) mit dem Diagnosetypus und einer geringen Medikationsdosis in Verbindung gebracht werden kann, ist unklar.

Es wurden b. zentral-posteriore Amplitudenunterschiede zwischen den Gruppen im Precuneus gefunden, die auf ein Allokationsdefizit bei den schizophrenen Patienten hindeuten, das von den untersuchten Zusammenhangsvariablen nicht beeinträchtigt wird.

Und es wurden c. temporale Amplitudenreduktionen und Latenzverzögerungen bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen gefunden.

Im linken auditorischen Kortex geht die Amplitudenminderung der Patienten mit einer geringen Medikamentendosis einher. Die Latenzverzögerungen - im Vergleich zu den Kontrollen - steht mit hohem Bildungsstand, dem Diagnosetypus und einer geringen Medikamentendosis in Zusammenhang.

Im rechten auditorischen Kortex zeigt sich nur ein tendenzieller Zusammenhang zwischen Latenzverzögerung und dem Diagnosetypus.

Hier muss an das Fazit aus Kapitel 2.4, der Zusammenfassung der P300-Ergebnisse erinnert werden: die temporo-parietale Verbindung (TPJ) und der frontale Kortex spielen eine modalitätsspezifische Hauptrolle bei der Detektion von salienten Stimuli (d.h. bei der P300-Komponente). (Downar, Crawley, Mikulis & Davis, 2000) Und genau in diesen Hirnregionen zeigen die Patienten Auffälligkeiten, die auf eine verzögerte Informationsverarbeitung (Latenzverzögerung) und ein Allokationsproblem (Amplitudenminderung) hinweisen.

#### 5.3.1.2. LATERALISIERUNG

Es zeigen sich keine Ergebnisse, die für eine Hemisphärenlateralisierung der Auffälligkeiten sprechen. Die Ergebnisse der Auswertung der Bedingung Maustaste zeigten, dass die Amplitudenminderung in der linken Hemisphäre (frontal und temporal) zu einem Teil auf die breitere Streuung der Patienten-Latenzen zurückgehen (die signifikanten Amplitudenunterschiede, die in der Bedingung Differenzwelle signifikant waren, waren hier nur noch tendenziell). Allerdings besagt dies nur, dass die Streuung der Latenzen in der Patientengruppe in der linken Hemisphäre größer ist als in der rechten.

#### 5.3.1.3 ZUSAMMENHANGSVARIABLEN

Die Variablen a. Negativsymptomatik, b. Bildungsstand, c. Diagnosetypus und d. Medikamentendosis wurden hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit Amplitude und Latenz der P300 untersucht.

- a. Die Ausprägung der Negativsymptomatik hat – wie die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen und wie erwartet (vgl. Kapitel 2.4.5.2.1.1) – eine Auswirkung auf die frontalen Quellen. Nur Patienten mit stark ausgeprägter und nicht diejenigen mit gering ausgeprägter Negativsymptomatik, zeigen im anterioren Cortex eine Latenzverzögerung, sowie im Gyrus frontalis inferior (links und rechts) eine Amplitudenminderung.
- b. Auch der Bildungsstand beeinflusst die P3. Bei hohem Bildungsstand der Patienten (minimal Haupt- bzw. Realschulabschluss mit abgeschlossener Berufsausbildung), zeigt sich eine Latenzverzögerung im anterioren Cortex, dem Precuneus und dem linken auditorischen Kortex.
- c. Patienten mit Paranoider Schizophrenie unterscheiden sich weniger von den gesunden Kontrollen als die Patienten mit einem anderen Diagnosetypus. In der hier untersuchten Stichprobe sind das Patienten mit Schizoaffectiver Störung (n=3), Undifferenzierte Schizophrenie (n=2), Schizophrenia Simplex (n=1) und anhaltender wahnhafter Störung (n=1). Diese sieben Patienten zeigen im linken und rechten auditorischen Kortex eine Latenzverlängerung und im rechten Gyrus frontalis inferior eine Amplitudenminderung.
- d. Eine geringere Medikamentendosis geht mit einer größeren Anzahl an Auffälligkeiten auf Seiten der Patienten einher. Und zwar einer Latenzverzögerung im anterioren Kortex, sowie im linken auditorischen Kortex und einer Amplitudenminderung im rechten Gyrus frontalis inferior. Im Umkehrschluss könnte dies bedeuten, dass eine höhere Medikamentendosis die Auffälligkeiten in den Normalbereich hinein verschiebt.
- Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ausgeprägte Negativsymptomatik die P3 in den frontalen Quellen beeinflusst (in Richtung Amplitudenminderung und Latenzverzögerung), dass Patienten mit hohem Bildungsstand Latenzverzögerungen zeigen, dass Patienten mit Paranoider Schizophrenie weniger Unterschiede zu gesunden Kontrollen aufweisen und dass Patienten mit einer geringen Medikamentendosis mehr Auffälligkeiten zeigen.

#### 5.3.1.4 METHODENVERGLEICH: VERTEILTE VS. DISKRETE QUELLENANALYSE

Die verteilte Quellenanalyse (LORETA) und die diskrete Quellenanalyse (beide Analysen wurden mit dem Softwareprogramm BESA<sup>®</sup> durchgeführt) zeigen unterschiedliche Ergebnisse.

Die Stärke der verteilten Quellenanalyse (LORETA) liegt zweifelsohne darin, dass keine (anatomischen, physiologischen, modelltheoretischen) Vorannahmen über die Quellen getroffen werden müssen. Genau das ist die Schwäche der diskreten Analyse in BESA<sup>®</sup>. Um adäquate Quellenmodelle zu erhalten, sind Vorannahmen hinsichtlich der Anzahl der Quellen, anatomischer Restriktionen etc. notwendig.

Die Anfälligkeit gegenüber Rauschen und die Koppelung der Aktivität verschiedener Hirnregionen an nur ein Voxel (d.h. die Verschmierung der Aktivität) sind Schwächen der verteilten Analyse und gleichzeitig die Stärke der diskreten Quellenanalyse (BESA<sup>®</sup>). Die diskrete Quellenanalyse ist in der Lage, Aktivität – und damit Generatoren – in verschiedenen Hirnregionen zeitlich zu trennen und gleichzeitig abzubilden. D.h. eine Analyse hinsichtlich Latenzunterschied ist möglich. Zu dem verfügt Pascual-Marquis LORETA<sup>®</sup> nicht wie BESA<sup>®</sup> über Artefaktkorrektur-Tools, die Möglichkeit über die Erstellung von Modellwellenformen Quellenmodelle auf ihre Adäquatheit (wie gut spiegelt das Quellenmodell die Original-Ableitung wider) zu überprüfen.

## 6 ZUSAMMENFASSEND E DISKUSSION

### 6.1 ERGEBNISSE

#### 6.1.1 Informationsverarbeitungsdefizite

##### 6.1.1.1 FRÜHE INFORMATIONSV ERARBEITUNG

###### *Quellenmodell*

Das neu erarbeitete Mismatch Negativity-Quellenmodell, stellt ein adäquates Modell zur Analyse der hier vorliegenden MMN-Daten dar, wie ein – hier nicht weiter ausgeführter – Vergleich zwischen den Original-EEG-Kanal-Wellenformen und den *model waveforms*<sup>1</sup> zeigt.

Somit kann festgehalten werden, dass bei der Mismatch Negativity in einem auditorischen Oddball-Paradigma frontale Hirnstrukturen beteiligt sind.

###### *Unterschiede in der Streuung der Quellenorientierung*

Die Patienten weisen eine tendentiell größere Streuung im EEG auf als die Kontrollprobanden. (Siehe Signal-Rausch-Verhältnis Kapitel 4.2.4)

Mögliche Ursachen für diesen Streuungsunterschied können sein: a. das Signal-Rausch-Verhältnis der Patienten ist schlechter (was zu größerer Streuung führt) – z.B. aufgrund einer schlechteren EEG-Ableitung (Schwitzen als Medikamenten Nebenwirkung), aufgrund von Unruhe (Medikamenten Nebenwirkung) oder einer per se weniger scharf abgegrenzten Hirnaktivität. Es könnte b. ein anderes Level an Hintergrundaktivität bei den Patienten vorliegen, oder c. möglicherweise liegt ein anatomischer Unterschied vor (d.h. die Patienten zeigen den gleichen Betrag an Hirnaktivität, allerdings projiziert diese Aktivität nicht an Fz, sondern an eine andere Elektrode). Dadurch, dass bei den Kontrollen die maximale Potentialamplitude an Fz gemessen werden kann – und der Gruppenvergleich an Fz durchgeführt wird – scheint die Hirnaktivität der Patienten (da gemessen an Fz!) kleiner als die der Kontrollen. Eine Elektrode bildet jedoch kein Hirnareal ab. D.h. ein Rückschluss von der Potentialamplitude auf eine spezifische Hirnaktivität ist nicht zulässig. Das MEG – als physiologisches Maß – zeigt, im Gegensatz zum EEG – keinen signifikanten Streuungsunterschied zwischen den Gruppen und erweist sich damit als bessere Methode zur Auswertung der Mismatch Negativity. D.h. die MEG-Daten sind reliabler und valider als die EEG-Daten. In den MEG-Daten gefundene Unterschiede gehen nicht auf Unterschiede im Rauschlevel zurück. Dies ist allerdings nur dadurch möglich, da die Quellen relativ gering radial (diese Komponenten kann das MEG nicht erfassen!) ausorientiert sind. (Vgl. Kapitel 4.2.5.2 Ausmaß der Radialität.)

Im Weiteren wird folglich nur noch auf die MEG-Ergebnisse zurückgegriffen.

---

<sup>1</sup> *model waveforms*: BESA® zeigt optional im Quellenanalysemodul die, durch die Quellen, an jedem EEG-Kanal erklärten Wellenformen (die *model waveforms*) an. Diese können dann exportiert werden wie Original-Kanalwellenformen (bzw. standardisierte Original-Kanalwellenformen). Die Statistik, die eingesetzt wurde, ist dieselbe wie bei der Auswertung der standardisierten Original-Kanalwellenformen (siehe Kapitel 4.2.3.1). Beide Auswertungen stimmen nahezu überein, was darauf schließen lässt, dass das Modell adäquat widerspiegelt, was an der Kopfoberfläche abgeleitet wird. Dies entspricht jedoch nicht den Quellenwellenformen (source waveforms).

### *Amplituden- und Latenzunterschiede*

Es findet sich ein Defizit bei ersterkrankten schizophrenen Patienten bereits in der frühen Informationsverarbeitung. In der MEG-Quellenanalyse des Mismatch Negativity-Paradigma findet sich bei den Patienten frontal (links signifikant und rechts tendenziell) eine Latenzverlängerung. Links temporal (d.h. in der linken auditorischen Quelle) weisen die Patienten eine signifikante Amplitudenminderung auf.

Daraus resultiert die Schlussfolgerung, dass sich die beiden Gruppen am stärksten in der linken Hemisphäre unterscheiden: frontal (signifikant verlängerte Latenz bei ersterkrankten Schizophrenen) und temporal (signifikant verminderte Amplitude in der Patientenstichprobe). Wenn die Amplitude und die Latenz der MMN Aufschluss über die Ausprägung der Gedächtnisspur des Standardtons und damit über die Diskriminationsfähigkeit und die Aufmerksamkeitsressourcen der Patienten (und Kontrollen) geben (vgl.: Rosburg et al., 2004), dann kann folgendes Fazit gezogen werden: die hier untersuchten ersterkrankten schizophrenen Patienten verfügen über geringere Aufmerksamkeitsressourcen (= Amplitudenminderung) als die gesunden Kontrollen und sie zeigen eine Verlängerung in der frühen Informationsverarbeitung (= Latenzverlängerung). Beide Defizite sind links stärker ausgeprägt und zeigen damit, dass nicht nur bei chronisch schizophren Erkrankten - wie u.a. Hirayasu et al. (1998c), Javitt et al. (1995) und Kircher et al. (2004) zeigten - sondern auch bei ersterkrankten schizophrenen Patienten eine linkshemisphärische Reduktion der MMN belegt werden kann. Auch die Befunde von Javitt et al. (2000), die eine Latenzverlängerung in der linken Hemisphäre für chronisch schizophren erkrankte Patienten berichteten, konnten für die hier beschriebenen Stichprobe ersterkrankter Schizophrener bestätigt werden.

Damit kann auch festgestellt werden, dass es sich zum einen bei den frontalen Quellen nicht um nur im EEG detektierbare Quellen handelt (wie Rosburg et al., 2004 und Mathiak et al., 2002 vermuteten). Im MEG werden vielmehr frontale Unterschiede zwischen den Gruppen deutlich. Zum anderen kann kein signifikanter Latenzunterschied zwischen den frontalen und den temporalen Quellen – wie Opitz et al. (1999) und Rinne et al. (2000) ihn beschrieben haben – bestätigt werden. Zusammenfassend kann festgestellt werden: die hier dargestellten MMN-Auffälligkeiten der schizophren ersterkrankten Patienten spiegeln eine gestörte Koppelung der fronto-temporalen Strukturen wieder (Rosburg et al., 2004).

Die Ursache dieser Störung – d.h. der im Vergleich zu den gesunden Kontrollen verringerten, bzw. verzögerten Aktivierung des bei der Mismatch Negativity ablaufenden Vergleichsprozesse – liegt Javitt und Kollegen (2000) folgend in einer defizienten Repräsentation des Standardreizes. Ob die zeitliche Integration der Reize gestört ist (Mitchie, 2001), kann mit vorliegender Studie nicht beantwortet werden. Auch der Befund von Umricht und Kollegen (2006), dass ausschließlich ersterkrankte schizophrene Patienten mit geringem Bildungsstand eine Latenzverlängerung der MMN-Komponente aufweisen kann aufgrund der Parallelisierungsproblematik bei der Zusammenhangsvariable *Bildungsstand* nicht valide beantwortet werden (vgl. 4.2.1.5 Bildungsstand).

### *Zusammenhangsvariablen*

Wie in anderen Studien fanden auch wir keinen Einfluss der Negativsymptomatik auf die MMN. Der Einfluss des Bildungsstandes geht vermutlich allein darauf zurück, dass die Kontrollprobanden in der Gruppe *hoher Bildungsstand* einen höheren Bildungsstand (mehr Probanden mit abgeschlossenem Studium als in der Gruppe der erkrankten Patienten) besitzen als die Patienten. D.h. die Variable Bildungsstand wird qua definitionem (hoher Bildungsstand = mindestens Haupt- oder Realschulabschluss mit abgeschlossener Berufsausbildung) zu vage gefasst, als dass ihr Zusammenhang mit den psychophysiologischen Daten interpretiert werden sollte. Das Ergebnis, dass Patienten mit einer anderen Diagnose als Paranoide Schizophrenie mehr Defizite zeigen als die Patienten mit der Diagnose Paranoide Schizophrenie, muss hinsichtlich seiner Relevanz – mit größeren Stichproben, die die Bildung größerer Subgruppen erlauben – genauer untersucht werden. Ob die Tatsache, dass eine höhere Medikamentendosis mit geringeren Unterschieden zwischen Patienten und Kontrollen einhergeht, bedeutet, dass A-Typika MMN-Unterschiede bei schizophrenen Patienten relativieren bzw. aufheben, muss ebenfalls genauer untersucht werden.

### *Quellenorientierungsunterschiede*

Die Quellenorientierungsanalyse (MEG) lässt vermuten, dass bei den Patienten anatomische Unterschiede vorliegen. Was wiederum zu signifikanten Ergebnissen in der Quellenanalyse führt.

Die Ergebnisse der Orientierungsanalyse weisen daraufhin, dass die rechte frontale und linke temporale Quelle in der Gruppe der Patienten stärker links und höher orientiert ist als bei den Kontrollen. Rechts frontal ist der Unterschied tendenziell, links temporal ist er signifikant. Die Orientierungsanalyse im MEG lässt somit vermuten, dass die linke frontale und die rechte temporale Quelle – beide Strukturen sind im multimodalen Netzwerk zur kortikalen Veränderungsdetektion von Corbetta & Shulman (2002) involviert – der Patienten im Gehirn räumlich anders orientiert sind als dies bei den Kontrollen der Fall ist. Diese Vermutungen eines räumlichen Orientierungsunterschieds bedürfen weiterer Studien an reliableren, sprich rauschärmeren Daten, wie beispielsweise das fMRT sie liefern kann.

### *Methodenvergleich: verteilte vs. diskrete Quellenanalyse*

*Fazit:* Die verteilte besitzt gegenüber der diskreten Quellenanalyse bei der Auswertung der MMN-EEG-Daten den entscheidenden Nachteil, die vier im Quellenmodell enthaltenen Quellen, nicht separieren zu können (aufgrund des sog. *blurring*).

Der Methodenvergleich wird abschließend in Kapitel 6.2.1.2 abgehandelt.

### *EEG vs. MEG*

Das MEG ist dem EEG, hinsichtlich des Rauschlevels, eindeutig überlegen. Im MEG unterscheiden die beiden Gruppen sich nicht relevant hinsichtlich Rauschlevel und

Signalstärke. Folglich kann im MEG ein tatsächlich vorhandener Gruppenunterschied mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auch detektiert werden. Bzw. signifikante Ergebnisse basieren nicht auf unterschiedlichen Rauschlevel.

Die Schlussfolgerung aus diesem Vergleich ist folgende: es ist von Vorteil MEG-Daten zu erfassen, weil diese ein deutlicheres (rauschärmeres) Bild über den Informationsverarbeitungsprozess geben können. Dieser Vorteil des MEG wird – beispielsweise bei Experiment 2 – durch die Tatsache eingeschränkt, dass MEG-Geräte (wie zur Erfassung der hier vorgestellten MEG-Daten eingesetzt) keine radialen Quellenanteile erfassen können.

#### 6.1.1.2 SPÄTE INFORMATIONSVERARBEITUNG

##### *Quellenmodell*

Auch das neu erarbeitete P3-Quellenmodell stellt ein – die vorliegenden P3-Daten – ausreichend erklärendes Modell dar. Auch hier wurde eine – hier nicht berichtete – *model waveform*-Analyse durchgeführt.

##### *Amplituden- und Latenzunterschiede*

Die Patienten zeigen eine Amplitudenminderung a. frontal (signifikant sowohl *links* als auch *rechts* im *Gyrus frontalis inferior*), b. zentral-parietal (im *Precuneus*), sowie c. temporal (signifikant sowohl im *linken* als auch im *rechten auditorischen Kortex*). D.h. die Befunde von Hirayasu et al. (1998), Valkohonen-Korhonen et al. (2003) und Wang et al. (2003), die ebenfalls eine Amplitudenreduktion bei Ersterkrankten schizophrenen Patienten berichteten, konnten – ebenso wie der stabile Befund der Amplitudenreduktion bei chronisch schizophren Erkrankten (Jeon & Polich, 2003) – bestätigt werden.

Interpretiert werden kann dieses Defizit der ersterkrankten Patienten als Ressourcenproblem. D.h. bei den ersterkrankten schizophrenen Patienten liegt eine verminderte Hirnaktivität vor, oder eine diffusere Verteilung einer in der Stärke vergleichbaren Hirnaktivität.

Eine Verlängerung der P300-Latenz zeigten die ersterkrankten schizophrenen Patienten a. frontal (signifikant im *anterioren Kortex* und tendenziell im *linken Gyrus frontalis inferior*) und b. temporal (tendenziell im *linken* und *rechten auditorischen Kortex*). Damit konnten die Befunde zur Latenzverlängerung bei ersterkrankten schizophrenen Patienten von Demiralp et al. (2002) und Bramon et al. (2004) bestätigt werden.

Diese Latenzverlängerung kann als zeitliche Verlängerung in der Informationsverarbeitung betrachtet werden (die Analyse und Bewertung der wahrgenommenen Reize ist verzögert). D.h. die ersterkrankten schizophrenen Patienten verarbeiten im Bereich des *Precuneus* und in der temporoparietalen Verbindung P300-relevante Information langsamer.

In der *linken* Hemisphäre (frontal: im *Gyrus frontalis inferior* und temporal: im *auditorischen Kortex*) zeigen sich nach der Latenz-Streuungs-Korrektur noch tendenzielle Gruppenunterschiede in der Amplitude. D.h. in der linken Hemisphäre geht die signifikante

Amplitudenminderung zum Teil auf die größere Latenz-Streuung in der Gruppe der Patienten zurück. Aus dieser größeren Streuungsbreite (siehe Kapitel 5.2.3.1) der Patienten lässt sich folgern, dass es sich auch bei ersterkrankten schizophrenen Patienten um eine sehr heterogene Gruppe handelt.

Es kann aus der Tatsache, dass die Ersterkrankten mehr lange Antworten geben (Reaktionszeitdatenanalyse), gefolgert werden, dass bei den untersuchten ersterkrankten schizophrenen Patienten die Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit (sprich: die motivationale Aufmerksamkeit) und nicht per se die Reizevaluation beeinträchtigt ist.

### *Zusammenhangsvariablen*

Negativsymptomatik hat – wie in einigen Studien berichtet – einen Einfluss auf die Latenz und die Amplitude der P300. Der Einfluss des Bildungsstandes auf die P300 geht – wie schon bei der MMN - vermutlich allein darauf zurück, dass die Kontrollprobanden mit hohem Bildungsstand einen höheren Bildungsstand haben (i.d.R. akademische Laufbahn) als die Patienten mit hohem Bildungsstand (i.d.R. nur abgeschlossene Berufsausbildung). D.h. dieses Ergebnis belegt lediglich, dass mit steigender Intelligenz die Latenz der P300 sinkt.

Auch hier zeigen – wie bei der MMN – Patienten mit einer anderen Diagnose mehr Defizite als die Patienten mit der Diagnose Paranoide Schizophrenie. Inwiefern dieses Ergebnis Relevanz besitzt, muss in weiteren Studien geklärt werden. Patienten mit niedriger Medikamentendosis zeigten auch in Experiment 2 mehr Auffälligkeiten als die Patienten mit hoher Medikamentendosis.

### *Methodenvergleich: verteilte vs. diskrete Quellenanalyse*

Die verteilte Quellenanalyse zeigt ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, allerdings (aufgrund sog. *blurring*) an leicht unterschiedlichen Quellenorten. Siehe abschließenden Methodenvergleich in Kapitel 6.2.1.2.

### *Zusammenfassung*

Die hier untersuchten ersterkrankten schizophrenen Patienten zeigen auf neurophysiologischer Ebene auf einer frühen Stufe der Informationsverarbeitung – repräsentiert durch die Mismatch Negativity – geringere Defizite (siehe Tab. 4.18: ca. 10 ms Latenzverlängerung und ca. 10 nAm Amplitudenminderung im Vergleich zu den gesunden Kontrollen) als auf einer späten Stufe der Informationsverarbeitung – repräsentiert durch die P300 (siehe Tab. 5.4: ca. 30 - 100 ms Latenzverzögerung und 10 - 20 nAm Amplitudenminderung im Vergleich zu den gesunden Kontrollen). D.h. je höher die kognitiven Anforderungen an die Ersterkrankten sind (Beteiligung von Aufmerksamkeit bei der P300, sowie die Detektion relevanter Töne), desto deutlicher werden ihre kognitiven Beeinträchtigungen sichtbar.

## 6.2 AUSBLICK

### 6.2.1 Neue Ergebnisse

#### 6.2.1.1 AUFFÄLLIGKEITEN ERSTERKRANKTER SCHIZOPHRENER PATIENTEN

##### *Stufe der Informationsverarbeitung*

Mit dem eingesetzten Mismatch Negativity-Paradigma konnte gezeigt werden, dass auch auf einer frühen, automatisch ablaufenden Stufe der Informationsverarbeitung ersterkrankte schizophrene Patienten ein Defizit im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen. Wie erwartet fanden sich die ausgeprägteren Unterschiede auf einer späten, kontrolliert ablaufenden Stufe der Informationsverarbeitung – repräsentiert durch die P300. *Fazit:* Ersterkrankte schizophrene Patienten weisen eine Störung kontrolliert ablaufender UND automatisch ablaufender Informationsverarbeitung auf.

##### *Schizophrene Erkrankungen als Hirnentwicklungsstörung*

Geht man nun davon aus, dass die über den Krankheitsverlauf relativ stabilen neuropsychologisch erfassten kognitiven Defizite schizophren Erkrankter auch neurophysiologisch (über MMN und P300) abgebildet werden können, dann lässt sich aus der Tatsache, dass sich in beiden Paradigmen Defizite in der Gruppe der ersterkrankten schizophrenen Patienten zeigen, folgern:

1. Bereits zu Beginn der Erkrankung schizophrener Patienten zeigen sich kognitive Defizite (Amplitudenminderung und Latenzverlängerung) sowohl in der frühen (Mismatch Negativity) als auch der späten Informationsverarbeitung (P300).
2. Die Defizite (Amplitudenminderung und Latenzverlängerung) sind um so ausgeprägter, je mehr kognitive Arbeit (Kontrollierte Prozesse, unter Beteiligung von Aufmerksamkeit wie beim P300-Paradigma) geleistet werden muss.

Die Stabilität kognitiver Defizite scheint sich auch auf neurophysiologischer Ebene zu bestätigen. Allerdings lässt sich nur eine reliable und valide Aussage über diese Stabilität treffen, wenn Verlaufsstudien durchgeführt werden. Diese Verlaufsstudien sollten sowohl auf neuropsychologischer (wie beispielsweise mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest-B von Lehr, dem CPT von Rosvold und dem Wisconsin Card Sorting Test von Grant & Berg) als auch auf neurophysiologischer Ebene kognitive Defizite erfassen.

##### *Mentale Chronometrie vs. Ressourcenknappheit*

Die gefundenen Unterschiede weisen sowohl bei der automatisch (MMN) als auch bei der kontrolliert ablaufenden Informationsverarbeitung (P300) auf eine Störung im chronologischen Ablauf des Informationsverarbeitungsprozess (siehe Latenzverlängerung bei den Patienten) und auf Ressourcenknappheit, bzw. eine Verminderung im Aktivitätsgrad, mit dem die Verarbeitung stattfindet (siehe Amplitudenminderung bei den Patienten) hin.

*Fazit:* Sowohl eine zeitliche Verzögerung des Informationsverarbeitungsprozesses als auch Ressourcenknappheit auf Seiten der Patienten spielen eine Rolle.

### *Frontale Auffälligkeiten*

In Experiment 1 (MMN) fanden sich Auffälligkeiten der Patienten an temporalen (auditorischer Kortex) und frontalen (Gyrus frontalis inferior) Quellen. Dieser Befund widerspricht der Hypothese Rosburgs et al. (2004), dass es sich bei den frontalen Quellen um tief liegende oder radiale Quellen handelt.

In Experiment 2 (P3) fanden sich ebenfalls Auffälligkeiten der Patienten an temporalen (auditorischer Kortex) und frontalen Quellen (Gyrus Cingulum anterior, Gyrus frontalis inferior), sowie an der zentral-posterior gelegenen Quelle (Precuneus).

*Fazit:* Es finden sich in beiden Paradigmata in der Gruppe der ersterkrankten schizophrenen Patienten Defizite, die mit frontalen Generatoren zusammenhängen.

### *Zusammenhangsvariablen*

Die Variablen a. Negativsymptomatik, b. Bildungsstand, c. Diagnosetypus und d. Medikamentendosis wurden hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit der Mismatch Negativity und der P3 untersucht.

a. Die Negativsymptomatik übt keinen Einfluss auf die – die MMN-Komponente generierenden – Quellen aus. Anders bei der P300-Komponente: Hier scheint eine ausgeprägte Negativsymptomatik mit Amplitudenminderung und Latenzverlängerung der Patientengruppe in den frontalen Quellen einher zu gehen. D.h. die in der Bestätigung Meta-Analyse von Jeon & Polich (2003) zusammenfassten Ergebnisse hinsichtlich der Rolle der Negativsymptomatik konnten bestätigt werden.

b. Es finden sich Zusammenhänge mit dem Bildungsstand und Latenzverlängerungen bei der MMN (hoher Bildungsstand und Latenzverlängerungen im linken Gyrus frontalis inferior – Gfi li) und der P3 (hoher Bildungsstand und Latenzverlängerung im Gyrus Cingulum anterior – ACC –, dem Precuneus und dem linken auditorischen Kortex – AK li). Auch mit Amplitudenminderung bei der MMN (Patienten mit geringerer Bildung weisen im linken auditorischen Kortex eine tendenziell geringere Amplitude auf) steht der Bildungsstand in Verbindung. Vermutlich geht dieses Ergebnis auf die Tatsache zurück, dass der hohe Bildungsstand der Kontrollen eine höhere Stufe widerspiegelt als der der Patienten. D.h. die Kontrollen sind vermutlich intelligenter (Bildungsstand korreliert positiv mit Intelligenz) als die Patienten. Da Intelligenz wiederum positiv mit der Latenz korreliert, weisen die Patienten eine Latenzverlängerung auf.

c. Die Patienten mit einer anderen Diagnose als Paranoide Schizophrenie (Schizoaffektive Störung, Undifferenzierte Schizophrenie, Schizophrenia Simplex und anhaltende wahnhafte Störung), zeigen in der MMN im linken auditorischen Kortex (AK li) eine signifikant geringere Amplitude. Auch in der P3 zeigt diese Patientengruppe Auffälligkeiten: im linken und rechten auditorischen Kortex (AK li + re) eine Latenzverlängerung und im rechten Gyrus frontalis inferior (Gfi re) eine Amplitudenminderung.

d. Ausschließlich Patienten mit geringer Medikamentendosis zeigen in der MMN-Komponente im linken und rechten Gyrus frontalis inferior (Gfi li + re) eine Latenzverlängerung und im linken auditorischen Kortex (AK li) eine Amplitudenminderung. Auch in der P3-Komponente weist diese Patientengruppe eine größere Anzahl an Auffälligkeiten auf: Latenzverlängerung im Gyrus Cingulum anterior (ACC), im linken auditorischen Kortex (AK li) und Amplitudenminderung im rechten Gyrus frontalis inferior (Gfi re). Die Ergebnisse von Catts et al. (1995), dass die Medikamentenart und –dosierung einen geringen Einfluss auf die Mismatch Negativity hat, können somit nicht bestätigt werden. Allerdings ist unklar, ob der Unterschied tatsächlich in der Dosis liegt (es finden sich keine diese Hypothese bestätigenden wissenschaftlichen Artikel). Lediglich der Zusammenhang zwischen kognitiven Verbesserungen durch A-Typika (im Vergleich zu Typika) ist bekannt und belegt (Weickert & Goldberg, 2005).

*Fazit:* Negativsymptomatik, Diagnosetypus und Medikamentendosis (atypische Neuroleptika) wirken sich auf die MMN- (Negativsymptomatik ist hier nicht relevant) und die P3-Komponente aus. Über einen Zusammenhang mit dem Bildungsstand kann keine valide Aussage getroffen werden.

#### *Quellenorientierung*

Die Analyse der Quellenorientierung (MEG-Daten) im Mismatch Negativity Paradigma weist auf einen möglichen anatomischen Unterschied (rechts frontal und links temporal) zwischen ersterkrankten schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen hin. Dieses Ergebnis bedarf weiterer Untersuchungen. Ziel dabei ist die Analyse rauscharmer, signalstarker Daten. Dies kann gewährleistet werden durch Paradigmata, die eine hohe Trial-Anzahl ermöglichen oder durch Stichprobengrößen, die die Bildung größerer Subgruppen ermöglichen.

#### *6.2.1.2 Methodenvergleich: verteilte vs. diskrete Quellenanalyse*

EfMRT-Analysen, die mit EEG-/MEG-Auswertungen gekoppelt werden, haben den großen Vorteil die Schwächen der jeweils anderen Methodik ausgleichen zu können. Die Auswertung der aufgezeichneten EEG-Daten mittels Kanalanalyse, bzw. distinkter vs. verteilter Quellenanalyse, weist eine unterschiedliche Qualität und damit auch Aussagekraft der Ergebnisse auf. So lässt a. die Kanalanalyse keinen zuverlässigen Schluss auf den Generatorort zu. b. Die diskrete Quellenanalyse bedarf sinnvoller

Restriktionen hinsichtlich Quellenanzahl, -symmetrie und -abhängigkeit (physiologische und anatomische Kenntnisse), um ein valides Ergebnis zu liefern und c. ist die verteilte Quellenanalyse zwar "anwenderfreundlicher", d.h. weniger komplex als die distinkte Quellenanalyse, sie bildet jedoch – wenn wie in den vorgestellten beiden Studien Vorannahmen über Generatorenorte aufgrund anderer experimenteller Studien und physiologischer Erkenntnisse getroffen werden – kognitive Informationsverarbeitung ungenauer, d.h. inadäquater ab, da sie Quellen weniger gut trennen kann.

MEG-Daten sind aufgrund ihres besseren SNR-Verhältnisses (und vor allem aufgrund ihres geringeren Rauschlevels) EEG-Daten als Grundlage einer Paradigmata-Analyse vorzuziehen. Außer die interessierenden Quellen sind hauptsächlich radial orientiert (wie im Falle von Experiment 2: der P300), denn das MEG (Einschränkung: das MEG-Gerät, mit dem die hier dargestellten Daten erhoben wurden) ist nicht in der Lage radiale Komponenten zu detektieren.

Der Vergleich zwischen verteilter und diskreter Quellenanalyse zeigt, dass der verteilte Ansatz die größeren Nachteile aufweist. Zwei Faktoren erschweren die Lokalisation der Hirnregion, in der sich die beiden Gruppen unterscheiden. Zum einen die Verschmierung der Aktivität (sog. *blurring*), das auf die Unterbestimmtheit (mehr Quellen als Sensoren) der LORETA-Lösung zurückgeht. Und zum anderen die sog. *smoothness*-Restriktion, d.h. auf die LORETA spezifische Annahme, dass die interessierende Aktivität die glatteste ist (erfasst durch die 2. Ableitung, sensitiv für Änderungen im Ort). Diese "Glattheit" erlaubt es LORETA nicht, nahe beieinander liegende Quellen zu trennen.

D.h. die Nachteile des diskreten Ansatzes (wie die Notwendigkeit Vorannahmen zu treffen) fallen weniger ins Gewicht, weil die Vorteile wie die Separierbarkeit der Quellen (d.h. eine geringere Verschmierung von Aktivität) bessere Analysen liefert als der verteilte Ansatz dies kann.

Eine LORETA-Auswertung (eine verteilte Quellenanalyse, die Generatororte ohne Vorannahmen definierte) ergab keine physiologisch sinnvollen und mit der Literatur so gut übereinstimmenden Ergebnisse wie die diskrete Quellenanalyse, und wird deshalb hier auch nicht berichtet.

Eine wesentliche Schlussfolgerung aus den dargestellten Vergleichen ist folgende: eine Kombination der Vorteile der verteilten – nämlich ohne anatomische, physiologische u.a. Startbedingungen Quellenanalysen vornehmen zu können – und der diskreten Quellenanalyse – der Separierbarkeit von Quellen – sollte eine beiden Verfahren überlegene Auswertestrategie darstellen. Solch eine Auswertemethode wird hinsichtlich ihrer praktischen Anwendbarkeit mit dem Modul sLOFO (implementiert in BESA 5.1.8.24, einer BETA-Version) momentan gerade untersucht.

## 6.2.2 Einschränkungen

### 6.2.2.1 STICHPROBE

Um schizophrenen Patienten in der Zukunft eine individualisierte, maßgeschneiderte Therapie (bezogen auf ihre spezifischen kognitiven Defizite) anbieten zu können, muss untersucht werden, ob sich zwischen Informationsverarbeitungsdefiziten (präattentiv, attentiv) und spezifischen schizophrenen Syndromen (positive, negative Symptome) reliable und valide Zusammenhänge aufzeigen lassen. Zur Überprüfung dieser Hypothese sind große Stichprobenzahlen (zur Bildung von Untergruppen) und Untersuchungsparadigmata, die die verschiedenen Informationsverarbeitungsstufen abdecken, notwendig.

Es gibt Schwierigkeiten beim Vergleich der – in der Literatur berichteten – MMN-Ergebnisse, weil entweder dichotisch (auf beiden Ohren werden unterschiedliche Stimuli präsentiert) oder binaural (auf beiden Ohren wird das Gleiche präsentiert) oder unilateral (nur auf einem Ohr werden Stimuli präsentiert) stimuliert wird, 2- oder 3-Ton-Oddball-Paradigmata eingesetzt werden, Stimulusdevianz oder Devianzdimension unterschiedlich sind. (Grzella, Müller, Oades, Bender, Schall, Zerbin, Wolstein, Sartory, 2001.)

Die beiden hier vorgestellten Experimente wurden mit denselben Stichproben durchgeführt. Zur Bildung von aussagekräftigen Untergruppen waren die Stichproben relativ klein, d.h. die Relevanz der Ergebnisse steht noch zur Validierung aus.

Sinnvollerweise hätten die psychometrischen Daten durch neuropsychologische Tests ergänzt werden sollen: a) Aufmerksamkeitstests; selektive Aufmerksamkeit evtl. wie im d2-Aufmerksamkeits-Konzentrations-Test erfasst, scheint mit der P3, bzw. einer Go-/No-Go-Aufgabe vergleichbar zu sein. Weiterhin hätte b) ein Intelligenztest die Frage nach dem intellektuellen Unterschied valider beantwortet als eine Kategorisierung nach dem Bildungsstand (der nicht mit der Intelligenz korrelieren muss). Auch c) weitere Testzeitpunkte zur Beantwortung der Frage nach EKP- und EKF-Unterschieden, die mit dem Krankheitsverlauf (Anzahl der Episoden, Schwere der Symptomatik, Abbau kognitiver Fähigkeiten) in Zusammenhang stehen, hätten vermutlich einen Erkenntnisgewinn gebracht.

## 7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

2.1	Vulnerabilitäts-Stress-Modell .....	7
2.2	Akustisch evozierte Potentiale; nach Picton et al. (1974).....	9
2.3	Schematische Darstellung einer kortikalen Pyramidenzelle .....	13
2.4	Stromfluss um ein schematisch dargestelltes Neuron (a) und der daraus resultierende Stromdipol (b).....	13
2.5	Schematische Darstellung der Entstehung von Dipolfeldern an kortikalen Pyramidenzellen .....	15
2.6	Funktionsweise des EEG .....	16
2.7	Internationales 10-20 System .....	17
2.8	Quellenaktivität .....	19
2.9	Aktionspotentiale an Nervenfasern und postsynaptische Potentiale an Dendriten und am Nervenzellsoma rufen Membranströme hervor .....	20
2.10	Neuromag-122 Ganzkopf-MEG-System .....	21
2.11	Einteilung der menschlichen Hirnrinde nach verschiedenen Regionen und Hirnwindungen (Gyri).....	22
2.12	Neuronen und Nervenbahnen des Kortex .....	23
2.13	Quellenmodell-Typen: a) verteilte Quellen und b) diskrete Quelle .....	24
2.14	Mismatch Negativity mit vorausgehender N100 .....	28
2.15	P300 mit vorausgehender N200 .....	45
4.1	Untersuchungsablauf .....	73
4.2	Stimulation .....	76
4.3	33 Elektrodenpositionen der Originalableitung -analog zu internationalem 10-20- System .....	76
4.4	MEG-Sensorpositionen relativ zur Kopfposition .....	77
4.5	Digitalierungspunkte (notwendig für EEG-/MEG-Messung).....	77
4.6	Standard-27-Elektrodenanordnung.....	78
4.7	MEG-Kanal-Anordnung (Kontrollproband 6).....	83
4.8	Mittlere Hörkurve der ersterkrankten schizophrenen Patienten (rot) und der gesunden Kontrollen (blau) im Vergleich zur Normalhörkurve (schwarz).....	91
4.9	Grand Average der Kontrollprobanden. Standard vs. Deviant im Zeitbereich von 100 ms Prä- bis 1000ms poststimulus. 27-Standard-Elektrodenkanäle .....	93
4.10	Zoom der zentralen Mittellinienelektroden (Abb. 4.9): Fz, Cz, Pz (mittlere senkrechte Reihe), F3, C3, P3 (linke senkrechte Reihe), F4, C4, P4 (rechte senkrechte Reihe). MMN-Amplitudenwerte (195 ms) der Deviants .....	93
4.11	Grand Average der Patienten. Standard vs. Deviant im Zeitbereich von 100 ms prä- bis 1000ms poststimulus. 27-Standard-Elektrodenkanäle .....	93
4.12	Zoom der zentralen Mittellinienelektroden (Abb. 4.10): Fz, Cz, Pz (mittlere senkrechte Reihe), F3, C3, P3 (linke senkrechte Reihe), F4, C4, P4	

	(rechte senkrechte Reihe). MMN-Amplitudenwerte (197 ms) der Deviants.....	93
4.13	Grand Average der Kontrollen vs. Patienten. Differenzwellenbedingung (DRSLDLSR) im Zeitbereich von 100 ms prä- bis 1000 ms poststimulus. 27-Standard-Elektrodenkanäle.....	94
4.14:	Zoom der zentralen Mittellinienelektroden (Abb. 4.13): Fz, Cz, Pz (mittlere senkrechte Reihe), F3, C3, P3 (linke senkrechte Reihe) F4, C4, P4 (rechte senkrechte Reihe). MMN-Amplitudenwerte (195 ms) der Kontrollen.....	94
4.15	Das MMN-Quellenmodell: a) im BESA-Quellenanalysemodul und b) im BESA-MRT-Modul (Transversal-Schnitt).....	97
4.16	Ein axialer Schnitt auf Höhe der Lateralfisur legt 3-4 Gyri frei, die Gyrus transversalis temporalis (auch: Heschlscher Gyrus) heißen.....	98
4.17	Diskrete EEG-Quellenanalyse (MMN): Restvarianz und Quellenaktivität (in nAM) (Modell siehe Abb. 4.15) der a) Kontrollen und der b) Patienten (Grand Average) in der aufsummierten Differenzwellen-Bedingung (DRSLDLSR).....	99
4.18	Das LORETA-Elektrodenarray entspricht der Original-33-Elektrodenanordnung, die auch in der diskreten BESA-Analyse verwendet wurde. Darstellung der Elektroden in Relation zum Hirn.....	101
4.19	Verteilte Quellenanalyse: MMN-LORETA-Images (Amplituden in nAm) der EEG-Grand Average Daten a) der Probanden (208.06 ms poststimulus) und b) der Patienten (202.86 ms poststimulus).....	102
4.20	MMN-Datensimulation: es werden vier gleichzeitig aktive Quellen simuliert; die Lage der Quellen entspricht dem Modell aus Abbildung 4.15. BESA-Standard-MRT.....	102
4.21	Frontale Quellen: SMA (RQ1) und Gyrus (RQ3) und frontalis inferior (RQ2). Darstellung der Mismatch Negativity-Generatoren. Gemittelte Daten (Grand Average) in der aufsummierten Differenzwellenbedingung (DRSLDLSR).....	104
4.22	Temporale Quellen: STG links (RQ3) und STG rechts (RQ4). Darstellung der Mismatch Negativity-Generatoren. Gemittelte Daten (Grand Average) in der aufsummierten Differenzwellenbedingung (DRSLDLSR).....	104
4.23	Darstellung der Bootstrapping-Ergebnisse für die Quelle AK li in der Bedingung DRSLDLSR. (Kontrollgruppe).....	106
4.24	Darstellung der Bootstrapping-Ergebnisse für die Quelle AK li in der Bedingung DRSLDLSR. (Patientengruppe).....	106
4.25	Streuung der Individuen (Kreise) und der Gruppe (Kreuze). Quellenorientierungen der linken frontalen Quelle (Gfi li).....	111
4.26	Streuung der Individuen (Kreise) und der Gruppe (Kreuze). Quellenorientierungen der rechten frontalen Quelle (Gfi re).....	111
4.27	Streuung der Individuen (Kreise) und der Gruppe (Kreuze). Quellenorientierungen der linken temporalen Quelle (AK li).....	112

4.28	Streuung der Individuen (Kreise) und der Gruppe (Kreuze). Quellenorientierungen der rechten temporalen Quelle (AK re).....	112
4.29	Fehlerwinkel der Individuen (Fläche) und der Gruppe (Strich). Quellenorientierungen der linken frontalen Quelle (Gfi li).....	113
4.30	Fehlerwinkel der Individuen (Fläche) und der Gruppe (Strich). Quellenorientierungen der rechten frontalen Quelle (Gfi re).....	113
4.31	Fehlerwinkel der Individuen (Fläche) und der Gruppe (Strich). Quellenorientierungen der linken temporalen Quelle (AK li).....	113
4.32	Fehlerwinkel der Individuen (Fläche) und der Gruppe (Strich). Quellenorientierungen der rechten temporalen Quelle (AK re).....	113
5.1	Grand Average der Kontrollprobanden. Standard vs. Deviant im Zeitbereich von 100 ms prä- bis 1000ms poststimulus. 27-Standard-Elektrodenkanäle.....	123
5.2	Zoom der zentralen Mittellinienelektroden (Abb. 5.2): Fz, Cz, Pz (mittlere senkrechte Reihe), F3, C3, P3 (linke senkrechte Reihe), F4, C4, P4 (rechte senkrechte Reihe). P3-Amplitudenwerte (Maximum bei 384 ms poststimulus) der Deviants.....	123
5.3	Grand Average der Patienten. Standard vs. Deviant im Zeitbereich von 100 ms prä- bis 1000ms poststimulus. 27-Standard-Elektrodenkanäle.....	124
5.4	Zoom der zentralen Mittellinienelektroden (Abb. 5.3): Fz, Cz, Pz (mittlere senkrechte Reihe), F3, C3, P3 (linke senkrechte Reihe), F4, C4, P4 (rechte senkrechte Reihe). P3-Amplitudenwerte (Maximum bei 436 ms poststimulus) der Deviants.....	124
5.5	Grand Average der Kontrollen vs. Patienten. Differenzwellenbedingung (DRSLDLR) im Zeitbereich von 100 ms prä- bis 1000ms poststimulus. 27-Standard-Elektrodenkanäle.....	124
5.6	Zoom der zentralen Mittellinienelektroden (Abb. 5.5): Fz, Cz, Pz (mittlere senkrechte Reihe), F3, C3, P3 (linke senkrechte Reihe), F4, C4, P4 (rechte senkrechte Reihe). P3-Amplitudenwerte (Maximum bei 390 ms poststimulus) der Kontrollen.....	124
5.7	Das P300-Quellenmodell: a) im BESA-Quellenanalysemodul und b) im BESA-MRT-Modul (Transversal-Schnitt). Die Quellen 1 – 4 (SMA, ACC, Gfi li und Gfi re), bilden frontale Aktivität ab, die Quelle 5 (Prec) greift zentral-posteriore Aktivität ab (P3b), die Quellen 6 (AK li) und 7 (AK re) liegen bilateral im Bereich des Hörkortex und bilden die temporale P3-Aktivität ab.....	127
5.8	Sensorische Hirnareale: Laterale Oberfläche der linken zerebralen Hemisphäre..	128
5.9	Insula: Die obere Schicht des Temporallappens (Gyrus temporalis superior, temporalis media und temporalis inferior) überlappt.....	128
5.10	Diskrete EEG-Quellenanalyse (P3). Restvarianz und Quellenaktivität (in nAm) (Modell siehe Abb 5.7) der a) Kontrollen und b) Patienten (Grand Average) in der aufsummierten Differenzwellen-Bedingung (DRSLDLR).....	129

---

5.11	P3-Quellenanalyse. Die 4 frontalen Quellen: SMA, ACC, sowie Gyrus frontalis inferior links und rechts.....	132
5.12	P3-Quellenanalyse. Die zentral-posteriore Quelle: Precuneus und die temporalen Quellen: AK li bzw. Ak re.....	133
5.13	Verteilte Quellenanalyse. P3-LORETA-Images (Amplituden in nAm) a) der Probanden (401.82 ms poststimulus) und b) der Patienten (459.04 ms poststimulus). Transversalschnitt im BESA-Standard-MRT. Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLR).....	144
5.14	Verteilte Quellenanalyse. P3-LORETA-Images (Bedingung: MDRMDL) a) der Probanden und b) der Patienten. Transversalschnitt im BESA-Standard-MRT. Bedingung: aufsummierte Maustaste (MDRMDL).....	145
5.15	Datensimulation: es werden sieben gleichzeitig aktive Quellen simuliert; die Lage der Quellen entspricht dem Modell aus Abbildung 5.7. BESA-Standard-MRT.....	146
5.16	Reaktionszeitverteilungen: Kontrollen blau, Patienten rot. Die Verteilung der Patienten ist deutlich flacher und breiter als die Verteilung der Probanden.....	149

## 8 TABELLENVERZEICHNIS

4.1	Verteilung der Variablen Alter, Geschlecht, Bildungsstand in den beiden untersuchten Stichproben.....	68
4.2	Neuroleptische Medikation (Tagesdosen) der Patienten in Chlorpromazinäquivalenten (CPZ).....	69
4.3	Überblick über die eingesetzten Instrumente.....	69
4.4	Untersuchungsablauf.....	73
4.5	SKID-Diagnoseverteilung in der Patientenstichprobe.....	86
4.6	Mittelwerte der ersterkrankten schizophrenen Probanden in den Skalen zur Beurteilung der Positivsymptomatik (SAPS) und der Negativsymptomatik (SANS).....	87
4.7	Ausprägung der 5-Faktoren-Struktur nach Overall & Gorham bezogen auf die Patientenstichprobe.....	88
4.8	Ausprägung der psychischen Auffälligkeiten in der Stichprobe der gesunden Kontrollen; Mittelwerte, Standardabweichung und Werterange.....	88
4.9	Händigkeitsverteilung (Koeffizienten, Range) in der Kontroll-, sowie der Patientenstichprobe.....	89
4.10	MMN-EEG-Kanalanalyse. Mittlere Amplituden und Latenzen mit entsprechenden Konfidenzintervallen (Bootstrapping-Ergebnisse) der neun ausgewerteten Elektroden. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLRS).....	95
4.11	Mittlere Amplituden und Latenzen der vier regionalen Quellen (RQ) getrennt für Kontrollen und Patienten.....	99
4.12	EEG-Amplituden (nAm) bzw. EEG-Latenzen (ms) der linken vs der rechten frontalen bzw. AK-Quellen in der Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLRS).....	100
4.13	EEG-Amplituden (nAm) bzw. EEG-Latenzen (ms) der Kontrollen und Patienten in der Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLRS).....	100
4.14	Bootstrapping-Ergebnisse (LORETA-Images; BESA®). Vergleich der Quellenaktivität (in nAm).....	101
4.15	Vergleich Patienten – Kontrollen hinsichtlich Signalstärke, Rauschstärke und Signal-Rausch-Verhältnis (SRV) in den EEG- bzw. MEG-Daten.....	103
4.16	Mittlere Amplituden und Latenzen der vier regionalen Quellen (RQ); getrennt für Kontrollen und Patienten.....	104
4.17	MEG-Amplituden (nAm) bzw. EEG-Latenzen (ms) der linken vs der rechten frontalen bzw. AK-Quellen in der Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLRS).....	105
4.18	MEG-Amplituden (nAm) bzw. MEG-Latenzen (ms) der Kontrollen und Patienten in der Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLRS).....	105
4.19	Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die MMN-Quelle im linken Gyrus frontalis inferior. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte	

	Differenzwelle (DRSLDLSR).....	107
4.20	Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die MMN-Quelle im rechten Gyrus frontalis inferior. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR).....	108
4.21	Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die MMN-Quelle im linken auditorischen Kortex. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR).....	109
4.22	Als Maß der Streuungsstärke wird die Länge des mittleren Einheitsvektors herangezogen. Je länger der Vektor, desto kleiner die Streuung.....	111
5.1	P3-EEG-Kanalanalyse. Mittlere Amplituden und Latenzen mit entsprechenden Konfidenzintervallen (Bootstrapping-Ergebnisse) der neun ausgewerteten Elektroden. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLSR).....	125
5.2	Mittlere Amplituden und Latenzen der sieben regionalen Quellen (RQ) der Kontrollen und Patienten im Grand Average.....	130
5.3	EEG-P3-Amplituden (nAm) bzw. EEG- P3-Latenzen (ms) der linken vs. der rechten frontalen bzw. AK-Quellen in der Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLSR).....	131
5.4	EEG-P3-Amplituden (nAm) bzw. EEG-P3-Latenzen (ms) der Kontrollen und Patienten in der Bedingung: aufsummierte Differenzwellen (DRSLDLSR).....	131
5.5	Amplitudenunterschiede (in nAm) zwischen Kontrollen und Patienten in der Bedingung: Maustaste.....	134
5.6	Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die P3-Quelle im anterioren Cingulum. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR).....	135
5.7	Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die P3-Quelle im linken Gyrus frontalis inferior. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR).....	136
5.8	Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die P3-Quelle im rechten Gyrus frontalis inferior. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR).....	137
5.9	Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die P3-Quelle im Precuneus. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR).....	138
5.10	Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die P3-Quelle im linken auditorischen Kortex. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR).....	139
5.11	Bootstrapping-Ergebnisse des Subgruppenvergleichs für die P3-Quelle im rechten auditorischen Kortex. Ausgewertete Bedingung: aufsummierte Differenzwelle (DRSLDLSR).....	140

---

5.12	P3-Bootstrapping-Ergebnisse (LORETA-Images; BESA®). Gruppenvergleich der Quellenaktivitäten (Regionale Quelle 1 – 4). Werte in nAm.....	144
5.13	P3-Bootstrapping-Ergebnisse (LORETA-Images; BESA®). Gruppenvergleich der Quellenaktivitäten. (Regionale Quelle 5 – 7). Werte in nAm.....	144
5.14	P3-Bootstrapping-Ergebnisse (LORETA-Images; BESA®). Gruppenvergleich der Quellenaktivitäten (Regionale Quelle 1 – 4). Werte in nAm.....	145
5.15	P3-Bootstrapping-Ergebnisse (LORETA-Images; BESA®). Gruppenvergleich der Quellenaktivitäten. (Regionale Quelle 5 – 7). Werte in nAm.....	145
5.16	Mittelwerte und Streuungen (unabhängiger 2-seitiger t-test) der Reaktionszeiten in Experiment 2; sowie die aus der Rückfaltung der Reaktionszeitverteilung gewonnenen Parameter zur Charakterisierung der Ex-Gauss-Verteilung.....	149



## 9 Literatur

- Aaltonen, O., Niemi, P., Nyrke, T. & Tuhkanen, M. (1987). Event-related brain potentials and the perception of a phonetic continuum. *Biological Psychology*, 24(3), 197-207.
- Adler, L.E., Patchma, E., Franks, R.D., Pecevich, M., Waldo, M.C., Freedman, R. (1982). Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 17, 639-654.
- Alain, C., Hargrave, R., & Woods, D. L. (1998a). Processing of auditory stimuli during visual attention in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 44(11), 1151-1159.
- Alain, C., Woods, L., & Knight, R. (1998b). A distributed cortical network for auditory sensory memory in human. *Brain Research*, 812, 23-37.
- Alain, C., Woods, D. L., & Ogawa, K. H. (1994). Brain indices of automatic pattern processing. *Neuroreport*, 6(1), 140-144.
- Alho, K. (1995). Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear and Hearing*, 16(1), 38-51.
- Alho, K., Woods, D. L., Algazi, A., Knight, R. T., Näätänen, R. (1994). Lesions of frontal cortex diminish the auditory mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91, 353-362.
- Alho, K., Woods, D. L., Algazi, A., & Näätänen, R. (1992). Intermodal selective attention. II. Affects of attentional load on processing of auditory and visual stimuli in central space. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82(5), 356-368.
- Alho, K., Connolly, J. F., Cheour, M., Lehtokoski, A., Huotilainen, M., Virtanen, J., Aulanko, R. & Ilmoniemi, R. J. (1998). Hemispheric lateralization in preattentive processing of speech sounds. *Neuroscience Letters*, 258(1), 9-12.
- Andreasen, N. C. (1983). *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City, IA: University of Iowa.
- Andreasen, N. C. (1984). *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City, IA: University of Iowa.
- Baldeweg, T., Klugman, A., Gruzeliier, J. H., & Hirsch, S. R. (2002). Impairment in frontal but not temporal components of mismatch negativity in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 43(2), 111-122.
- Baudena, P., Halgren, E., Heit, G. & Clarke, J. M. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94, 251-264.
- Bazana, P. G. & Stelmack, R. M. (2002). Intelligence and information processing during an auditory discrimination task with backward masking: an event-related potential analysis. *Journal of personality and social psychology*, 83(4), 998-1008.

- Beck, A. T., Steer, R. A., Garbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology, 8*, 77-100.
- Berg P. & Scherg M. A. (1994). Multiple source approach to the correction of eye artifacts. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 90*, 229-241.
- Berlucchi, G. & Rizzolatti, G. (1987). Selective visual attention. *Neuropsychologia, 25*(1), 1-3.
- Bharath, S., Gangadhar, B. N., & Janakiramaiah, N. (2000). P300 in family studies of schizophrenia: review and critique. *International Journal of Psychophysiology, 38*(1), 43-54.
- Blackwood, D. (2000). P300, a state and a trait marker in schizophrenia. *Lancet, 355*(9206), 771-772.
- Blättner, U., Scherg, M. & Cramon (1989). Diagnosis of Unilateral Telencephalic Hearing Disorders. *Brain, 112*, 177-195.
- Bledowski, C., Prvulovic, D., Hoehstetter, K., Scherg, M., Wibrall, M., Goebel, R. et al. (2004). Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience, 24*, 9353-9360.
- Bleuler, E. (1911/1950). *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. New York: International University Press.
- Bortz, J. (1989). *Statistik für Sozialwissenschaftler*, Springer.
- Boutros, N. N., Zouridakis, G. & Overall, J. (1991). Replication and extension of P50 findings in schizophrenia. *Clinical Electroencephalography, 22*(1), 40-45.
- Braff, D.L. & Geyer, M.A. (1990). Sensorimotor gating and schizophrenia: Human and animal model studies, *Archives of General Psychiatry, 47*(2), 181-188.
- Braff, D. L. (1993). Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 19* (2), 233-259.
- Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R. M., & Frangou, S. (2004). Metaanalysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 70* (2-3), 315-329.
- Brazdil, M., Dobsik, T.M., Mikl, M., Hlustik, P., Daniel, P., Pazourkova, M., Krupa, P. & Rektor, I. (2005). Combined event-related fMRI and intracerebral ERP study of an auditory oddball task. *NeuroImage, 26*, 285-293.
- Broadbent, D. E. (1958). Perception and communication. *Pergamon Press*.
- Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., Pukrop, R., Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., & Ruhrmann, S. (2005). Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 73*, 297-310.
- Brown, K. J., Gonsalvez, C. J., Harris, A. W., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002). Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia. *Clinical Neurophysiology, 113*(11), 1754-1763.

- Bruder, G. E., Kayser, J., Tenke, C. E., Friedman, M., Malaspina, D., & Gorman, J. M. (2001). Event-related potentials in schizophrenia during tonal and phonetic oddball tasks: relations to diagnostic subtype, symptom features and verbal memory. *Biological Psychiatry*, 50(6), 447-452.
- Cavanna A.E. & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(3), 564-583.
- Catts, S. V., Shelley, A. M., Ward, P. B., Liebert, B., McConaghy, N., Andrews, S. & Mitchie, P. T. (1995). Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 50(6), 447-452.
- Catts, S. V., Shelley, A. M., Ward, P. B., Chao, L. L. & Knight, R. T. (1997). Age-related prefrontal alterations during auditory memory. *Neurobiology of Aging*, 18(1), 87-95.
- Clarke, J. M., Halgren, E. & Chauvel, P. (1999a). Intracranial ERPs in humans during a lateralized visual oddball task: I. Occipital and peri-Rolandic recordings. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1210-1225.
- Clarke, J. M., Halgren, E. & Chauvel, P. (1999b). Intracranial ERPs in humans during a lateralized visual oddball task: II. Temporal, parietal and frontal recordings. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1226-1244.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2. ed.). Hillsdale: Lawrence Erlbaum.
- Coles, M. G. H. & Gratton, G. (1986). Cognitive psychophysiology and the study of states and processes. In G. R. J. Hokey, A. W. K. Gaillard und M. G. H. Coles (eds.). *Energetics and human information processing*. Nijhoff.
- Corbetta M. & Shulman, G. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews, Neuroscience*, 3, 201-215.
- Cornblatt, B., Obuchowski, M., Schnut, D. B. & O'Brien, J. D. (1997). Attention and Clinical Symptoms in Schizophrenia. *Psychiatric Quaterly*, 68(4), 343-359.
- Cowan, N. (1984). On short and long auditory stores. *Psychological Bulletin*, 96(2), 341-370.
- Cowan, N. (1988). Evolving Conceptions of Memory Storage, Selective Attention, and Their Mutual Constraints Within the Human Information-Processing System. *Psychological Bulletin*, 104(2), 163-191.
- Csepe, V. (1995). On the origin and development of the mismatch negativity. *Ear and Hearing*, 16(1), 91-104.
- Demiralp, T., Ucok, A., Devrim, M., Isoglu-Alkac, U., Tecer, A., & Polich, J. (2002). N2 and P3 components of event-related potential in first-episode schizophrenic patients: scalp topography, medication, and latency effects. *Psychiatry Research*, 111(2-3), 167-179.
- Deouell, L. Y. & Bentin, S. (1998). Variable cerebral responses to equally distinct deviance in four auditory dimensions: A mismatch negativity study. *Psychophysiology*, 35, 745-754.

- Deouell, L. Y., Bentin, S. & Soroker, N. (2000). Electrophysiological evidence for an early pre-attentive) information processing deficit in patients with right hemisphere amage and unilateral neglect. *Brain*, 123(2), 353-365.
- Derogatis, L.R. (1986). SCL-90-R. Self-Report Symptom Inventory. In Collegium Internationale Psychiatriae Sclarum (Hrsg.), *Internationale Skalen der Psychiatrie* (SCL-90-R). Weinheim: Beltz.
- Demiralp, T., Ucok, A., Devrim, M., Isoglu-Alkac, U., Tecer, A., & Polich, J. (2002). N2 and P3 components of event-related potential in first-episode schizophrenic patients: scalp topography, medication, and latency effects. *Psychiatry Research*, 111 (2-3), 167-179.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, DGPPN (Hrsg.). *S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie*. Steinkopff-Verlag, Darmstadt, November 2005.
- Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt, M. H. (1991). *Weltgesundheitsorganisation, Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern: Huber.
- Donchin, E. & Coles, M. G. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral Brain Science*, 11, 357-374.
- Downar, J., Crawley, A. P., Mikulis, D. J. & Davis, K. (2000). A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nature Neuroscience*, 3, 277-283.
- Efron, B. & Tibshirani, R.J. (1993). *An Introduction to the bootstrap*. New York.
- Fabiani, M., Gratton, G., Karis, D. & Donchin, E. (1987). The definition, identification, and reliability of measurement of the P300 component of the event-related potential. In P. K. Ackles & J. R. Jennings & M. G. Coles (Eds.), *Advances in psychophysiology* (Vol. 2, pp. 1-78). Greenwich, CT: JAI Press.
- Faux, S. F., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Shenton, M. E., Pollak, S. D., Penhune, V., Mondrow, E., Marcy, B., Peterson, A., Horvath, T. & Davis, K.L. (1993). P300 topographic asymmetries are present in unmedicated schizophrenics. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 88(1), 32-41.
- Ford, J. M. (1999). Schizophrenia: The broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, 36, 667-682.
- Ford, J. M., Mathalon, D. H., White, P. M., & Pfefferbaum, A. (2000). Left temporal deficit of P300 in patients with schizophrenia: effects of task. *International Journal of Psychophysiology*, 38(1), 71-79.
- Ford, J. M., Roth, W. T., Menon, V. & Pfefferbaum, A. (1999). Failures of automatic and strategic processing in schizophrenia: comparisons of event-related brain potential and startle blink modification. *Schizophrenia Research*, 37(2), 149-163.

- Franke, G.H. (1995). *Die Symptom-Checkliste von Derogatis – Deutsche Version*. Göttingen: Beltz Test Gesellschaft.
- Frith, C. D. & Done, D. J. (1986). Routes to action in reaction time tasks. *Psychological Research*, 48 (3), 169-177.
- Frodl-Bauch, T., Gallinat, J., Meisenzahl, E. M., Möller, H. J. & Hegerl, U. (1999). P300 subcomponents reflect different aspects of psychopathology in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45(1), 116-126.
- Frodl-Bauch, T., Kathmann, N., Möller, H. J. & Hegerl, U. (1997). Dipole localization and test-retest reliability of frequency and duration mismatch negativity generator processes. *Brain Topography* 10(1), 3-8.
- Gallinat, J., Mulert, C., Bajbouj, M., Herrmann, W. M., Schunter, J., Senkowski, D., Moukhtieva, R., Kronfeldt, D. & Winterer, G. (2002). Frontal and Temporal Dysfunction of Auditory Stimulus Processing in Schizophrenia. *Neuroimage*, 17(1), 110-127.
- Gallinat, J., Riedel, M., Juckel, G., Sokullu, S., Frodl, T., Moukhtieva, R., Mavrogiorgou, P., Nisslé, S., Müller, N., Danker-Hopfe, H. & Hegerl, H. (2001). P300 and symptom improvement in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 158, 55-65.
- Gallinat, J., Winterer, G., Herrmann, C. S., Senkowski, D. (2004). Reduced oscillatory gamma-band responses in unmedicated schizophrenic patients indicate impaired frontal network processing. *Clin Neurophysiol*, 115, 1863-1874.
- Giard, M. H., Perrin, F., Pernier, J. & Bouchet, P. (1990). Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology*, 27(6), 627-640.
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). More clues on "latent" schizophrenia point to developmental origins. *American Journal of Psychiatry*, 152(12), 1701-1703.
- Goodin, D. S., Squires, K. C., Henderson, B. H. & Starr, A. (1978). Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 44(4), 447-458.
- Gottesman, I. I. (1993). *Schizophrenie. Ursachen, Diagnosen und Verlaufsformen*. Heidelberg: Spektrum.
- Gray, H. (1918). *Anatomy of the Human Body*. Revised and re-edited by W. H. Lewis. Bartleby.com, 2000.
- Grzella, I., Müller, B. W., Oades, R. D., Bender, S., Schall, U., Zerbin, D., Wolstein, J. & Sartory, G. (2001). Novelty-elicited mismatch negativity in patients with schizophrenia on admission and discharge. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 26 (3), 235-246.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R.J., Knuutila, J. & Lounasmaa, O.V. (1993): Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of modern physics*, 64(2), 413-497.

- Hämäläinen, M., Ilmoniemi, R.J. (1984): Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Helsinki University of Technology, Espoo TKK-F-A559, 1984.*
- Halgren, E., Baudena, P., Clarke, J. M., Heit, G., Liegeois, C., Chauvel, P. & Musolino, A. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 94(3)*, 191-220.
- Halgren, E., Marinkovic, K. & Chauvel, P. (1998): Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 106(2)*, 156-164.
- Hari, R., Aittoniemi, K., Järvinen, M. L., Katila T. & Varpula, T. (1980). Auditory evoked transient and sustained magnetic fields of the human brain localization of neural generators. *Experimental Brain Research, 40(2)*, 237-240.
- Hari, R., Hamalainen, M., Ilmoniemi, R., Kaukoranta, E., Reinikainen, K., Salminen, J., Alho, K., Näätänen, R. & Sams, M. (1984). Responses of the primary auditory cortex to pitch changes in a sequence of tone pips: neuromagnetic recordings in man. *Neurosci Letters, 50(1-3)*, 127-132.
- Harrison, P. J., Freemantle, N. & Geddes, J. R. (2003). Meta-analysis of brain weight in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 64*, 25-34.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worrall, H. & Keller, F. (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. Testhandbuch (2. überarbeitete Auflage). Hans Huber Verlag (Bern).
- Havermans, R., Honig, A., Vuurman, E. F., Krabbendam, L., Wilmink, J., Lamers, T., Verheecke, C. J., Jolles, J., Romme, M. A. & van Praag, H. M. (1999). A controlled study of temporal lobe structure volumes and P300 responses in schizophrenic patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophrenia Research, 38(2-3)*, 151-158.
- Hegerl, U. & Frodl-Bauch, T. (1997). Dipole source analysis of P300 component of the auditory evoked potential: a methodological advance? *Psychiatry Research, 74*, 109-118.
- Heinrichs, R. & Zakzanis, K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology, 12*, 426-445.
- Higashima, M., Nagasawa, T., Kawasaki, Y., Oka, T., Sakai, N., Tsukada, T. & Koshino, Y. (2003). Auditory P300 amplitude as a state marker for positive symptoms in schizophrenia: cross-sectional and retrospective longitudinal studies. *Schizophrenia Research, 59(2-3)*, 147-157.
- Hillyard, S. A., Hink, R. F., Schwent, V. L. & Picton, T. W. (1973). Electrical Signs of Selective Attention in the Human Brain. *Science, 177* – 180.
- Hirayasu, Y., Asato, N., Ohta, H., Hokama, H., Arakaki, H. & Ogura, C. (1998a). Abnormalities of auditory event-related potentials in schizophrenia prior to treatment. *Biological Psychiatry, 43(4)*, 244-253.

- Hirayasu, Y., McCarley, R. W., Salisbury, D. F., Tanaka, S., Kwon, J. S., Frumin, M., Snyderman, D., Yurgelun-Todd, D., Kikinis, R., Jolesz, F. A. & Shenton, M. E. (2000). Planum Temporale and Heschl Gyrus Volume Reduction in Schizophrenia. A Magnetic Resonance Imaging Study of First-Episode Patients. *Archives of General Psychiatry*, 57, 692-699.
- Hirayasu, Y., Potts, G. F., O'Donnell, B. F., Kwon, J. S., Arakaki, H., Akdag, S. J., Levitt, J. J., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (1998b). Auditory mismatch negativity in schizophrenia: topographic evaluation with a high-density recording montage. *American Journal of Psychiatry*, 155(9), 1281-1284.
- Hirayasu, Y., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Fischer, I. A., Mazzoni, P., Kisler, T., Arakaki, H., Kwon, J. S., Anderson, J. E., Yurgelun-Todd, D., Tohen, M., McCarley, R. (1998c). Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1384–1391.
- Hoff, A.L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M. DeLisi, L.E. (1999). Longitudinal Neuropsychological Follow-Up Study of Patients With First-Episode Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1336-1341.
- Hoffman, L. D. & Polich, J. (1999). P300, handedness, and corpus callosal size: gender, modality, and task. *International Journal of Psychophysiology*, 31(2), 163-174.
- Hull, R. H. (1997). *Aural Rehabilitation*. Singular Publishing Group Inc. San Diego, London.
- Hulshoff-Pol, H. E., Schnack, H. G., Mandl, R. C. W., van Haren, N. E. M., Koning, H., Collins, D. L., Evans, A. C. & Kahn, R. S. (2001). Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 1118-1125.
- Hulshoff-Pol, H. E., Schnack, H. G., Madelif, G.B.C., Bertens, M.S., Neeltje, E.M., van Haren, N. E. M., van der Tweel, I., Staal, W.G., Baare, W.F.C. & Kahn, R. S. (2002). Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *American Psychiatric Association*, 159, 244-250.
- Ilan, A. B. & Polich, J. (1999). P300 and response time from a manual Stroop task. *Clinical Neurophysiology*, 110(2), 367-373.
- Isohanni, M. Jones, P.B., Moilanen, K., Rantakallio, P., Veijola, J., Oja, H., Koironen, M., Jokelainen, J., Croudace, T. & Järvelin, M.R. (2001). Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychoses. A 31-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophrenia Research* 52(1-2), 1-19.
- Ito, J., Yamao, S., Fukuda, H., Mimori, Y. & Nakamura, S. (1990). The P300 event-related potentials in dementia of the Alzheimer type. Correlations between P300 and monoamine metabolites. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 77(3), 174-178.

- Iwanami, A., Kato, N., Kasai, K., Kamio, S., Furukawa, S., Fukuda, M., Nakagome, K., Araki, T., Okajima, Y., Isono, H. & Kamijima, K. (2002). P300 amplitude over temporal regions in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252(1), 1-7.
- Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J. E., Day, R. & Bertelsen, A. (1992). *Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures*. A World Health Organization ten-country study. *Psychological Medicine Supplement* 20, 1-97.
- Jasper, H. H. (1958). The 10-20 electrode system of the International Federation *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.
- Jausovec, N. & Jausovec, K. (2000). Correlations between ERP parameters and intelligence: a reconsideration. *Biological Psychology*, 55 (2), 137-154.
- Javitt, D. C. (2000). Intracortical mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Audiology and Neurootology*, 5(3-4), 207-215.
- Javitt, D. C., Doneshka, P., Zylberman, I., Ritter, W. & Vaughan, H. G., Jr. (1993). Impairment of early cortical processing in schizophrenia: an event-related potential confirmation study. *Biological Psychiatry*, 33(7), 513-519.
- Javitt, D. C., Doneshka, P., Grochowski, S., Ritter (1995). Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52, 550-558.
- Javitt, D. C., Grochowski, S., Shelley, A. M. & Ritter, W. (1998). Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability, and interstimulus/interdeviant interval. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108 (2), 143-153.
- Javitt, D. C., Shelley, A. M., Grochowski, S. & Lieberman, J. A. (1995). Mismatch negativity (MMN) in first episodic and chronic schizophrenic subjects (Abstract). *Schizophrenia Research*, 15 (suppl), 179.
- Javitt, D. C., Shelley, A. M., Silipo, G., Lieberman, J. A. (2000). Deficits in auditory and visual context-dependent processing in schizophrenia: defining the pattern. *Archives of General Psychiatry*, 57, 1131-1137.
- Javitt, D. C., Steinschneider, M., Schroeder, C. E. & Arezzo, J. C. (1996). Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 93(21), 11962-11967.
- Javitt, D. C., Zukin, S. R. (1990). The role of excitatory amino acids in neuropsychiatric illness. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 2, 44-52.
- Jeon, Y. W. & Polich, J. (2001). P300 asymmetry in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Research*, 104(1), 61-74.
- Jeon, Y. W. & Polich, J. (2003). Meta-analysis of P300 and schizophrenia: Patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, 40, 684-701.

- Jessen, F., Fries, T., Kucharski, C., Nishimura, T., Hoenig, K., Maier, W., Falkai, P. & Heun, R. (2001). Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 309(3), 185-188.
- Johnson, R., Jr. (1993). On the neural generators of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiology*, 30(1), 90-97.
- Karayanidis, F., Andrews, S., Ward, P. B. & Mitchie, P. T. (1995). ERP indices of auditory selective attention in aging and Parkinson's disease. *Psychophysiology*, 32(4), 335-350.
- Karniski, W. & Blair, R. C. (1989). Topographical and temporal stability of the P300. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72(5), 373-383.
- Kasai, K., Okazawa, K., Nakagome, K., Hiramatsu, K., Hata, A., Fukuda, M., Honda, M., Miyauchi, M. & Matsushita, M. (1999). Mismatch negativity and N2b attenuation as an indicator for dysfunction of the preattentive and controlled processing for deviance detection in schizophrenia: a topographic event-related potential study. *Schizophrenia Research*, 35(2), 141-156.
- Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Onitsuka, T., Spencer, M. H., Yurgelun-Todd, D. A., Kikinis, R., Jolesz, F. A. & McCarley, R. W. (2003a). Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *American Journal of Psychiatry*, 60, 766-775.
- Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Onitsuka, T., Spencer, M. H., Yurgelun-Todd, D. A., Kikinis, R., Jolesz, F. A. & McCarley, R. W. (2003b). Progressive decrease of left superior temporal gyrus graymatter volume in patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 156-164.
- Kasai, K., Yamada, H., Kamio, K., Nakagome, K., Iwanami, A., Fukuda, M., Yumoto, M., Itoh, K., Koshida, I. & Abe, O. & Kato (2003c). Neuromagnetic correlates of impaired automatic categorical perception of speech sounds in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 59, (2-3), 159-172.
- Kathmann, N., Frodl-Bauch, T. & Hegerl, U. (1999). Stability of the mismatch negativity under different stimulus and attention conditions. *Clinical Neurophysiology*, 110(2), 317-323.
- Kathmann, N., Wagner, M., Rendtorff, N. & Engel, R. R. (1995). Delayed peak latency of the mismatch negativity in schizophrenics and alcoholics. *Biological Psychiatry*, 37(10), 754-757.
- Katsanis, J., Iacono, W. G., McGue, M. K. & Carlson, S. R. (1997). P300 event-related potential heritability in monozygotic and dizygotic twins. *Psychophysiology*, 34(1), 47-58.
- Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276.

- Kidogami, Y., Yoneda, H., Asaba, H. & Sakai, T. (1991). P300 in first degree relatives of schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 6(1), 9-13.
- Kiehl, K.A., Laurens, K.R., Duty, T.L., Forster, B.B. & Liddle, P.F. (2001). Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: An event-related fMRI study. *Psychophysiology*, 38(1), 133-142.
- Kim, M. S., Kang, S. S., Youn, T., Kang, D. H., Kim, J. J. & Kwon, J. S. (2003). Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 123(2), 109-123.
- Kircher, T. T., Rapp, A., Grodd, W., Buchkremer, G., Weiskopf, N., Lutzenberger, W., Ackermann, H. & Mathiak, K. (2004). Mismatch negativity responses in schizophrenia: a combined fMRI and whole-head MEG study. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 294-304.
- Kirino, E. & Inoue, R. (1999). The relationship of mismatch negativity to quantitative EEG and morphological findings in schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research*, 33(5), 445-456.
- Knight, R. T. (1996). Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*, 383, 256-259.
- Knight, R. T. (1997). Distributed Cortical Network for Visual Attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(1), 75-91.
- Knight, R. T., Scabini, D., Woods, D. L. & Clayworth, C. C. (1989). Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Research*, 502 (1), 109-116.
- Kräpelin, E. (1913). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Achte, vollständig umgearbeitete Auflage. III. Band. Klinische Psychiatrie. II. Teil.* Barth Verlag.
- Kreitschmann-Andermahr, I., Rosburg, T., Meier, T., Volz, H. P., Nowak, H. & Sauer, H. (1999). Impaired sensory processing in male patients with schizophrenia: a magnetoencephalographic study of auditory mismatch detection. *Schizophrenia Research*, 35(2), 121-129.
- Kropotov, J. D., Näätänen, R., Sevostianov, A. V., et al (1995). Mismatch negativity to auditory stimulus change recorded directly from the human temporal cortex. *Psychophysiology*, 32, 418-422.
- Kutas, M., McCarthy, G. & Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197(4305), 792-795.
- Lee, K. H. & Williams, L. M. (2000). Eye movement dysfunction as a biological marker of risk for schizophrenia. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 34 (suppl), S91-100.
- Levit, R. A., Sutton, S. & Zubin, J. (1973). Evoked potential correlates of information processing in psychiatric patients. *Psychological Medicine*, 3(4), 487-494.

- Liberman, J. A. (1999). Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*, 46(6), 729-739.
- Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia: A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-151.
- Liebenthal, E., Ellingson, M. L., Spanaki, M. V., Prieto, T. E., Ropella, K. M., & Binder, J. R. (2003). Simultaneous ERP and fMRI of the auditory cortex in a passive oddball paradigm. *Neuroimage*, 19, 1395-1404.
- Linden, D. E. J. (2005). The P300: Where in the Brain Is It Produced and What Does It Tell Us? *The Neuroscientist*, 11 (6), 563-576.
- Linden, D. E. J., Prvulovic, D., Formisano, E., Völlinger, M., Zanella, F. E., Goebel, R. & Dierks, T. (1999). The Functional Neuroanatomy of Target Detection: An fMRI Study of Visual and Auditory Oddball Tasks. *Cerebral Cortex*, 9 (8), 815-823.
- Llinas, R. R. (1988): The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*, 242, 1654-1664.
- Lui, H., Schimpf, P. H., Dong, G., Gao, X., Yang, F. & Gao, S. (2005): Standardized Shrinking LORETA-FOCUSS (SSLOFO): A New Algorithm for Spatio-Temporal EEG source Reconstruction. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1, 1-11.
- Mantysalo, S. & Näätänen, R. (1987). Duration of a neuronal trace of an auditory stimulus as indicated by event-related potentials. *Biological Psychiatry*, 24, 183-195.
- March, L., Cienfuegos, A., Goldbloom, L., Ritter, W., Cowan, N. & Javitt, D. C. (1999). Normal time course of auditory recognition in schizophrenia, despite impaired precision of the auditory sensory ("echoic") memory code. *Journal of Abnormal Psychology*, 108(1), 69-75.
- Mathalon, D. H., Ford, J. M. & Pfefferbaum, A. (2000). Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biological Psychiatry*, 47(5), 434-449.
- Mathiak, K., Rapp, A., Kircher, T., Grodd, W., Hertrich, I., Weiskopf, N., Lutzenberg, W. & Ackermann, H. (2002). Mismatch responses to randomized gradient switching noise as reflected by fMRI and whole-head magnetoencephalography. *Human Brain Mapping*, 16(3), 190-195.
- Matsumoto, H., Simmons, A., Williams, S., Hadjulis, M., Pipe, R., Murray, R., Frangou, S. (2001). Superior Temporal Gyrus Abnormalities in Early-Onset Schizophrenia: Similarities and Differences With Adult-Onset Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1299-1304.
- McCarley, R.W., Wible, C. G., Frumin, M., Hirayasu, Y., Levitt, J. J., Fischer, I. A. & Shenton, M. E. (1999). MRI Anatomy in schizophrenia: a review. *Biological Psychiatry*, 45, 1099-1119.

- McCarley, R. W., Hsiao, J.K., Freedman, R., Pfefferbaum, A. & Donchin, E. (1996). Neuroimaging and the cognitive neuroscience of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22(4), 703-725.
- McCarley, R. W., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Yurgelun-Todd, D. A., Tohen, M., Zarate, C., Kikinis, R., Jolesz, F. A. & Shenton, M. E. (2002). Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59(4), 321-331.
- McCarley, R. W., Shenton, M. E., O'Donnell, B. F., Faux, S. F., Kikinis, R., Nestor, P. G. & Jolesz, F. A. (1993). Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 50(3), 190-197.
- McCarthy, G. & Donchin, E. (1981). A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, 211(4477), 77-80.
- McCarthy, G., Luby, M., Gore, J. & Goldman-Rakic, P. (1997). Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. *Journal of Neurophysiology*, 77(3), 1630-1634.
- Meisenzahl, E. M., Frodl, T., Müller, D., Schmitt, G., Gallinat, J., Zetzsche, T., Marcuse, A., Juckel, G., Leinsinger, G., Hahn, K., Möller, H. J. & Hegerl, U. (2004). Superior temporal gyrus and P300 in schizophrenia: a combined ERP/structural magnetic resonance imaging investigation. *Journal of Psychiatry Research*, 38(2), 153-162.
- Menon, V., Ford, J. M., Lim, K. O., Glover, G. H. & Pfefferbaum, A. (1997). Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport*, 8(14), 3029-3037.
- Mesulam, M. M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of neurology*, 10(4), 309-325.
- Milovan, D. L., Baribeau, J., Roth, R. M. & Stip, E. (2004). ERP study of pre-attentive auditory processing in treatment-refractory schizophrenia. *Brain and Cognition*, 55(2), 355-357.
- Mitchie, P. T. (2001). What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 42, 177-194.
- Mitchie, P. T., Budd, T. W., Todd, J., Rock, D., Wichmann, H., Box, J. & Jablensky, A. V. (2000). Duration and frequency mismatch negativity in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 111(6), 1054-1065.
- Mitchie, P. T., Innes-Brown, H., Todd, J. & Jablensky, A. V. (2002). Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, 52(7), 749-758.
- Möller, H.-J., Müller, W. E. & Bandelow, B. (2001). Neuroleptika : *Pharmakologische Grundlagen, klinisches Wissen und therapeutisches Vorgehen* (Medizinisch-

- pharmakologisches Kompendium Bd.13). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001.
- Molina, V., Sanz, J., Sarramea, F., Luque, R., Benito, C. & Palomo, T. (2006). Dorsolateral prefrontal and superior temporal volume deficits in first-episode psychoses that evolve into schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256 (2), 106-111.
- Morstyn, R., Duffy, F. H. & McCarley, R. W. (1983). Altered P300 topography in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 40(7), 729-734.
- Muir, W. J., St Clair, D. M. & Blackwood, D. H. (1991). Long-latency auditory event-related potentials in schizophrenia and in bipolar and unipolar affective disorder. *Psychological Medicine*, 21(4), 867-879.
- Mulert, C., Pogarell, G., Juckel, D., Rujescu, I. (2004a). The neural basis of the P300 Potential. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254, 190-198.
- Mulert, C., Jäger, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Möller, H.-J., Juckel, G. & Hegerl, U. (2004b). Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage*, 22, 83-94.
- Näätänen, R. (1990). The role of attention and auditory information processing as revealed by event related potentials and other brain measures of cognitive functions. *Behavioral Brain Science*, 13, 201-288.
- Näätänen, R. (1992). Attention and brain function. Hillsdale.
- Näätänen, R. (2001). The perception of speech sounds by the human brain as reflected by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent (MMNm). *Psychophysiology*, 38, 1-21.
- Näätänen, R. (2003). Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *International Journal of Psychophysiology*, 48(2), 179-188.
- Näätänen, R. & Alho, K. (1995). Mismatch negativity to change in complex spectrotemporal sound pattern: a new way to study neural learning in the human brain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement*, 44, 179-184.
- Näätänen, R. & Gaillard, A. W. (1983). The orienting reflex and the N2 deflection of the event-related potential (ERP). In A. W. Gaillard & W. Ritter (Eds.), *Tutorials in eventrelated potential research: Endogenous components*, 119-141. Amsterdam: North-Holland.
- Näätänen, R., Gaillard, A. W. & Mantysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica (Amst)*, 42(4), 313-329.
- Näätänen, R., Paavilainen, P. & Reinikainen, K. (1989). Do event-related potentials to infrequent decrements in duration of auditory stimuli demonstrate a memory trace in man? *Neuroscience Letters*, 107(1-3), 347-352.

- Näätänen, R. & Mitchie, P. (1979). Early selective attention effects on the evoked potential: a critical review and reinterpretation. *Biological Psychology*, 8, 81-136.
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Tiitinen, H., Jiang, D. & Alho, K. (1993). Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology*, 30(5), 436-450.
- Näätänen, R. & Picton, T. (1986). N2 and automatic versus controlled processes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Supplement*, 38, 169-186.
- Näätänen, R. & Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 24(4), 375-425.
- Näätänen, R. & Winkler, I. (1999). The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychological Bulletin*, 125(6), 826-859.
- Nagasawa, T., Kamiya, T., Kawasaki, Y., Higashima, M., Urata, K., Sakai, N. & Ongerboer de Visser, B. W. (2002). Clinical and neuropsychological correlates of the P300 in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 55(1-2), 105-113.
- Nuechterlein, K. H. & Dawson, M. E. (1984). Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 160-203.
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E. & Green, M. F. (1994). Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavia Supplementary*, 384, 71-79.
- Oades, R., Dittmann-Balcar, A., Zerbin, D. & Grzella, I. (1997). Impaired attention-dependent augmentation of MMN in nonparanoid vs paranoid schizophrenic patients: A comparison with obsessive-compulsive disorder and healthy subjects. *Biological Psychiatry*, 41(12), 1196-1210.
- O'Donnell, B. F., Friedman, S., Swearer, J. M. & Drachman, D. A. (1992). Active and passive P3 latency and psychometric performance: Influence of age and individual differences. *International Journal of Psychophysiology*, 12, 187-195.
- O'Donnell, B. F., Hokama, H., McCarley, R. W., Smith, R. S., Salisbury, D. F., Mondrow, E., Nestor, P. G. & Shenton, M. E. (1994). Auditory ERPs to non-target stimuli in schizophrenia: relationship to probability, task-demands, and target ERPs. *International Journal of Psychophysiology*, 17(3), 219-231.
- O'Donnell, B. F., McCarley, R. W., Potts, G. F., Salisbury, D. F., Nestor, P. G., Hirayasu, Y., Niznikiewicz, M. A., Barnard, J., Shen, Z. J., Weinstein, D. M., Bookstein, F. L. & Shenton, M. E. (1999). Identification of neural circuits underlying P300 abnormalities in schizophrenia. *Psychophysiology*, 36(3), 388-398.
- O'Donnell, B. F., Shenton, M. E., McCarley, R. W., Faux, S. F., Smith, R. S., Salisbury, D. F., Nestor, P. G., Pollak, S. D., Kikinis, R. & Jolesz, F. A. (1993).

- The auditory N2 component in schizophrenia: relationship to MRI temporal lobe gray matter and to other ERP abnormalities. *Biological Psychiatry*, 34(1-2), 26-40.
- O'Donnell, B. F., Vohs, J. L., Hetrick, W. P., Carroll, C. A. & Shekhar, A. (2004). Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 53(1), 45-55.
- Öhmann, A. (1992). Orienting and attention: Preferred preattentive processing of potentially phobic stimuli. In B. A. Campbell & R. Richardson & H. Hayne (Eds.), *Attention and information processing in infants and adults: Perspectives from human and animal research*, 263-295. Hillsdale: Erlbaum.
- Okada, Y. C., Kaufman, L. & Williamson, S. J. (1983). The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55, 417-426.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Opitz, B., Mecklinger, A., Friederici, A. D. & von Cramon, D. Y. (1999). The Functional Neuroanatomy of Novelty Processing: Integrating ERP and fMRI Results. *Cerebral Cortex*, 9(4), 379-391.
- Opitz, B., Rinne, T., Mecklinger, A., von Cramon, D. Y. & Schröger, E. (2002). Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage*, 15(1), 167-174.
- Overall, J. E. & Gorham, D. R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*, 19, 799-812.
- Overall, J. E., Hollister, L. E. & Pichot, P. (1967). Major psychiatric disorders. A four-dimensional model. *Archives of General Psychiatry*, 16 (2), 146-151.
- Paavilainen, P., Alho, K., Reinikainen, K., Sams, M. & Näätänen, R. (1991): Right hemisphere dominance of different mismatch negativities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78(6), 466-479.
- Paavilainen, P., Karlsson, M. L., Reinikainen, K. & Näätänen, R. (1989). Mismatch negativity to change in spatial location of an auditory stimulus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 73(2), 129-141.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P., Wood, S. D., Suckling, J., Phillips, L. J., Yung, A. R., Bullmore, E. T., Brewer, W., Soulsby, B., Desmond, P. & McGuire, P. K. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 36, 281-288.
- Pantev, C. (1992). Neuromagnetic source localization using a large array biomagnetometer. *Biomedical Research*, 13(1), 11-16.
- Pascual-Marqui, R. D. & Michel, C. M. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18, 49-65.

- Pascual-Marqui, R. D., Esslen, M., Kochi, K. & Lehmann, D. (2002). Functional imaging with low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods & Findings in Experiment & Clinical Pharmacology*, 24, 91-5.
- Pekkonen, E. (2000). Mismatch Negativity in Aging and in Alzheimers's and Parkinson's Diseases. *Audiology & Neurotology*, 5(3-4), 216-224.
- Pekkonen, E., Jousmaki, V., Kononen, M., Reinikainen, K. & Partanen, J. (1994). Auditory sensory memory impairment in Alzheimer's disease: an event-related potential study. *Neuroreport*, 5(18), 2537-2540.
- Pekkonen, E., Jousmaki, V., Reinikainen, K. & Partanen, J. (1995a). Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95(1), 47-52.
- Pekkonen, E., Katila, H., Ahveninen, J., Karhu, J., Huotilainen, M. & Tiihonen, J. (2002). Impaired temporal lobe processing of preattentive auditory discrimination in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 28(3), 467-473.
- Pekkonen, E., Rinne, T. & Näätänen, R. (1995b). Variability and replicability of the mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 96(6), 546-554.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., White, P. M. & Roth, W. T. (1989). P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 46(11), 1035-1044.
- Pfefferbaum, A., Wenegrat, B. G., Ford, J. M., Roth, W. T. & Kopell, B. S. (1984). Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 59(2), 104-124.
- Picton, T. W., Lins, O. G. & Scherg, M. (eds.) (1995). *The recording and analysis of event-related potentials. Handbook of neuropsychology*. Elsevier.
- Picton, T. W., Alain, C., Otten, L., Ritter, W. & Achim, A. (2000): Mismatch Negativity: Different Water in the Same River. *Audiology & Neurotology*, 5, 111-139.
- Picton, T., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, R., Miller, G. A., Ritter, W., Ruchkin, D. S., Rugg, M. D. & Taylor, M. J. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition. Recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, 37, 127-152.
- Picton, T.W., S.A. Hillyard, H.I. Krausz & Galambos, R. (1974). Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 36, 179-190.
- Polich, J. (1990). Probability and inter-stimulus interval effects on the P300 from auditory stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 10(2), 163-170.
- Polich, J. (2003). *Detection of change: event-related potential and fMRI findings*. Amsterdam: Kluwer Academic Publishers.

- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *The Quarterly journal of experimental psychology*, 32(1), 3-25.
- Posner, M. I. & Snyder, C. R. R. (1975). Attention and cognitive control. In R. L. Solso (Hg.), *Information processing and cognition*. 55-85. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Rabinowicz, E. F., Silipo, G., Goldman, R. & Javitt, D. C. (2000). Auditory Sensory Dysfunction in Schizophrenia. Imprecision or Distractibility? *Archives of General Psychiatry*. 57(12), 1149-1155.
- Rammsayer, T. (1990). Temporal discrimination in schizophrenia and affective disorders: evidence for a dopamine-dependent internal clock. *International Journal of Neuroscience*, 53(2-4), 111-120.
- Randolph, C., Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (1993) The Neuropsychology of Schizophrenia. In *Clinical Neuropsychology* (eds K. M. Heilmann & E. Valenstein), Third edn, 499-522. New York, Oxford: Oxford University Press.
- Raz, S. & Raz, N. (1990). Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychological Bulletin*, 108 (1), 93-108.
- Reite, M., Teale, P., Sheeder, J., Rojas, D. & Schneider, E. (1996). Magnetoencephalographic evidence of abnormal early auditory memory function in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 40(4), 299-301.
- Rinne, T., Alho, K., Ilmoniemi, R.J., Virtanen, J., Näätänen, R. (2000). Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch sources. *Neuroimage*, 12 (1), 4-9.
- Ritter, W., Simson, R., Vaughan, H. G. & Friedman, D. (1979). A brain event related to the making of a sensory discrimination. *Science*, 203, 1358-1361.
- Ritter, W., Simson, R., Vaughan, H. G. (1983). Event-Related Potential Correlates of Two Stages of Information Processing in Physical and Semantic Discrimination Tasks. *Psychophysiology*, 20 (2), 168-179.
- Ritter, W., Deacon, D., Gomes, H., Javitt, D. C. & Vaughan, H. G. (1995). The mismatch negativity of event-related potentials as a probe of transient auditory memory. *Ear and Hearing*, 16(1), 52-67.
- Rosburg, T., Kreitschmann-Andermahr, I. & Sauer, H. (2004). Die Mismatch-Negativität (MMN) in der Schizophrenieforschung. Ein Indikator früherer Störungen der akustischen Informationsverarbeitung. *Nervenarzt*, 75(7), 633-641.
- Roth, W. T. & Cannon, E. H. (1972). Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 27(4), 466-471.
- Salisbury, D. F., Kuroki, N., Kasai, K., Shenton, M. E. & McCarley, R. W. (2004). Mismatch negativity as an index of peri onset cortical reduction in schizophrenia *Biological Psychiatry*, 55, Supplement 1, 2215.

- Salisbury, D. F., O'Donnell, B. F., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Faux, S. F. & Smith, R. S. (1994). Parametric manipulations of auditory stimuli differentially affect P3 amplitude in schizophrenics and controls. *Psychophysiology*, *31*(1), 29-36.
- Salisbury, D. F., Rutherford, B., Shenton, M. E. & McCarley, R. W. (2001). Button-pressing affects P300 amplitude and scalp topography. *Clinical Neurophysiology*, *112*, 1676-1684.
- Salisbury, D. F., Shenton, M. E., Griggs, C. B., Bonner-Jackson, A. & McCarley, R. W. (2002). Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *59* (8), 686-694.
- Salisbury, D. F., Shenton, M. E., Sherwood, A. R., Fischer, I. A., Yurgelun-Todd, D. A., Tohen, M. & McCarley, R. W. (1998). First-episode schizophrenic psychosis differs from first-episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe. *Archives of general psychiatry*, *55*, 173-413.
- Salisbury, D. F., Shenton, M. E. & McCarley, R. W. (1999). P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biological Psychiatry*, *45*(1), 98-106.
- Salisbury, D. F., Shenton, M. E., Sherwood, A. R., Fischer, I. A., Yurgelun-Todd, D. A., Tohen, M. & McCarley, R. W. (1998). First-episode schizophrenic psychosis differs from first-episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe. *Archives of General Psychiatry*, *55*, 173-180.
- Salisbury, D. F., Voglmaier, M. M., Seidman, L. J. & McCarley, R. W. (1996). Topographic abnormalities of P3 in schizotypal personality disorder. *Biological Psychiatry*, *40* (3), 165-172.
- Sams, M., Hari, R., Rif, J. & Knuutila, J. (1993). The human auditory sensory memory trace persists about 10 sec: Neuromagnetic evidence. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *5*, 363-370.
- Sams, M., Kaukoranta, E., Hamalainen, M. & Näätänen, R. (1991). Cortical activity elicited by changes in auditory stimuli: different sources for the magnetic N100m and mismatch responses. *Psychophysiology*, *28*(1), 21-29.
- Sams, M., Paavilainen, P., Alho, K. & Näätänen, R. (1985). Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *62*(6), 437-448.
- Sandman, C. A. & Patterson, J. V. (2000). The auditory event-related potential is a stable and reliable measure in elderly subjects over a 3 year period. *Clinical Neurophysiology*, *111*(8), 1427-1437.
- Saß, H., Wittchen, H.-U. & Zaudig, M. (1996). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- Sato, Y., Yabe, H., Todd, J., Mitchie, P., Shinozaki, N., Sutoh, T., Hiruma, T., Nashida, T., Matsuoka, T. & Kaneko, S. (2003). Impairment in activation of a frontal attentionswitch mechanism in schizophrenic patients. *Biological Psychology*, *62*(1), 49-63.

- Schall, U., Catts, S.V., Chaturvedi, S., Lieber, B., Redenbach, J., Karanidis, F., Ward, P.B. (1998). The effect of clozapine therapy on frontal lobe dysfunction in schizophrenia: neuropsychology and event-related potential measures. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1, 1-19.
- Schall, U., Catts, S. V., Karayanidis, F. & Ward, P. B. (1999). Auditory event-related potential indices of fronto-temporal information processing in schizophrenia syndromes: valid outcome prediction of clozapine therapy in a three-year follow-up. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2(2), 83-93.
- Scherg, M. (1990). Fundamentals of dipole source potential analysis. In *Auditory evoked magnetic fields and electric potentials* (eds F. Grandori, M. Hoke & G. L. Romani), 6, 40-69. Basel: Karger.
- Scherg, M. (1991). *Akustisch evozierte Potentiale: Grundlagen, Entstehungsmechanismen, Quellenmodell*. Kohlhammer-Verlag.
- Scherg, M. (1997). *Skriptum zur Weiterbildung Medizinische Physik*. Akademie für Weiterbildung an den Universitäten Heidelberg und Mannheim e.V.
- Scherg, M. & Berg, P. (1991). Use of prior knowledge in brain electromagnetic source analysis. *Brain Topography*, 43-150.
- Scherg, M. & Berg, P. (1996). New concepts of brain source imaging and localization. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement*, 46, 127-137.
- Scherg, M. & Picton, T.W. (1991). Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement*, 42, 24-37.
- Scherg, M. & von Cramon, D. (1986). Psychoacoustic and electrophysiologic correlates of central hearing disorders in man. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 236, 56-60.
- Scherg, M., Vajsar, J. & Picton, T. (1989).. A source analysis of the late human auditory evoked potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1, 336-355.
- Schröger, E. (1995). Processing of auditory deviants with changes in one versus two stimulus dimensions. *Psychophysiology*, 32, 55-65.
- Schröger, E. (1996). A Neural Mechanism for Involuntary Attention Shifts to Changes in Auditory Stimulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8(6), 527-539.
- Schröger, E. (1997). On the detection of auditory deviations: a pre-attentive activation model. *Psychophysiology*, 34(3), 245-257.
- Schröger, E., Näätänen, R., & Paavilainen, P. (1992). Event-related potentials reveal how non-attended complex sound patterns are represented by the human brain. *Neuroscience Letters*, 146(2), 183-186. Schröger, E., Näätänen, R., & Paavilainen, P. (1992).
- Schröger, E., Tervaniemi, M. & Näätänen, R. (1995). Time course of loudness in tone patterns is automatically represented by the human brain. *Neuroscience Letters*, 202(1-2), 117-120.

- Segalowitz, S. J. & Barnes, K. L. (1993). The reliability of ERP components in the auditory oddball paradigm. *Psychophysiology*, *30*(5), 451-459.
- Seidman, L. J. (1990). The neuropsychology of schizophrenia: a neurodevelopmental and case study approach. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, *2*(3), 301-312.
- Seidman, L. J., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Kremen, W. S., Toomey, R., Tourville, J., Kennedy, D., Makris, N., Caviness, V. S. & Tsuang, M. T. (1999). Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biological Psychiatry*, *46*(7), 941-954.
- Shelley, A. M., Silipo, G. & Javitt, D. C. (1999). Diminished responsiveness of ERPs in schizophrenic subjects to changes in auditory stimulation parameters: implications for theories of cortical dysfunction. *Schizophrenia Research*, *37*(1), 65-79.
- Shelley, A. M., Ward, P. B., Catts, S. V., Mitchie, P. T., Andrews, S. & McConaghy, N. (1991). Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *30*(10), 1059-1062.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, C. C. & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *49*(1-2), 1-52.
- Shenton, M. E., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Pollak, S. D., LeMay, M., Wible, C. G., Hokama, H., Martin, J., Metcalf, D., Coleman, M. & et al. (1992). Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *New England Journal of Medicine*, *327*(9), 604-612.
- Shepherd, M., Watt, D., Falloon, I. & Smeeton, N. (1989). *The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Shiffrin, R. (1988). Attention. In R. Atkinson, R. Herrnstein, G. Lindzey & R. Luce (Hrsg.), *Steven's handbook of experimental psychology*. JohnWiley.
- Shiffrin, R. M. & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing. II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychological Review*, *84*, 127-190.
- Shinozaki, N., Yabe, H., Sato, Y., Hiruma, T., Sutoh, T., Nashida, T., Matsuoka, T. & Kaneko, S. (2002). The difference in Mismatch negativity between the acute and post-acute phase of schizophrenia. *Biological Psychology*, *59*(2), 105-119.
- Shutara, Y., Koga, Y., Fujita, K., Takeuchi, H., Mochida, M. & Takemasa, K. (1996). An event-related potential study on the impairment of automatic processing of auditory input in schizophrenia. *Brain Topography*, *8*(3), 285-289.
- Smith, M. E., Halgren, E., Sokolik, M., Baudena, P., Musolino, A., Liegois-Chauvel, C. et al. (1990). The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *76*, 235-2148.

- Sokolov, E. N. (1963). Perception and the Conditioned Reflex. *Pergamon Press*.
- Soltani, M. & Knight, R. T. (2000). Neural origins of the P300. *Critical Reviews in Neurobiology, 14*(3-4), 199-224.
- Squires, K. C., Wickens, C., Squires, N. K. & Donchin, E. (1976). The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science, 193*(4258), 1142-1146.
- Steen, R.G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R.M. & Lieberman, J.A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry, 188*, 510-518.
- Suddath, R. L., Casanova, M. F., Goldberg T. E., Daniel, D. G., Kelsoe, J. R. & Weinberger, D. R. (1989). Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *American Journal of Psychiatry, 146*, 464-472.
- Sutton, S., Braran, M., Zubin, J. & John E.R. (1965): Evoked-Potential Correlates of Stimulus Uncertainty. *Science, 26*(150), 1187-1188.
- Sutton, S., Tueting, P., Zubin, J. & John E.R. (1967). Information Delivery and the Sensory Evoked Potential. *Science, 17*(155), 1436-1439.
- Swick, D. & Knight, R. T. (1998). Cortical lesions and attention. In: *The Attentive Brain*, Parasuraman, R. (ed.), 144-162, MIT Press.
- Talairach-Dämon Client, Version 2.0. (2005). Research Imaging Center. University of Texas Health Science Center at San Antonio; available at: <http://ric.uthscsa.edu/resources>).
- Tamminga, C. A., Vogel, M., Gao, X., Lahti, A. C., Holcomb, H. H. (2000). The limbic cortex in schizophrenia: focus on the anterior cingulate. *Brain Research, 31*(2-3), 364-370.
- Tervaniemi, M., Lehtokoski, A., Sinkkonen, J., Virtanen, J., Ilmoniemi, R. J. & Näätänen, R. (1999). Test-retest reliability of mismatch negativity for duration, frequency and intensity changes. *Clinical Neurophysiology, 110*(8), 1388-1393.
- Tervaniemi, M., Saarinen, J., Paavilainen, P., Danilova, N. & Näätänen, R. (1994). Temporal integration of auditory information in sensory memory as reflected by the mismatch negativity. *Biological Psychology, 38*(2-3), 157-167.
- Todd, J., Mitchie, P. & Jablensky, A. V. (2003). Association between reduced duration mismatch negativity (MMN) and raised temporal discrimination thresholds in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology, 114*(11), 2061-2070.
- Turetsky, B. I., Cannon, T. D. & Gur, R. E. (2000). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: III. Deficits in unaffected siblings of schizophrenic probands. *Biological Psychiatry, 47*(5), 380-390.
- Turetsky, B. I., Colbath, E. A. & Gur, R. E. (1998a). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: I. Physiological evidence for gender and subtype specific differences in regional pathology. *Biological Psychiatry, 43*(2), 84-96.

- Turetsky, B. I., Colbath, E. A. & Gur, R. E. (1998b). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: II. Longitudinal stability and relationship to symptom change. *Biological Psychiatry*, *43*(1), 31-39.
- Umbricht, D., Bates, J., Lieberman, J., Kane, D. & Javitt, D. (2006). Electrophysiological Indices of Automatic and Controlled Auditory Information Processing in First-Episode, Recent-Onset and Chronic Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *59*(8), 762-772.
- Umbricht, D., Javitt, D., Bates, J., Pollak, S. D., Lieberman, J. A. & Kane, J. (1997). Auditory event-related potentials (ERP) in first episode and chronic schizophrenia (Abstract). *Schizophrenia Research*, *24*(1), 238-239(2).
- Umbricht, D., Javitt, D., Novak, G., Bates, J., Pollack, S., Lieberman, J. & Kane, J. (1998). Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *44*(8), 716-725.
- Umbricht, D., Koller, R., Schmid, L., Skrabo, A., Grubel, C., Huber, T. & Stassen, H. (2003). How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biological Psychiatry*, *53*(12), 1120-1131.
- Umbricht, D. & Krljes, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *76*(1), 1-23.
- Umbricht, D., Schmid, L., Koller, R., Vollenweider, F. X., Hell, D. & Javitt, D. C. (2000). Ketamin-induces deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *57*(12), 1139-1147.
- Valkonen-Korhonen, M., Purhonen, M., Tarkka, I. M., Sipila, P., Partanen, J., Karhu, J. & Lehtonen, J. (2003). Altered auditory processing in acutely psychotic nevermedicated first-episode patients. *Brain Research Cognitive Brain Research*, *17*(3), 747-758.
- van der Stelt, O., Frye, J., Lieberman, J. A. & Belger, A. (2004). Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *61*(3), 237-248.
- Verleger, R. (1997). On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology*, *34*(2), 131-156.
- Waberski, T. D., Kreitschmann-Andermahr, I., Kawohl, W., Darvas, F., Ryang Y., Gobbelé, R. & Buchner, H. (2001). Spatio-temporal source imaging reveals subcomponents of the human auditory mismatch negativity in the cingulum and right inferior temporal gyrus. *Neuroscience Letters*, *308*(2), 107-110.
- Wang, J., Hirayasu, Y., Hiramatsu, K., Hokama, H., Miyazato, H. & Ogura, C. (2003). Increased rate of P300 latency prolongation with age in drug-naive and first episode schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, *114*(11), 2029-2035.
- Wang, C., Ulbert, I., Schomer, D. L., Marinkovic, K. & Halgren, E. (2005). Responses of human anterior cingulate cortex microdomains to error detection, conflict

- monitoring, stimulus-response mapping, familiarity, and orienting. *Journal of Neuroscience*, 35, 604-613.
- Ward, K. E., Friedman, L., Wise, A. & Schulz, S. C. (1996). Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 22, 197-213.
- Weinberger, D. R. (1994). Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder: a review of the concept. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia*, 293-323. London: Blackwood Press.
- Weir, N., Fiaschi, K. & Machin, D. (1998). The distribution and latency of the auditory P300 in schizophrenia and depression. *Schizophrenia Research*, 31(2-3), 151-158.
- Weisbrod, M., Hill, H., Niethammer, R. & Sauer, H. (1999). Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. *Biological Psychiatry*, 46(5), 721-725.
- Weisbrod, M., Winkler, S., Maier, S., Hill, H., Thomas, C. & Spitzer, M. (1997). Left lateralized P300 amplitude deficit in schizophrenic patients depends on pitch disparity. *Biological Psychiatry*, 41(5), 541-549.
- Weisser, R., Weisbrod, M., Roehrig, M., Rupp, A., Schroeder, J. & Scherg, M. (2001). Is frontal lobe involved in the generation of the auditory evoked P50? *Neuroreport*, 12, 3303-3307.
- Wible, C. G., Kubicki, M., Yoo, S. S., Kacher, D. F., Salisbury, D. F., Anderson, M. C., Shenton, M. E., Hirayasu, Y., Kikinis, R., Jolesz, F. A. & McCarley, R. W. (2001). A functional magnetic resonance imaging study of auditory mismatch in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158(6), 938-943.
- Wickens, C., Kramer, A., Vanasse, L. & Donchin, E. (1983). Performance of concurrent tasks: A psychophysiological analysis of the reciprocity of information-processing resources. *Science*, 221, 1080-1082.
- Winkler, I., Tervaniemi, M., Schröger, E., Wolff, C. & Näätänen, R. (1998). Preattentive processing of auditory spatial information in humans. *Neuroscience Letters*, 242(1), 49-52.
- Winterer, G., Egan, M. F., Raedler, T., Sanchez, C., Jones, D. W., Coppola, R. & Weinberger, D. R. (2003). P300 and genetic risk for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60(11), 1158-1167.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydyk, T. (1997). *SKID-I und SKID-II, Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I und Achse II*. Göttingen: Hogrefe.
- Woldorff, M. G., Hackley, S. A. & Hillyard, S. A. (1991). The effects of channel-selective attention on the mismatch negativity wave elicited by deviant tones. *Psychophysiology*, 28(1), 30-42.
- Woldorff, M. G., Hillyard, S. A., Gallen, C. C., Hampson, S. R. & Bloom, F. E. (1998). Magnetoencephalographic recordings demonstrate attentional modulation of

mismatch-related neural activity in human auditory cortex. *Psychophysiology*, 35, 283-292.

- Woods, D. L., Knight, R. T. & Scabini, D. (1993). Anatomical substrates of auditory selective attention: behavioural and electrophysiological effects of posterior association cortex lesions. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 1(4), 227-240.
- Wright, I., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P., David, A., Murray, R. & Bullmore, E. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 16-25.
- Youn, T., Park, H. J., Kim, J. J., Kim, M. S. & Kwon, J. S. (2003). Altered hemispheric asymmetry and positive symptoms in schizophrenia: equivalent current dipole of auditory mismatch negativity. *Schizophrenia Research*, 59(2-3), 253-260.
- Zubin, J. (1975). Problem of attention in schizophrenia. In Kietzman, M. L., Sutton, S. & Zubin, J. (Hrsg.). *Experimental Approaches to Psychopathology*. Academic Press.
- Zubin, J. & Spring, B. (1977). Vulnerability - a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86(2), 103-126.

## 10 ANHANG

### *A. Instruktion Hörtest:*

"Drücken Sie bitte sobald Sie einen Ton hören."

### *B. Instruktion Experiment 1 (Mismatch Negativity):*

Die Instruktion für alle Probanden lautete: „Sie werden Töne hören. Ihre Aufgabe ist es sich das Video an zu sehen."

### *C. Übungsinstruktion (zur Durchführung von Experiment 2):*

"Sie hören jetzt wie eben (im ersten Teil der Untersuchung) vier verschiedene Töne. Zwei Töne sind häufig zu hören, zwei Töne selten. Die seltenen Töne klingen kürzer und leiser als die häufigen. Drücken Sie jetzt bitte immer, wenn ein seltener Ton kommt, die linke Maustaste. Ich werde Ihnen sofort zurückmelden, ob sie richtig oder falsch gedrückt haben, oder ob sie hätten drücken sollen."

### *D. Instruktion Experiment 2 (P300):*

Die Instruktion für alle Probanden lautete: „Drücken Sie jetzt bitte immer sofort, wenn Sie einen seltenen Ton hören, die linke Maustaste, so wie Sie es eben geübt haben. Halten Sie ihre Augen bitte geöffnet und schauen Sie möglichst geradeaus auf den leeren Bildschirm."

## Lebenslauf

### Zur Person

Name	Miriam Röhrig
geboren am	15.04. 1970 in Heidelberg
Familienstand	verheiratet
Kinder	Tochter

### Schul Ausbildung und Studium

1976 – 1980	Pestalozzi Grundschule in Hemsbach
1980 – 1981	Gesamtschule Weinheim
1981 – 1989	Integrierte Gesamtschule Mannheim Herzogenried, Erlangung der allgemeinen Hochschulreife
WS 1989/90 – SS 1997	Studium der Germanistik und der Psychologie an der Universität Mannheim, Abschluss Magister Artium
WS 1991/92 – SS 1998	Studium der Diplom-Psychologie an der Universität Mannheim, Abschluss Diplom-Psychologie

### Berufliche Tätigkeiten

01. 1999 – 07.2002	Beschäftigung als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg im Rahmen des DFG-Projekts „Untersuchungen zur Störung kortikaler Informationsverarbeitungsprozesse bei schizophrenen Patienten am Beispiel der auditorischen Reizverarbeitung“
08.2002 – 07. 2004	Beschäftigung als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Psychosomatischen Universitätsklinik Heidelberg. Konzeptualisierung zweier Studien und Einwerbung von Drittmitteln: - „Kognitive Charakteristika bei Patienten mit somatoformen und angrenzenden psychischen Störungen. Entwicklung und Evaluation eines kognitionswissenschaftlichen Untersuchungsparadigmas“ und - „Therapieerfolgskriterien (Eyemovement Desensitization and Reprocessing, EMDR) bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS)“.
08. 2005 – 12. 2006	Wiedereinstiegsstipendium - Frauenförderungsprogramm - der Universität Heidelberg
07. 2007 –	Niederlassung in eigener Praxis als Psychologische Psychotherapeutin (VT) in Neckarsteinach