

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter

## **Ereigniskorrelierte Potentiale im initialen Prodrom der Schizophrenie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Andrea Annette Steffen  
aus Trier

promoviert am 27.März 2013

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2013

Druck: DCC Competence Center GmbH Köln  
Zülpicerh Wall 6  
50674 Köln

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Thomas Krieg

1. Berichterstatterin: Frau Privatdozentin Dr. med. A. Brockhaus-Dumke

2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. L. Timmermann

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Privatdozentin Dr. med. A. Brockhaus-Dumke,

Herr Diplom-Mathematiker R. Müller

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt.

Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, 20.02.2012

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messungen sind ohne meine Mitarbeit in den Laboren der Kliniken und Polikliniken für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätskliniken Bonn, Düsseldorf und Köln durchgeführt worden.

Die Rekrutierung der Probanden war bereits im Vorfeld im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie in den Früherkennungszentren Köln, Bonn und Düsseldorf erfolgt:

- ZeBB, Zentrum für Beratung und Behandlung bei erhöhtem Psychoserisiko der Universitätsklinik Bonn
- FEZ, Früherkennungszentrum zur Beratung und Hilfe bei erhöhtem psychischem Erkrankungsrisiko der Universitätsklinik Düsseldorf
- FETZ, Früherkennungs- und Therapiezentrum bei psychischen Krisen der Universitätsklinik Köln

Deren Auswertung ist von mir mit Unterstützung von Frau Privatdozentin Dr. med. A. Brockhaus-Dumke und Herrn Diplom-Mathematiker R. Müller durchgeführt worden.

Die Krankengeschichte und psychopathologischen Befunde der Patienten wurden vom ärztlichen Personal der jeweiligen Klinik erhoben.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bedanken

bei allen Probanden für die bereitwillige Teilnahme an der Studie,

bei Frau Privatdozentin Dr. med. Anke Brockhaus-Dumke für die gute und zuverlässige Betreuung, die mir einen spannenden Einblick in die wissenschaftliche Arbeit ermöglicht hat,

bei Herrn Diplom-Mathematiker Ralf Müller für die tatkräftige Unterstützung bei der technischen Umsetzung, ohne die mir diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre

und bei allen, die mich dabei motiviert und unterstützt haben.



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Ereigniskorrelierte Potentiale	1
1.2	Psychophysiologische Modelle	3
1.2.1	P50	3
1.2.1	N100	4
1.2.3	P200	5
1.2.4	N200	6
1.2.5	P300	6
1.3	Das initiale Prodrom der Schizophrenie	10
1.3.1	Diagnose der Schizophrenie und des Prodroms im DSM und in der ICD	10
1.3.2	Der Frühverlauf der Schizophrenie	11
1.3.3	Entstehungsmodelle der Schizophrenie	12
1.3.4	Konzeptualisierung der Prodromalphase	16
1.4	Ereigniskorrelierte Potentiale und Schizophrenie	17
1.4.1	P50 und Schizophrenie	18
1.4.2	N100 und Schizophrenie	19
1.4.3	P200 und Schizophrenie	20
1.4.4	N200 und Schizophrenie	22
1.4.5	P300 und Schizophrenie	23
1.5	Fragenstellung	25
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>26</b>
2.1	Probanden	26
2.1.1	Kontrollgruppe	27
2.1.2	Gruppe der Angehörigen	28
2.1.3	Gruppe der an Schizophrenie erkrankten Probanden	29
2.1.4	Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko	30
2.2	Versuchsaufbau	34
2.2.1	Aufbau des Messplatzes	34
2.2.2	Das Reizparadigma	34
2.2.3	Die EEG-Ableitung	34
2.3	Datenverarbeitung und Komponentenevaluation	35
2.4	Statistische Analysen	37
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>38</b>
3.1	Gruppenvergleich von Probanden im EIPS, LIPS, Erst- und chronisch Erkrankten sowie gesunden Kontrollen	38
3.1.1	Ergebnisse für die Amplitude P300	38
3.1.2	Ergebnisse für die Latenz P300	42
3.1.3	Ergebnisse für die N200	43
3.1.4	Ergebnisse für die P200	44
3.1.5	Ergebnisse für die N100	47
3.1.6	Ergebnisse für die P50	49

3.1.7	Grand Averages .....	52
3.2	Gruppenvergleich von Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko mit und ohne späteren Übergang in eine Schizophrenie sowie gesunden Kontrollen .....	55
3.2.1	Psychopathologie .....	55
3.2.2	Ergebnisse für die P300 .....	55
3.2.3	Ergebnisse für die Komponenten P50, N100, P200 und N200 .....	58
3.2.4	Grand Averages .....	59
3.3	Longitudinaler Ansatz: Prodromalprobanden vor und nach Erstmanifestation der Schizophrenie .....	60
3.4	Gruppenvergleich von gesunden Angehörigen und der Kontrollgruppe .....	61
3.4.1	Ergebnisse für die P300 .....	61
3.4.2	Grand Averages .....	63
3.5	Gruppenvergleich von gesunden Angehörigen mit unterschiedlichem genetischem Erkrankungsrisiko und der jeweiligen Kontrollgruppe .....	64
3.5.1	Ergebnisse für die P300 .....	64
3.5.2	Grand Averages .....	66
3.6	Gruppenvergleich von Erkrankten mit und ohne antipsychotischer Medikation .....	66
3.6.1	Psychopathologie .....	66
3.6.2	Ergebnisse für die Amplitude P300 .....	67
3.6.3	Ergebnisse für die Latenz P300 .....	69
3.6.4	Ergebnisse für die Amplitude N200 .....	70
3.6.5	Ergebnisse für die Latenz N200 .....	71
3.6.6	Ergebnisse für die P200 .....	72
3.6.7	Ergebnisse für die N100 und P50 .....	74
3.6.8	Grand Averages .....	79
3.7	Longitudinaler Ansatz: Erkrankte vor und nach Beginn einer antipsychotischen Medikation .....	80
3.8	Korrelation der EKP mit der PANSS .....	81
4	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>83</b>
4.1	Normabweichungen der EKP bei Erst- und chronisch Erkrankten und bei Probanden im EIPS und LIPS .....	83
4.1.1	Abweichungen der EKP bei erstmalig und chronisch erkrankten Probanden .....	83
4.1.2	Abweichungen der EKP bei Probanden im EIPS und LIPS .....	87
4.2	Vergleich der EKP bei Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko mit und ohne späteren Übergang in eine Schizophrenie .....	89
4.3	EKP im Prodrom vor und nach Erstmanifestation der Schizophrenie .....	90
4.4	Veränderungen der EKP bei gesunden Verwandten von an Schizophrenie erkrankten Personen .....	91
4.5	Einfluss von antipsychotischer Medikation auf die EKP-Veränderungen .....	93
4.6	Korrelation der EKP mit der PANSS .....	95
4.7	Einfluss des Alters auf die EKP-Veränderungen in der Schizophrenie .....	97

4.8	Einfluss des Geschlechts auf die EKP-Veränderungen in der Schizophrenie .....	99
4.9	Diskussion der Methode .....	102
4.10	Ausblick.....	104
5	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>105</b>
6	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>107</b>
7	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>122</b>
8	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>126</b>

# 1 Einleitung

In der Schizophrenie sind Veränderungen von ereigniskorrelierten Potentialen bekannt, die in geringerem Ausmaß auch im initialen Prodrom nachgewiesen werden können. Die Interpretation dieser Abweichungen als neurobiologische Verlaufsparemeter, stabile Vulnerabilitätsindikatoren oder Endphänotypen ist jedoch noch uneinheitlich. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Eigenschaften von akustisch evozierten Potentialen auf ihre Aussagekraft als Vulnerabilitätsindikatoren im initialen Prodrom der Schizophrenie zu untersuchen.

## 1.1 Ereigniskorrelierte Potentiale

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) sind, im Gegensatz zur hirnelektrischen Spontanaktivität, reproduzierbare, synchronisierte Potentialveränderungen, die vor, während oder nach einem Ereignis im Elektroenzephalogramm (EEG) messbar sind (116. R.Sadowski und W.Neukäter, 1997). Ein solches Ereignis kann z.B. ein sensorischer Reiz oder eine Reaktion des Individuums sein (128. Seifert, 2005).

Die Höhe der Amplitude korreliert mit der Anzahl an der Kopfoberfläche messbarer Neurone, die bei dem beobachteten Prozess synchronisierte, elektrische Aktivität zeigen. Da diese Potentiale aufgrund ihrer kleinen Amplituden ( $<30\mu\text{V}$ ) im spontanen EEG nicht ohne weiteres erkennbar sind, ist eine Mittelung notwendig. Dazu wird mehrfach in Folge gereizt, und die EEG-Abschnitte werden je nach Fragestellung reizgetriggert oder reaktionsgetriggert gemittelt. Dadurch bleibt das immer gleichförmige, reizabhängige Signal erhalten, während sich Potentiale des spontanen EEGs gegenseitig aufheben. Diese Form der Datenverarbeitung setzt eine Digitalisierung der EEG-Daten voraus, eine Technik, die erst in den 1970er Jahren allgemein verfügbar wurde. Aus diesem Grund begann die systematische Erforschung der EKP erst etwa 50 Jahre nach Entdeckung des menschlichen EEGs (116. R.Sadowski und W.Neukäter, 1997).

Die Potentialabläufe setzen sich aus unterschiedlichen Komponenten zusammen. Zur Einteilung der EKP-Komponenten werden Klassifikationen verwendet, die sich an dem zeitlichen Auftreten nach der Reizsetzung, dem Generierungsort und den Komponenteneigenschaften orientieren. Eine gebräuchliche Unterscheidung ist die Unterteilung in „späte endogene“ und „frühe exogene“ Potentiale. Exogene Potentiale sind durch psychologische Variablen nicht veränderbar. Sie sind im Auftreten und in ihrer Ausprägung allein von den physikalischen Reizeigenschaften abhängig. Endogene

Potentiale hingegen spiegeln psychologische Prozesse wider und sind von physikalischen Reizeigenschaften weitgehend unabhängig. Allerdings nehmen einige Potentiale hier eine Zwischenstellung ein, da es keine eindeutige zeitliche Grenze zwischen dem Auftreten endogener und exogener Potentiale gibt. Endogene Anteile finden sich zunehmend ab einer Latenz von etwa 50ms (128. *Seifert, 2005*).

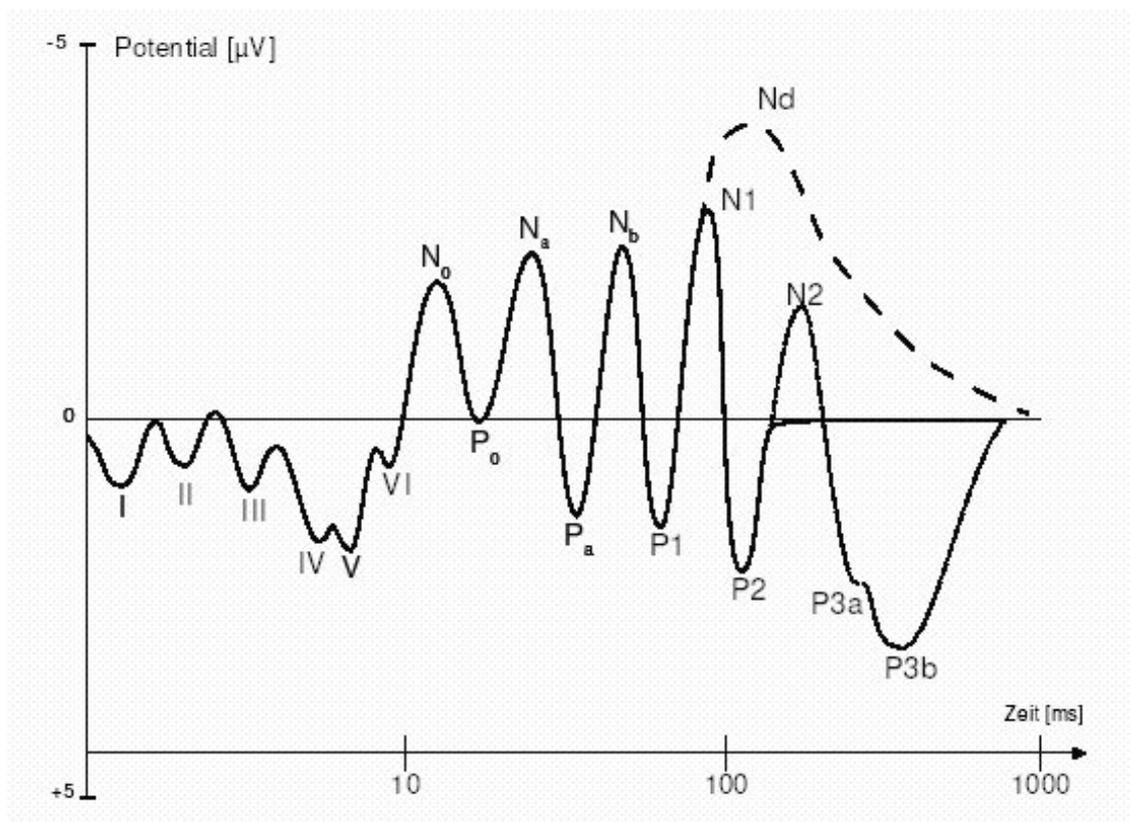
Die frühen, rein exogenen Komponenten werden auch als „Hirnstamm Potentiale“ oder als „akustisch evozierte Potentiale“ bezeichnet. Sie entsprechen in ihrer zeitlichen Sequenz der topologischen Reihenfolge ihrer Generatoren der Hörbahn im Hirnstamm. In ihrer Ausprägung sind sie intra- und interindividuell sehr stabil und gelten als unabhängig von Bewusstsein und Aufmerksamkeit. Messungen der akustisch evozierten Potentiale werden daher in der Neurologie und der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in der Routinediagnostik zur Funktionsprüfung der Hörbahn eingesetzt (136. *T.Lenarz, 1997*).

Die späten, überwiegend endogenen Komponenten, die nach einer Latenz von 100ms bis 1s auftreten, werden in der Literatur oft synonym mit dem Begriff „ereigniskorrelierte Potentiale“ bezeichnet. Sie entstehen durch kortikale Verarbeitung und weisen eine weniger streng reizkorrelierte Topographie auf. Sie werden vor allem durch „endogene“, kognitive Vorgänge, sowie Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsveränderungen beeinflusst (3. *Altenmüller, 1996*). Sie sind in ihrer Ausprägung von der Interaktion der Probanden mit dem Reiz abhängig oder treten sogar erst durch diese Interaktion auf. Es handelt sich um elektrophysiologische Korrelate kognitiver Verarbeitung, von denen man annimmt, dass sie mit spezifischen Prozessen der Informationsverarbeitung verknüpft sind (116. *R.Sadowski und W.Neukäter, 1997*).

Bei entsprechender Aufgabenstellung im Versuchsaufbau lassen sich EKP nicht nur *nach* einem Reiz, sondern auch *vor* einem Reiz beobachten. Letztere werden einer Erwartungshaltung zugeordnet. Nach dem Reiz sind es perzeptive und evaluative Prozesse, die sich in hoher zeitlicher Auflösung im Potentialverlauf abbilden (128. *Seifert, 2005*).

Durch Beobachtung der EKP erhofft man sich Einblicke in Wahrnehmungsprozesse und in die kognitive Verarbeitung. Im Gegensatz zur Verwendung bildgebender Verfahren ist hier nur bedingt eine räumliche Zuordnung möglich, dafür aber eine genaue zeitliche Differenzierung kognitiver Prozesse. Auf diese Weise können Interaktion und Reihenfolge der beteiligten Subprozesse untersucht werden.

Um Potentialbilder zu parametrisieren werden üblicherweise die jeweiligen EKP-Wellen mit ihrer maximalen Amplitudenauslenkung, je nach Reihenfolge und Latenz ihres Auftretens, den untersuchten Komponenten zugeordnet. Die folgende Abbildung zeigt dies in einer idealisierten Darstellung eines akustischen ereigniskorrelierten Potentials.



**Abbildung 1: Idealierte Darstellung eines akustischen Ereigniskorrelierten Potentials (128. Seifert, 2005)**

Zur Beschreibung der EKP hat sich eine Nomenklatur etabliert, die sich an der Polarität, Latenz, Art der Auslösung oder der vermuteten physiologischen Korrelation orientiert, wie z.B. „mismatch negativity“ oder „processing negativity“ (3. Altenmüller, 1996). Die frühen Hirnstammpotentiale werden mit Römischen Ziffern durchnummeriert. Die späteren Potentiale werden als P50, N100, P200, N200 und P300 bezeichnet. Häufig findet man auch alternativ die Bezeichnungen N1, P2 oder P3. Hier setzt sich die Bezeichnung zusammen aus der Polarität (positiv (P) und negativ (N)) sowie dem Latenzzeitraum in ms, in dem der Potentialgipfel üblicherweise auftritt.

## 1.2 Psychophysiologische Modelle

### 1.2.1 P50

Die Komponente P50 ist ein positiver EKP-Gipfel, der 40-80ms nach Darbietung eines auditorischen Reizes auftritt, unabhängig davon, ob der Reiz beachtet wird oder nicht. Am Vertex fällt die P50 erfahrungsgemäß am stärksten aus.

Die P50 repräsentiert das sogenannte sensorische Gating. Gating gilt als eine Art Filtermechanismus und entspricht der Fähigkeit eines Individuums, sich durch das Ausklammern von bedeutungslosen oder redundanten Informationen in einer sensorisch überladenen Umwelt zurechtzufinden. Bei wiederholter Darbietung eines Reizes findet eine sogenannte präattentive Antworthabituation statt. Die Amplitude der P50 auf einen in kurzem zeitlichem Abstand wiederholten akustischen Stimulus fällt dabei geringer aus als bei der ersten Darbietung. Erscheint bei der Reizwiederholung eine weniger supprimierte Amplitude, wird dies als mangelhaftes Gating interpretiert (35. *Fallgatter and Langer, 2008*).

Die Höhe der Amplitude der P50 wird durch die selektive Aufmerksamkeit eines Individuums beeinflusst: In einer Untersuchung der P50 in der Versuchsanordnung des Oddball-Paradigmas (zu Oddball-Paradigma siehe Kapitel 1.2.5) von Boutros und Mitarbeitern fielen die Amplituden nach den beachteten Reizen höher aus als nach den nicht beachteten Reizen. Dies wurde interpretiert als ein Wiedererkennen einer relevanten Information oder als „gating-in“ der neuen Information. Der Unterschied war über der temporoposterioren Region am größten (12. *Boutros et al., 1995*).

Das neuronale Netzwerk, das für die Generierung der P50 und für das sensorische Gating verantwortlich ist, lässt sich bis heute noch nicht mit Sicherheit abgrenzen. Sicher scheint die Beteiligung des Hippocampus und des Gyrus temporalis superior. Auch eine Beteiligung des präfrontalen Kortex und von temporoparietalen Kortexbereichen wird vermutet. Bezüglich der Neurotransmission scheinen viele Systeme in die Regulation der P50 involviert zu sein, u.a. die Neurotransmitter Acetylcholin, Dopamin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), Glutamat, Noradrenalin und Serotonin. Eine besondere Rolle scheint die Alpha-7-Untereinheit der nikotinergen Acetylcholinrezeptoren zu spielen, da deren Verlust zu einem verringerten sensorischen Gating führt (35. *Fallgatter and Langer, 2008*).

### **1.2.1 N100**

Die N100 tritt mit einer negativen Amplitude 90-200ms nach einem Stimulus auf und stellt das neuropsychologische Korrelat einer Orientierungsreaktion dar. Sie kann von jedem neuartigen Reiz unterschiedlicher Modalität ausgelöst werden (35. *Fallgatter and Langer, 2008*). Die N100 zeigt sowohl Eigenschaften einer exogenen als auch einer endogenen Komponente. Als exogene Eigenschaft sind die Latenz und die Amplitude durch die Reizintensität beeinflussbar und die Topographie auf der Schädeloberfläche ist

von der Reizmodalität abhängig (116. *R.Sadowski und W.Neukäter, 1997*). Die Amplitude vergrößert sich mit zunehmender Reizintensität und mit der Länge des Interstimulusintervalls (ISI) (26. *Davis et al., 1966*) Im Sinne einer endogenen Komponente werden in der Modulation der N100-Amplitude Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit reflektiert: So lässt sich beispielsweise eine Amplitudenabnahme durch Habituation bei Reizwiederholung oder ein fehlendes Auftreten im Schlaf beobachten (116. *R.Sadowski und W.Neukäter, 1997*). Bei erhöhter selektiver Aufmerksamkeit wird eine höhere Amplitude beobachtet (62. *Hillyard et al., 1973*). Es wird postuliert, dass dieser Effekte nicht durch Alteration der exogenen N100-Komponente zustande kommt, sondern durch Überlagerung dieser Komponente durch eine endogene Komponente, die sogenannte Verarbeitungsnegativität („processing negativity“) (93. *Naatanen, 1982*). Diese Verarbeitungsnegativität wird, im Gegensatz zur N100, nur durch Paradigmen hervorgerufen, die selektive Aufmerksamkeit erfordern und ist bei erwarteten Stimuli größer als bei unerwarteten Stimuli. Diesen Effekt kann man quantifizieren, indem man die Differenzkurve der Potentialantworten bildet, die auf beachtete Zielreize und Nicht-Zielreize folgen. Dieses Differenzpotential, die sogenannte „negative difference“, ist über den frontalen Elektroden lokalisiert. Bei einfacher Reizdiskrimination tritt dieses Differenzpotential mit kürzerer Latenz und höherer Amplitude auf (55. *Hansen and Hillyard, 1980*).

### **1.2.3 P200**

Die P200 ist ein positives Potential, das mit einer Latenz von etwa 200ms nach einem Reiz auf die N100 folgt. Beide Komponenten werden auch als N100-P200-Komplex zusammengefasst (117. *Rockstroh et al., 1989*). Die P200 tritt unabhängig davon auf, ob der Stimulus von der Testperson beachtet wird. Bei auditorisch dargebotenen Reizen findet man das Amplitudenmaximum über dem frontalen Kortex (63. *Hillyard et al., 1987*). Die P200 besteht ebenfalls, wie die N100, aus exogenen und endogenen Anteilen. Sie wird als Index für die zentrale Verarbeitung von irrelevanten Stimuli während einer Diskriminationsaufgabe betrachtet. Als positive Welle reflektiert sie die aktive Unterdrückung der Weiterverarbeitung von Reizen, die nicht zu den Zielstimuli gehören. Wie bei der N100 wird auch bei der P200 über eine Amplitudenerhöhung bei selektiver Aufmerksamkeit berichtet (110. *Picton and Hillyard, 1974*).

#### 1.2.4 N200

Die N200 gehört zu den endogenen Komponenten und hat ihre maximale Auslenkung etwa 200ms nach einem Reiz. Sie entsteht erst durch die Bewertung des Reizes durch die Testperson. Diese Bewertung kann dabei sowohl passiv, d.h. ohne direkte Aufmerksamkeit, als auch aktiv, d.h. mit gerichteter Aufmerksamkeit, stattfinden. In Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen, der Topographie und der Latenz können drei Subkomponenten unterschieden werden: N2a, N2b und N2c.

Die N2a ist unabhängig von der Aufmerksamkeitslenkung. Sie tritt auf, wenn in einer raschen Folge häufiger, gleichartiger Reize plötzlich ein seltener, abweichender Reiz erscheint. Aufgrund ihrer Unabhängigkeit von der gerichteten Aufmerksamkeit wird sie als Korrelat eines passiven Diskriminierungsprozesses gedeutet und entspricht als Differenzpotential zum Standardstimulus der sogenannten Mismatch Negativity.

Die N2b lässt sich, im Gegensatz zur N2a, nur dann beobachten, wenn sich die Testperson auf den abweichenden Ton konzentriert und ist deshalb von einer P300 gefolgt.

Die beiden Komponenten werden oft unter dem Begriff N2b-P3-Komplex zusammengefasst. Die N2b wird als elektrophysiologisches Korrelat eines aktiven Diskriminierungsprozess interpretiert, der die Voraussetzung für eine bewusste Verarbeitung und Reaktion darstellt. Die N2b weist eine längere Latenz auf als die N2a. Ihr Amplitudenmaximum liegt im frontozentralen Bereich.

Bei der N2c liegt der topographische Schwerpunkt parietal. Sie wird durch die Kategorisierung unterschiedlicher Reize ausgelöst (94. Naatanen, 1990;35. Fallgatter and Langer, 2008).

#### 1.2.5 P300

Die P300 zählt zu den rein endogenen Potentialen, da ihre Amplitude unabhängig von der Modalität und den physikalischen Eigenschaften des dargebotenen Reizes erscheint, dafür aber die Aufmerksamkeitslenkung auf diesen Stimulus voraussetzt und durch psychologische und kognitive Faktoren moduliert wird. Man unterscheidet je nach Untersuchungsanordnung eine Subkomponente P3a und P3b:

Die P3b wurde bereits früh entdeckt und ist eine der am häufigsten untersuchten Komponenten. Sie tritt als positives Potential mit einer Latenz von 250-500ms nach einem auditorischen Stimulus auf und ist aufgrund ihrer relativ großen Amplitude von 5-

30 $\mu$ V gut zu identifizieren. Ihr Amplitudenmaximum findet sich über der zentroparietalen Hirnregion. Zur Auslösung sind seltene, unvorhersagbar auftretende, aufgabenrelevante Stimuli notwendig. Hierfür wird üblicherweise das Zwei-Stimulus-Diskriminations-Paradigma oder Oddball-Paradigma angewendet. Bei dieser Versuchsanordnung werden innerhalb einer Serie häufig auftretender, gleich bleibender Reize (Standardtöne) einige selten auftretende, abweichende Reize (Zieltöne) in zufälliger Reihenfolge dargeboten. Die Testpersonen werden aufgefordert auf die abweichenden Reize zu reagieren, z.B. durch Tastendruck, während auf den Standardreiz keine Reaktion verlangt ist.

Die P3a tritt auf, wenn das Oddball-Paradigma um einen weiteren seltenen Reiz ergänzt wird, der ein sogenanntes Novel darstellt. Hierbei handelt es sich um einen völlig anders gearteten Reiz als der aufgabenrelevante Stimulus, wie z.B. eingestreute Umweltgeräusche. Eine Beachtung dieser Reize im Sinne selektiver Aufmerksamkeit wird nicht gefordert. Das Maximum der P3a findet sich über der frontozentralen Hirnregion und tritt mit 240ms etwas früher auf als bei der P3b. Die P3a wird ähnlich der N1 als Korrelat einer automatischen Orientierungsreaktion aufgefasst (134. *Squires et al., 1975*).

Die neuronalen Generatoren der P300 sind bisher noch nicht genau bekannt. Daten aus intrakraniellen Ableitungen, funktioneller Bildgebung und Oberflächenableitungen bei Menschen mit Hirnläsionen zeigen, dass u.a. der temporoparietale Kortex und der medialen Temporallappen zur Generierung der P300 beitragen. Bei akustischer Stimulation ist auch der Kortex im oberen Temporalbereich beteiligt. Der Frontallappen scheint vor allem für die P3a von Bedeutung zu sein. Der Hippokampus, der bei lokaler intrazerebraler Ableitung die größte P300 generiert, trägt vermutlich aufgrund der geringen Kortexoberfläche und ungünstig ausgerichtetem Feld, wenig zu der an der Kopfhaut abgeleiteten P300 bei (114. *Polich, 2007*).

In einer Theorie von Nieuwenhuis spiegelt die P300 die phasische Aktivität des neuromodulatorisch wirksamen Locus Coeruleus-Norepinephrin-Systems wider. Sie stellt die Antwort dieses Systems auf den Ausgang eines internen Entscheidungsfindungsprozesses dar und ist die Folgewirkung der noradrenergen Potenzierung in der Informationsverarbeitung (97. *Nieuwenhuis et al., 2005*).

Seit der Erstbeschreibung der P300 im Jahr 1965 von Sutton und Mitarbeitern (135. *Sutton et al., 1965*), wurden zahlreiche psychophysiologische Interpretationen bezüglich der zugrunde liegenden Entstehungsmodelle und Erklärungstheorien diskutiert:

In dem von Donchin und Coles 1988 beschriebenen Modell des „*context updating*“ ist die P3b das elektrophysiologische Korrelat eines Aktualisierungsprozesses (30. *Donchin and Coles, 1988*). Durch das Auftreten einer Folge von gleichförmigen Reizen wird ein Repräsentationsmodell im Arbeitsgedächtnis erstellt. Neu auftretende Reize werden damit verglichen: Stimmt der neue Reiz mit der vorliegenden Repräsentation überein, wird das Modell stabilisiert. Bei einem differenten Reiz wird das Modell aktualisiert, was sich dann in der P3b abbilden lässt. Es wird davon ausgegangen, dass jeder Reiz zum Aufbau eines Repräsentationsmodells beiträgt. Je umfangreicher die erforderliche Modellrevision, umso größer ist die durch den aktuellen Reiz ausgelöste P300-Komponente.

Eine andere Theorie wurde im Modell des „*context-closure*“ von Verleger 1988 dargelegt: Die P3b soll hier Ausdruck eines Deaktivierungsprozesses am Ende eines Verarbeitungsschrittes sein (144. *Verleger, 1988*). Die dargebotenen Standardtöne führen zum Aufbau einer langsamen, negativen Potentialverschiebung. Die Repräsentation des Zielreizes bleibt dabei im Arbeitsgedächtnis erhalten. Die Testperson befindet sich in einer Erwartungshaltung. Tritt der Zielreiz dann auf und wird als übereinstimmend mit der gespeicherten Repräsentation erkannt, führt dies zu einer Beendigung der vorhergehenden neuronalen Aktivierung, was in einem positiven Potential resultiert.

Die Einflussfaktoren auf die P300-Amplitude beschreibt Johnson 1986 in seinem „*triarchic model of P300 amplitude*“ (72. *Johnson, Jr., 1986*). Die Ausprägung der P300-Amplitude wird hier durch ein Zusammenwirken von drei Variablen bestimmt:

- Auftretenswahrscheinlichkeit
- Reizbedeutung
- Güte der Informationsübertragung

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Reizen ist zum einen durch die a priori Wahrscheinlichkeit des Auftretens, zum anderen aber auch durch die subjektive Erwartung von Reizereignissen bestimmt. Die Reizbedeutung umfasst Faktoren wie Aufgabenkomplexität, Reizkomplexität und Stimulusbewertung. Diese Faktoren können zum einen durch die Verknüpfung eines Stimulus mit einer Reaktionsanforderung bzw. deren Schwierigkeitsgrad moduliert werden, oder es kann eine inhärente, subjektive Bedeutsamkeit vorliegen, wie das bei emotionsauslösenden Reizen der Fall ist. Die Güte der Informationsübertragung ist zum einen von reizabhängigen Parametern, wie der

Eindeutigkeit und Erkennbarkeit von Reizen abhängig, zum anderen von subjektiven Faktoren wie der Aufmerksamkeit und der Sicherheit einer Wahrnehmung.

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten und für die Bedeutung von Reizen stellen unabhängig voneinander wirksame Faktoren dar, die jeweils von der Güte der Informationsübertragung abhängig sind. Die Variable der Informationsübertragung ist die Voraussetzung für die Wirksamkeit der anderen beiden Faktoren. Es wird erwartet, dass seltene, unerwartete, neuartige und aufgabenrelevante Reize die Amplitude erhöhen, wohingegen eine hohe Aufgabenschwierigkeit oder eine abnehmende Aufmerksamkeit die P300-Amplitude verringert.

Johnson postulierte, dass Prozesse, die mit der Verarbeitung der Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang stehen, automatisch ablaufen, während Prozesse, die mit der Verarbeitung der Reizbedeutung in Zusammenhang stehen, kontrollierter Verarbeitung zugeordnet werden (72. *Johnson, Jr., 1986*).

Die Ausprägung der P300 scheint partiell auch genetisch determiniert zu sein. So korrelieren die P300-Amplitude und auch die P300-Latenz zwischen Familienmitgliedern stärker als zwischen nicht verwandten Personen (33. *Eischen and Polich, 1994*). Eine Zwillingsstudie hat berechnet, dass 48-61% der Variabilität der P300-Amplitude durch genetische Faktoren zustande kommen, wohingegen 30-81% durch familiäre Faktoren beeinflusst werden. Hier spielen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine Rolle. Eine Zwillingsstudie konnte einen familiären Einfluss von 65% auf P300-Amplitude nachweisen, ohne aber zwischen Einflüssen der Genetik und der gemeinsamen Umwelteinflüssen zu unterscheiden (139. *Turetsky et al., 2007*).

Die Latenz der P300 wird als Maß für die Dauer eines Evaluationsprozesses interpretiert. Über den frontalen Hirnregionen bildet sich die Latenz kürzer ab als über den parietalen Regionen. Sie spiegelt den Zeitbedarf wider, der für die Auswertung des Zielreizes und die Differenzierung der dargebotenen Information benötigt wird. Mit zunehmender Schwierigkeit, einen Zielreiz zu diskriminieren, vergrößert sich dieser Zeitbedarf und damit die Latenz. Die Latenz korreliert negativ mit der kognitiven Leistung. Sie nimmt beispielsweise zu, wenn im Rahmen dementieller Erkrankungen die kognitiven Fähigkeiten und Gedächtnisleistungen abnehmen. Auch biologische Faktoren, wie z.B. zirkardiane Rhythmen oder das Alter nehmen auf die Latenz der P300 Einfluss (114. *Polich, 2007*).

## 1.3 Das initiale Prodrom der Schizophrenie

### 1.3.1 Diagnose der Schizophrenie und des Prodroms im DSM und in der ICD

Die Schizophrenie ist ein syndromal definiertes Krankheitsbild mit heterogener pathophysiologischer Ätiologie, deren Ursachen und neurobiologische Zusammenhänge noch weitgehend ungeklärt sind. Seit der Erstbeschreibung durch Eugen Bleuler zu Beginn des 20. Jahrhunderts wird immer wieder versucht, die vielgestaltige Symptomatik der Schizophrenien zu gliedern und Diagnosekriterien anzulegen. Die aktuell gebräuchlichen, international gültigen Diagnoseschlüssel sind das DSM-IV und die ICD-10:

Die ICD-10, "International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death", ist die 10. Version einer von der WHO 1991 veröffentlichten Systematik. Die Hauptgruppe „F2“ in der ICD-10 umfasst für „Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen“ insgesamt sechs Kategorien. Sie beinhaltet neben der „Schizophrenie“ (F20.x) auch die „schizotype Störung“ (F21), unter deren Kategorie auch die „latente“ sowie die „präpsychotische“ oder „prodromale“ Schizophrenie gelistet sind. Unter „Schizophrenie“ werden alle endogenen Psychosen zusammengefasst. Psychose ist ein Oberbegriff für psychische Erkrankungen, die mit Realitätsverlust, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Bewusstseinsstörungen und Störungen des Denkens und der Gefühlswelt verbunden sind (29. *Dilling H. et al., 1993*). Die „schizotype Störung“ ist nach ICD-10 durch einen kalten, unnahbaren Affekt, eigentümliches Verhalten, sozialen Rückzug, Beziehungs-, paranoide sowie bizarre Ideen, Grübelzwang, Denk- und Wahrnehmungsstörungen gekennzeichnet und ähnelt somit dem Beschwerdebild, wie es im Vorfeld einer schizophrenen Erstepisode beobachtet wird (51. *Häfner et al., 1995a*).

Das DSM-IV, „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“, ist ein von der American Psychiatric Association herausgegebenes Klassifikationssystem in seiner vierten überarbeiteten Form, das ausschließlich für psychische Störungen verfasst wurde. Bei diesem fünfaxialen Klassifikationssystem befindet sich die Schizophrenie auf der Achse I, die „Klinische Störungen und andere klinisch relevante Probleme“ beinhaltet. Die „schizoide“ und die „schizotypische“ Störung befinden sich auf der Achse II des DSM-IV, welche Persönlichkeitsstörungen und geistige Behinderung umfasst (5. *American Psychiatric Association., 1994*).

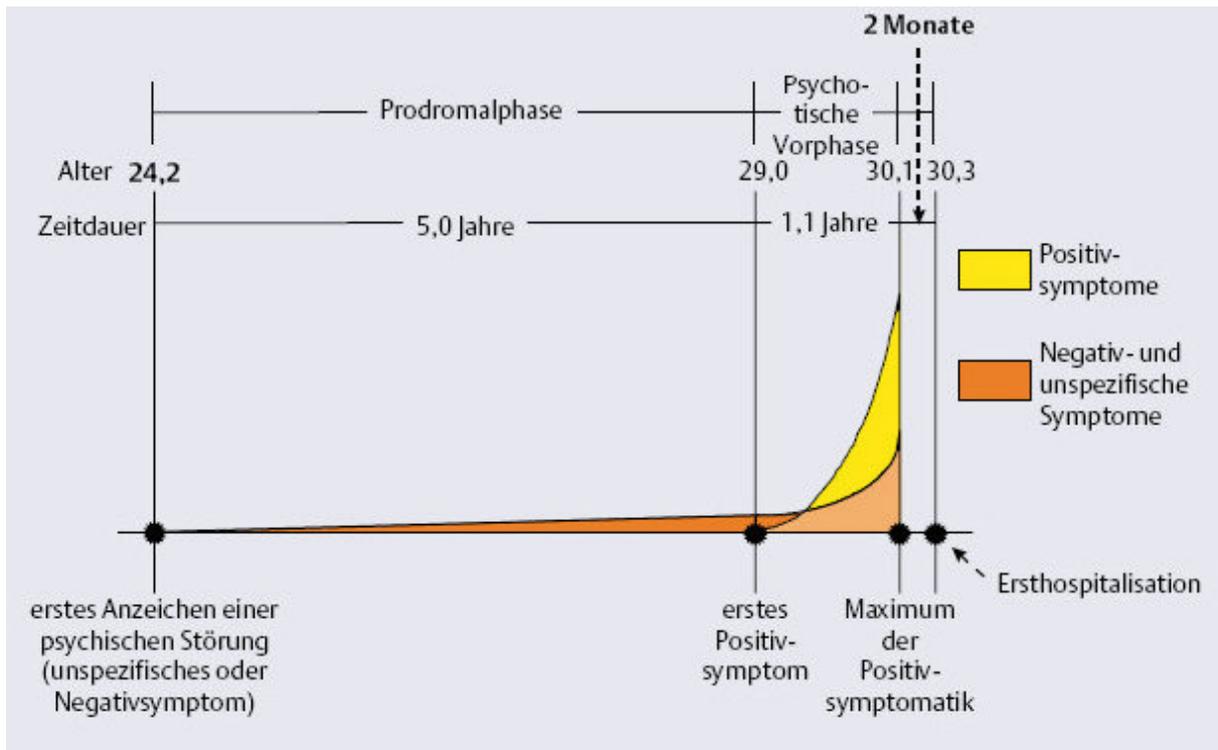
Die „schizotype Störung“ der ICD-10 und die „schizotypische Persönlichkeitsstörung“ des DSM-IV werden zwar in unterschiedliche Störungsbereiche eingeordnet, unterscheiden

sich aber in ihrer inhaltlichen Definition nicht grundlegend. Beide Diagnosesysteme beschreiben bei Personen mit dieser Persönlichkeitsdisposition eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten psychotischer Symptome. Auch das Auftreten eines oftmals langjährigen Prodroms im Vorfeld der ersten schizophrenen Psychose wird in den beiden Systematiken berücksichtigt, aber es werden keine diagnostischen Kriterien hierfür angegeben.

In der vorhergehenden Version, dem DSM-III, wurde der Versuch unternommen, prodromale Symptome einer schizophrenen Störung zu definieren. Sie wurden phänomenologisch mit Residualsymptomen gleichgesetzt, die sich nur durch den Zeitpunkt ihres Auftretens im klinischen Verlauf unterschieden (4. *American Psychiatric Association.*, 1980). Aufgrund der geringen Spezifität in Frage kommender Symptome und der ungesicherten Reliabilität ihrer Erfassung wurden die Prodromalsymptome des DSM-III- bei der Erstellung des DSM IV nicht weiter aufgeführt (69. *Jackson et al.*, 1996). Eine eindeutige und allgemeingültige Definition der Diagnose des Prodroms existiert bisher nicht.

### **1.3.2 Der Frühverlauf der Schizophrenie**

Eine der größten, retrospektiven Studien zum Frühverlauf schizophrener Psychosen ist die Mannheimer ABC-Studie [A(ge)- B(eginning)-C(ourse) of schizophrenia study] von Häfner und Mitarbeitern. Sie zeigt, dass 73% der Schizophrenien nicht akut beginnen, sondern eine initiale Prodromalphase aufweisen. Die Prodromalphase, die als Zeitspanne zwischen dem Auftreten des ersten unspezifischen Symptoms bis zum ersten psychotischen Symptom definiert wurde, betrug hierbei durchschnittlich 5 Jahre und war durch eine kontinuierliche oder intermittierende, nicht psychotische Symptomatik gekennzeichnet. Der auf die Prodromalphase folgende Anstieg der positiven Symptomatik bis zum Höhepunkt der ersten psychotischen Episode, die psychotische Vorphase, betrug im Mittel weitere 1,1 Jahre (54. *Häfner et al.*, 1995b). Dieser zeitliche Verlauf wird in der folgenden Abbildung schematisch dargestellt.



**Abbildung 2: Frühverlauf der Schizophrenie in der Mannheimer ABC-Studie (54. Häfner et al., 1995b)**

Die Erstaufnahme in psychiatrische Einrichtungen erfolgte durchschnittlich zwei Monate nach Erreichen der maximalen Ausprägung der Positivsymptomatik, so dass eine durch die Ersthospitalisierung definierte Einleitung einer adäquaten pharmakologischen Therapie erst gut sechs Jahre nach Erkrankungsbeginn erfolgte (51. Häfner et al., 1995a; 52. Häfner et al., 1996).

Eine Vielzahl von Studien zeigt eine positive Korrelation der Dauer einer unbehandelten Psychose, mit verschiedenen Indikatoren eines negativen Krankheitsverlaufs (98. Norman et al., 2001). Ziel der Früherkennung ist es daher, Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer schizophrenen Psychose zu identifizieren, um dann möglichst frühzeitig im Krankheitsverlauf zu intervenieren. So sollen bereits in der Prodromalphase vorhandene Symptome gemildert, negative Folgen der Erkrankung abgeschwächt und die Wahrscheinlichkeit des Ausbruchs einer Psychose vermindert werden (152. Yung et al., 1998).

### 1.3.3 Entstehungsmodelle der Schizophrenie

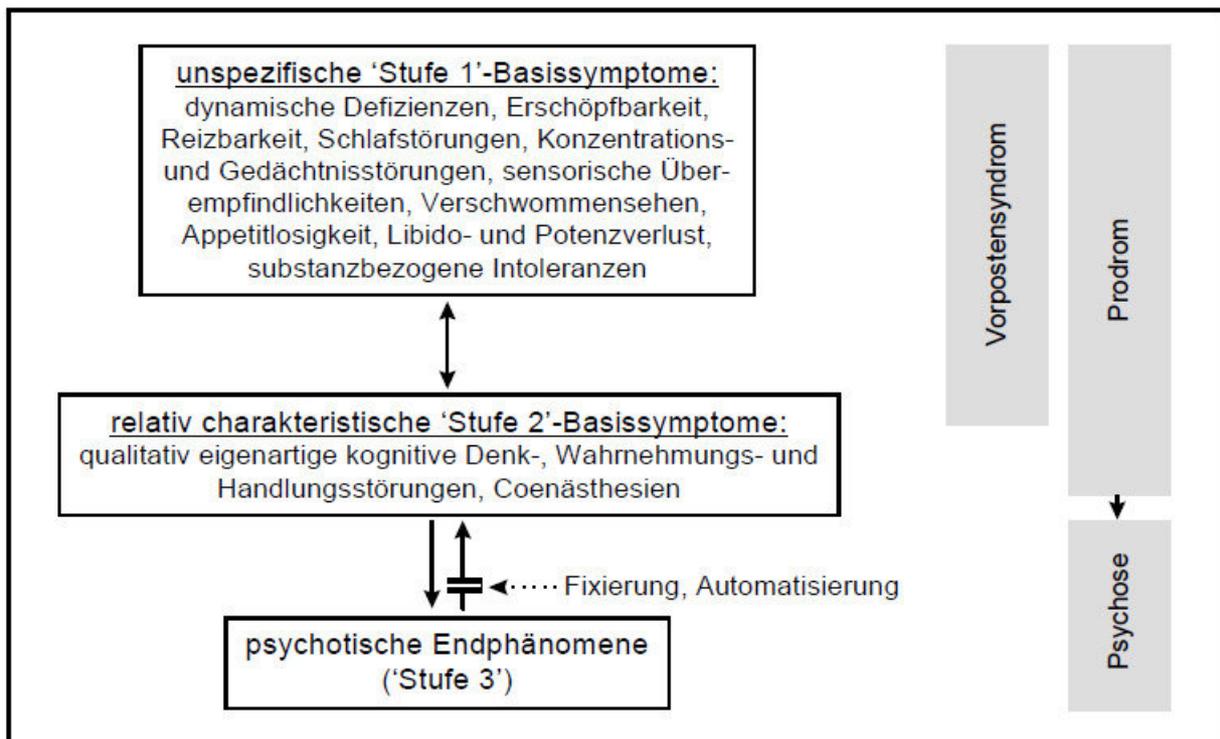
Forschungsansätze zur Konzeptualisierung des Prodroms und Beschreibung von diagnostisch effizienten Diagnoseparametern, als Voraussetzung für eine sinnvolle

Frühintervention, haben sich auf der Grundlage verschiedener Entstehungsmodelle der Schizophrenie entwickelt. Das Basissymptomkonzept und das Vulnerabilitäts-Stress-Modell werden im Folgenden näher erläutert.

### **1.3.3.1 Das Basissymptomkonzept**

Das Basissymptomkonzept wurde in den 60er Jahren von Huber entwickelt. Es hat seinen Ursprung in der Beobachtung von Defiziten, die vor der ersten akuten Episode, im Vorfeld schizophrener Rezidive, postpsychotisch oder intrapsychotisch bei fluktuierender akut-psychotischer Symptomatik auftreten, von den Betroffenen selbst wahrgenommen werden und retrospektiv berichtet werden können. Hierbei handelt es sich um subjektive Störungen des Antriebs, des Affekts, der Denk- und Sprachprozesse, der Wahrnehmung, der Propriozeption, der Motorik und vegetativer Funktionen, die trotz ihrer oft subklinischen Ausprägung häufig bereits starken Leidensdruck verursachen. Aufgrund der Annahme, dass diese Symptomatik das unmittelbare psychopathologische Korrelat der darunter liegenden organischen Prozesse darstellt, auf dem die weitere psychotische Symptomatik aufbaut, wurde die Bezeichnung „Basissymptom“ gewählt (66. *Huber, 1966*).

Die Basissymptomkonzeption geht von einem dreistufigen Prozess der Entstehung einer schizophrenen Psychose aus: Zunächst treten für psychotische Erkrankungen unspezifische Stufe-1-Basissymptome auf, die durch uncharakteristische, neurotisch anmutende Beschwerdebilder gekennzeichnet sind. Aus diesen entwickeln sich über relativ charakteristische Stufe-2-Basissymptome schließlich die Stufe-3-Endphänomene der floriden psychotischen Symptomatik, falls es sich nicht um ein spontan remittierendes Vorpostensyndrom, sondern tatsächlich um eine Prodromalphase handelt (47. *Gross and Huber, 1989*). Dieses Entwicklungsmodell wird in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt.



**Abbildung 3: Entwicklungsmodell schizophrener Psychosen gemäß dem ursprünglichen Basissymptom-Konzept (47. Gross and Huber, 1989)**

Die Basissymptome wurden in der Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen (BSABS) operationalisiert (48. Gross G et al., 1987) und im Rahmen der prospektiven Cologne Early Recognition Studie (80. Klosterkötter et al., 2001) auf ihre diagnostische Effizienz hin untersucht: Für die Basissymptome im Ganzen ließen sich eine Spezifität von 59% und eine Sensitivität von 98% sowie eine positive prädikative Stärke von 70% und eine negative prädikative Stärke von 96% ermitteln. Zehn Items aus dem Bereich der Informationsverarbeitungsstörungen wiesen eine besonders hohe Sensitivität in der Vorhersage einer schizophrenen Erkrankung auf. Diese 10 Basissymptome scheinen bereits zu Beginn des Prodroms gut zur Früherkennung schizophrener Psychosen geeignet. Im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie (KNS) wurden diese zehn kognitiv-perzeptuellen Basissymptome als Teil der Einschlusskriterien für die Gruppe der psychosefernen Prodromalpatienten verwendet.

#### 1.3.3.4 Das Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell

Vulnerabilitätsmodelle postulieren eine überdauernde Prädisposition, die unter bestimmten Bedingungen die Entwicklung einer akuten Erkrankung fördert (21. Canstatt

KF, 1841). Unter psychischer Vulnerabilität verstanden Zubin und Spring eine Schwellensenkung des Individuums, vor allem gegenüber psychosozialen Bedingungen, die dadurch zu auslösenden Stressoren würden und eine psychotische Reaktion bedingen könnten, wenn die individuellen Schutzfaktoren nicht mehr ausreichend sind (154. Zubin and Spring, 1977).

Zubins Vulnerabilitätshypothese wurde von Nüchterlein und Dawson aufgegriffen und zum Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungs-Modell weiterentwickelt (99. Nuechterlein and Dawson, 1984) Dieses integrative, ätiologische Erklärungsmodell geht von einer biologisch bedingten Vulnerabilität aus, die erst durch ein ungünstiges Zusammenwirken von Umwelteinflüssen (Stressoren) mit mangelnden individuellen und umweltbezogene Bewältigungskompetenzen und Ressourcen zur Exazerbation der psychotischen Symptomatik führt.

Kennzeichnend für die Vulnerabilität sind so genannte Trait-Merkmale, wie schizotype Persönlichkeitsmerkmale, die eine zeitlich überdauernde Anfälligkeit für eine Schizophrenie anzeigen. Vulnerabilitätsindikatoren finden sich übereinstimmend bei bereits erkrankten Patienten und ihren psychisch gesunden biologischen Angehörigen, lassen sich aber auch in Verlaufsbeobachtungen schizophrener Patienten in frühen Stadien der Erkrankung abbilden. Die Identifikation solch überdauernder Vulnerabilitätsindikatoren gilt als wesentlich bei der Aufdeckung eines schizophrenen Genotyps (100. Nuechterlein et al., 1992). Wünschenswerte Eigenschaften eines Vulnerabilitätsindikators sind longitudinale Stabilität, Sensitivität, Spezifität der Expression unter Berücksichtigung der Störung, und eine relative Unempfindlichkeit zu Kovariaten wie Alter, Geschlecht, Medikation und Krankheitsstadium (34. Erlenmeyer-Kimling and Cornblatt, 1987).

Demgegenüber sind State-Merkmale, etwa psychotische Symptome, auf eine Krankheitsepisode begrenzt und kehren nach der Remission auf einen normalen Ausgangswert zurück. Sie stellen daher kein spezifisches Charakteristikum für eine schizophrene Vulnerabilität dar.

„Intermediäre States“ stellen ein subklinisches und unspezifisches Beschwerdebild dar, in dem es zu einer Überlastung der Verarbeitungskapazität kommt, aus dem heraus sich die spezifischeren Prodromalsymptome mit gemischtem Trait-State-Charakter entwickeln. Über Rückkopplungsprozesse können sie so zum Überschreiten der Schwelle zur psychotischen Dekompensation beitragen (99. Nuechterlein and Dawson, 1984). Hierunter fallen etwa Denk- und Wahrnehmungsstörungen, die bereits früh auftreten, jedoch in der Erkrankungsphase an Häufigkeit und/oder Ausprägung deutlich zunehmen und auch nach Remission der Erkrankung wieder auf ihr Ausgangsniveau

zurückfallen. Symptome, die sowohl trait- als auch state-Charakter besitzen, werden als kennzeichnend für die Prodromalphase einer Schizophrenie erachtet (107. Parnas, 1999).

#### 1.3.4 Konzeptualisierung der Prodromalphase

In der Früherkennungsforschung definiert sich das initiale Prodrom über die Zeitspanne vom Auftreten erster präpsychotischer Auffälligkeiten, welche Veränderungen zu prämorbidem Persönlichkeitscharakteristiken darstellen, bis zur Erstmanifestation positiver psychotischer Symptome. Für die Definition eines initialen Prodroms werden, in Übereinstimmung mit den ultra-high-risk-Kriterien (109. Phillips et al., 2000), attenuierte psychotische Symptome (APS) und kurzzeitig vorhandene, spontan remittierende, psychotische Symptome (BLIPS) sowie Kombinationen aus Risikofaktoren, wie eine familiäre Belastung oder eine schizotype Persönlichkeitsstörung und ein signifikantes Absinken des globalen Funktionsniveaus herangezogen, wobei deren Operationalisierung vielfach variiert (81. Klosterkötter et al., 2006).

Abgeschwächte psychotische Symptome sind angelehnt an die revidierten DSM-IV-Kriterien einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung und umfassen Beziehungsideen, eigentümliche Vorstellungen, magisches Denken, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse, eine eigenartige Denk- und Sprechweise sowie paranoide Ideen. Damit ähnelt diese Symptomatik bereits den Symptomen der ersten psychotischen Episode und tritt am Ende der initialen Prodromalphase auf. Dies bestätigen auch erste Ergebnisse prospektiver Studien mit einer durchschnittlichen Übergangsrate in eine Psychose von 36,7% innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss, bei Personen die weitgehend aufgrund von APS eingeschlossen wurden und an keiner speziellen antipsychotischen Intervention teilnahmen (81. Klosterkötter et al., 2006).

Unter transiente psychotische Symptome fallen Wahnideen, Halluzinationen oder formale Denkstörungen, die nur vorübergehend und nicht länger als eine Woche vorhanden sind und spontan remittieren. Damit unterscheiden sie sich nicht phänomenologisch, sondern nur hinsichtlich ihrer Dauer von psychotischen Symptomen, die für die Diagnose einer manifesten Psychose herangezogen werden (109. Phillips et al., 2000).

Die in der Internationalen Früherkennung gebräuchlichen ultra-high-risk-Kriterien eines initialen Prodroms wurden im Projektverbund I Früherkennung und Frühintervention des Kompetenznetzes Schizophrenie (KNS) (53. Häfner et al., 2004) durch die Unterscheidung zwischen einem psychosefernen und einem psychosenahen Prodrom erweitert (124. Ruhrmann et al., 2003). Hierbei richtet sich der Fokus auf eine Erweiterung auf frühe Stadien der Erkrankung, jedoch möglichst ohne dadurch einen Verlust an Spezifität und Vorhersagkraft in Kauf zu nehmen. Zur Ergänzung wurde das Basissymptomkonzept mit einbezogen, das dazu in einer alternativen, teilweise psychosespezifischen Symptomkonzeption angelegt ist (80. Klosterkötter et al., 2001). Aus der Unterscheidung zwischen einem psychosefernen und einem psychosenahen initialen Prodrom ergaben sich in den KNS-Studien unterschiedliche Ansätze zur Frühintervention.

Die Definition des psychosenahen Prodroms (late initial prodromal state, LIPS) (124. Ruhrmann et al., 2003) über attenuierte und transiente Symptome lehnt sich dabei eng an die international gebräuchlichen, symptomatischen Definitionskriterien der Melbournier PACE-Gruppe, die UHR-Kriterien, an, die explizit auf einen späten Abschnitt des initialen Prodroms fokussieren, in dem bereits ein baldiger Übergang in eine manifeste Psychose erwartet werden kann.

Die Definition eines psychosefernen Prodroms (early initial prodromal state, EIPS) (124. Ruhrmann et al., 2003) stützt sich dagegen auf die Ergebnisse der Cologne-Early-Recognition (CER)-Studie (80. Klosterkötter et al., 2001), die zeigen konnte, dass bereits früh auftretende subtile subjektive Denk- und Wahrnehmungsstörungen eine hohe prädiktive Stärke hinsichtlich einer später auftretenden Schizophrenie haben. Die Definition des EIPS umfasst zudem die in den UHR-Kriterien enthaltene, symptomatische, unspezifische Trait-State-Risikogruppe mit der Kombination von Risikofaktoren und deutlichen Funktionseinbußen bei unspezifischer Symptomatik. Hierbei wurden im KNS die genetische Belastung und Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen als Risikofaktoren definiert (124. Ruhrmann et al., 2003).

#### **1.4 Ereigniskorrelierte Potentiale und Schizophrenie**

Veränderungen von Ereigniskorrelierten Potentialen in der Schizophrenie und der Prodromalphase wurden schon vielfach mit teilweise unterschiedlichen Ergebnissen

untersucht. Unklar ist noch, welchen Beitrag diese Veränderungen zum Verständnis der Erkrankung leisten.

Als neurobiologische Marker könnten Normabweichungen der EKP dazu beitragen, die klinischen Diagnosekriterien zu ergänzen und die Beurteilung von Verläufen und Therapien zu erleichtern. Dazu müssten sie mit Eigenschaften eines State-Markers ein ausreichendes Maß an Sensitivität und Spezifität aufweisen.

Im Rahmen des Vulnerabilitätskonzeptes können EKP-Veränderungen mit Trait-Marker Eigenschaften als Vulnerabilitätsindikatoren aufgefasst werden.

In einem neueren Ansatz wurden EKP-Veränderungen in der Schizophrenie auf ihre Eignung als Endophänotyp hin untersucht. Bei diesem Konzept geht man davon aus, dass psychische Störungen nicht nur neurobiologische Korrelate aufweisen, sondern neurobiologisch verursacht sind. Der Endophänotyp bildet also einen Teilaspekt der heterogenen Pathophysiologie der Erkrankung ab. Auf diesem Weg versucht man zu einer fundierten, biologisch orientierten Klassifikation psychiatrischer Erkrankungen zu kommen, die ätiologische Heterogenität der klinischen Diagnose aufzuschlüsseln und den Erbgang einer Erkrankung aufzudecken. Endophänotypen können als komplementäre Suchstrategie zu Kopplungs- und Assoziationsstudien für die Identifizierung von Genen für Schizophrenie genutzt werden, da die gebräuchliche klinisch-psychiatrische Klassifikation für genetische Studien ungeeignet sind. Voraussetzung für einen Endophänotyp ist, dass er in unterschiedlicher Häufigkeit zwischen Gesunden und Erkrankten vorkommt, im zeitlichen Verlauf stabil ist, Vererbbarkeit zeigt, als Normabweichung schon vor Erkrankungsbeginn besteht und nicht durch die Erkrankung selbst oder die medikamentöse Behandlung beeinflusst wird. Seine Spezifität und Sensitivität in Bezug auf die psychopathologisch definierte Störung ist hier von geringerer Bedeutung (153. Zobel and Maier, 2004).

#### **1.4.1 P50 und Schizophrenie**

Ein gestörtes Gating, das sich bei Schizophrenen in der verminderten P50-Suppression im Doppelklick-Paradigma abbildet, wurde erstmals 1982 von Adler (1. Adler et al., 1982) beschrieben und ist bisher häufig repliziert worden. Von einer Veränderung der P50-Latenz bei Schizophrenen wurde bisher nicht berichtet (14. Bramon et al., 2004).

Untersuchungen der P50 im Oddball-Paradigma bei Schizophrenen wurden bisher selten durchgeführt. Eine Studie, die schizophrene Patienten und deren gesunde Geschwister

mit Normalprobanden verglichen, konnte keine Veränderungen der Amplitude oder Latenz feststellen (150. Winterer et al., 2001a).

#### 1.4.2 N100 und Schizophrenie

Eine Verminderung der N100-Amplitude bei Schizophrenen wurde erstmals 1971 von Saletu berichtet (125. Saletu et al., 1971) und konnte vielfach in weiteren Studien bestätigt werden (118. Rosburg et al., 2008). Man fand eine Amplitudenreduktion der N100 bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden sowohl im aktiven als auch im passiven Paradigma und im klassischen Oddball-Paradigma sowohl nach Standardtönen als auch nach Zieltönen. Bei Gesunden war die N100-Amplitude nach Zieltönen höher als nach Standardtönen. Bei Schizophrenen fiel dieser Unterschied kleiner aus. Insgesamt vermutete man hier also eine Veränderung sowohl des exogenen als auch des endogenen Anteils der N100 (118. Rosburg et al., 2008).

Als eine mögliche Erklärung der Amplitudenreduktion wurde eine Überlappung durch eine verminderte Verarbeitungsnegativität in der Schizophrenie angenommen (104. Ogura et al., 1991). Die Verarbeitungsnevativität wird durch selektive Aufmerksamkeits-Paradigmen erzeugt und wurde bei Schizophrenen als reduziert gemessen. Dies wurde von den Autoren als Defizit der selektiven Aufmerksamkeit bei Schizophrenen verstanden (9. Baribeau-Braun et al., 1983;89. Michie et al., 1990).

Für die Latenz der N100 konnten in den meisten Studien keine Gruppenunterschiede gefunden werden (108. Pfefferbaum et al., 1989;104. Ogura et al., 1991;121. Roth et al., 1991).

In Studien mit erkrankten Probanden mit und ohne antipsychotische Medikation wurde ein Einfluss auf die N100 durch die Medikation selbst, oder die dadurch veränderte klinische Symptomatik untersucht. Hier zeigten einige Studien eine Amplitudenreduktion bei medizierten aber nicht bei unmedizierten Probanden (108. Pfefferbaum et al., 1989;121. Roth et al., 1991;42. Gallinat et al., 2004). Andere Autoren hingegen konnten aber auch bei unmedizierten Probanden verminderte Amplituden feststellen (104. Ogura et al., 1991;85. Laurent et al., 1999;92. Mulert et al., 2001).

Generell ist bei der Interpretation von vergleichenden Studien problematisch, dass eine Vermischung von Einflüssen durch Medikation, eine unterschiedliche Symptomschwere und Krankheitsdauer bei der Studienplanung nur unzureichend kontrolliert werden kann (118. Rosburg et al., 2008).

Ein weiterer Unterschied wurde in der Schizophrenie im Zusammenhang mit dem Interstimulusintervall (ISI) gefunden: Die N100-Amplitude bei Gesunden stieg bei Messung im auditorischen, passiven oder aktiven Oddball-Paradigma mit höherem ISI bis zu einem Plateau von 8-10s an. Bei Schizophrenen fiel dieser Anstieg geringer aus. Die bei Schizophrenen beobachtete Amplitudenreduktion im Vergleich zu Gesunden nahm bei ansteigendem ISI zu (122. Roth et al., 1980;130. Shelley et al., 1999). Studien, die in ihrem Oddball-Paradigma ein  $ISI \leq 1s$  verwendeten, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Gesunden und Schizophrenen nachweisen (120. Roth and Cannon, 1972a). Bei ultrakurzen  $ISI < 0,05s$  kam es bei Gesunden wieder zu einem Anstieg der N100-Amplitude, bei Schizophrenen hingegen zeigte sich eine verminderte Amplitude (137. Todd et al., 2000). Hiermit bildete sich nach Meinung der Autoren die bei Schizophrenen defiziente Refraktärzeit und Bahnung ab (118. Rosburg et al., 2008).

Einige Autoren beurteilen die N100-Amplitudenreduktion als Trait-Marker, da die Amplitudenreduktion trotz klinischer Besserung stabil blieb und als unabhängig von der antipsychotischen Medikation gesehen wurde (32. Eikmeier et al., 1991;132. Shinozaki et al., 2002). Auch wurde kein Einfluss durch die Krankheitsdauer festgestellt (19. Brown et al., 2002c) und kein Zusammenhang zwischen der mittels PANSS erfassten Symptomatik und der Amplitudenreduktion (61. Higashima et al., 1998). Auch bei Erfassung durch andere psychopathologische Tests konnte in den meisten Studien keine Korrelation zwischen Amplitudenreduktion und Ausmaß der Symptomatik gefunden werden (118. Rosburg et al., 2008).

Die Ausprägung der N100 scheint auch genetisch determiniert zu sein: Die N100 Amplitudenreduktion konnte übereinstimmend in mehreren Studien sowohl für Schizophrene, als auch für deren gesunde Verwandten ersten Grades und gesunde Zwillinge gezeigt werden (118. Rosburg et al., 2008).

### **1.4.3 P200 und Schizophrenie**

Über Veränderungen der P200 bei schizophrenen Patienten liegen bisher wenige Studien mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen vor. Bei Schizophrenen wurde in einigen Studien im Zusammenhang mit einer reduzierten und verlängerten N200-Amplitude im Oddball-Paradigma eine erhöhte P200-Amplitude gefunden (8. Bahramali et al., 1998;148. Williams et al., 2000). Diese Befunde konnten auch bei unmedizierten Schizophrenen sowohl nach Ziel- als auch nach Standardton gefunden werden (104. Ogura et al., 1991). Auch hier wurde die Amplitudenveränderung der P200, wie bei der

N100, durch die Überlappung mit der bei Schizophrenen verminderten Verarbeitungsnegativität erklärt.

Innerhalb einer Gruppe von Schizophrenen konnte eine Korrelation der erhöhten P200-Amplitude mit einem schlechten Ergebnis im Trail-Making-B-Test festgestellt werden. Dieser Test ist sensitiv für Frontallappenfunktionsstörungen (95. *Nagasawa et al., 1999*). Als weitere Veränderung wurde bei Schizophrenen eine kürzere Latenz der P200 nach Standardtönen gefunden (123. *Roth et al., 1981*), eine kürzere Latenz nach Standard- und Zielton sowie eine verminderte Amplitudenmodulation zwischen Ziel- und Standardton (17. *Brown et al., 2000*). Eine erhöhte P200-Amplitude und eine fehlende Modulation des P200/N200 Komplexes wurde in ähnlicher Ausprägung sowohl bei Ersterkrankten als auch bei chronisch Erkrankten gemessen. Diese Veränderungen seien daher, nach Meinung der Autoren, ein Trait-Marker der Erkrankung (20. *Brown et al., 2002a*).

Die P200-Latenz hingegen zeigte bei unmedizierten, stabilisierten Schizophrenen eine negative Korrelation mit der Positivsymptomatik der PANSS (85. *Laurent et al., 1999*).

Eine Untersuchung von EKP bei verschiedenen Syndromen zeigte, dass sich drei Syndrome durch Latenzen der EKP differenzieren lassen. Hier führte u.a. Desorganisation, im Vergleich mit anderen Syndromen, nach Standardton zu einer weniger verkürzten Latenz der P200 und einer Latenzverlängerung P300 über der linken Hemisphäre und nach Zielton zu einer weniger erhöhten P200-Amplitude und verlängerten N100-Latenz (148. *Williams et al., 2000*).

Bei einer insgesamt uneinheitlichen Studienlage zeigen andere Veröffentlichungen aber auch unveränderte P200-Potentiale bei Schizophrenen nach Standardton (40. *Frodl et al., 1998*) oder sogar verminderte Amplituden (103. *O'Donnell et al., 2004*). Besonders ausgeprägt war eine Verminderung der P200 Amplitude bei paranoider, desorganisierter und undifferenzierter Schizophrenen (11. *Boutros et al., 1997*). Bei Probanden mit Schizotypen Persönlichkeitsstörung war die Amplitudenverminderung weniger stark ausgeprägt als bei Schizophrenen (138. *Trestman et al., 1996*). Medizierte Patienten zeigten im Gegensatz zu unmedizierten Patienten eine reduzierte P200-Amplitude und Latenz im Vergleich zur Kontrollgruppe (121. *Roth et al., 1991*). Bei chronisch Erkrankten mit antipsychotischer Medikation wurde eine verminderte P200 Amplitude in der linken temporo-zentralen Region gefunden, die zusätzlich mit der negativen Symptomatik korrelierte (131. *Shenton et al., 1989*). Eine Verminderung der N100- und P200-Amplitude nach Standardton wurde sowohl bei chronisch erkrankten als auch bei ersthospitalisierten Probanden gesehen, was wiederum als Eigenschaft eines Trait-Markers interpretiert wurde (126. *Salisbury et al., 2009*).

Bei einer Untersuchung zur Genetik konnte keine Veränderung der P200 bei Schizophrenen und deren gesunden Geschwistern gefunden werden (149. *Winterer et al., 2001b*). In einer anderen Studie wurden im Gruppenvergleich von Gesunden, Schizophrenen und deren gesunder Zwillinge festgestellt, dass Schizophrene, verglichen mit Gesunden, niedriger Amplituden der N100 und P300 hatten, sowie geringere P300-Amplituden, während die gesunden Zwillinge verlängerte Latenzen der P200 und P300 zeigten (73. *Karoumi et al., 2000*).

#### **1.4.4 N200 und Schizophrenie**

In zwei Studien aus den 80er Jahre wurde über fehlende Unterschiede der N200-Latenz und Amplitude bei gesunden und schizophrenen Probanden berichtet (122. *Roth et al., 1980;10. Barrett et al., 1986*). Später konnte jedoch in mehreren Studien eine signifikante Amplitudenreduktion der N2b bei Schizophrenen nachgewiesen werden (127. *Salisbury et al., 1994;74. Kasai et al., 1999*).

Neben der Amplitudenreduktion fiel in anderen Studien auch eine verlängerte Latenz auf (8. *Bahramali et al., 1998;148. Williams et al., 2000*). Eine Latenzverlängerung fand sich auch bei unmedizierten Schizophrenen (104. *Ogura et al., 1991*) und wurde auch bereits in der ersten Episode beobachtet. Daraus schlossen die Autoren, dass die Stimulusklassifikation bereits im Anfangsstadium der Schizophrenie gestört sei (28. *Demiralp et al., 2002*).

Bei Schizophrenen wurde eine fehlende Modulation der N200 in Bezug auf Standard- und Zielton festgestellt, was die Autoren als Defizit der Stimulusklassifikation interpretieren (17. *Brown et al., 2000;20. Brown et al., 2002a;36. Force et al., 2008*).

Unklar ist, ob die Veränderung durch Defizite der Generatoren selbst oder Folge von vorausgegangenen Defiziten in der Informationsverarbeitung sind: Es wurde eine Assoziation der N200-Amplitudenreduktion mit einer Reduktion des Volumens der grauen Substanz im linken Gyrus temporalis superior und des Gyrus frontalis medialis bilateral, sowie eine Amplitudenreduktion bei chronisch Kranken festgestellt. Daher wurde das Amplitudendefizit als Störung der Generatoren der N2b interpretiert (102. *O'Donnell et al., 1993*). Kasai und Mitarbeiter hingegen vermuteten anhand einer signifikanten Korrelation von Reduktion der MMN-Amplitude und der N2b bei Schizophrenen eine fehlerhafte präattentive Verarbeitung, die die darauf folgende attentive Prozessierung beeinträchtigt (74. *Kasai et al., 1999*).

Die N200-Amplitudenreduktion weist Eigenschaften eines Trait-Markers auf: Die verminderte Amplitude wurde gleichermaßen vor und nach Beginn einer antipsychotischen Medikation und damit einhergehender, signifikanter Symptombesserung gefunden (38. *Ford et al., 1994*). Auch waren die die N200-Amplitudenminderung und die fehlende Modulation gleichermaßen ausgeprägt bei Probanden in der ersten Episode und bei chronisch erkrankten Probanden.

Eine Zwillingsstudie mit Schizophrenen, deren gesunden Zwillingen und einer Kontrollgruppe zeigte keine Gruppenunterschiede für Latenz und Amplitude der N200 (73. *Karoumi et al., 2000*).

#### **1.4.5 P300 und Schizophrenie**

Eine verminderte P300-Amplitude in der Schizophrenie ist seit der Erstbeschreibung 1972 durch Roth und Cannon oft bestätigt worden (119. *Roth and Cannon, 1972b*). Die P300 gehört zu den am besten untersuchten Komponenten. Die meisten Studien in der Schizophrenieforschung finden größere Effekte bei auditorischen als bei visuellen Reizen. Möglicherweise ist hier ein Zusammenhang zu den überwiegend akustischen Halluzinationen bei Schizophrenen zu sehen (37. *Ford, 1999*).

Eine Meta-Analyse von Jeon und Polich aus dem Jahr 2003 fasste die Ergebnisse von 104 Studien bis zum Jahr 1999 zusammen: Für verringerte Amplituden und verzögerte Latenzen der P300 im Oddball-Paradigma bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden fanden sich Effektstärken von  $d=0,89$  für die Amplitude und von  $d=0,59$  für die Latenz bei Messung an den Mittellinienelektroden Cz und Pz. Am stärksten ausgeprägt war der Effekt auf die Amplitude bei paranoider Schizophrenie. Mit zunehmender Erkrankungsdauer nahm die Effektstärke der verlängerten Latenz ab. Bei früherem Krankheitsbeginn sah man einen stärkeren Effekt auf die Amplitudenreduktion. Geschlecht, Bildungsniveau beeinflussten sowohl die P300-Amplitude als auch die Latenz bei Schizophrenen. Das Alter korrelierte mit der Latenz. Die Effektgröße der Amplitude war von der Schwere und Dauer der Erkrankung sowie dem antipsychotischen Medikationsstatus unabhängig. Sie zeigt damit eher Merkmale eines Trait-Markers als die Latenz. Die Effektgröße der P300-Latenz korrelierte mit der Krankheitsschwere und Krankheitsdauer, aber nicht zum Alter bei Krankheitsbeginn. Es wurde keine Beeinflussung der P300 durch die Medikation gefunden, was suggeriert, dass die Veränderung der Symptome nicht mit einer Veränderung der Pathophysiologie einhergeht, die die P300-Defizite verursacht. Die Autoren interpretierten die P300-

Amplitude und in eingeschränktem Maß auch die P300-Latenz als Trait-Marker (71. *Jeon and Polich, 2003*).

Eine Meta-Analyse von Bramon und Mitarbeitern fasste 46 Studien von 1994 und 2003 zusammen: Bei Messungen im Oddball-Paradigma fanden sich an den Elektroden Cz und Pz Effektgrößen von  $d=0,85$  für die Amplitude und von  $d=0,57$  für die Latenz. (14. *Bramon et al., 2004*)

Beide Metaanalysen bestätigen damit, dass es sich bei den Defiziten der P300 um einen stabilen Befund handelt.

Obwohl eine Korrelation zwischen der P300-Amplitude und der Negativ- und Positivsymptomatik, zum Krankheitsstadium beobachtet wurde, zeigt sich in zahlreichen longitudinalen Studien und Meta-Analysen das die P300-Amplitude sich nie vollständig bei den erkrankten Probanden normalisiert, selbst wenn sie mit Atypika behandelt werden (139. *Turetsky et al., 2007*).

Übereinstimmend mit der Idee eines Trait-Markers haben Mc Carley und Mitarbeiter berichtet, dass die größten Unterschiede der P300-Amplituden zwischen Schizophrenen und Gesunden links temporal gemessen wurden und dass diese Amplitudenreduktion mit einem verminderten Volumen des Gyrus temporalis superior links korrelierte (88. *McCarley et al., 1993*).

Es finden sich Hinweise dafür, dass Schizophrene mit einer neurologischen Entwicklungsstörung eine Subgruppe bilden, die mit einer schlechteren prämorbidem Anpassung, einem früheren Beginn, einer unvollständigen Remission, hohem Risiko für Spätdyskinesien und höherem Männeranteil assoziiert sind: Eine Amplitudenminderung der P300 wurde als Marker dieser Subgruppe angenommen und in einer prospektiven, longitudinalen Studie bei stabilisierten Schizophrenen untersucht. Hier zeigte sich, dass eine kleine Amplitude mit dem Auftreten von Spätdyskinesien, niedriger prämorbidem Anpassung, mehr Residualsymptomatik, kleinerer Erholungsrate und Überwiegen des Männeranteils assoziiert war. Schizophrene Patienten mit einer niedrigen P300 hatten ein höheres Risiko für Spätdyskinesien und zeigten Eigenschaften, die man bei Probanden mit neurologischer Entwicklungsstörung annimmt (58. *Hegerl et al., 1995*).

Auch bei Probanden mit schizotyper Persönlichkeitsstörung wurde eine Amplitudenreduktion der P300 im Vergleich zu Gesunden festgestellt, die aber weniger ausgeprägt war als bei Schizophrenen. Diese Amplitudenminderung zeigte einen linearen Trend aber keinen signifikanten Gruppenunterschied (138. *Trestman et al., 1996*).

In Zwillings- und Familienstudien wurde festgestellt, dass bei gesunden Angehörigen von Schizophrenen ebenfalls eine Verminderung der P300 Amplitude auftritt, allerdings

weniger stark ausgeprägt als bei den Kranken selbst. Es wurde daraus geschlossen, dass es sich um ein partiell vererbares Merkmal handelt (139. *Turetsky et al., 2007*).

In einer Metaanalyse von Bramon und Mitarbeiter, in der Studien zwischen 1983-2003 eingeschlossen wurden, wurde gefunden, dass gesunde Verwandte von Schizophrenen im Vergleich mit Kontrollen eine Amplitudenreduktion mit einer Effektgröße von  $d=0,61$  haben. Die Latenz war mit einer Effektgröße von 0,51 bei gesunden Angehörigen größer als bei Kontrollen (13. *Bramon et al., 2005*).

Trotz der Evidenz für die P300-Abweichungen bei gesunden Verwandten ersten Grades von Schizophrenen, ist die relative Verteilung der P3a und P3b weiterhin unklar (139. *Turetsky et al., 2007*).

## 1.5 Fragenstellung

1. Gibt es Normabweichungen der EKP bei unmedizierten Probanden im EIPS und LIPS, Ersterkrankten oder chronisch Erkrankten?
2. Unterscheiden sich die EKP von unmedizierten Probanden im initialen Prodrom von den EKP der Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko ohne Auftreten einer Schizophrenie im späteren Verlauf?
3. Verändern sich die EKP bei Probanden im initialen Prodrom nach der ersten Episode einer Schizophrenie?
4. Sind EKP-Veränderungen bei gesunden Verwandten ersten Grades von Schizophrenen nachweisbar? Sind Veränderungen bei höherer genetischer Belastung nachweisbar?
5. Unterscheiden sich EKP von medizierten und unmedizierter Probanden? Verändern sich die EKP nach Beginn einer antipsychotischen Medikation?
6. Korrelieren Parameter der EKP mit der anhand der PANNS erfassten Psychopathologie von unmedizierten Probanden?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probanden

In die vorliegende Auswertung wurden Daten von 468 EEG-Messungen von insgesamt 449 Probanden aufgenommen. Die Rekrutierung und Messung der Probanden war bereits im Vorfeld dieser Arbeit im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie in den Früherkennungszentren der Universitätskliniken Bonn, Düsseldorf und Köln erfolgt:

- ZeBB, Zentrum für Beratung und Behandlung bei erhöhtem Psychoserisiko der Universitätsklinik Bonn
- FEZ, Früherkennungszentrum zur Beratung und Hilfe bei erhöhtem psychischem Erkrankungsrisiko der Universitätsklinik Düsseldorf
- FETZ, Früherkennungs- und Therapiezentrum bei psychischen Krisen der Universitätsklinik Köln

Der Zeitraum der Datenerhebung für die EEG-Ableitung erstreckte sich auf den Zeitraum von März 2001 bis Juli 2006.

Gemeinsame Einschlusskriterien aller Probanden waren fließende Deutschkenntnisse, keine höhergradigen Einschränkungen des Hörens oder Sehens und keine Erkrankungen des ZNS. Alle Probanden waren einwilligungsfähig und hatten vor der Untersuchung in einer schriftlichen Aufklärung der Teilnahme zugestimmt.

Die Diagnose der Schizophrenie wurde nach den Kriterien des DSM-IV gestellt. Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko waren Personen im EIPS und LIPS. Diagnosen und die Medikation wurden zum Zeitpunkt der EEG-Messung nach Angaben der behandelnden Ärzte dokumentiert. Als unmediziert wurden Probanden definiert, die mindestens in den letzten 3 Monaten keine antipsychotische Medikation erhalten hatten.

Neben der EEG-Ableitung wurden folgende Daten erfasst und in die Auswertung mit einbezogen: Alter, Geschlecht, Nikotinabusus, Schulabschluss, Diagnose, Medikation, Erkrankungsdauer, Anzahl der bisher diagnostizierten Episoden und Summenscores der Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) (75. Kay *et al.*, 1987).

In Düsseldorf wurden 23 Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko rekrutiert. In Bonn wurden 34 Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko sowie 12 Normalprobanden rekrutiert. In Köln wurden 104 Normalprobanden, 62 gesunde Angehörige, 102 an

Schizophrenie erkrankte Probanden und 112 Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko rekrutiert.

### **2.1.1 Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe bestand aus 116 Versuchsteilnehmern. Davon wurden 104 Probanden in Köln und 12 Probanden in Bonn untersucht. Ausschlusskriterien speziell für diese Gruppe waren aktuell oder in der Vergangenheit diagnostizierte psychiatrische Störungen, Missbrauch oder Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, eine ZNS-Erkrankung, blutsverwandte Familienmitglieder ersten oder zweiten Grades mit einer aktuellen oder in der Vergangenheit liegenden psychiatrischen Erkrankung.

Die Kontrollgruppe wurde in eine jüngere (<40 Jahre) und eine ältere Gruppe (≥40 Jahre) unterteilt. Die jüngere Gruppe diente als Referenz für die erkrankten Probanden und für die Geschwister. Die ältere Gruppe diente als Referenz für die Eltern schizophrener Personen.

Die jüngere Kontrollgruppe bestand aus 80 Versuchsteilnehmern (39 Männer, 41 Frauen). Die Probanden waren im Mittel 25,65 Jahre alt (Spannweite 16-39Jahre, Standardabweichung 4,30Jahre). Die Männer waren im Mittel 26,54 Jahre alt (SW 16-39J, SA 4,95J). Die Frauen waren im Mittel 24,8 Jahre alt (SW 19-38J, SA 3,37J). Zehn Probanden waren Raucher (4 Männer, 6 Frauen), 59 waren Nichtraucher. Bei 11 Probanden lagen keine Angaben zum Nikotinabusus vor. Insgesamt hatten 63,8% der jüngeren Kontrollgruppe Abitur, 12,5% Realschulabschluss, 1,3% Hauptschulabschluss und 1,3% keinen Abschluss. Bei 20,1% fehlten Angaben zum Bildungsgrad.

In Bonn wurden 11 Probanden dieser Gruppe rekrutiert, davon 6 Männer und 5 Frauen. Das Durchschnittsalter der in Bonn untersuchten Probanden lag bei 27,36 Jahren (SW 18-39 J, SA 6,47J). Daten zu Nikotinabusus oder Schulabschluss lagen bei den in Bonn erhobenen Daten nicht vor.

Die ältere Kontrollgruppe bestand aus 36 Versuchsteilnehmern (14 Männer, 22 Frauen). Die Probanden waren im Mittel 52,36 Jahre alt (SW 40-64J, SA 5,69J). Die Männer waren im Mittel 54,14 Jahre alt (SW 40-64J, SA 5,75J). Die Frauen waren im Mittel 51,23 Jahre alt (SW 41-62J, SA 5,48J).

Sieben Probanden waren Raucher (2 Männer, 5 Frauen), 28 waren Nichtraucher. Bei 11 Probanden lagen keine Angaben zum Nikotinabusus vor.

In Köln wurden 35 Probanden rekrutiert, eine Probandin wurde in Bonn rekrutiert.

### **2.1.2 Gruppe der Angehörigen**

Die Gruppe der Angehörigen bestand aus 44 Elternteilen und 18 Geschwistern von an Schizophrenie erkrankten Personen. Als Ausschlusskriterien zählten dieselben Kriterien wie für die gesunde Kontrollgruppe, außer der Bedingung der positiven Familienanamnese. Diese Gruppe wurde ausschließlich in Köln rekrutiert.

Die 44 Eltern (18 Männer, 26 Frauen) waren im Mittel 56,68 Jahre alt (SW 42-73J, SA 8,53J). Die Männer waren im Mittel 60,44 Jahre alt (SW 48-73J, SA 7,60J). Die Frauen waren im Mittel 54,08 Jahre alt (SW 42-72J, SA 8,28J). Zwölf Probanden waren Raucher (6 Männer, 6 Frauen) und 32 waren Nichtraucher. Angaben zum Schulabschluss lagen nicht vor.

Die Gruppe der Eltern wurde nach genetischer Belastung anhand der Anzahl erkrankter Verwandte ersten Grades weiter unterteilt:

Bei 8 Elternteilen wurde ein höheres vererbbares Erkrankungsrisiko vermutet, da hier bei einem Kind und zusätzlich bei mindestens einem weiteren Verwandten ersten Grades eine Schizophrenie vorlag. Diese Gruppe (5 Männer, 3 Frauen) hatte ein Durchschnittsalter von 56,13 Jahren (SW 44-73J, SA 11,09J). Davon waren 2 Probanden Raucher, 6 Nichtraucher.

Bei 9 Elternteilen wurde ein niedrigeres vererbbares Erkrankungsrisiko vermutet, da hier nur ein Kind erkrankt war. Diese Gruppe (3 Männer, 6 Frauen) war im Mittel 54,11 Jahre alt (SW 42-66J, SA 8,46J). Davon waren 2 Probanden Raucher, 7 Nichtraucher.

Wegen unzureichender Angaben konnten 27 Probanden diesen beiden Gruppen nicht zugeordnet werden.

Die 18 Geschwister (5 Männer, 13 Frauen) waren im Mittel 24,39 Jahre alt (SW 18-33J, SA 3,202J). Insgesamt waren 3 Probanden Raucher und 15 Nichtraucher. Von den Geschwistern hatten 88,9% Abitur, 5,6% Realschulabschluss. Bei 5,6% lagen keine Angaben zum Bildungsgrad vor.

### 2.1.3 Gruppe der an Schizophrenie erkrankten Probanden

Für die Fragestellungen im zeitlichen Querschnitt konnten 97 an Schizophrenie erkrankte Personen untersucht werden. Ausschlusskriterien speziell für diese Gruppe waren: Alter > 39 Jahre und das Vorliegen einer weiteren Achse-I-Störung, mit u.a. Missbrauch oder Abhängigkeit von psychotropen Substanzen. Bei 87 Probanden wurde eine Schizophrenie paranoiden Typs (DSM-IV 295.30), diagnostiziert, bei 10 Probanden eine Schizophrenie des desorganisierten Typs (DSM-IV 295.10).

Die 97 Probanden wurden für die verschiedenen Fragestellungen in vier Gruppen aufgeteilt. Die Eigenschaften dieser Gruppen werden in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Ersterkrankte, unmediziert	Chronisch Erkrankte, unmediziert	Erst- und chronisch Erkrankte, unmediziert	Probanden mit antipsychotischer Medikation
Anzahl N	21	30	51	46
Alter in Jahren Mittelwert/SA	25/5,43	24,67/5,97	24,80/5,7	27,09/6,42
Geschlecht m/w	15/6	24/6	39/12	33/13
Nikotin ja/nein/unbekannt	12/9/0	9/20/1	21/29/1	26/20/0
Paranoide Schizophrenie	19	28	47	35
Desorganisierte Schizophrenie	2	2	4	6
PANSS erhoben ja/nein	11/10	11/19	22/29	20/26
PSUM /SA	77,91/11,30	91,73/14,164	84,82/14,36	69,90/20,56
PNEG /SA	18,73/5,64	25,45/6,88	22,09/7,04	18,35/7,99
PPOS /SA	19,91/3,33	23,09/5,50	21,50/4,73	16,05/7,5
PGEN /SA	38,36/7,05	43,64/7,65	41,00/7,67	34,00/9,63
Atypika	0	0	0	44
Typika	0	0	0	2
Benzodiazepine	11	12	23	9

Tabelle 1: Charakterisierung der an Schizophrenie erkrankten Probanden

Bei einer Fragestellung wurde die Gruppe aus unmedizierten Ersterkrankten mit der Gruppe von unmedizierten chronisch Erkrankten verglichen. Bei einer anderen Fragestellung wurden diese beiden Gruppen zusammengefasst und mit einer Gruppe verglichen, die eine antipsychotische Medikation erhalten hatten.

Für eine Fragestellung im zeitlichen Längsschnitt konnten 10 an Schizophrenie erkrankte Probanden vor und nach Beginn einer antipsychotischen Medikation gemessen werden. Davon waren 5 Probanden identisch mit 5 Probanden aus der in Tabelle 1 beschriebenen Gruppe der unmedizierten schizophrenen Probanden. Die wiederholt gemessene Gruppe (9 Männer, 1 Frau) war im Mittel 32,6 Jahre alt (SW 19-43J, SA 10,65.). Davon waren 8 Raucher, 2 Nichtraucher. Achtmal wurde bei beiden Messpaaren die Diagnose paranoide Schizophrenie gestellt, zweimal die Diagnose desorganisierte Schizophrenie. Das Messintervall lag für 9 Probanden zwischen 1-3 Monaten, bei einem Probanden bei 18 Monaten. Bei der Messwiederholung waren alle Probanden mit atypischen Antipsychotika therapiert.

#### **2.1.4 Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko**

Zur Kategorisierung des Psychoserisikos wurde zwischen dem psychosefernen Prodrom (Early Initial Prodromal State (EIPS).) und dem psychosenahen Prodrom (Late Initial Prodromal State (LIPS)) unterschieden (*124. Ruhrmann et al., 2003*).

#### **Einschlusskriterien für ein psychosefernes Prodrom (Early Initial Prodromal State (EIPS)):**

1. Auftreten von mindestens einem der folgenden prädiktiven Basissymptomen, basierend auf der Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (*48. Gross G et al., 1987*), die in den letzten 3 Monaten mehrmals wöchentlich selbst beobachtet wurden:

- Gedankeninterferenzen, -drängen, -jagen, -blockierung
- Zwangsähnliches Gedankenperseverieren
- Störung der rezeptiven Sprache (gelesen oder gesprochen).
- Störung der Diskrimination von Vorstellung und Wahrnehmungen
- Eigenbeziehungstendenz
- Derealisation
- Optische oder akustische Wahrnehmungsstörungen

oder

2. Deutlicher Einbruch im Leistungs- und Funktionsniveau bei vorbestehendem Risiko: Reduktion des Global Assessment of Functioning score (GAF) (nach DSM-IV) um mindestens 30 Punkte innerhalb des vergangenen Jahres

und

mindestens einen der folgenden Risikofaktoren: Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis bei Blutsverwandten ersten Grades oder perinatale Komplikationen beim Probanden.

**Einschlusskriterien für ein psychosenahes Prodrom (Late Initial Prodromal State (LIPS)):**

Auftreten abgeschwächter, psychotischer Symptome (Attenuated Psychotic Syndroms [APS]) oder transienter psychotischer Symptome (Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms [BLIPS]).

1. APS: Vorliegen von mindestens einem der folgenden Symptome und mehrfaches Auftreten über einen Zeitraum von mindestens einer Woche anhaltend:

- Beziehungsideen
- Eigentümliche Vorstellungen oder magisches Denken
- Ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse
- Eigenartige Denk- und Sprechweise
- Paranoide Ideen

oder

2. BLIPS: Auftreten eines der folgenden Symptome mit einer jeweiligen Dauer bis maximal eine Woche, mit mindestens einem Abstand von 1 Woche und spontaner Remission:

- Halluzinationen (PANSS P3  $\geq 4$ )
- Wahn (PANSS P1, P5 oder P6  $\geq 4$ )
- Formale Denkstörungen (PANSS P2  $\geq 4$ )

Ausschlusskriterien speziell für die Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko waren gegenwärtige oder vergangene Diagnose einer schizophrenen, schizophreniformen, schizoauffektiven, wahnhaften oder bipolaren Störung nach DSM-IV, gegenwärtige oder

vergangene Diagnose einer kurzen psychotischen Störung nach DSM-IV mit einer Dauer von mehr als einer Woche oder innerhalb der letzten 4 Wochen unabhängig von ihrer Dauer und Missbrauch psychotroper Substanzen nach DSM IV innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneinschluss.

Für die Fragestellung im zeitlichen Querschnitt wurden Daten von 58 Probanden im EIPS und 110 Probanden im LIPS untersucht. Alle Probanden waren unmediziert.

Von den 58 Probanden im EIPS wurden 13 in Düsseldorf untersucht. Davon waren 9 Männer und 4 Frauen. Diese waren im Mittel 24,38 Jahre alt (SW 18-40J, SA 7,19J). In Bonn wurden 19 Probanden im EIPS untersucht. Davon waren 13 Männer und 6 Frauen. Diese waren im Mittel 28,11 Jahre alt (SW 19-39J, SA 6,27J). In Köln wurden 26 Probanden im EIPS untersucht. Davon waren 21 Männer und 4 Frauen. Diese waren im Mittel 23,27 Jahre alt (SW 17-37J, SA 4,22J)

Von den Probanden im LIPS wurden 10 Probanden in Düsseldorf untersucht. Davon waren 6 Männer und 4 Frauen. Diese waren im Mittel 24,2 Jahre alt (SW 18-31J, SA 3,97J). In Bonn wurden 15 Probanden im LIPS untersucht. Davon waren 9 Männer und 7 Frauen. Diese waren im Mittel 26 Jahre alt (SW 18-39J, SA 6,85J). In Köln wurden 85 Probanden im LIPS untersucht. Davon waren 43 Männer und 42 Frauen. Diese waren im Mittel 24,58 Jahre alt (SW 16-38J, SA 5,887J).

Für die Fragestellungen im zeitlichen Längsschnitt konnten von den in Köln rekrutierten Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko 76 Probanden im Mittel 25 Monate lang nachbeobachtet werden. Innerhalb von durchschnittlich 16,5 Monaten (SW 1-49 Monate) trat bei 30 Probanden eine erstmalige Episode einer Schizophrenie auf. Bei 46 Probanden wurde innerhalb von durchschnittlich 29 Monaten (SW 1-60 Monate) keine Schizophrenie diagnostiziert. Die folgende Tabelle zeigt die Eigenschaften der beiden Probandengruppen mit und ohne späteren Übergang in eine Schizophrenie.

	Probanden mit Übergang	Probanden ohne Übergang
Anzahl n	30	46
Alter in Jahren, MW / SA	23,2 / 5,25	25,28 / 5,23
Geschlecht m / w	18m / 12w	26m / 20w
Raucher / Nichtraucher	7 / 23	15 / 31
Anzahl Pat. im EIPS	2	14
Anzahl Pat. im LIPS	28	32
PANSS erhoben ja/nein	15 / 15	22 / 24
Keine Medikation	26	43
Andidepressiva	2	2
Benzodiazepine	2	1

**Tabelle 2: Charakterisierung der Probandengruppe mit erhöhtem Psychoserisiko, die nachbeobachtet wurden**

Für eine weitere Fragestellung im zeitlichen Längsschnitt konnten von den Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko 9 Probanden vor als auch nach Erstmanifestation der Schizophrenie gemessen werden: Davon waren 8 Probanden identisch mit Probanden aus der Gruppe der Probanden aus Tabelle 2. In der folgenden Tabelle werden die Eigenschaften dieser 9 Probanden dargestellt.

	Messung T0	Messung T1	Probanden
Alter in Jahren MW / SA	21,22 / 3,93		
Geschlecht m / w			6/3
Nikotinabusus ja / nein			6/3
Diagnose EIPS	1		
Diagnose LIPS	8		
Messintervall in Monaten			3 x 3 2 x 4 1 x 12 1 x 20
PANSS erhoben ja/nein	3/6	1/8	
Therapie mit Atypika	1	7	

**Tabelle 3: Charakterisierung der Probandengruppe mit Messung im Prodromalstadium und bei Ersterkrankung**

## **2.2 Versuchsaufbau**

### **2.2.1 Aufbau des Messplatzes**

Das EEG wurden nach standardisierten Bedingungen in EEG-Laboren der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätskliniken Bonn, Düsseldorf und Köln im Zeitraum von März 2001 bis Juli 2006 abgeleitet. Die Probanden saßen in einem elektromagnetisch abgeschirmten, ruhigen, abgedunkelten Raum und in möglichst bequemer Sitzposition, um Bewegungs- und Muskelartefakte zu minimieren. Die Probanden wurden aufgefordert, sich zu entspannen ohne dabei einzuschlafen, einen fixen Punkt in der Mitte eines Bildschirms zu fokussieren und Augenbewegung möglichst zu vermeiden. Die Aufgabenstellung (siehe „Reizparadigma“) wurde mündlich erläutert. Den Probanden wurde vor jedem Durchlauf zur besseren Erläuterung eine Übungsversion vorgestellt.

### **2.2.2 Das Reizparadigma**

Zur Stimulation wurde das auditive Oddball-Paradigma verwendet. Hierzu wurden den Probanden über Kopfhörer zwei Sinustöne mit unterschiedlicher Frequenz in unregelmäßigen Abständen dargeboten. Die Aufgabe bestand darin, unter häufigen, tiefen Tönen, den sogenannten Standardtönen, seltene, unregelmäßig auftretende, hohe Töne, die sogenannten Zieltöne, herauszuhören und mit einem Tastendruck so schnell wie möglich zu beantworten. Nach der Hälfte der Töne wurde die Reaktionshand gewechselt. Die Reihenfolge wurde bei den Teilnehmern abgewechselt.

Es wurden insgesamt 384 Sinustöne mit einer Reizdauer von 500ms, mit 10ms fade-in- und 10ms fade-out-time, und einer Schallintensität von 80dB mit einem unregelmäßigen Interstimulationsintervall (ISI=1000-15000ms) erzeugt. In randomisierter Reihenfolge wechselten sich 345 Standardtöne (90%) mit einer Schallfrequenz von 1500Hz mit 39 Zieltöne (10%) mit einer Schallfrequenz von 2000Hz ab.

### **2.2.3 Die EEG-Ableitung**

Die Ableitung des Elektroenzephalogramms (EEG) erfolgte über 32 Ag/AgCl Oberflächenelektroden, die mit Hilfe einer EEG-Haube platziert wurden. Die

Elektrodenpositionen des Internationalen 10-20-Symstems (70. Jasper HH, 1958) (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, C3, Cz, C4, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, O2) wurden durch die zusätzliche Elektroden an folgenden Positionen ergänzt: LM, RM, FT7, FC3, FC4, FT8, TP7, CP3, CP4, und TP8. Als Erdelektrode wurde eine Elektrode bei an der Position Fpz plaziert. Die Referenzelektrode war Cz. Zur Registrierung der Augenbewegung wurde zusätzlich ein Elektrokulogramm (EOG) abgeleitet: Das horizontale Elektrokulogramm (HEOG) wurde über eine bipolare Verschaltung von F9 und F10 am lateralen Augenrand registriert. Die Aufzeichnung des vertikalen Elektrokulogramms (VEOG) wurde über Fp2 und eine suborbital rechts platzierten Elektrode abgeleitet. Alle Übergangswiderstände lagen unter 5kOhm. Zur Aufzeichnung der analogen EEG-Daten wurde die Software der Firma NeuroScan Labs™ verwendet. Nach Filterung mit einem 1-70Hz Bandpassfilter und 150facher Vorverstärkung wurden die Daten mit einem Analog/Digital-Wandler digitalisiert. Die Abtastrate betrug 250Hz. Nach 500facher Nachverstärkung wurden die Daten für die Weiterverarbeitung auf der Festplatte des Rechners und zur Datensicherung auf DVD gespeichert.

### **2.3 Datenverarbeitung und Komponentenevaluation**

Die off-line Weiterverarbeitung der EEG-Rohdaten erfolgte mit der Software Brain Vision Analyser® in folgenden Arbeitsschritten:

#### **Rereferenzierung**

Die Standard-Referenz Elektrode Cz wurde durch Neuberechnung durch die Mittelung der Mastoid-Elektroden ersetzt.

#### **Filterung**

Zur Artefaktreduktion wurde für die Auswertung der P300 ein 30Hz Tiefpass-Filter eingesetzt. Für die anderen Komponenten wurde kein Filter verwendet.

#### **Segmentierung**

Als Segment wurde eine Epoche von 100ms vor dem Stimulus und 1000ms nach dem Stimulus markiert. Zusätzlich wurde überprüft, ob ein geforderter Tastendruck ausgeführt wurde. Erfolgte unaufgefordert ein Tastendruck, oder kein Tastendruck wurde das Segment nicht in die weitere Verwertung miteinbezogen.

## **Artefaktkorrektur**

Grundlinienkorrektur: Um Grundlinienschwankungen auszugleichen wurde nach Mittelung der Potentiale des 100ms-Abschnitts vor Stimulus die Grundlinie für den Abschnitt nach dem Stimulus neu ausgerichtet. Okuläre Artefakte wurden automatisch anhand des Verfahrens nach Gratton und Cole reduziert (45. Gratton et al., 1983) Um Artefakte, zB. durch Bewegung oder Schlucken zu reduzieren, wurden Segmente mit Abweichungen von mehr als  $\pm 50\mu\text{V}$  im EEG oder EOG im Zeitraum vor Stimulusbeginn verworfen.

Nach der Artefaktkorrektur kam es zu einer erheblichen Reduktion der noch zur Auswertung verbleibenden Segmente. Im weiteren Verlauf wurden nur die Probanden weiter ausgewertet, bei denen mindestens 25 auswertbare Segmente für die Bedingung „Zielton“ übrig geblieben waren.

## **Averaging**

Die Ausgabe der Daten erfolgte als gemittelt Segment getrennt für jeden einzelnen Probanden, für die jeweilige Bedingung (Standardton, Zielton). und den jeweils dabei verwendeten Filter (30Hz Tiefpassfilter, kein Filter).

Die Identifizierung der EKP-Komponenten und Messung der Amplitudenmaxima und deren Latenz mit Angabe der Standardabweichung erfolgte mit der Software Matlab™ von The MathWorks, Inc.

Die EKP wurden jeweils für die Elektroden Fz, Cz und Pz berechnet. Bei den Komponenten P50 und P200 wurden Werte der Elektrode Pz nicht ausgewertet, da diese Komponenten in Pz nur schwer abgrenzbar sind. Bei der Komponente P300 wurden nur die Ableitungen in Pz und Cz ausgewertet, da das Paradigma nicht geeignet ist eine frontale P3b auszulösen. Frontal ist die P300 in der Regel invertiert bzw. in der Amplitude sehr reduziert, so dass in Fz keine sinnvolle Aussage zur P300 gemacht werden kann.

Nach dem Standardstimulus waren jeweils die Komponenten P50, N100, P200 zu erkennen. Als Reaktion auf die Zieltöne waren zusätzlich die Komponenten N200 und P300 abgrenzbar.

Die Amplituden wurden für alle, außer der P50, in Bezug zur Grundlinie (peak-to-baseline) berechnet. Die P50 wurde in Bezug zum vorangehenden Maximum (peak-to-peak) gemessen. Die Amplituden wurden als größtes positives oder negatives Potential innerhalb des entsprechenden Messfensters wie folgt identifiziert:

Amplitude	P50	N100	P200	N200	P300
Messfenster in ms	40-75	80-150	148-250	180-300	284-700

**Tabelle 4: Messintervalle der EKP-Komponenten**

Die hier ermittelten Amplitudenmaxima, deren Latenzen und Standardabweichungen wurden zur Auswertung in die Statistiksoftware eingelesen.

Bei den Gruppenvergleichen im Querschnitt wurden Einflüsse durch Geschlecht und Alter auf die Gruppenunterscheidung und deren Interaktion mit der Gruppenzugehörigkeit berücksichtigt. Beim Vergleich der Probandengruppen mit und ohne antipsychotische Medikation wurden zusätzlich Unterschiede der Psychopathologie anhand der PANSS-Scores analysiert.

## **2.4 Statistische Analysen**

Die statistische Auswertung der Datensätze wurde mit der Statistiksoftware PASW Statistics 18 durchgeführt. Zunächst wurden die jeweils auszuwertenden Amplituden und Latenzen graphisch mittels Histogramm und Q-Q-Diagramm sowie mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Abweichung von der Normalverteilung überprüft. Je nach Verteilung wurden dann für die jeweiligen Parameter nichtparametrische oder parametrische Testverfahren zur Überprüfung der gefundenen Unterschiede angewendet.

Bei parametrischer Testung wurden die Gruppenvergleiche mit einer mehrfaktoriellen, multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) mit Post-hoc-Analyse getestet und die Einflüsse und Interaktionen von Alter als Kovariate und Geschlecht als Kofaktor berücksichtigt. Korrelationen zwischen der Hauptvariablen und dem Alter wurden mit der Rangkorrelation nach Spearman zweiseitig berechnet.

Bei Verwendung des Allgemeinen Linearen Modells kommt es zu einem großen Datenverlust, da nur diejenigen Fälle in die Bewertung eingehen, bei denen alle Werte vorhanden sind. Damit sinkt die statistische Aussagekraft. Um diesen Datenverlust zu vermeiden, wurden die fehlenden Werte durch den Median aller Werte ersetzt, wenn der Fehlanteil unter 10% lag.

Bei nichtparametrischer Testung wurden die Gruppen-, Geschlechts-, und Alterseffekte getrennt mit dem Kruskal-Wallis-H-Test oder dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. Bei den longitudinalen Ansätzen wurde analog auf Normalverteilung getestet und

anschließend entweder ein T-Test für verbundene Stichproben oder der Wilcoxon-Rangsummen-Test angewendet.

Vorab wurde mittels nichtparametrischer Testung für die Gruppe der Normalprobanden und der Probanden im EIPS und LIPS geprüft, ob der Erhebungsort (Köln, Bonn, Düsseldorf) einen Einfluss auf die Zielparameter hat.

Zusätzlich wurden eine Korrelation mit der durch PANSS erhobenen Psychopathologie und den Parametern der Komponenten, sowie eine Korrelation der Psychopathologie mit dem Alter mittels Spearman Rangkorrelationstest berechnet.

Alle Fragestellungen wurden zweiseitig betrachtet und das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha < 5\%$  festgelegt.

### **3 Ergebnisse**

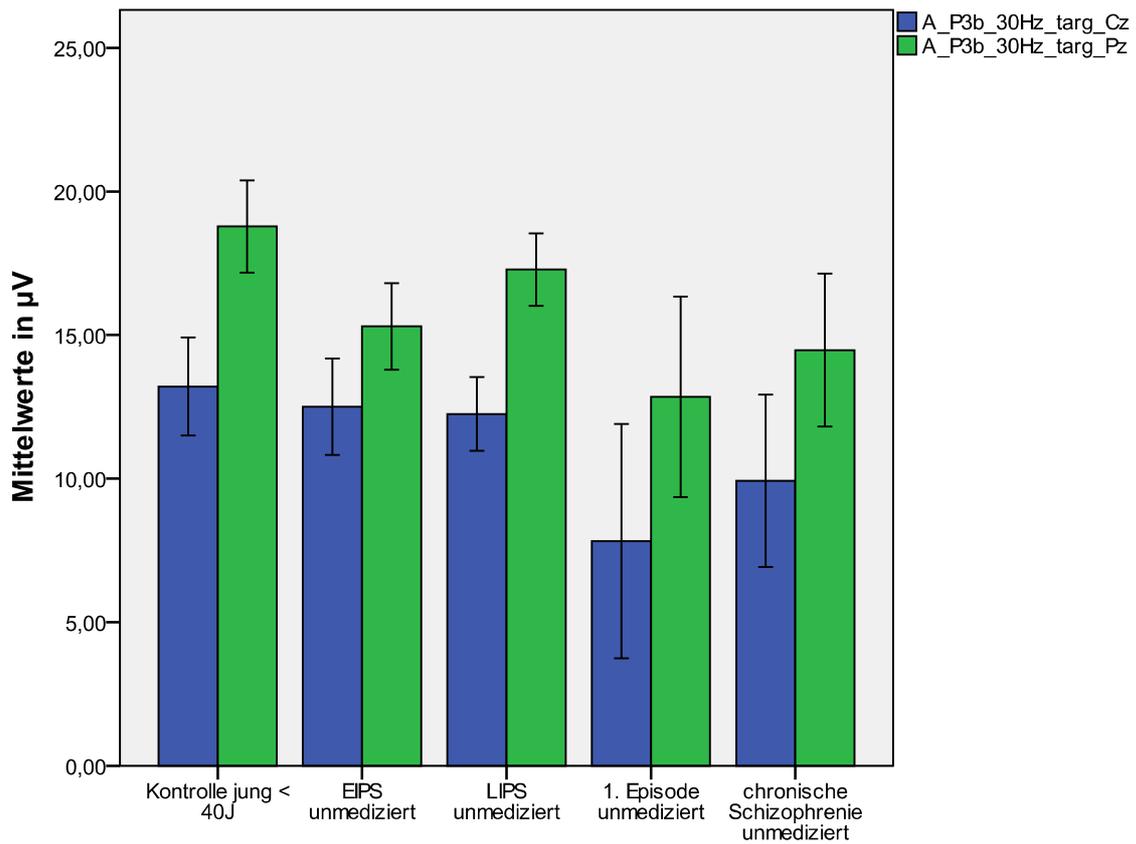
Im Anschluss an die Präsentation der Ergebnisse der konkreten Fragestellungen werden die EEG-Daten jeweils als Grand Averages graphisch dargestellt. Diese werden durch die Mittelwertbildung aller Average-Kurven der einzelnen Probanden gebildet und für die Probandengruppen getrennt nach Bedingung (Zielton/Standardton) und Ableitelektrode aufgetragen.

#### **3.1 Gruppenvergleich von Probanden im EIPS, LIPS, Erst- und chronisch Erkrankten sowie gesunden Kontrollen**

Der Erhebungsort (Köln, Bonn, Düsseldorf) hat keinen Einfluss auf die Zielparameter. Daher können im Weiteren die Probanden unabhängig vom Erhebungsort zu den jeweiligen Gruppen zusammengefasst werden.

##### **3.1.1 Ergebnisse für die Amplitude P300**

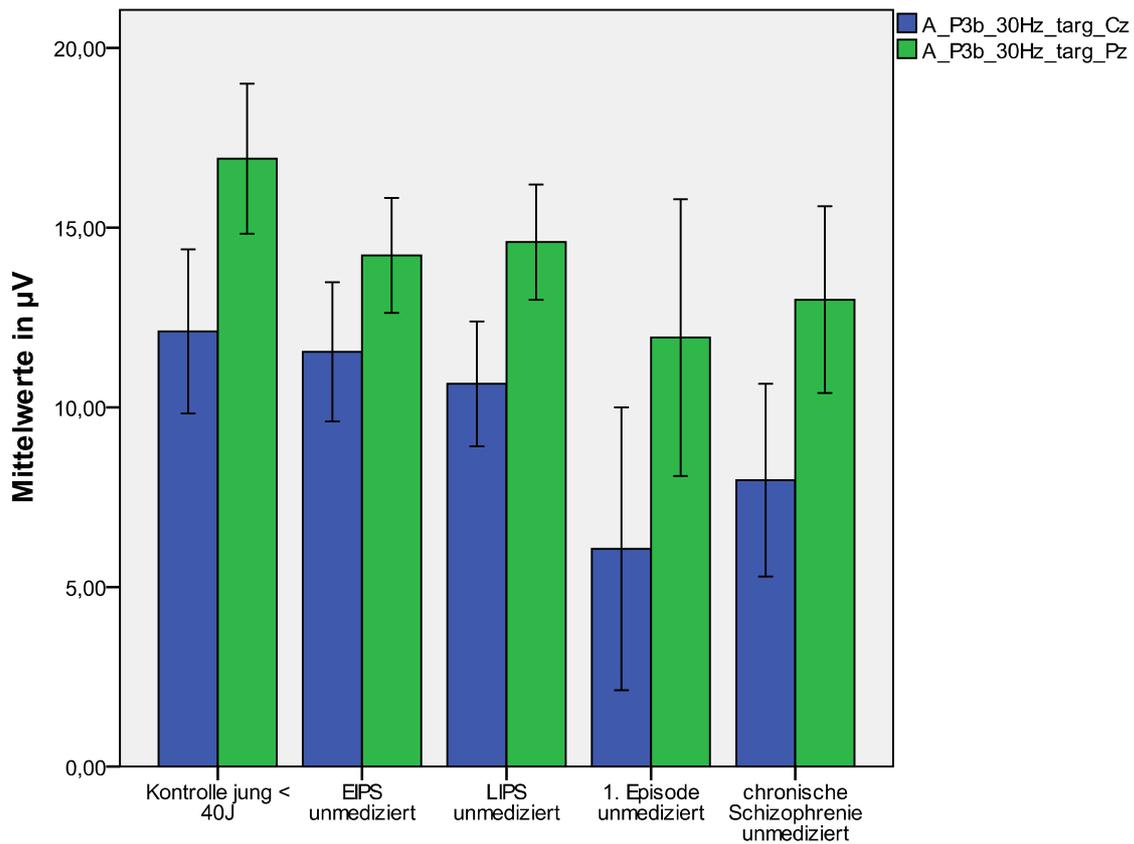
Die Amplitude der P300 fällt bei allen Probandengruppen und in allen Elektroden im Vergleich zur Kontrollgruppe im Mittel jeweils niedriger aus, mit geringsten Werten für die Ersterkrankten:



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 4: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich, Bedingung Zielton, Tiefpassfilter 30Hz, Elektroden Pz und Cz**

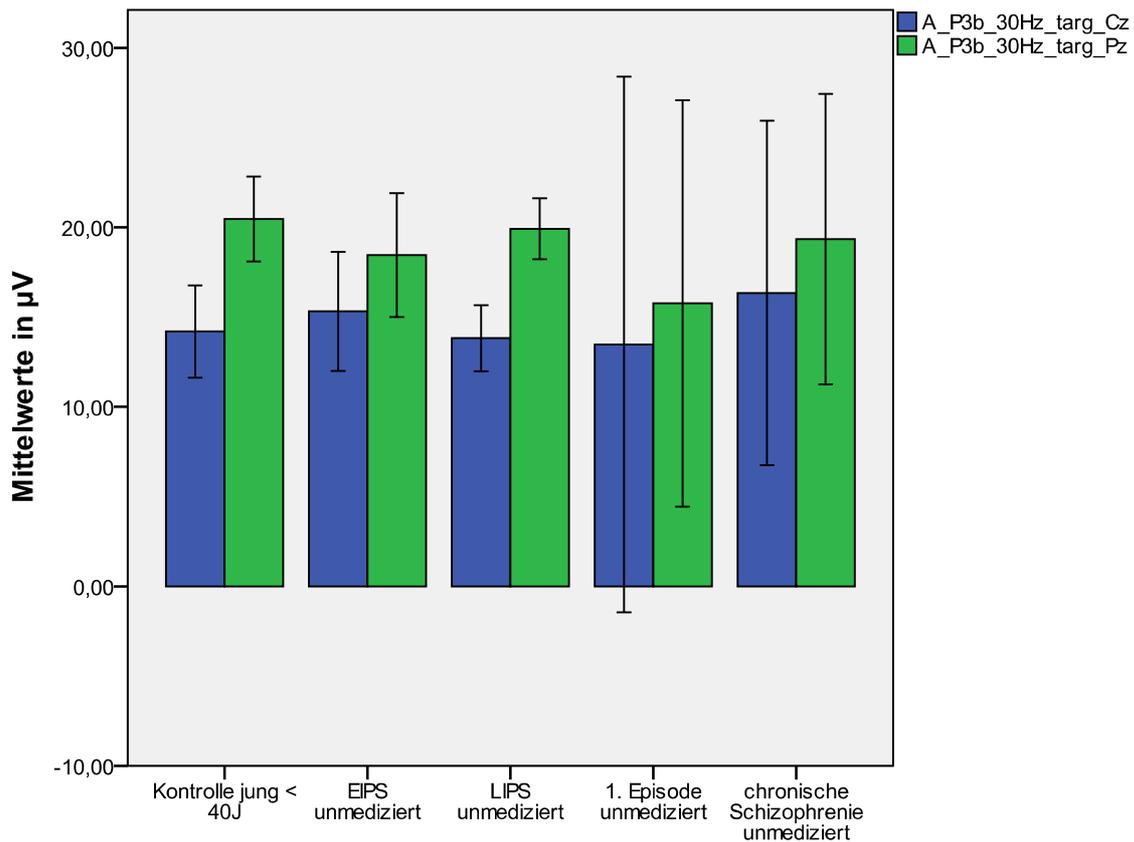
Bei Darstellung der P300-Amplitude für Männer alleine zeigt sich das noch deutlicher:



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 5: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich, Bedingung Zielton, Tiefpassfilter 30Hz, Elektroden Pz und Cz, ausschließlich männliche Probanden**

Wenn man die Gruppenverhältnisse für Frauen alleine betrachtet, sieht man, bei niedrigeren Probandenzahlen, neben einer größeren Standardabweichung, insgesamt höhere Amplituden als bei den Männern und andere Gruppenunterschiede im Sinne einer disordinalen Interaktion zwischen Geschlecht und Gruppe:



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 6: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich, Bedingung Zielton, Tiefpassfilter 30Hz, Elektroden Pz und Cz, ausschließlich weibliche Probanden**

Die hier graphisch dargestellten Amplitudenunterschiede zwischen den Gruppen wurden unter Berücksichtigung des Alters als Kovariate und des Geschlechts als Kofaktor in einer MANOVA für die Elektroden Cz und Pz auf Beibehaltung der Null-Hypothese getestet. Die Normalverteilung und Gleichheit der Kovarianzen und Fehlervarianzen als Voraussetzungen für die MANOVA sind erfüllt. In der MANOVA zeigt sich in allen Elektroden zunächst ein signifikanter Amplitudenunterschied zwischen den Gruppen. Auch für das Alter zeigen sich signifikante Einflüsse auf die Gruppenunterscheidung und für das Geschlecht ein Trend in Cz ( $F=25,184$ ;  $p=0,081$ ) und in Pz ( $F=5,524$ ;  $p=0,082$ ). Außerdem findet sich in allen Elektroden eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Gruppe. Der Effekt durch Geschlechtszugehörigkeit wirkt sich also in den Gruppen signifikant unterschiedlich aus.

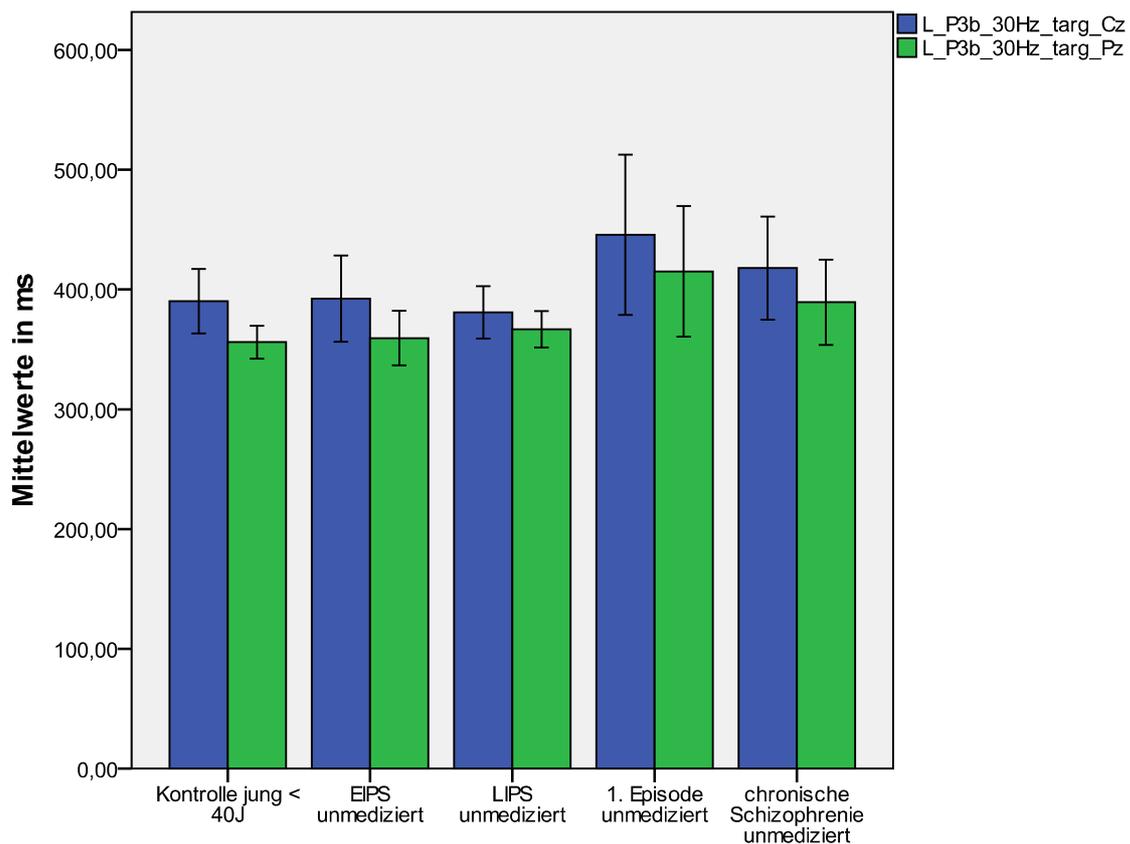
In der Post-hoc-Analyse sieht man, dass der Gruppenunterschied im Vergleich zwischen Kontrollen mit Schizophrenen am deutlichsten ist. In Pz und Cz sind die Unterschiede zwischen Kontrollen und Probanden im EIPS und Ersterkrankten signifikant.

Für das Geschlecht zeigt sich in der Post-hoc-Analyse in allen Elektroden ein hoch signifikanter Unterschied für die Amplitude zwischen allen Gruppen.

Das Alter korreliert negativ bei Untersuchung über alle Gruppen und zeigt im Korrelationstest nach Pearson eine signifikante negative Korrelation in Pz ( $r=-0,138$ ;  $p=0,017$ ).

### 3.1.2 Ergebnisse für die Latenz P300

Es fällt eine verlängerte Latenz bei Ersterkrankten und chronisch Erkrankten auf. Im nicht parametrischen Test nach Kruskal Wallis kann jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen festgestellt werden. Lediglich in Cz ist ein schwacher Trend mit  $p=0,081$  erkennbar:



Fehlerbalken: 95% CI

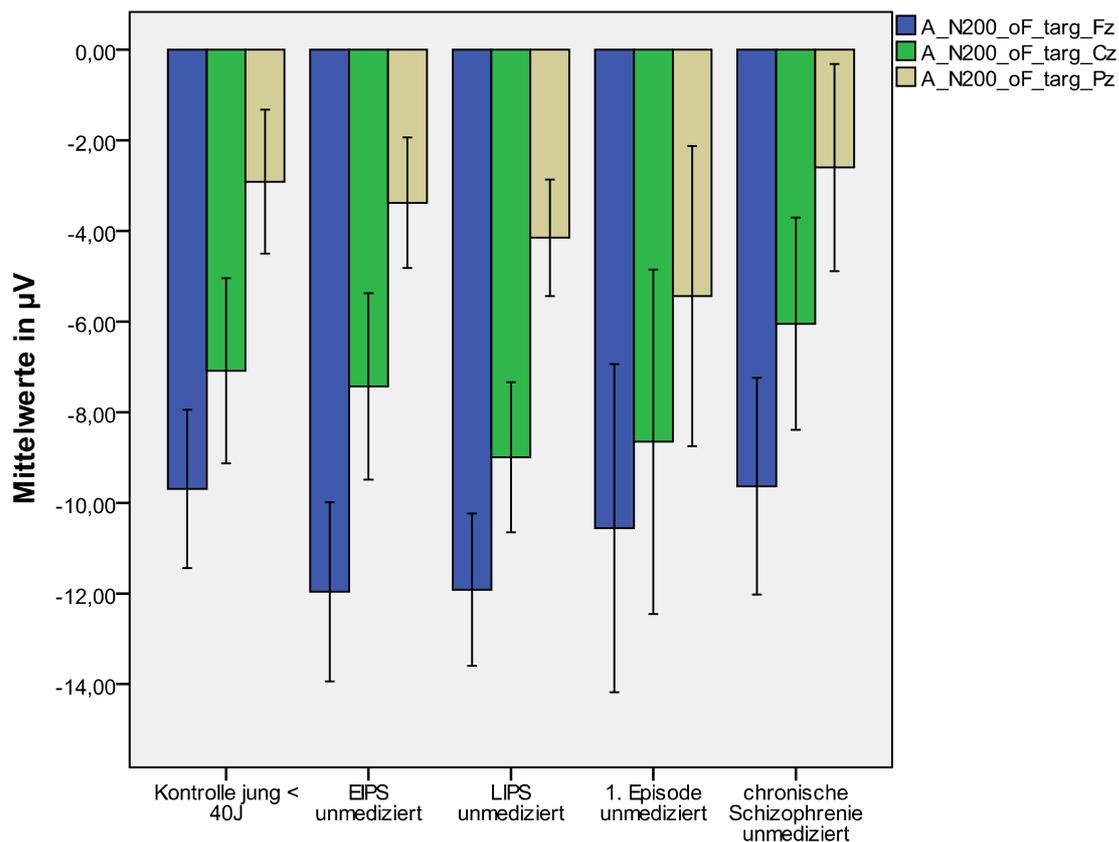
**Abbildung 7: Latenzen der P300 im Gruppenvergleich, Bedingung Zielton, Tiefpassfilter 30Hz, Elektroden Pz und Cz**

Das Alter korreliert positiv mit der Latenz, was im Korrelationstest nach Spearman für die Elektroden Cz signifikant wird ( $r=0,171$ ;  $p=0,003$ ) und für Pz einen Trend zeigt ( $r=0,105$ ;  $p=0,071$ ).

Ein Einfluss von Geschlecht auf die Latenz ist nicht erkennbar.

### 3.1.3 Ergebnisse für die N200

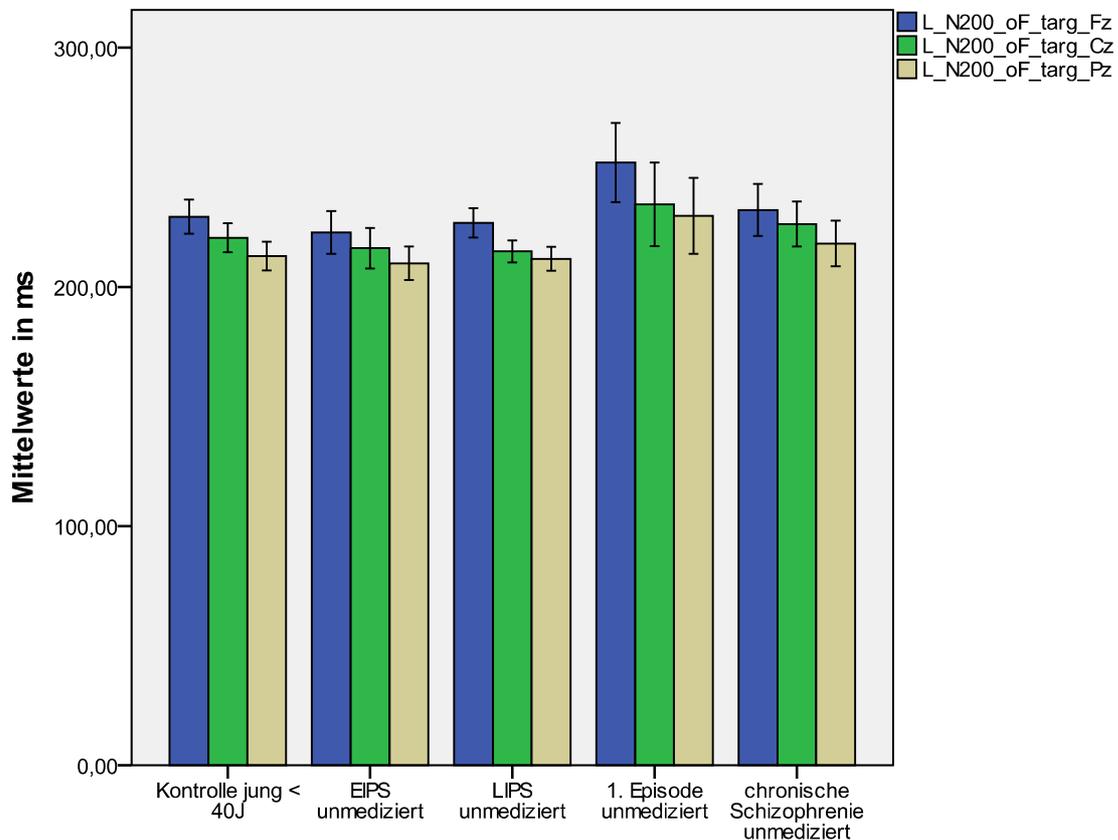
Das Amplitudenmaximum ist bei allen Gruppen jeweils über der Elektrode Fz am größten und tritt hier am spätesten auf, während bei Pz die Amplitude am wenigsten stark von der Grundlinie abweicht und am frühesten auftritt. Bei den chronisch Kranken fallen die Amplituden im Vergleich zu allen anderen im Mittel geringer aus. Nach nicht-parametrischer Testung ist dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 8: Amplituden der N200 im Gruppenvergleich, Bedingung Zielton, ohne Filter, Elektroden Fz, Pz und Cz**

Die Minima treten bei Ersterkrankten und chronisch Erkrankten im Vergleich zu alle anderen Gruppen später auf. Für die Latenz kann im nicht-parametrischen Test in Fz ( $p=0,014$ ) und Cz ( $p=0,032$ ) ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden. Im Mann-Whitney-U-Test unterscheiden sich Ersterkrankte und Kontrollen signifikant in Fz.



Fehlerbalken: 95% CI

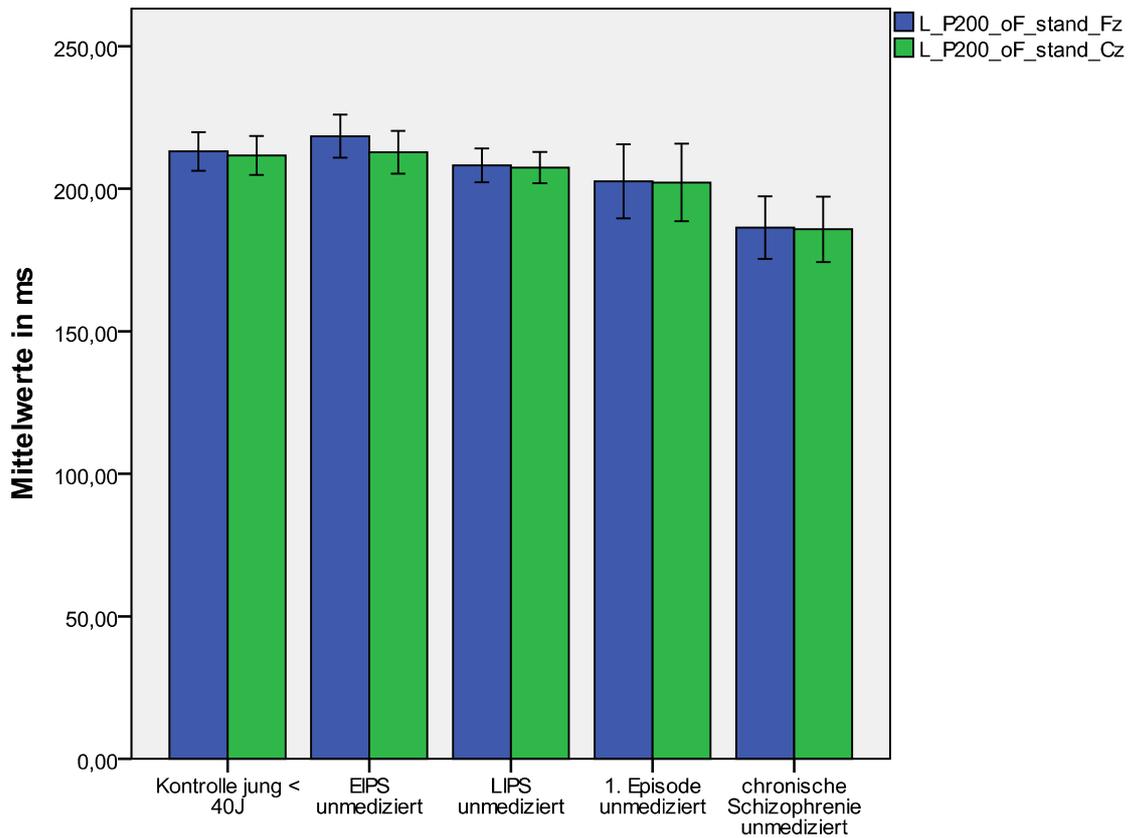
**Abbildung 9: Latenzen der N200 im Gruppenvergleich, Bedingung Zielton, ohne Filter, Elektroden Fz, Pz und Cz**

Für das Alter zeigt sich keine signifikante Korrelation mit der Amplitude oder der Latenz. Das Geschlecht zeigt keinen signifikanten Einfluss auf Amplitude oder Latenz.

### 3.1.4 Ergebnisse für die P200

Nach Zielton ist für die P200 keine Gruppenunterscheidung durch Latenz oder Amplitude erkennbar.

Nach Standardton zeigt sich ebenfalls keine Gruppenunterscheidung durch die Amplitude, wohl aber für die Latenz: Die Latenzen der Schizophrenen sind nach Standardton im Mittel kürzer als alle anderen. Die der chronisch Erkrankten kürzer als die der Ersterkrankten. Für die Latenzen zeigt sich über alle Gruppen nach nicht-parametrischer Testung ein hoch signifikanter Unterschied in Fz und Cz.



Fehlerbalken: 95% CI

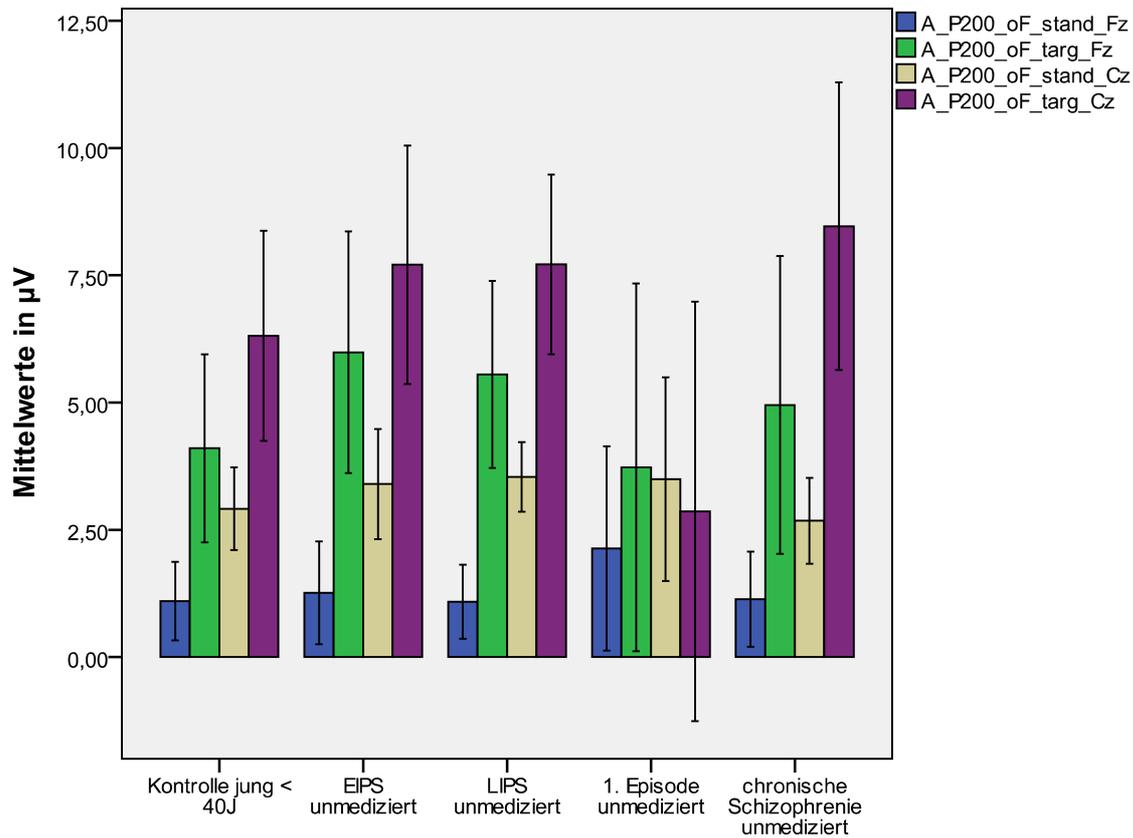
**Abbildung 10: Latenzen der P200 im Gruppenvergleich, Bedingung Standardton, ohne Filter, Elektroden Fz und Cz**

Für das Alter und die Latenz zeigt sich nach Standardton eine negative Korrelation und für die Amplitude eine positive Korrelation. Das wird für die Amplitude in Fz ( $r=0,254$ ;  $p<0,001$ ) und Cz ( $r=0,147$ ;  $p=0,011$ ) signifikant. Nach Zielton ist eine positive Korrelation für Amplitude und Alter in Fz erkennbar, ohne dass hier Signifikanzniveau erreicht wird. Die Latenz korreliert nach Zielton negativ mit dem Alter, was in Fz ( $r=-1,42$ ;  $p=0,022$ ) signifikant wird und in Cz ( $r=-1,24$ ;  $p=0,054$ ) einen Trend zeigt.

Die Amplitude oder Latenz der P200 zeigen keine signifikante Abhängigkeit vom Geschlecht.

## Modulation der P200 nach Standard- und Zielton

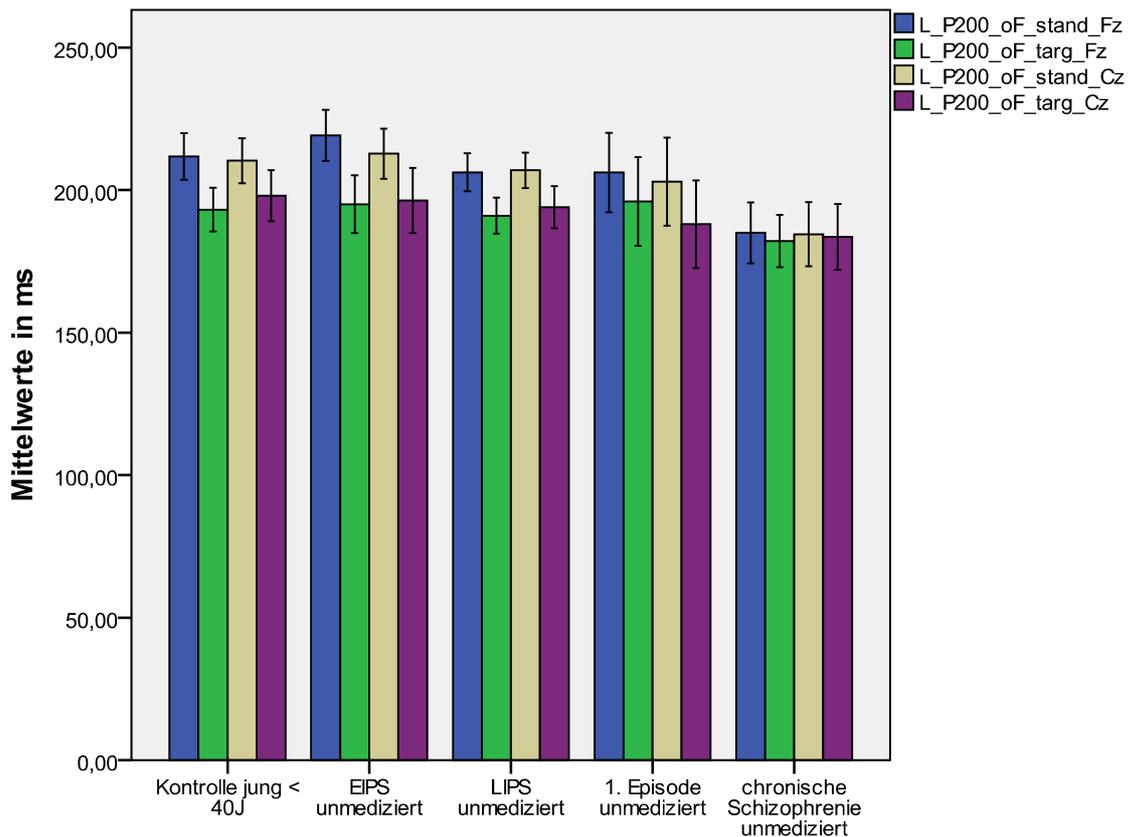
Nach dem Zielton lässt sich die P200 schwieriger abgrenzen als nach dem Standardton. Es liegen weniger Messwerte vor als nach dem Standardton. Die Amplituden sind nach dem Zielton bei allen Patientengruppen im Mittel größer als nach Standardton, was im nicht parametrischen Test für verbundene Stichproben hoch signifikant wird.



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 11: Amplituden der P200 im Gruppenvergleich nach Bedingung Ziel- und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz und Cz**

Die Latenzen sind nach Standardton hoch signifikant länger als nach Zielton. Dieser Unterschied nimmt aber mit zunehmender Schwere des Krankheitsbilds ab und ist bei den chronisch Kranken nicht erkennbar. Wenn man die Gruppen separat auf diesen Unterschied testet, dann ist der Unterschied bei chronisch Kranken nicht mehr signifikant, bei Ersterkrankten und LIPS signifikant, bei EIPS nur für Fz hoch signifikant und für Cz signifikant. Bei separater Testung der Kontrollgruppe besteht ein hoch signifikanter Unterschied in beiden Elektroden.

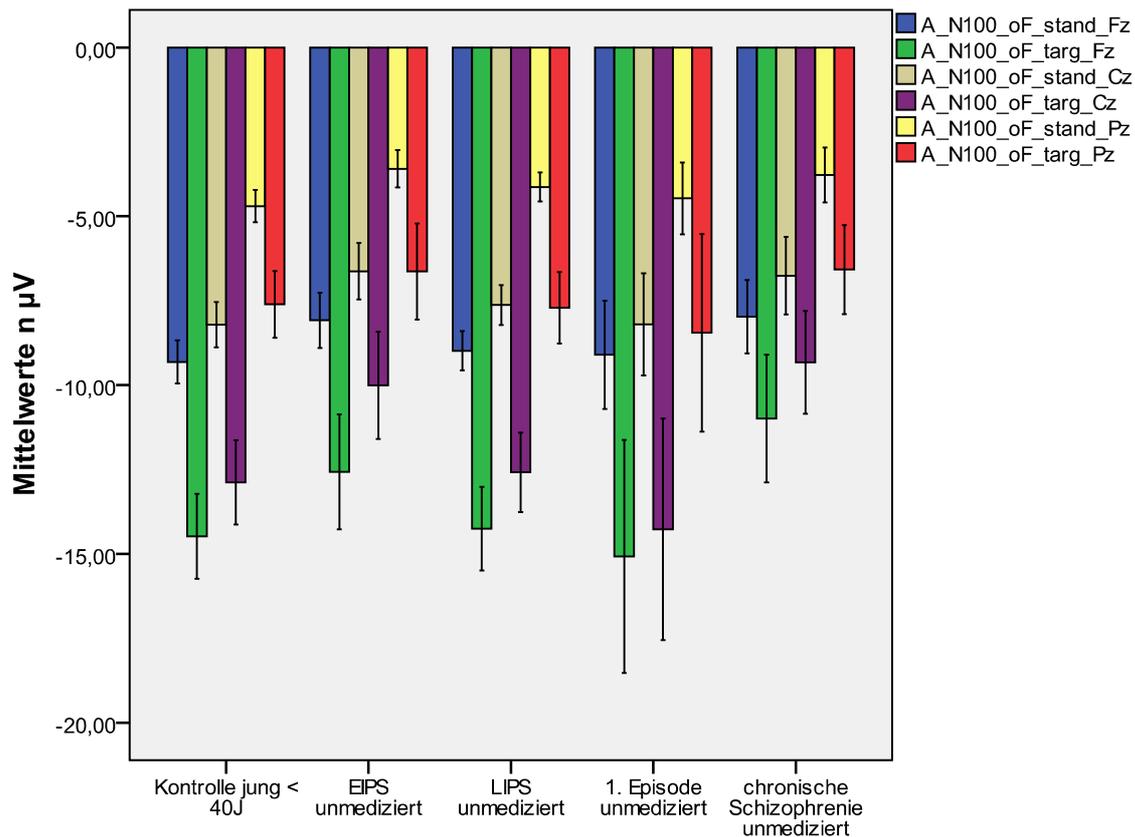


Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 12: Latenzen der P200 im Gruppenvergleich nach Bedingung Ziel- und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz und Cz**

### 3.1.5 Ergebnisse für die N100

Bei den chronisch Erkrankten fallen die Amplituden sowohl nach Ziel- als auch nach Standardton im Mittel geringer aus als bei den anderen Gruppen. Bei den Probanden im EIPS sind die Amplituden geringer ausgeprägt als bei den Kontrollen, den Probanden im LIPS und den Ersterkrankten. Nach nicht parametrischer Testung sieht man für Fz und Cz signifikante Gruppenunterschiede: für Fz nach Zielton ( $p=0,041$ ), für Fz nach Standardton ( $p=0,038$ ), für Cz nach Zielton ( $p=0,001$ ) und für Cz nach Standardton ( $p=0,032$ ). Im Mann-Whitney-U-Test sieht man einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen Kontrollen und chronisch Erkrankten in Fz und Cz nach Standard- und Zielton, sowie für Kontrollen und Prodrome im EIPS in Cz nach Zielton und Standardton und für Fz nach Standardton.



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 13: Amplituden der N100 im Gruppenvergleich nach Bedingung Ziel- und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz**

Für die Latenz der N100 zeigt sich nach nicht parametrischer Prüfung kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

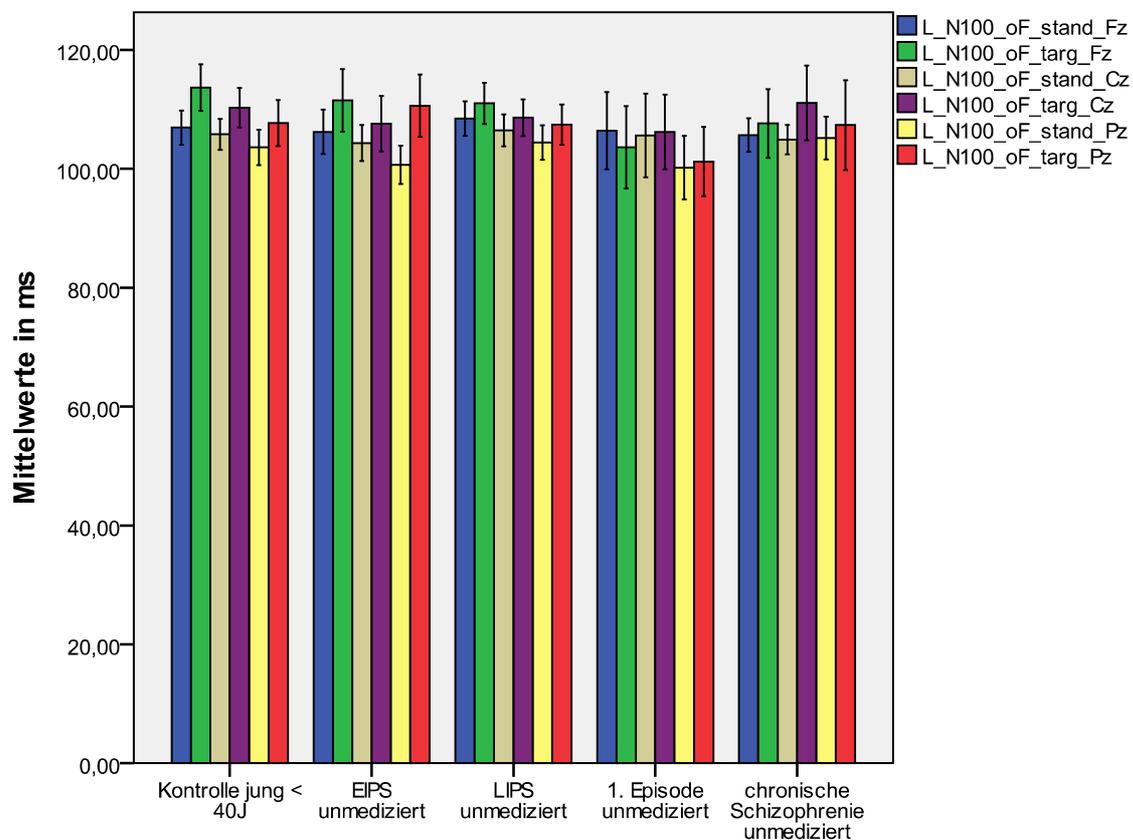
Das Alter korreliert positiv mit der Amplitude. Je älter ein Proband, desto geringer fällt die negative Amplitude aus. Es wird aber kein Signifikanzniveau erreicht. Das Alter korreliert negativ mit der Latenz. Die Korrelation zeigt in Fz nach Zielton einen Trend ( $r = -0,107$ ;  $p = 0,065$ ). und wird nach Standardton in Fz ( $r = -0,168$ ;  $p = 0,004$ ) und Cz ( $r = -0,158$ ;  $p = 0,006$ ) signifikant.

Ein Einfluss des Geschlechts auf die Amplitude oder Latenz ist nicht erkennbar.

### Modulation der N100 nach Standard- und Zielton

Nach Zielton treten die Amplituden später und mit größerem Ausschlag auf als nach Standardton. Dies ist nach nicht parametrischer Prüfung für zwei verbundene Stichproben in Cz und Pz hochsignifikant und für Fz signifikant mit  $p = 0,001$ . Dieser

Unterschied ist in allen Gruppen, außer für die Latenz bei den Ersterkrankten graphisch nachvollziehbar:



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 14: Latenzen der N100 im Gruppenvergleich nach Bedingung Ziel- und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz**

### 3.1.6 Ergebnisse für die P50

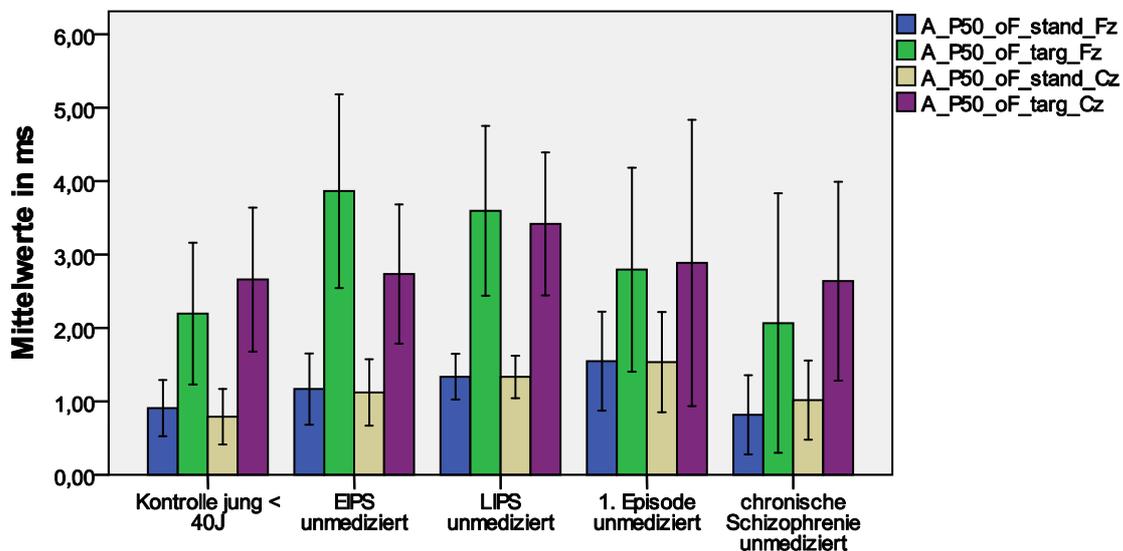
Die Amplituden der P50 sind in Fz in der jeweiligen Bedingung größer als über Cz und treten später auf. Signifikante Gruppenunterschiede oder Trends zeigen sich hier weder für die Amplitude noch für die Latenz.

Für die Latenz ist kein geschlechtsspezifischer Unterschied erkennbar. Aber die Amplituden sind bei den weiblichen Probanden erhöht, was in Cz ( $p=0,050$ ) und nach Zielton in Fz ( $p= 0,80$ ) einen Trend zeigt.

Eine positive Korrelation des Alters mit der Latenz und eine negative Korrelation mit der Amplitude ist nur nach Standardton für die Latenz in Cz ( $r=0,164$ ,  $p=0,005$ ) und Fz ( $r=0,194$ ;  $p=0,001$ ) sowie die Amplitude in Fz ( $r=0,14$ ,  $p=0,015$ ) signifikant.

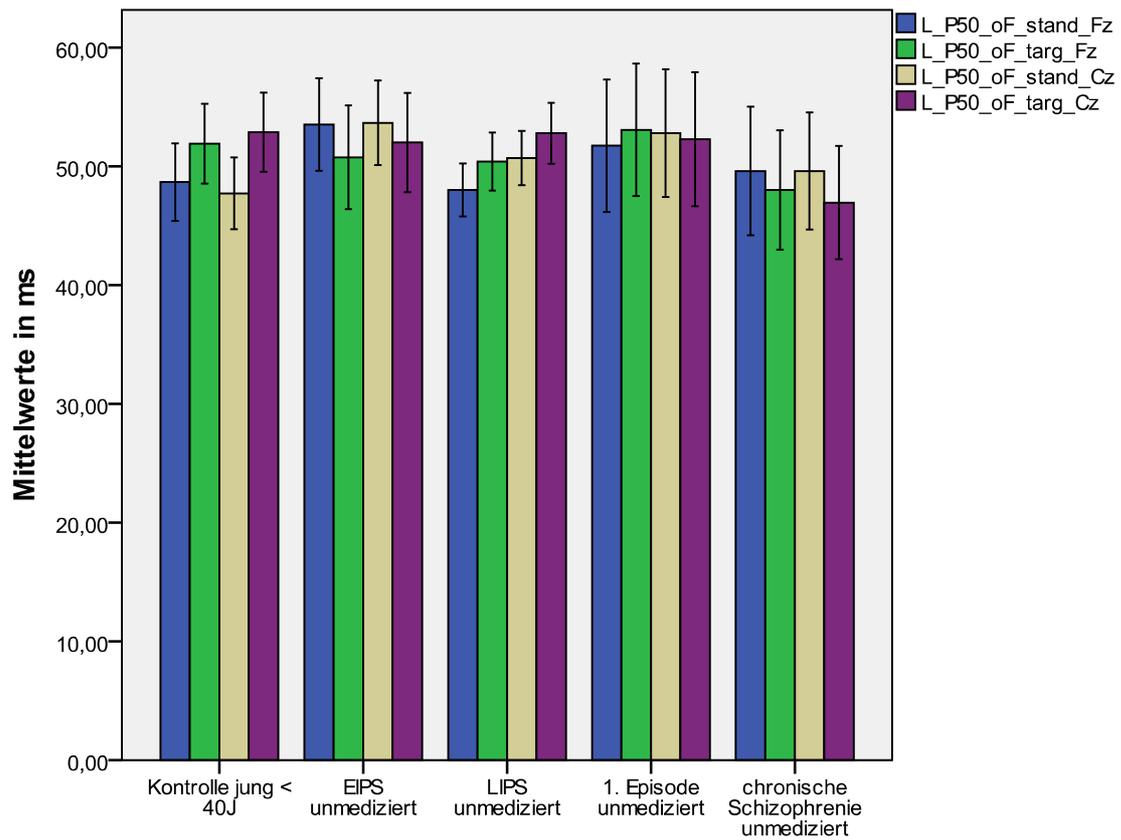
### Modulation der P50 nach Standard- und Zielton

Die P50 zeigt nach Zielton in beiden Elektroden eine signifikant höhere und signifikant später auftretende Amplitude als nach Standardton. Wenn man diesen Unterschied für die einzelnen Gruppen aufschlüsselt, sieht man, dass der Unterschied nicht für alle Gruppen gleich stark ausgeprägt ist. Für die Latenzen kehrt sich das Verhältnis bei den chronisch Erkrankten im Vergleich zu den Kontrollen sogar um. Bei den chronisch Kranken ist kein signifikanter Unterschied für die Latenz nach Ziel- und Standardton erkennbar.



Fehlerbalken: 95% CI

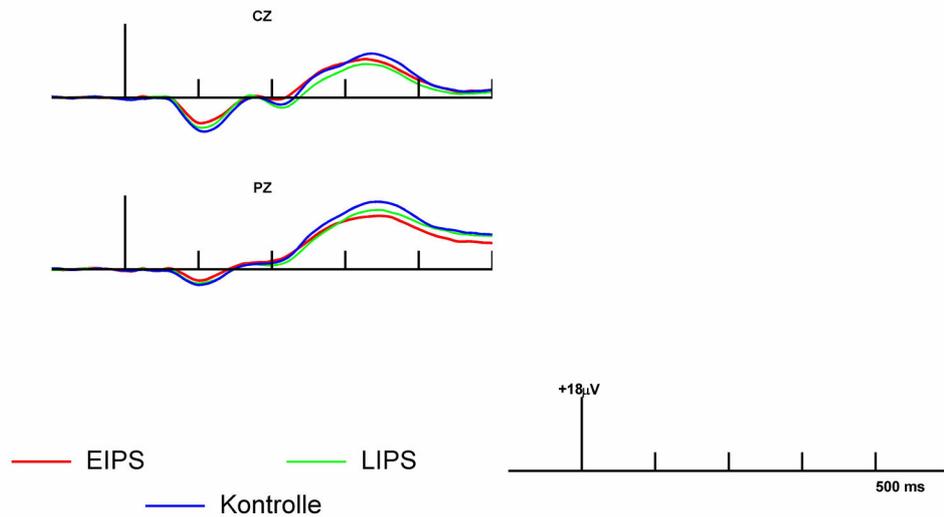
Abbildung 15: Amplituden der P50 im Gruppenvergleich nach Bedingung Ziel- und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz und Cz



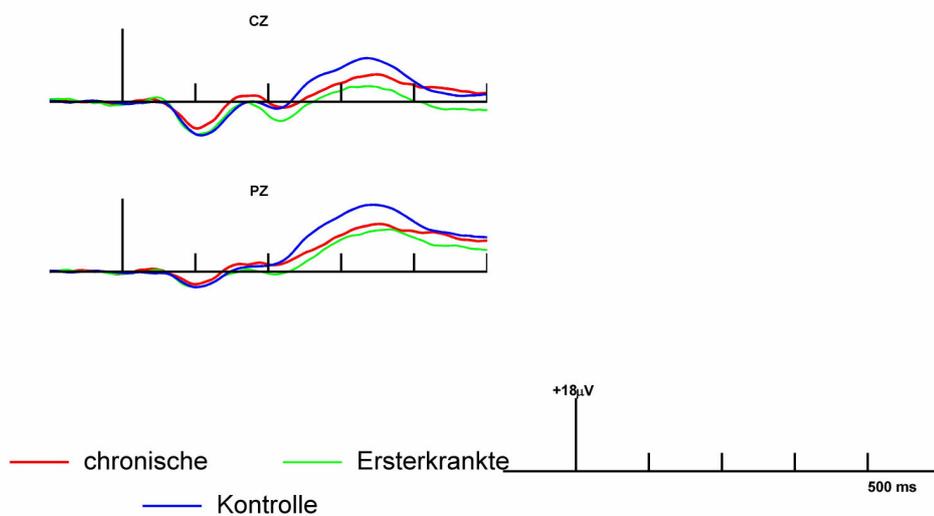
Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 16: Latenzen der P50 im Gruppenvergleich nach Bedingung Ziel- und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz und Cz**

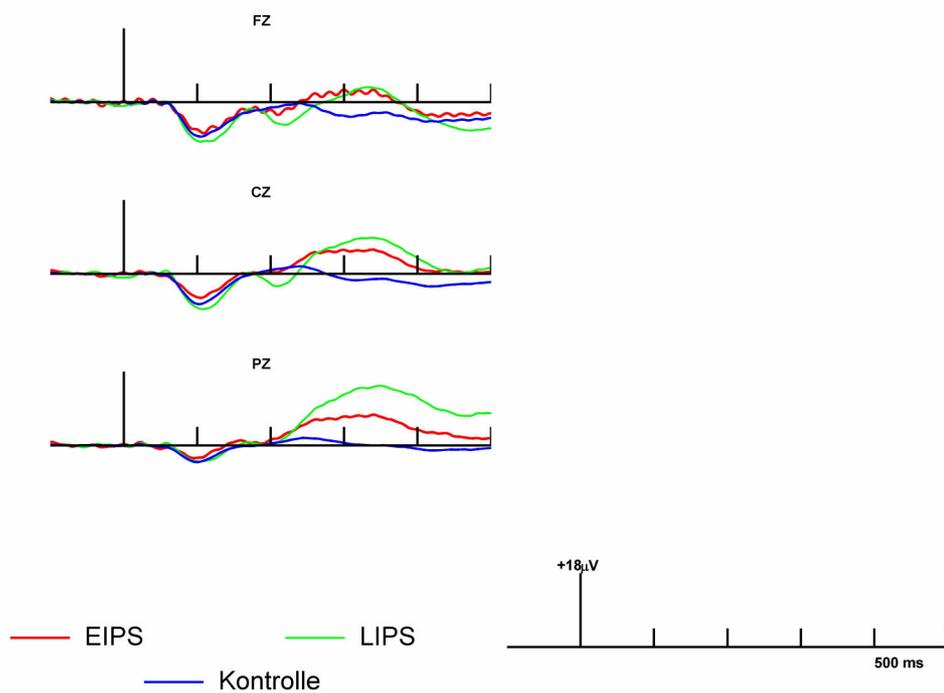
### 3.1.7 Grand Averages



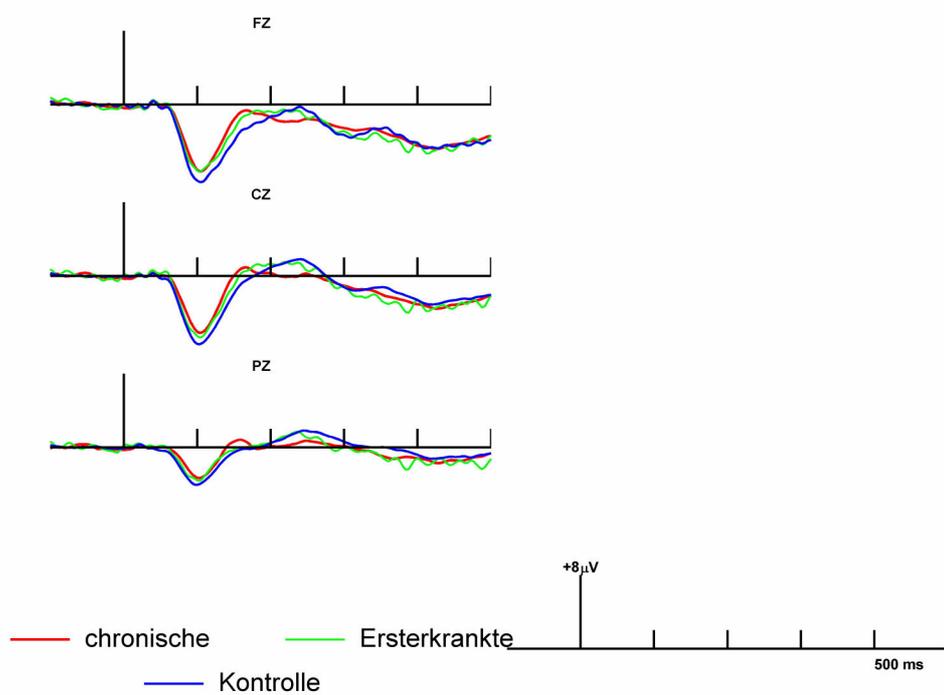
**Abbildung 17: EKP von unmedizierten Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Fz und Cz**



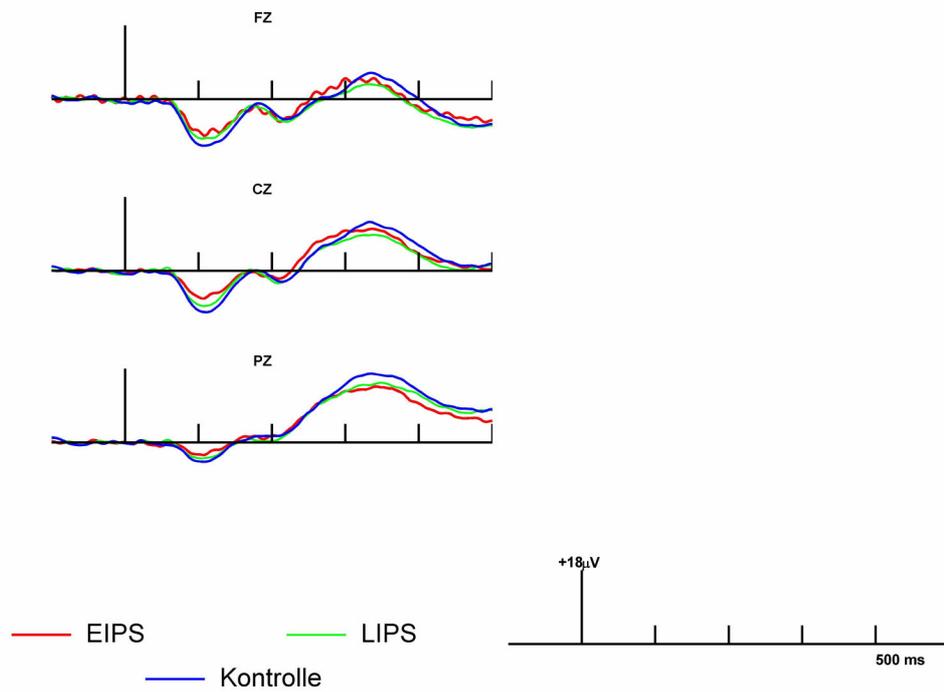
**Abbildung 18: EKP von unmedizierten an Schizophrenie erkrankten Probanden und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Fz und Cz**



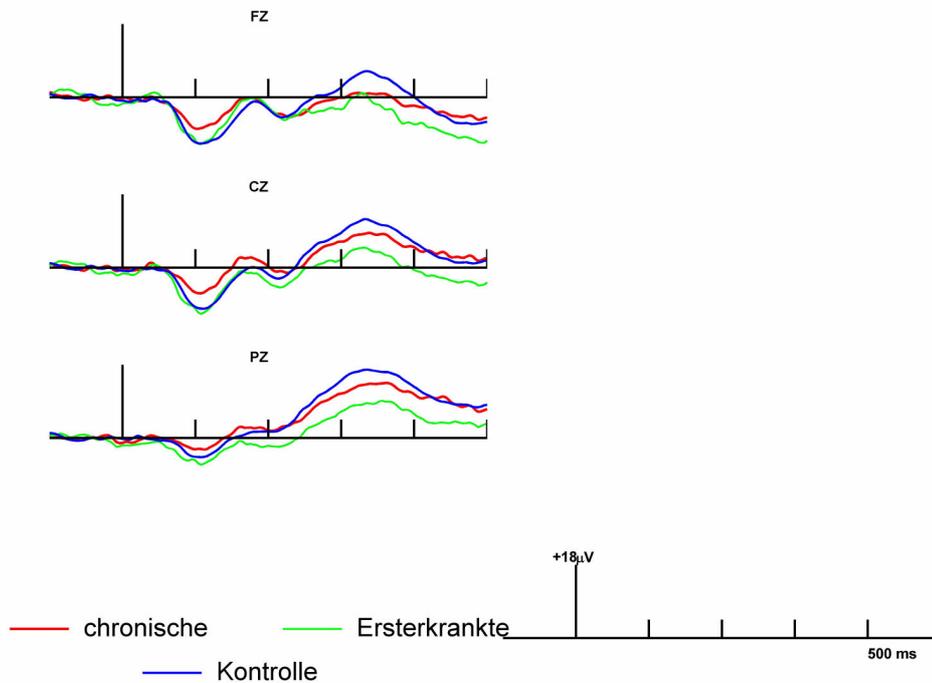
**Abbildung 19: EKP von unmedizierten Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Standard ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz**



**Abbildung 20: EKP von unmedizierten an Schizophrenie erkrankten Probanden und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Standard ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz**



**Abbildung 21: EKP von unmedizierten Probanden mit erhöhtem Psychoseerisiko und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz**



**Abbildung 22: EKP von unmedizierten an Schizophrenie erkrankten Probanden und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz**

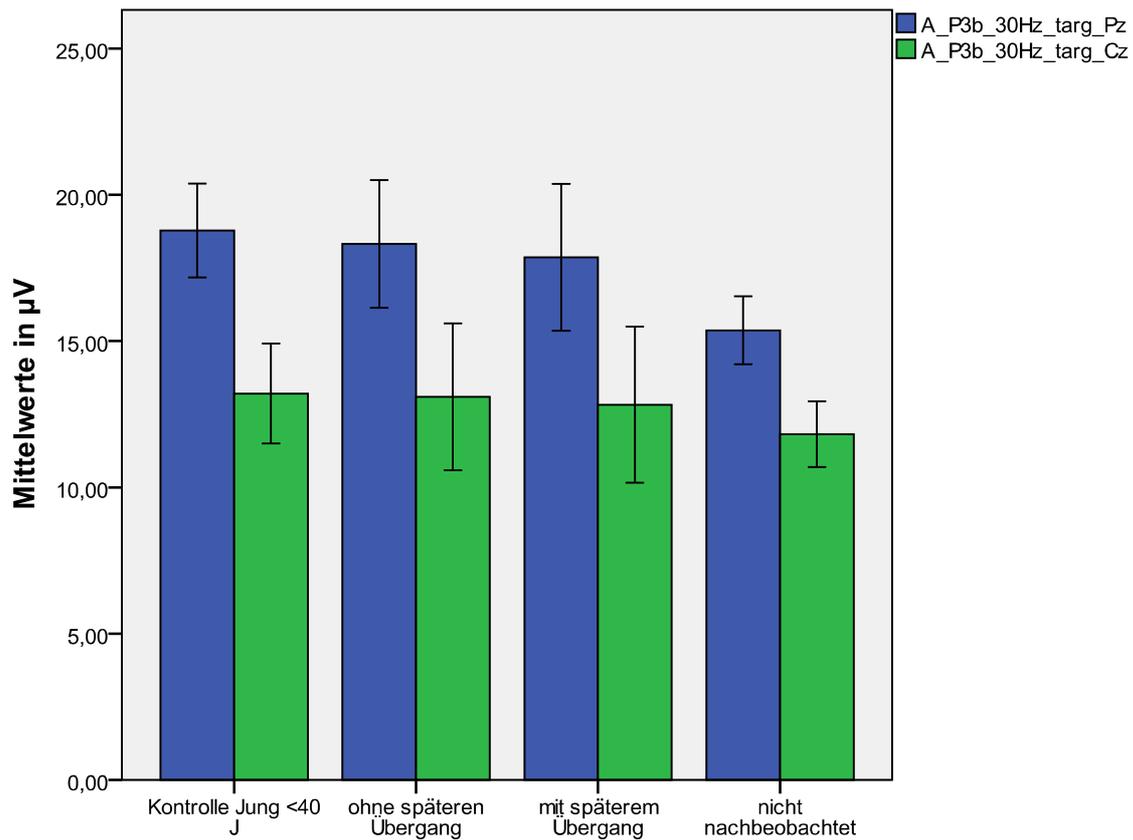
## **3.2 Gruppenvergleich von Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko mit und ohne späteren Übergang in eine Schizophrenie sowie gesunden Kontrollen**

### **3.2.1 Psychopathologie**

Die PANSS zeigt hoch signifikant höhere Werte für die Probanden mit als für die Gruppe ohne späteren Übergang. Bei den Subskalen sind die Unterschiede signifikant für die Positivsymptomskala (PPOS), die Allgemeinsymptomskala (PGEN) sowie hochsignifikant für die Negativsymptomskala (PNEG).

### **3.2.2 Ergebnisse für die P300**

Die Amplitudenwerte sind normalverteilt und erfüllen mit der Gleichheit der Kovarianzen und Fehlervarianzen die Voraussetzung für die MANOVA. Bei Prüfung der Unterschiede mit der MANOVA mit Alter als Kovariate und Geschlecht als Kofaktor zeigt sich insgesamt ein signifikanter Gruppenunterschied bei allen Elektroden. In der posthoc-Analyse sieht man, dass dies hauptsächlich durch den Unterschied zwischen Gesunden und Probanden mit erhöhtem Risiko bewirkt wird. Es unterscheiden sich post hoc keine der Gruppen untereinander signifikant.

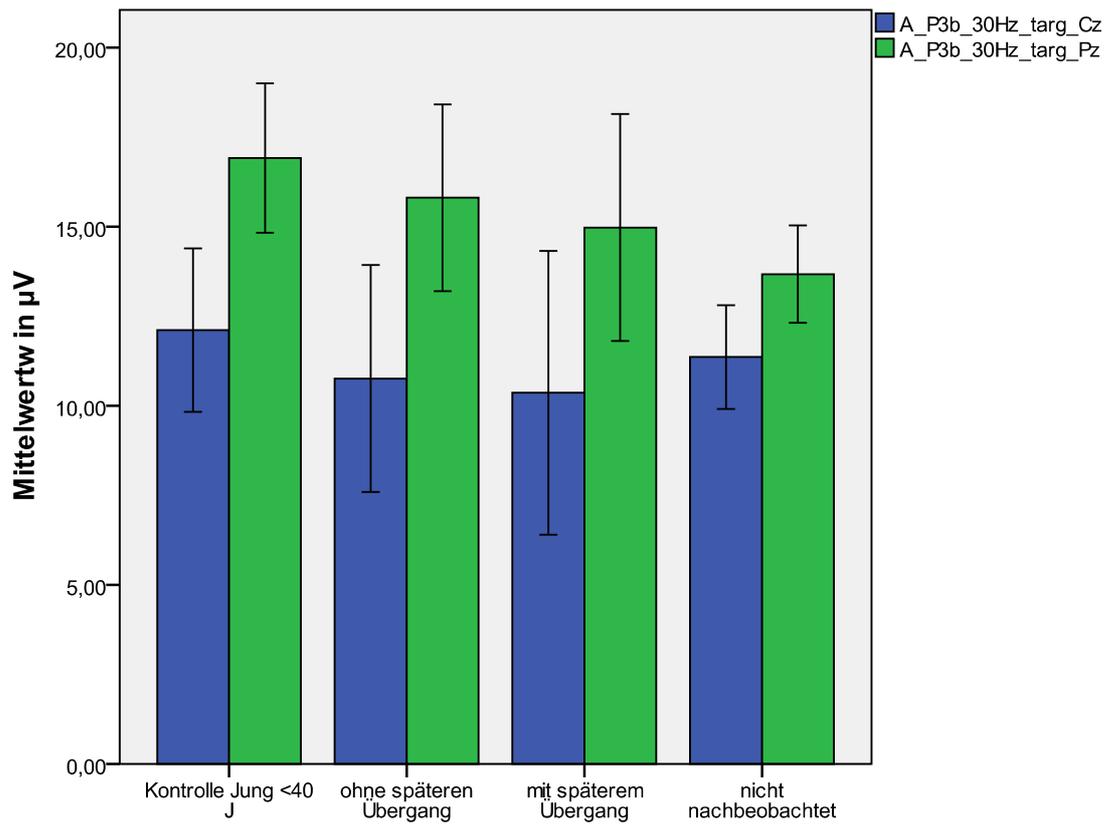


Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 23: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich nach Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz**

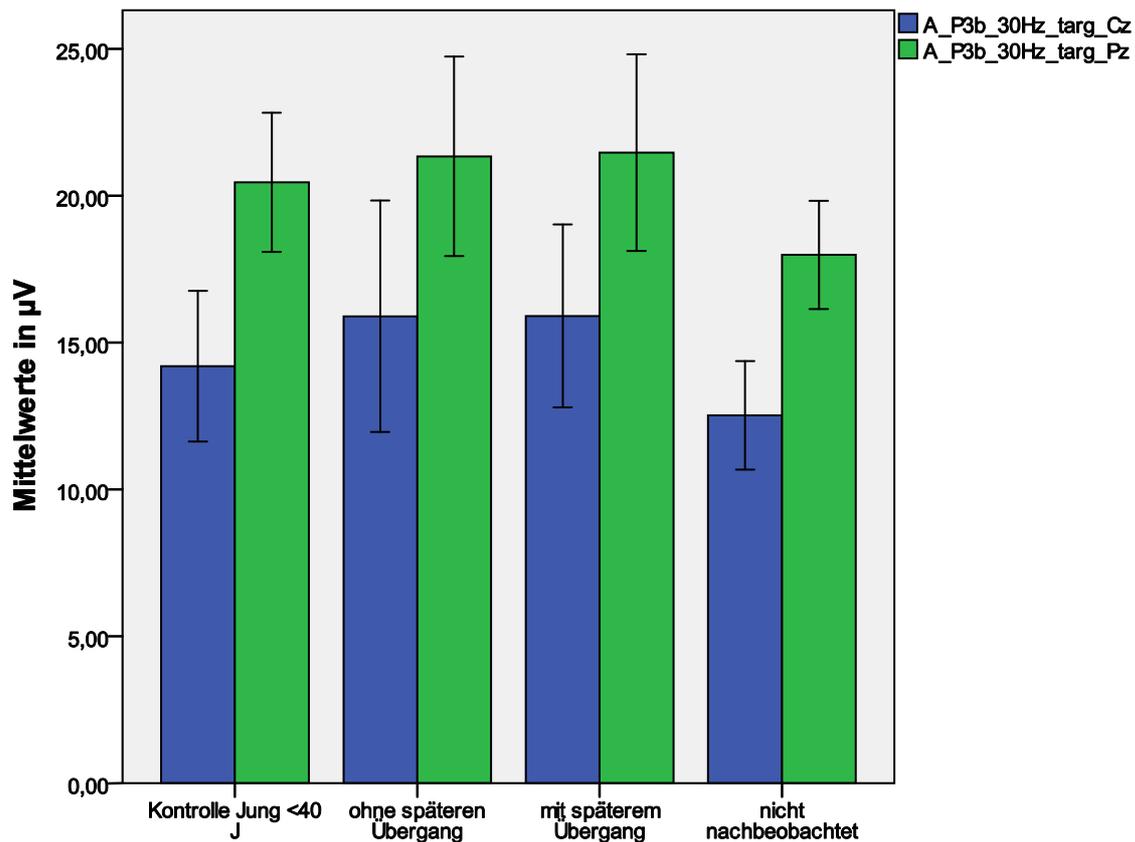
Das Alter korreliert negativ mit der Amplitude, wobei im nicht parametrischen Test Signifikanzniveau bei Cz ( $r=-0,173$ ;  $p=0,031$ ) erreicht wird und sich bei Pz ein Trend zeigt ( $r=-0,154$ ;  $p=0,55$ ).

Für das Geschlecht besteht ein schwacher Trend in Cz und eine signifikante Wechselwirkung mit der Gruppenzugehörigkeit. Bei Frauen ist die Amplitude in allen Gruppen höher als bei Männern. Im posthoc-Test sieht man signifikante, bei Pz sogar hochsignifikante Amplitudenunterschiede zwischen Frauen und Männern. Die disordinale Interaktion wird durch die beiden folgenden Diagramme deutlich:



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 24: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich nach Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz ausschließlich für Männer**



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 25: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich nach Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz ausschließlich für Frauen**

Für die Latenzen der P300 ist kein signifikanter Gruppenunterschied erkennbar. Die Latenzen sind hoch signifikant nicht normalverteilt.

Man sieht eine überwiegend positive Korrelation zwischen Alter und Latenz, ohne dass hier Signifikanzniveau erreicht wird. Bei Cz besteht mit ( $r= 0,136$ ;  $p=0,091$ ) ein schwacher Trend.

Es findet sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied für Latenzen.

### 3.2.3 Ergebnisse für die Komponenten P50, N100, P200 und N200

Zwischen den Gruppen sind keine signifikanten Unterschiede für die Amplituden und Latenzen der P50, N100, P200 und N200 nachweisbar.

### 3.2.4 Grand Averages

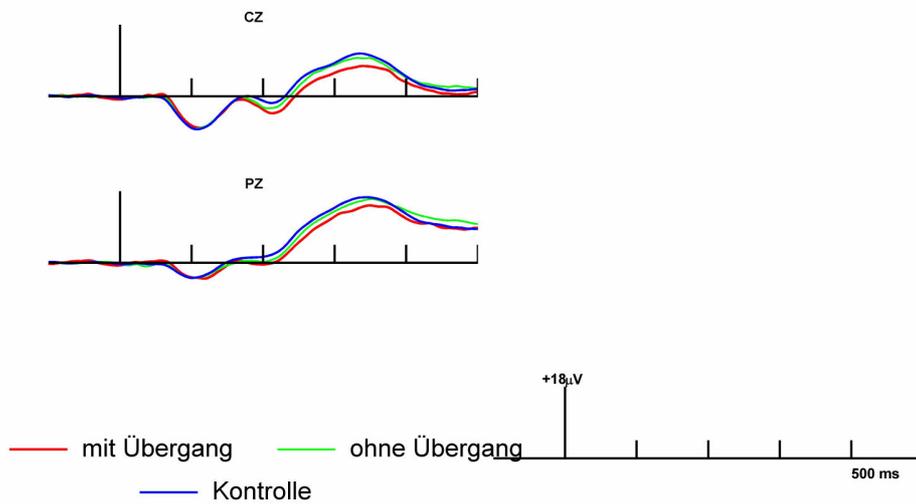


Abbildung 25: EKP von unmedizierten Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko mit und ohne Übergang und Kontrollen unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz

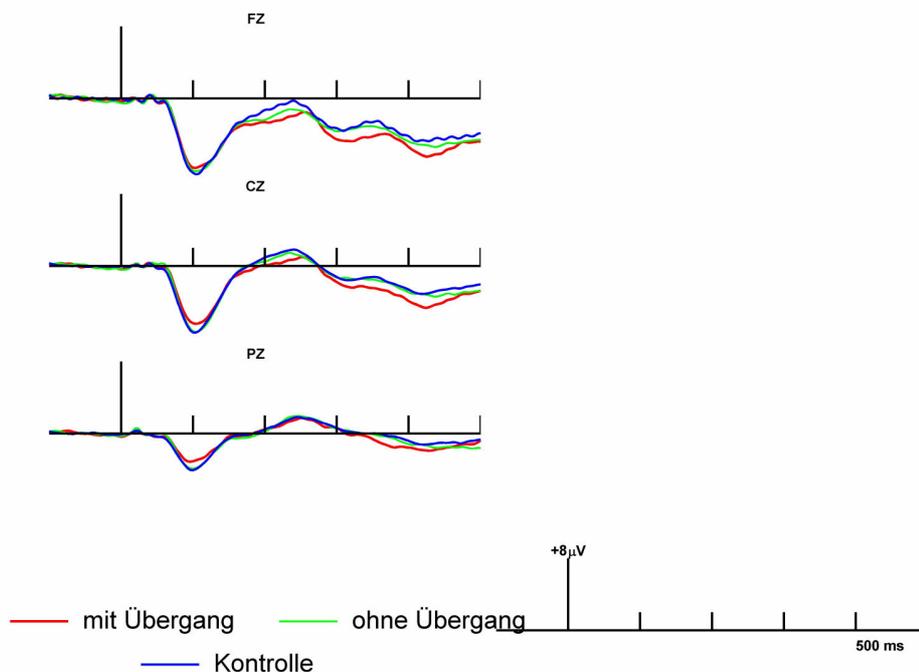
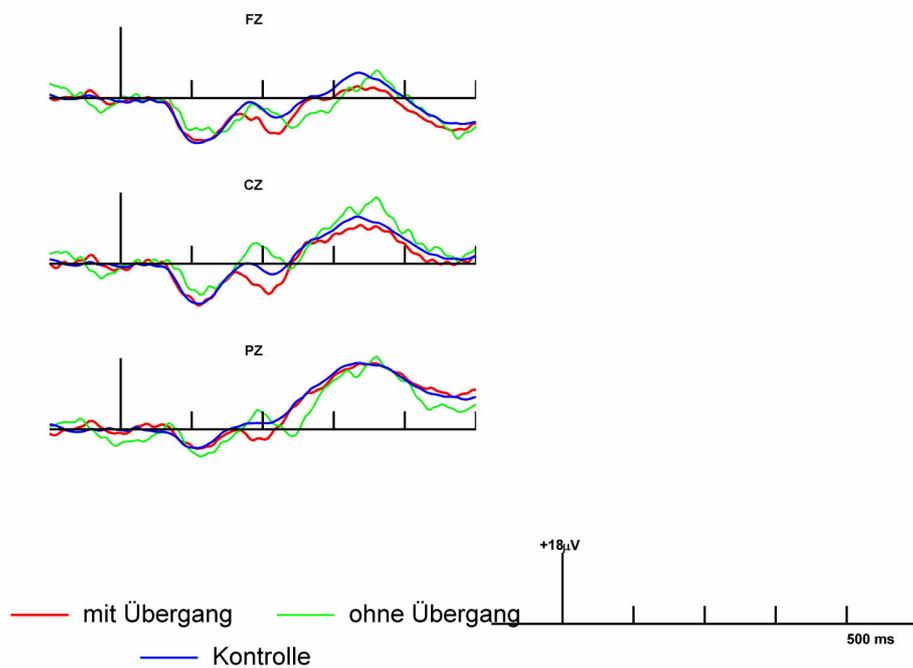


Abbildung 26: EKP von unmedizierten Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko mit und ohne Übergang und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz, Cz und Pz

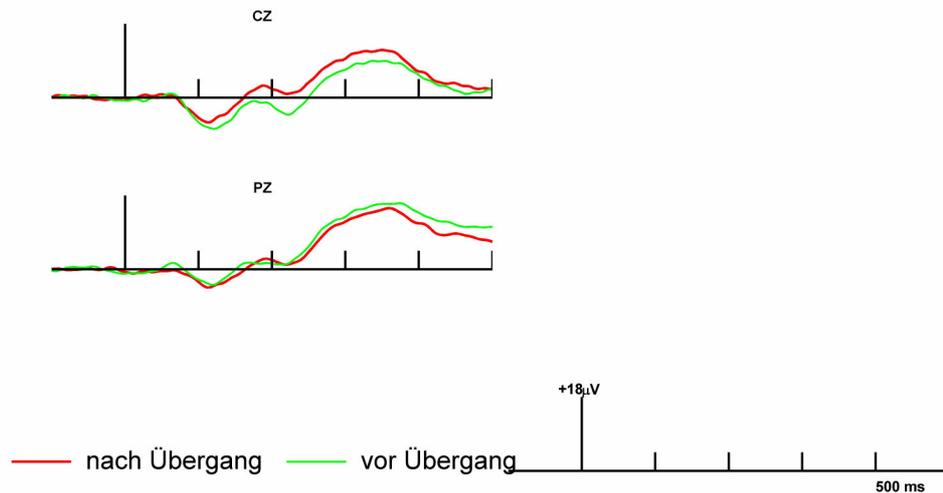


**Abbildung 27: EKP von unmedizierten Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko mit und ohne Übergang und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Cz und Pz**

### **3.3 Longitudinaler Ansatz: Prodromalprobanden vor und nach Erstmanifestation der Schizophrenie**

Die Amplituden aller überprüften Komponenten weisen im T-Test bzw. im nicht parametrischen Test für verbundene Stichproben keine signifikanten Unterschiede auf. Auch wenn man die Probanden je nach erhaltener antipsychotischer Medikation aufteilt und erneut prüft, ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

## Grand Averages



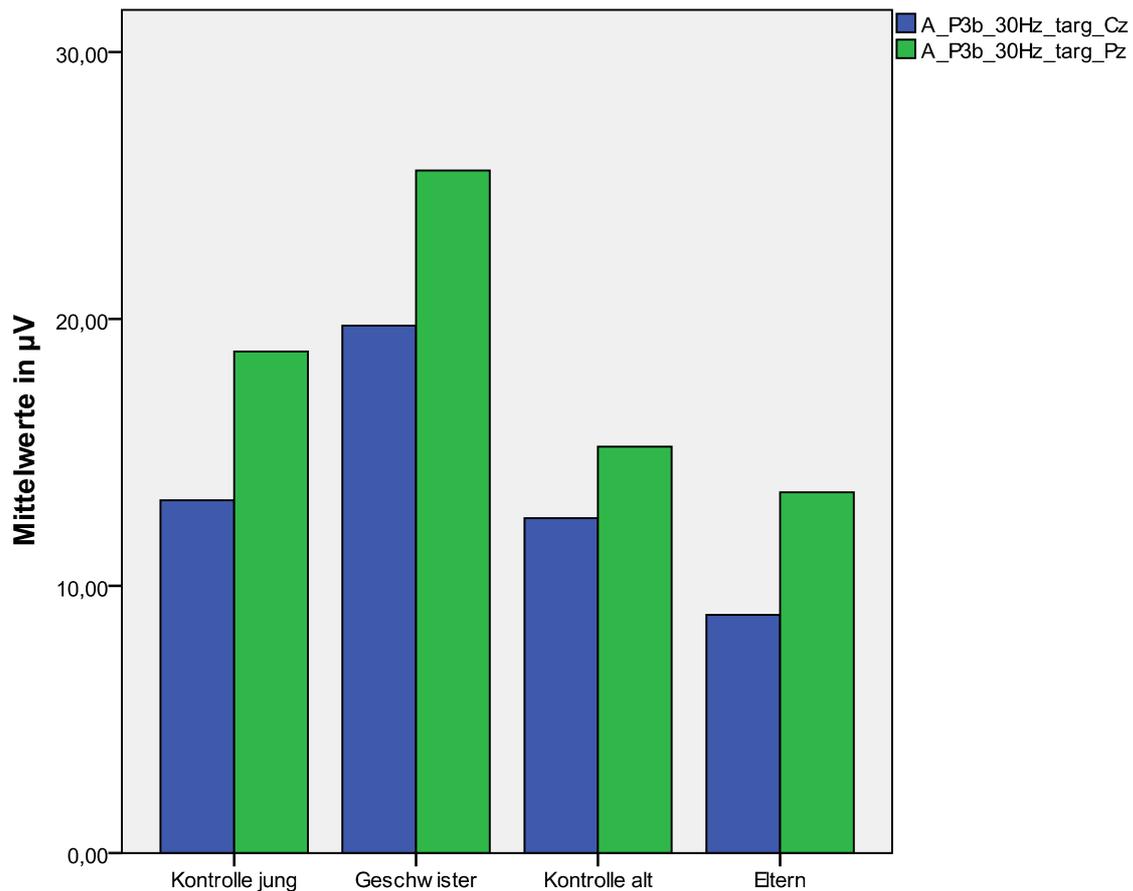
**Abbildung 28: EKP von Probanden mit erhöhtem Psychoseerisiko vor und nach Übergang unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz**

### 3.4 Gruppenvergleich von gesunden Angehörigen und der Kontrollgruppe

Der Erhebungsort (Köln, Bonn, Düsseldorf) hat nach nicht-parametrischer Testung keinen Einfluss auf die Zielparameter. Daher können die Probanden unabhängig vom Erhebungsort zu den jeweiligen Gruppen zusammengefasst werden.

#### 3.4.1 Ergebnisse für die P300

Die P300 erscheint bei Geschwistern im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe bei allen Elektroden früher und mit größerer Amplitude. Im Wilcoxon Rangsummentest werden die Gruppenunterschiede für die Amplitude bei Cz und Pz signifikant, für die Latenz in Cz. Bei den Eltern sieht man im Vergleich zu den Normalprobanden eine kleinere Amplitude, was für die Amplitude in Cz signifikant wird.



**Abbildung 29: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich Verwandte von Erkrankten mit den jeweiligen Kontrollgruppen unter Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz**

Für die Latenz der P300 findet sich kein signifikanter Unterschied.

Innerhalb der Gruppe der Eltern und der Gruppe der Geschwister findet man für das Geschlecht keinen signifikanten Unterschied für die P300. Bezüglich des Alters sieht man eine ungleiche Verteilung zwischen den Geschlechtern in der Elterngruppe: Die Frauen sind signifikant jünger als die Väter.

### 3.4.2 Grand Averages

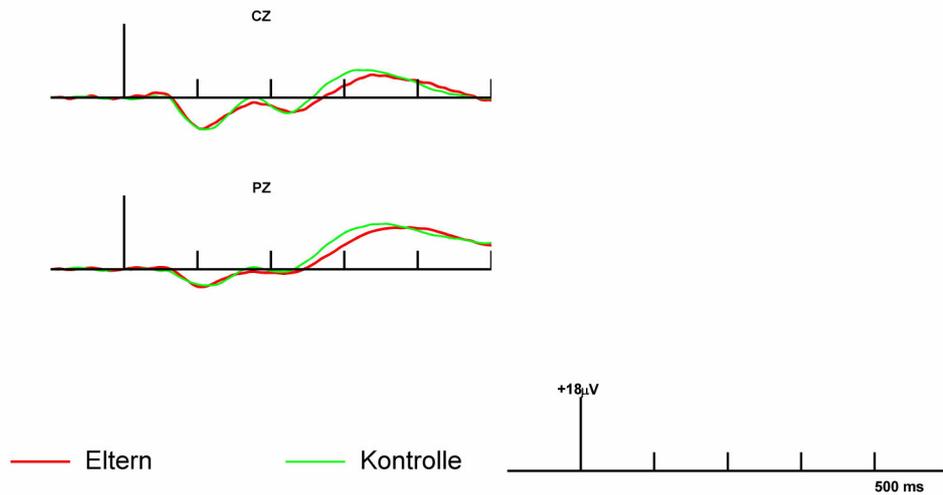


Abbildung 30: EKP von Eltern und der älteren Kontrollgruppe unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz

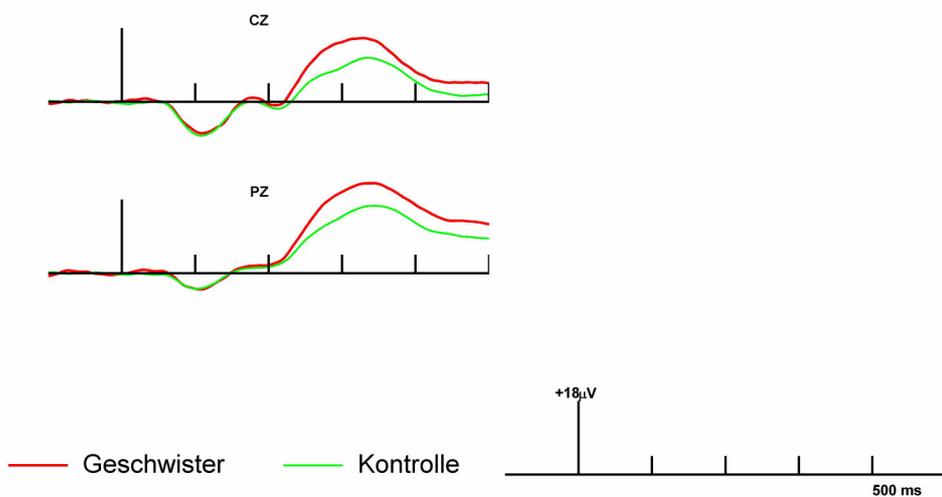
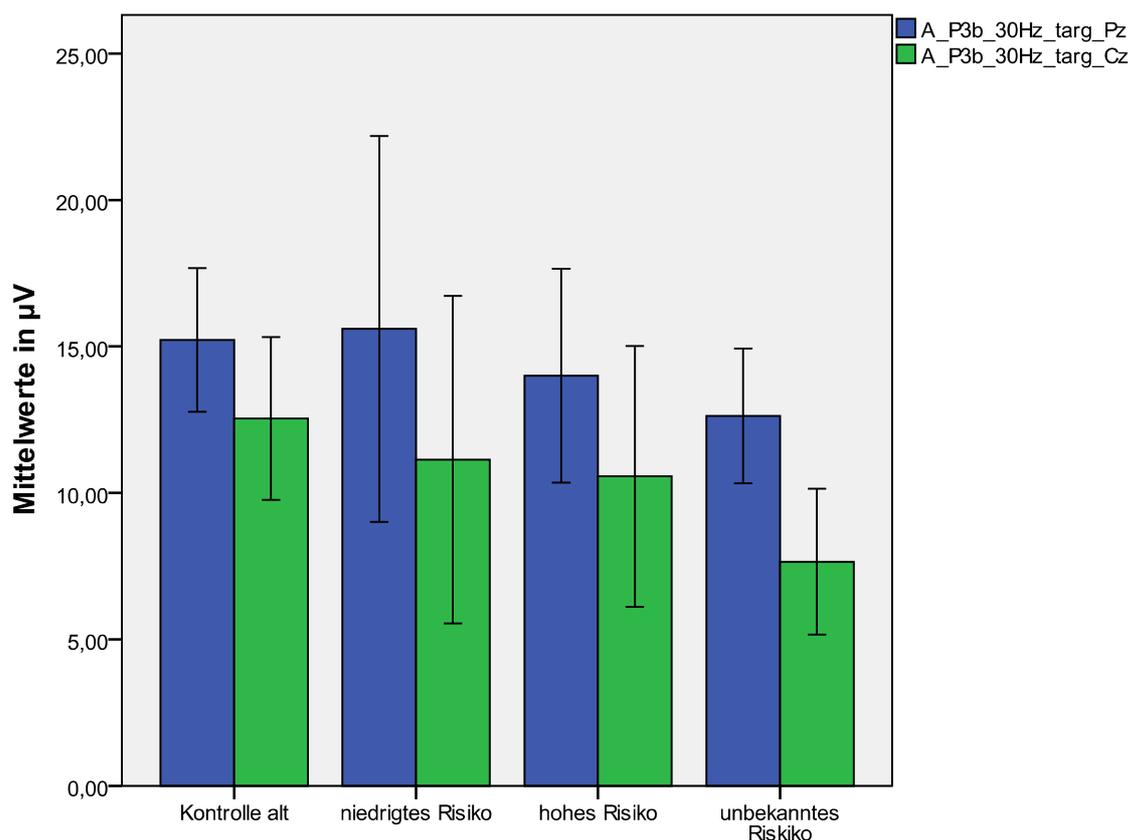


Abbildung 31: EKP von Geschwistern und der jüngeren Kontrollgruppe unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz

### 3.5 Gruppenvergleich von gesunden Angehörigen mit unterschiedlichem genetischem Erkrankungsrisiko und der jeweiligen Kontrollgruppe

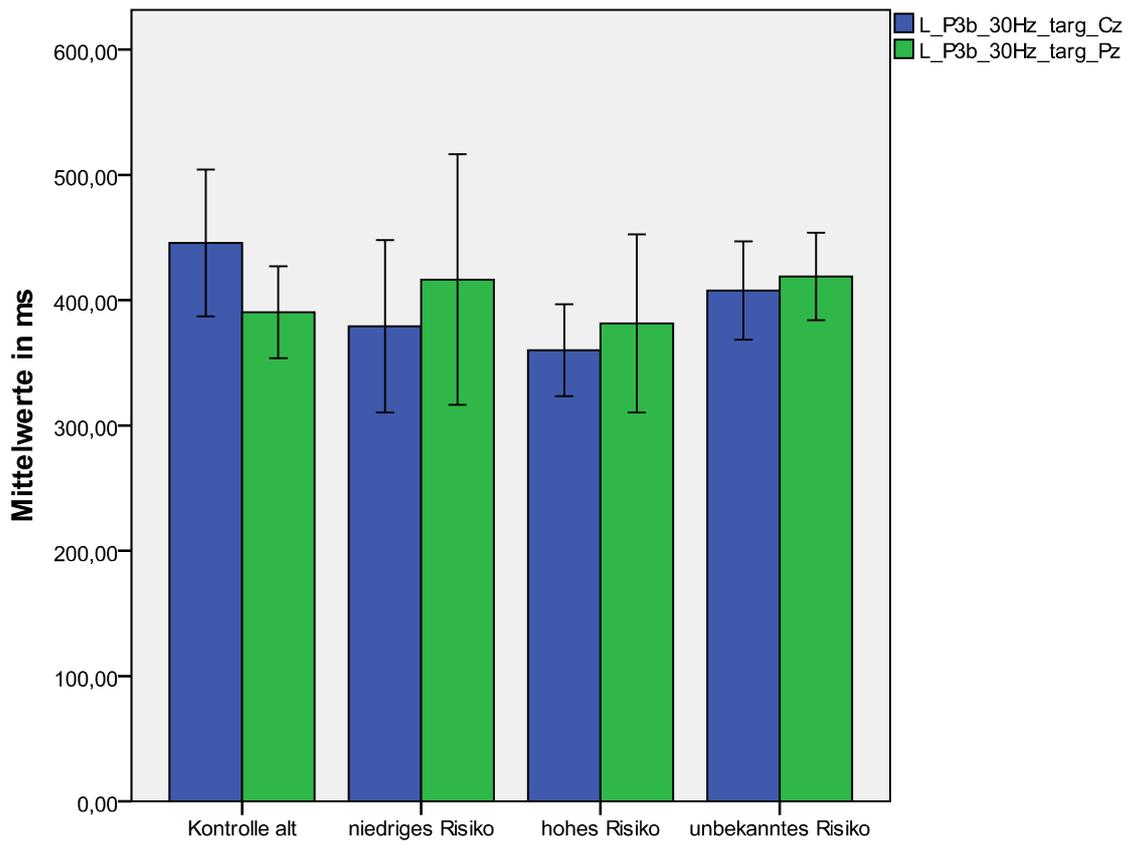
#### 3.5.1 Ergebnisse für die P300

Die Gruppe der Eltern lässt sich zum Teil je nach genetisch eingeschätzter Belastung einem höheren Erkrankungsrisiko („more likely“) und einem niedrigeren Risiko („less likely“) zuordnen. Zwischen den Subgruppen der Eltern und Kontrollgruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der P300. Zwischen den Subgruppen sind die Amplituden bei den Eltern mit höherem Risiko kleiner und die Latenzen kürzer als bei der Gruppe mit niedrigerer genetischer Belastung, ohne dass die Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test signifikant sind.



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 32: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich Eltern von Erkrankten mit unterschiedlichem Risiko mit der älteren Kontrollgruppen unter Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz**

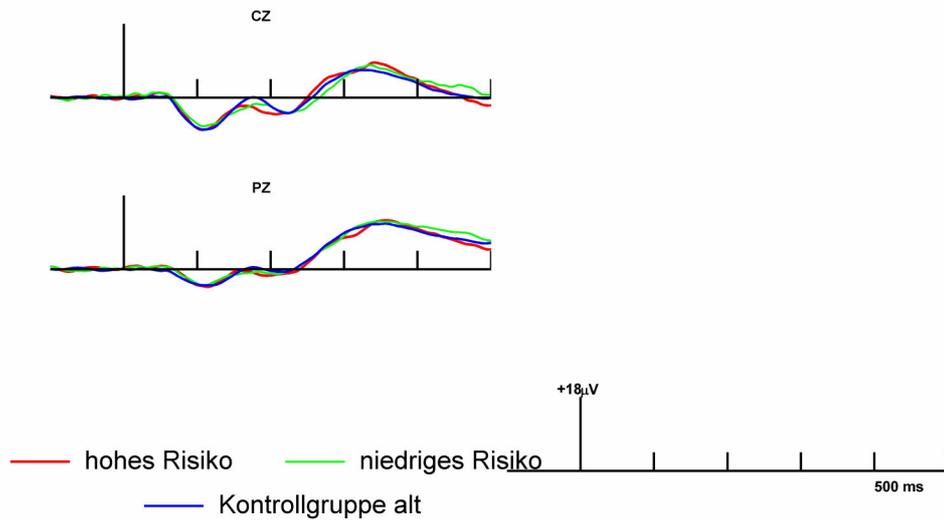


Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 33: Latenzen der P300 im Gruppenvergleich Eltern von Erkrankten mit unterschiedlichem Risiko mit der älteren Kontrollgruppen unter Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz**

Für die Komponenten P50, N100, P200 und N200 lässt sich weder beim Vergleich der Geschwister und Eltern, noch beim Vergleich der Subgruppen mit Kontrollgruppen ein signifikanter Unterschied der Latenzen oder Amplituden feststellen.

### 3.5.2 Grand Averages



**Abbildung 34: EKP von Eltern mit unterschiedlichem Risiko und der älteren Kontrollgruppe unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz**

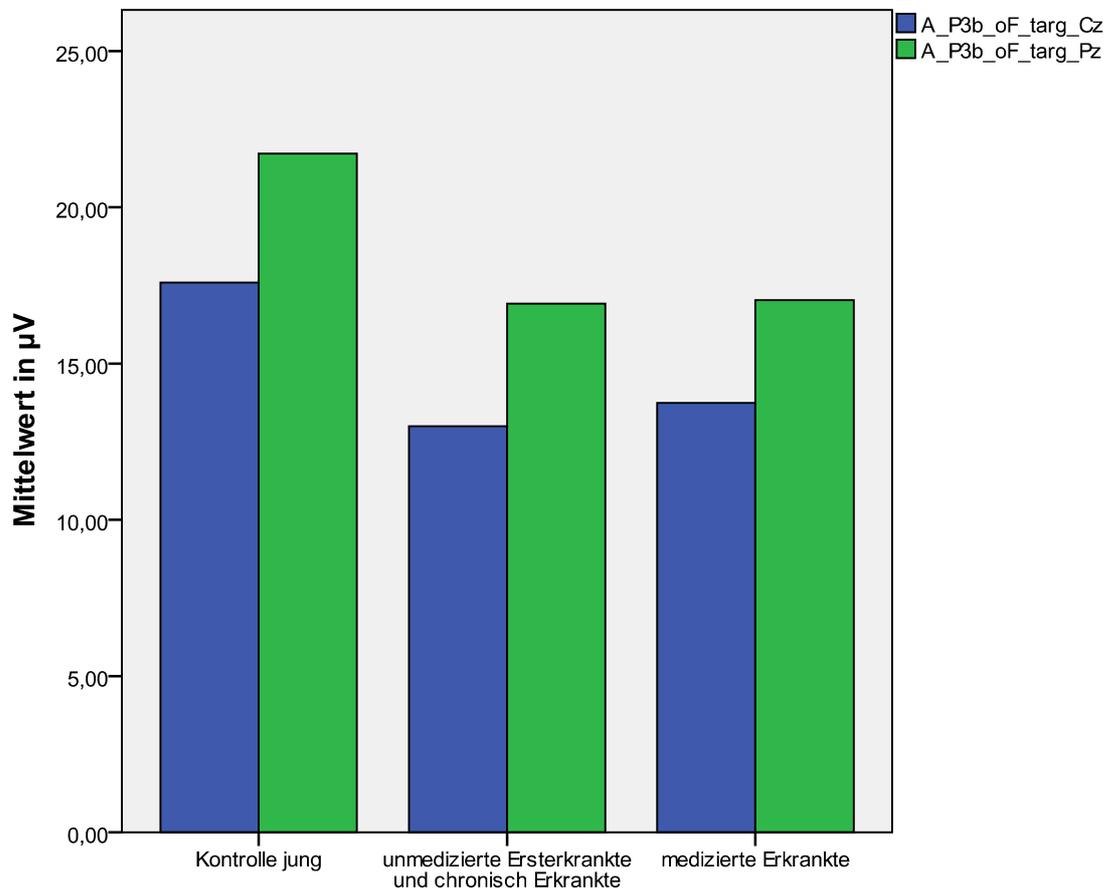
## 3.6 Gruppenvergleich von Erkrankten mit und ohne antipsychotischer Medikation

### 3.6.1 Psychopathologie

Bei 42 Probanden, davon 20 mit und 22 ohne antipsychotische Medikation sind die PANNS erfasst worden. Die medizierten Probanden haben niedrigere Rangsummen für die Scores PANSS und deren Subkategorien als die unmedizierte Probandengruppe. Im Mann-Whitney-U-Test wird das signifikant für die Kategorie: PPOS ( $Z=-2,624$ ;  $p=0,009$ ). PGEN ( $Z=-2,395$ ;  $p=0,017$ ), PSUM ( $Z=-2,205$ ;  $p=0,027$ ) und PNEG zeigen keinen signifikanten Unterschied.

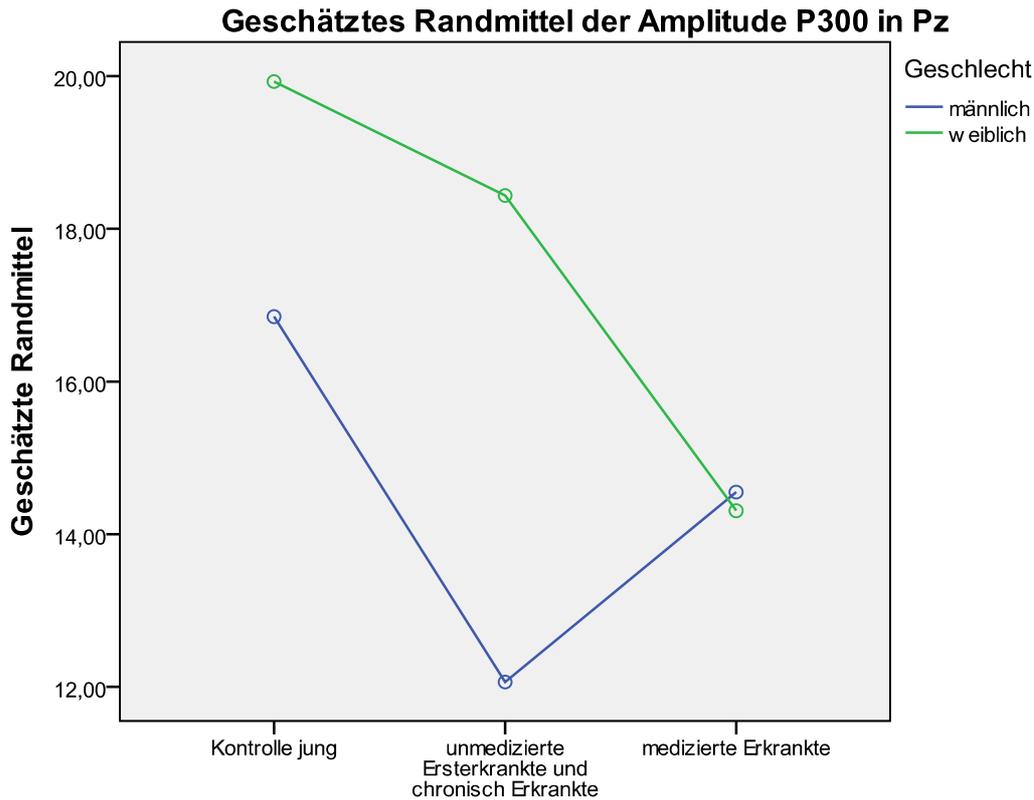
### 3.6.2 Ergebnisse für die Amplitude P300

Die Amplituden sind bei den erkrankten Probanden im Mittel niedriger als bei der Kontrollgruppe und bei den unmedizierten niedriger als bei den medizierten.



**Abbildung 35: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz**

Das Geschlecht zeigt eine disordinale Interaktion mit der Gruppenzugehörigkeit. Bei Frauen sind die Amplituden im Vergleich zu den Männern bei Kontrollen höher, bei unmedizierten noch deutlicher höher, und bei nicht medizierten leicht niedriger als bei den Männern.



Die Kovariaten im Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: Alter zum Zeitpunkt der Messung in Jahren = 26,88

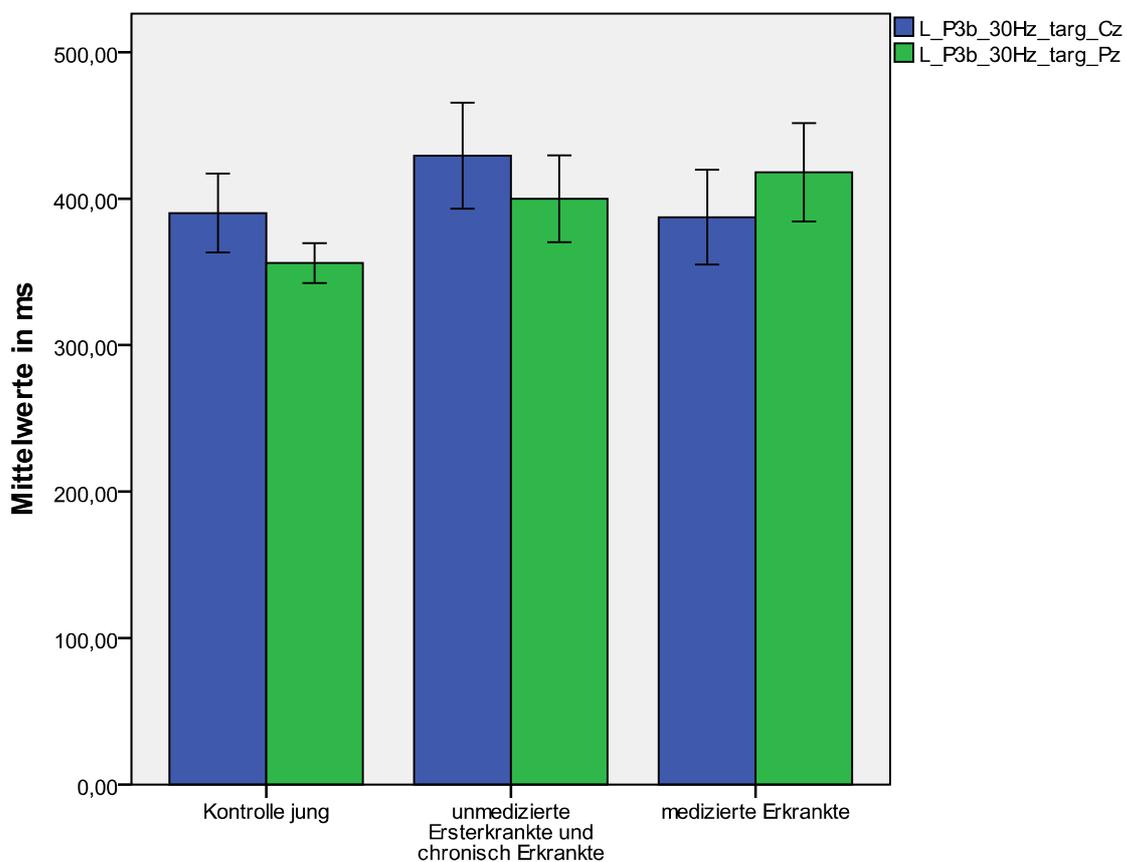
**Abbildung 36: Interaktion Geschlecht mit Gruppenzugehörigkeit in Pz für die Amplituden der P300 im Gruppenvergleich Kontrolle, Ersterkrankte mit und ohne Antipsychotika**

Die Amplitudenwerte sind normalverteilt und erfüllen mit der Gleichheit der Kovarianzen und Fehlervarianzen die Voraussetzungen für die MANOVA. Die Amplituden unterscheiden sich für die Gruppenzugehörigkeit bei Cz signifikant und liegen bei Pz mit  $p=0,055$  im Trend. In der Posthoc Analyse zeigt sich, dass die Gruppenunterschiede vor allem durch den Unterschied zwischen Kontrollen und Ersterkrankten verursacht werden. Die unmedizierten und medizierten Ersterkrankten zeigen in Pz signifikant niedrigere Amplituden als die Kontrollen. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der Ersterkrankten gibt es nicht. Geschlecht und dessen Interaktion mit der Gruppe zeigen signifikante Unterschiede.

### 3.6.3 Ergebnisse für die Latenz P300

Die Latenzen sind in Pz bei Ersterkrankten im Mittel länger als bei der Kontrollgruppe und bei medizierten Probanden länger als bei der nichtmedizierten Gruppe. Diese Unterschiede werden bei nicht parametrischer Testung für Pz im Vergleich von Erkrankten und Kontrollen signifikant ( $p=0,017$ ). Post hoc zeigt sich ein signifikanter Unterschied nur zwischen Kontrollen und medizierten Ersterkrankten.

Frauen zeigen für alle Gruppen kürzere Latenzen ohne signifikanten Unterschied.

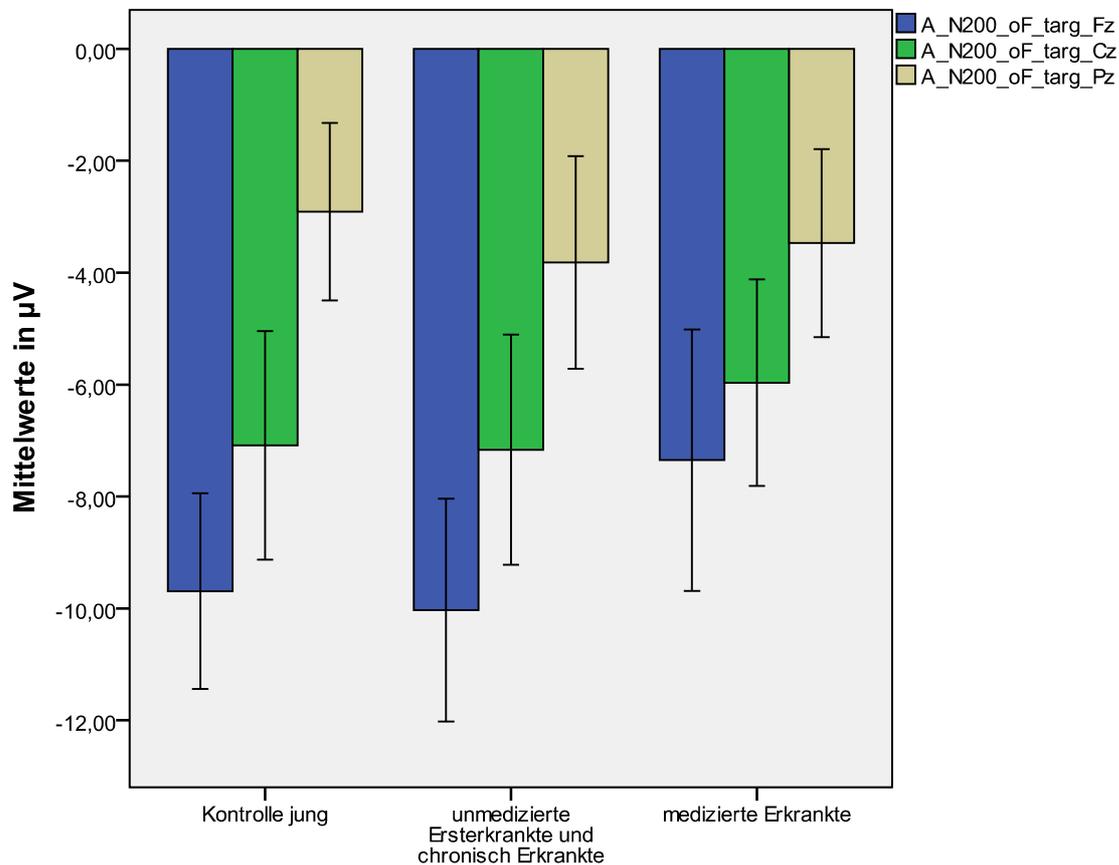


Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 37: Latenzen der P300 im Gruppenvergleich Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz**

### 3.6.4 Ergebnisse für die Amplitude N200

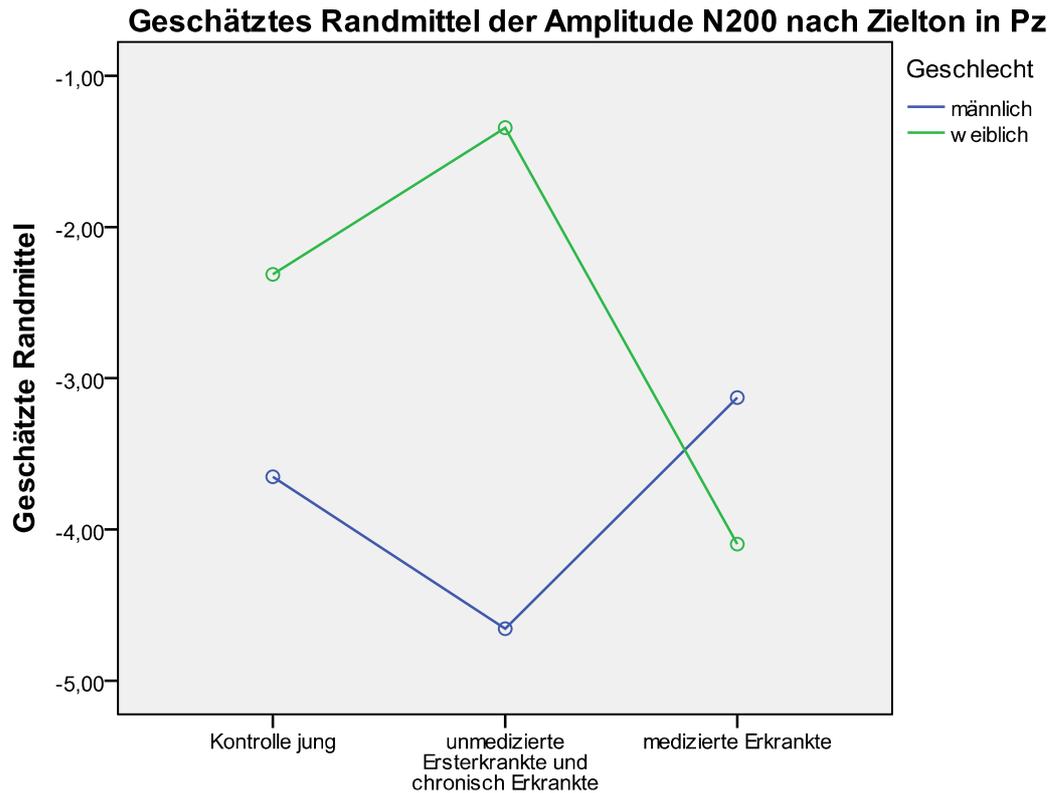
Die N200 hat im Mittel eine geringere Amplitude bei den medizierten Ersterkrankten im Vergleich zur Kontrolle und den unmedizierten Ersterkrankten:



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 38: Amplituden der N200 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz**

Die Amplitudenwerte sind normalverteilt und erfüllen mit der Gleichheit der Kovarianzen und Fehlervarianzen die Voraussetzungen für die MANOVA. In der Testung durch MANOVA mit Geschlecht als Kofaktor und Alter als Kovariate zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die Gruppe, für das Geschlecht, für die Interaktion zwischen Gruppe und Geschlecht, sowie für das Alter. In den Post-hoc Analysen unterscheiden sich aber keine Untergruppen voneinander, auch für das Geschlecht zeigt die Posthoc Analyse keinen signifikanten Unterschied. Für das Geschlecht zeigt sich eine disordinale Interaktion:

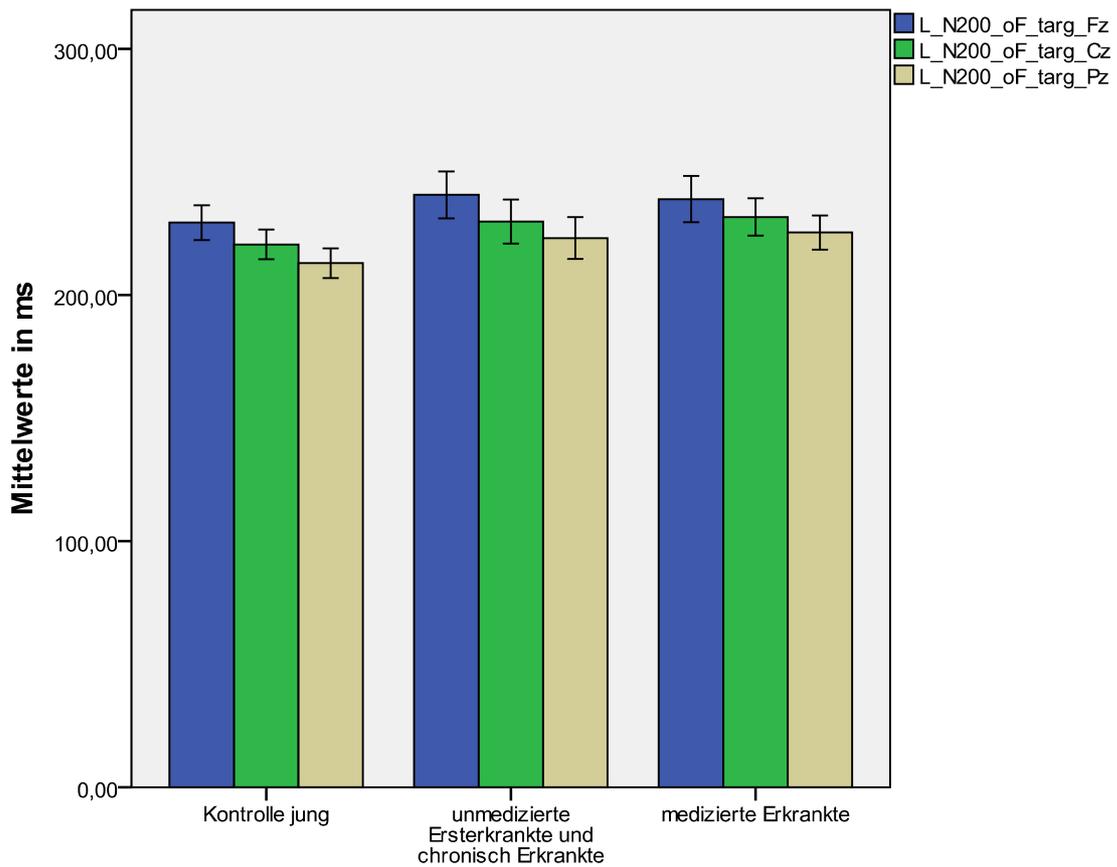


Die Kovariaten im Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: Alter zum Zeitpunkt der Messung in Jahren = 27,10

**Abbildung 39: Interaktion Geschlecht mit Gruppenzugehörigkeit in Pz für die Amplituden der N200 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton**

### 3.6.5 Ergebnisse für die Latenz N200

Man sieht im Mittel verlängerte N200-Latenzen für erkrankten Probanden im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, was für Cz signifikant wird. Die beiden Gruppen der Ersterkrankten unterscheiden sich nicht signifikant untereinander. Für das Geschlecht zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Latenzen für die Gruppen.

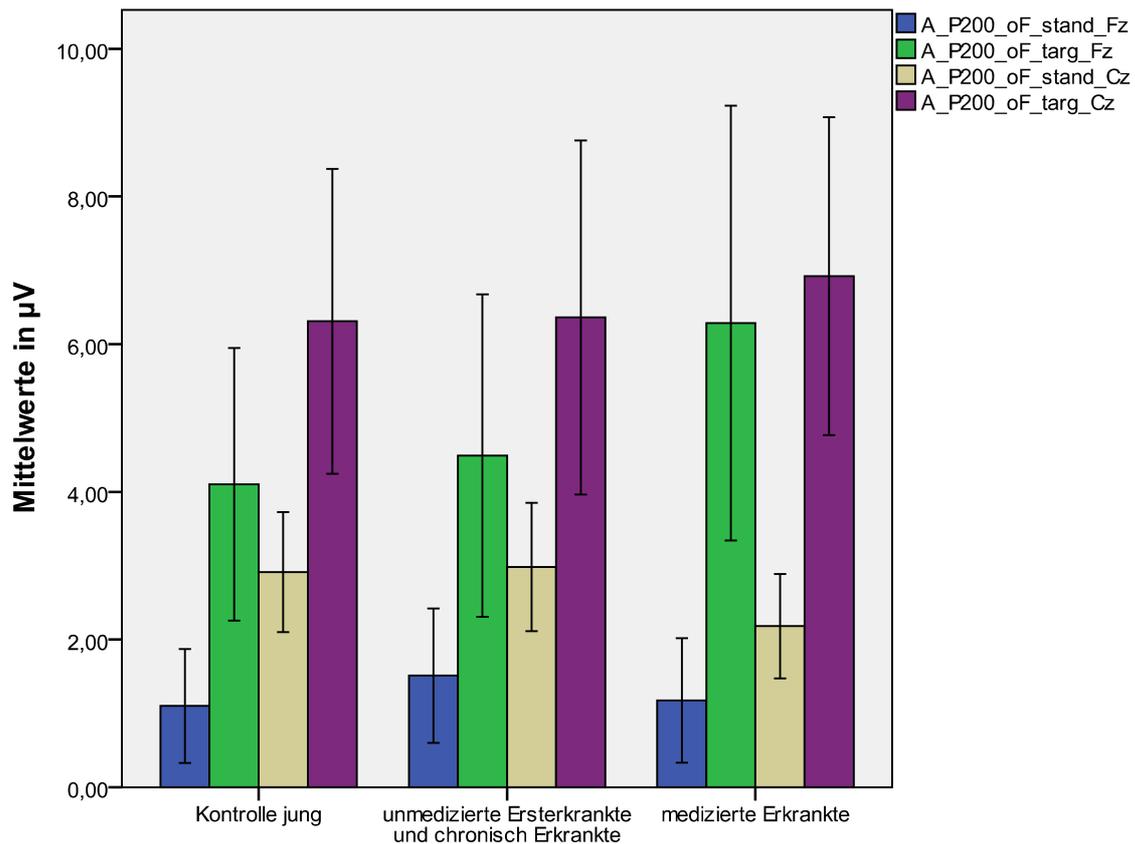


Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 40: Latenzen der N200 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz**

### 3.6.6 Ergebnisse für die P200

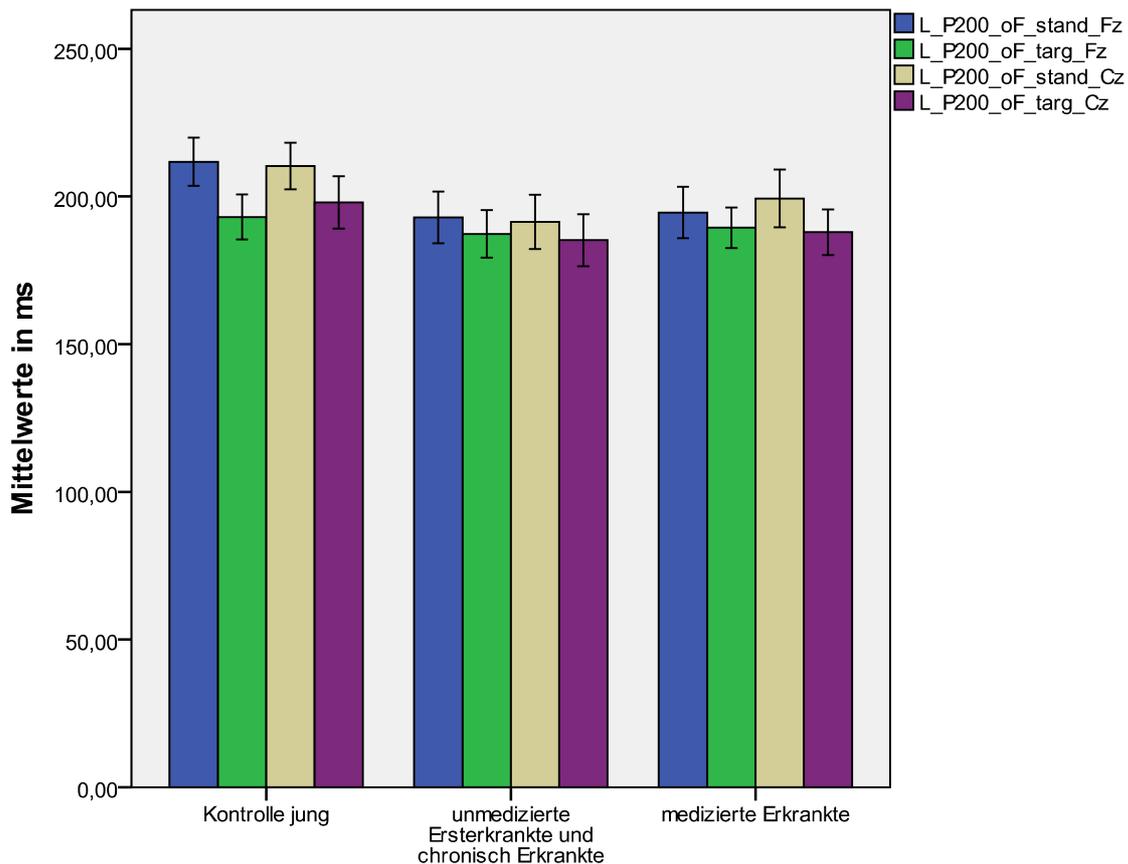
Nach Zielton sind die Amplituden im Mittel höher als nach Standardton. Die Amplituden unterscheiden sich nicht zwischen den Gruppen. Bei nicht parametrischer Prüfung sieht man keine signifikanten Gruppenunterschiede.



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 41: Amplituden der P200 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz und Cz**

Man sieht nach Zielton kürzere Latenzen für die P200 als nach Standardton. Bei den erkrankten Probanden sind die Latenzen im Vergleich zu den Kontrollen kürzer. Das wird im Mann-Whitney-U-Test hoch signifikant für die Bedingung Standardton in Fz und Cz. Die Probandenruppen untereinander unterscheiden sich im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant.

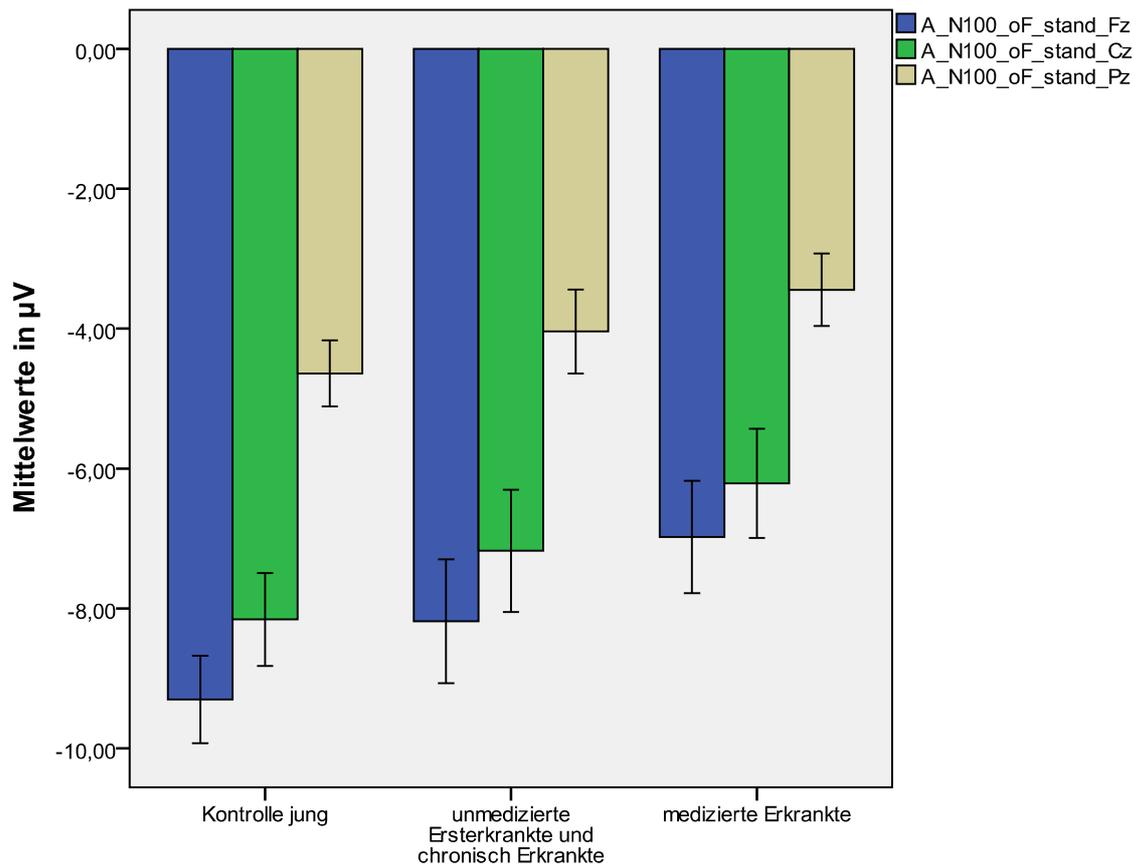


Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 42: Latenzen der P200 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz und Cz**

### 3.6.7 Ergebnisse für die N100 und P50

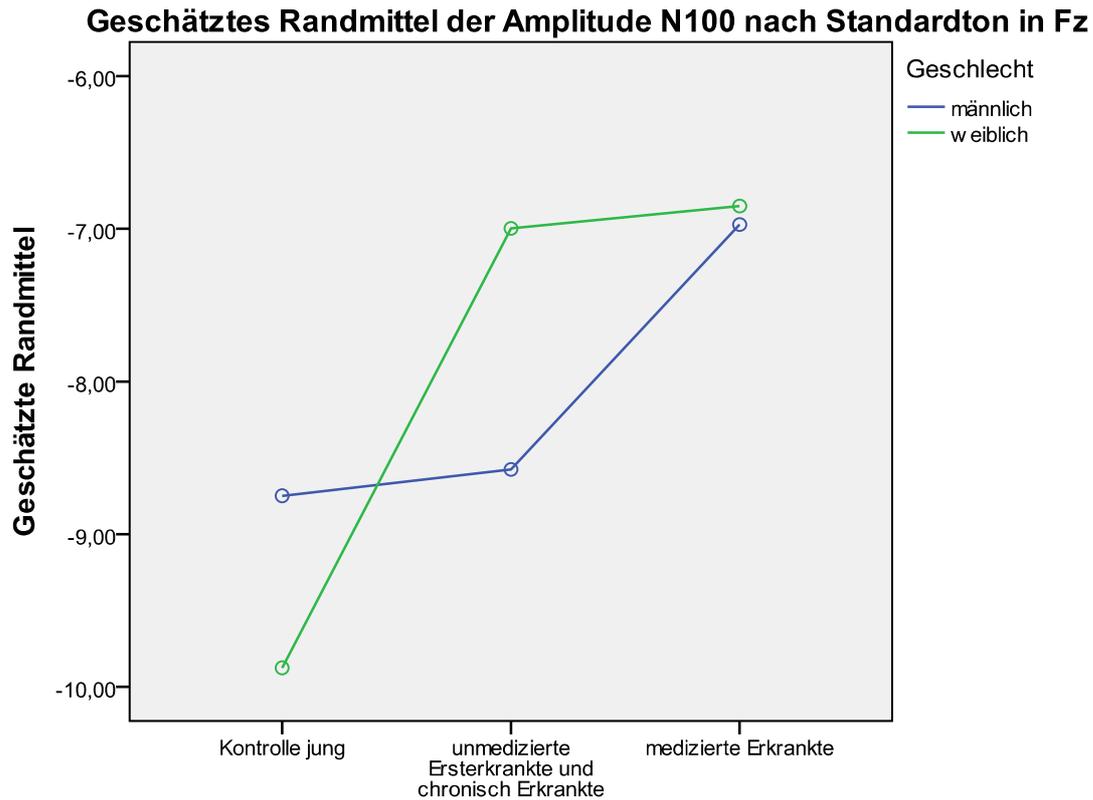
Wenn man die Amplituden der N100 in der Bedingung Standardton untersucht, zeigen die Erkrankten im Vergleich zu den Normalprobanden im Mittel geringere Amplituden. Der Unterschied ist in der medizierten Gruppe größer als bei der unmedizierten Gruppe. Die Unterschiede werden signifikant für Cz und Pz, sowie hoch signifikant für Fz. Im Mann-Whitney-U-Test zeigen sich signifikant geringere Amplituden in Fz und Cz für die unmedizierte Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe und für die medizierte Gruppe in Fz, Cz und Pz. Zwischen den beiden Gruppen der Erkrankten liegen keine signifikanten Gruppenunterschiede vor.



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 43: Amplituden der N100 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz**

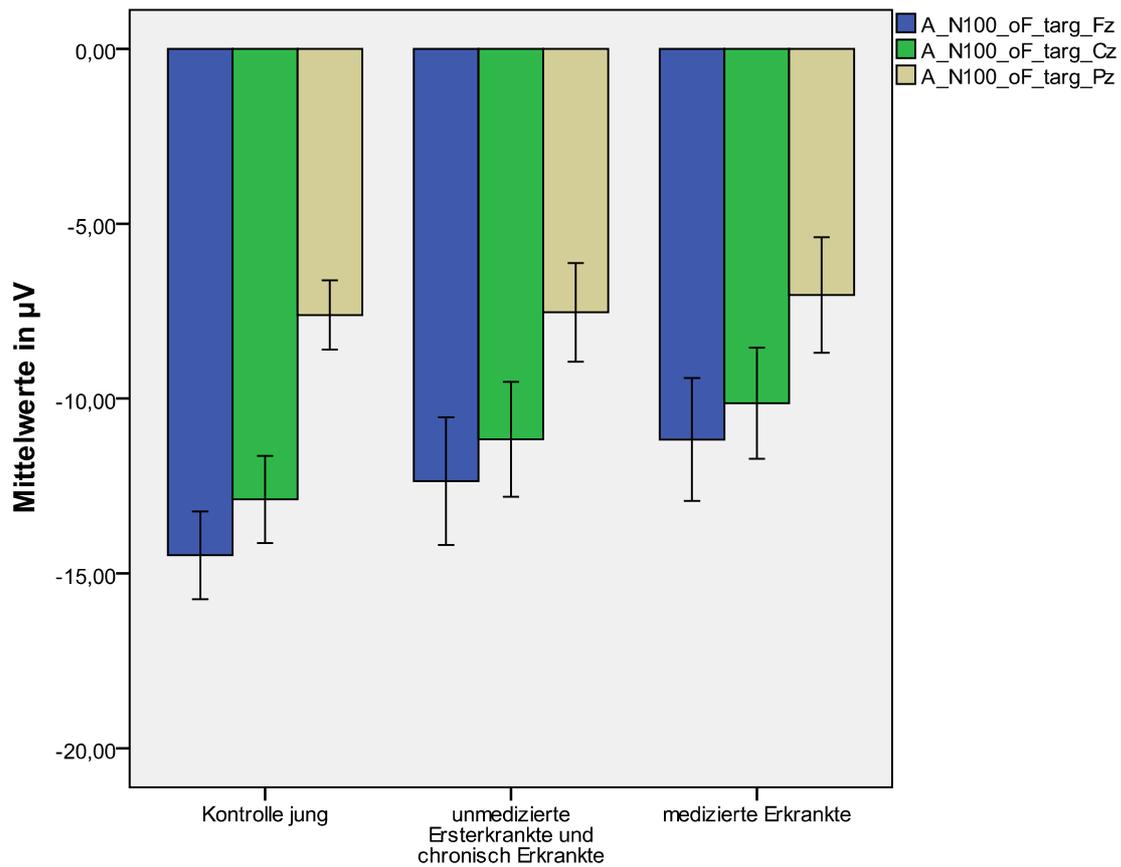
Frauen zeigen nach Standardton im Mittel stärker negative Amplituden als Männer, was aber, wenn man alle Gruppen zusammen betrachtet, nicht signifikant wird. Man sieht eine Wechselwirkung zwischen Gruppe und Geschlecht:



Die Kovariaten im Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: Alter zum Zeitpunkt der Messung in Jahren = 26,99

**Abbildung 44: Interaktion Geschlecht mit Gruppenzugehörigkeit in Fz für die Amplituden der N100 unter der Bedingung Standardton im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen**

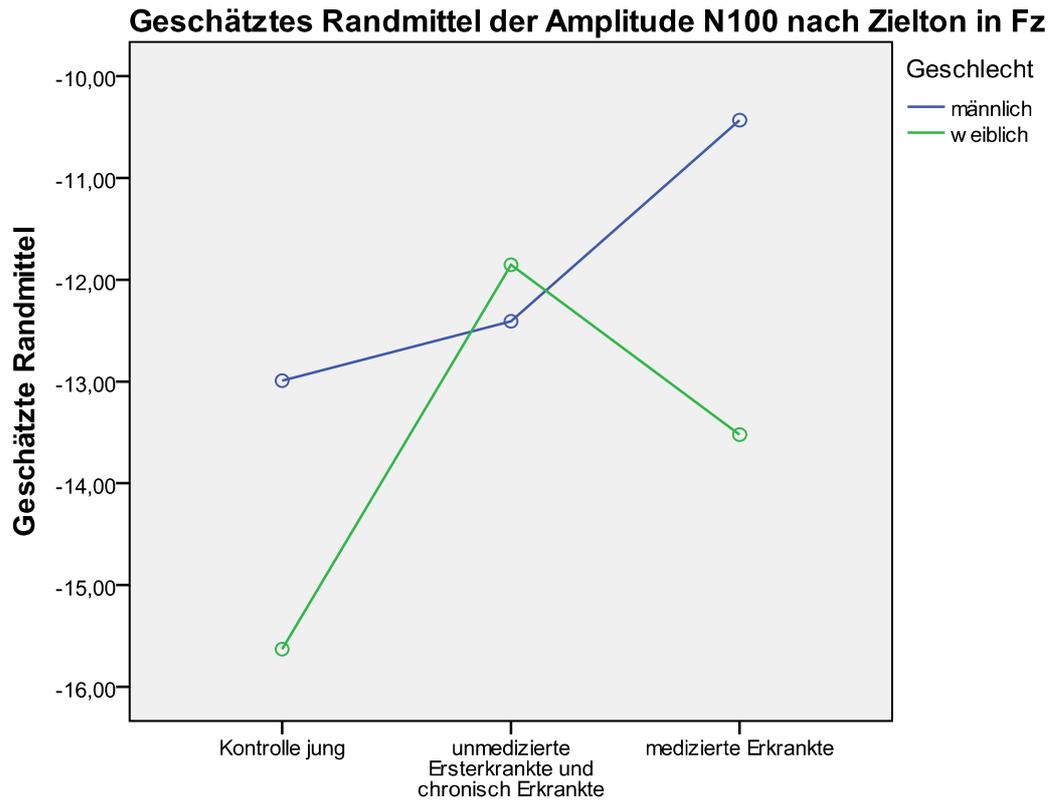
Nach Zielton sind die Amplituden der N100 größer als nach Standardton. Die Amplituden sind, wie auch nach Zielton, bei den Gruppen der Erkrankten geringer als bei den Kontrollen und am geringsten bei der medizierten Gruppe. Der Gruppenunterschied wird für die beiden Gruppen der Schizophrenen jeweils für Fz und Cz signifikant. Zwischen den beiden Medizierten und Unmedizierten zeigt sich kein signifikanter Unterschied.



Fehlerbalken: 95% CI

**Abbildung 45: Amplituden der N100 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz**

Die Interaktion zwischen Geschlecht und Gruppe stellt sich für die N100 nach Zielton anders dar als nach Standardton. In dieser Interaktion zeigt sich ein signifikanter Amplitudenunterschied, mit stärker ausgeprägten Amplituden bei den Frauen, nur bei Fz.



Die Kovariaten im Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: Alter zum Zeitpunkt der Messung in Jahren = 27,07

**Abbildung 46: Interaktion Geschlecht mit Gruppenzugehörigkeit in Fz für die Amplituden der N100 in der Bedingung Zielton im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen für die Elektroden Fz, Pz und Cz**

Für die Latenzen der N100 kann weder nach Standard- noch nach Zielton ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Auch für Amplituden und Latenzen der P50 ergibt sich signifikanter kein Unterschied.

### 3.6.8 Grand Averages

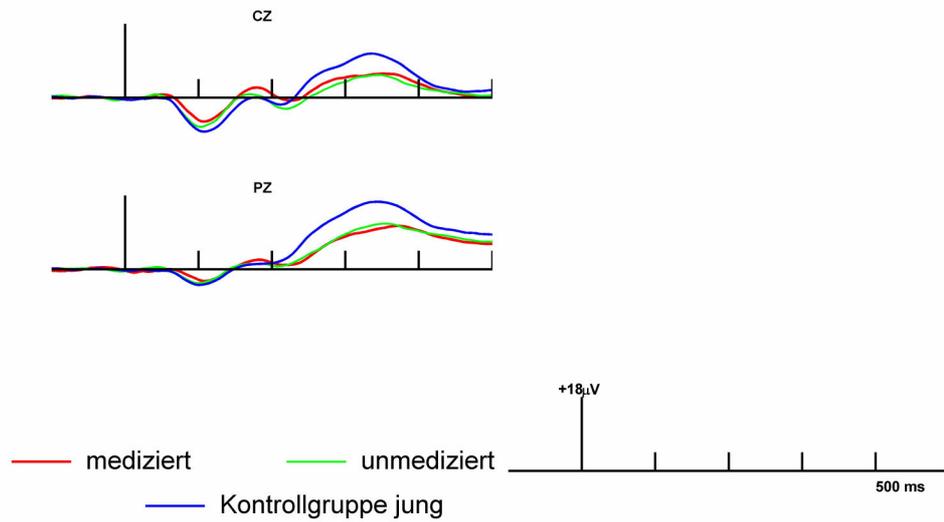


Abbildung 47: EKP von medizierten und unmedizierten Ersterkrankte sowie Kontrollen unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz.

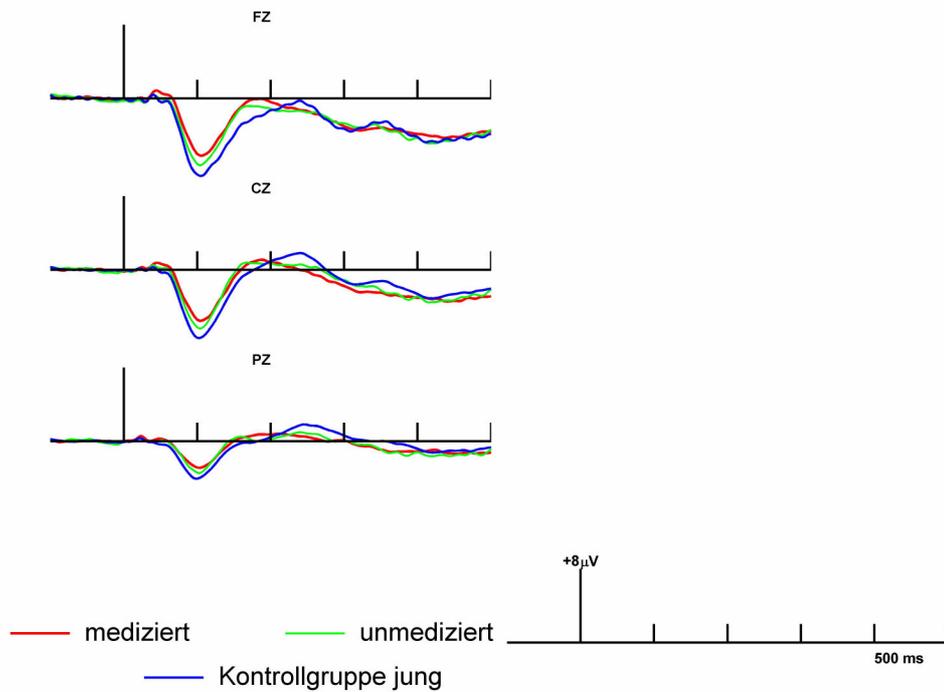
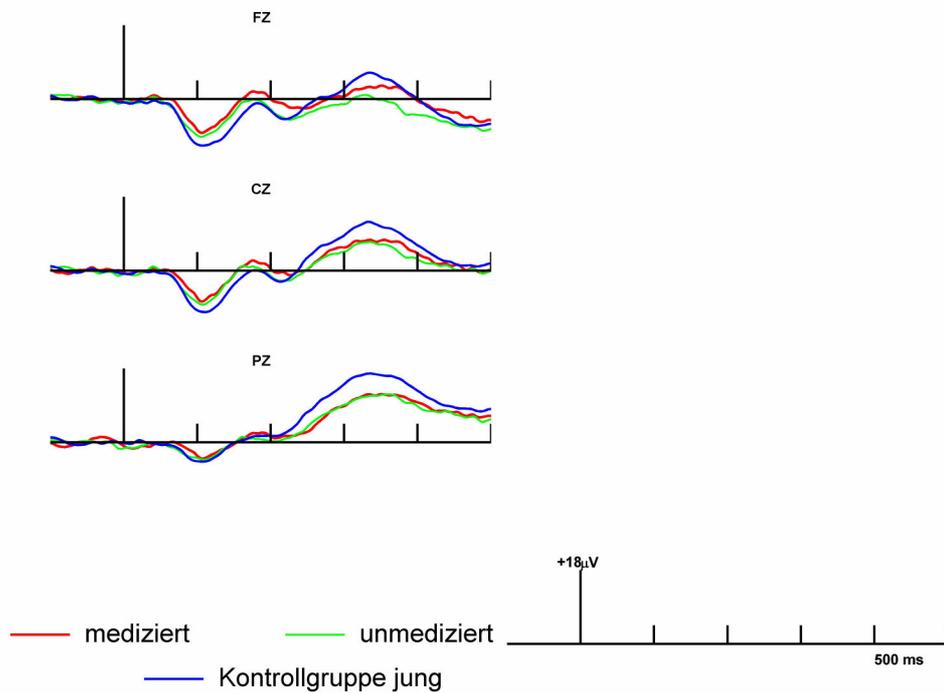


Abbildung 48: EKP von medizierten und unmedizierten Ersterkrankte sowie Kontrollen unter der Bedingung Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz, Cz und Pz

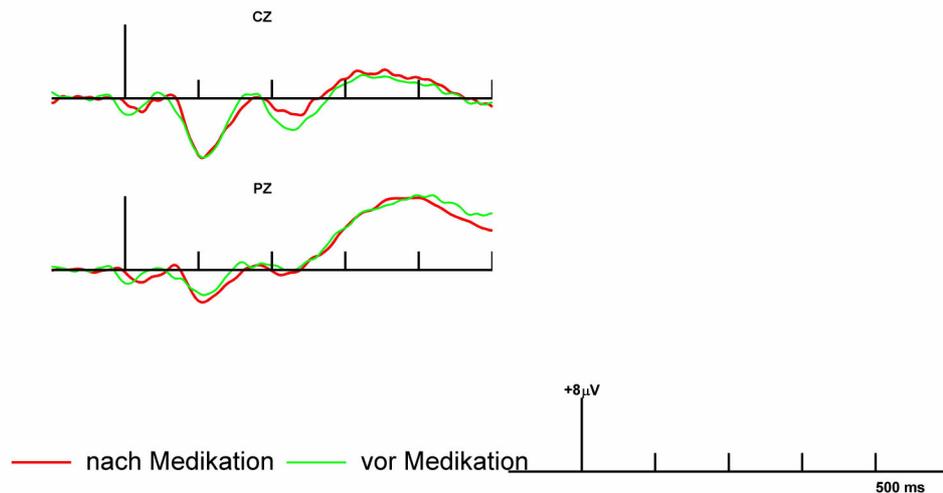


**Abbildung 49: EKP von medizierten und unmedizierten Ersterkrankte sowie Kontrollen unter der Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Cz und Pz**

### **3.7 Longitudinaler Ansatz: Erkrankte vor und nach Beginn einer antipsychotischen Medikation**

Hier zeigt sich für alle Komponenten im T-Test für verbundene Stichproben kein signifikanter Unterschied.

## Grand Averages



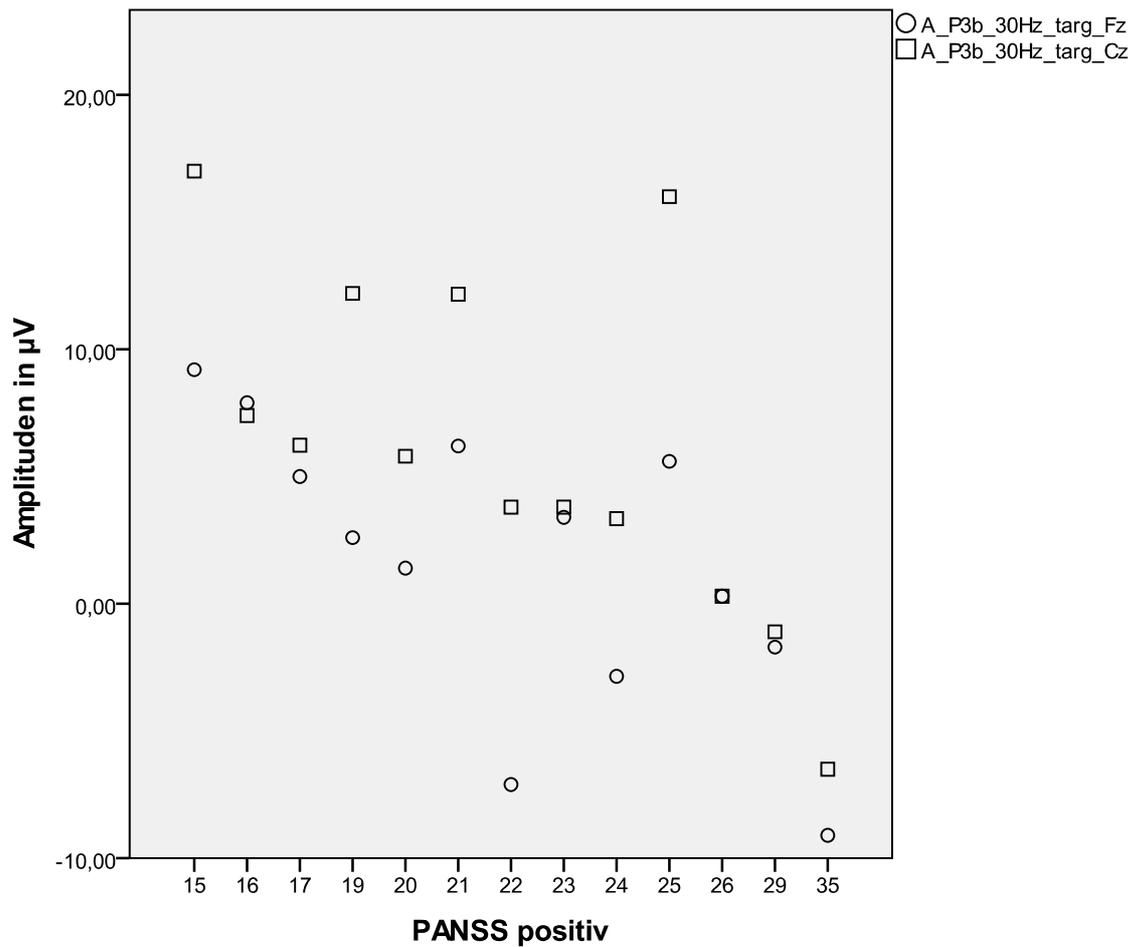
**Abbildung 50: EKP von Erkrankten vor und nach Beginn einer antipsychotischen Medikation in der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz.**

### 3.8 Korrelation der EKP mit der PANSS

Hierzu wurden alle unmedizierten Schizophrenen untersucht, bei denen die PANSS erhoben worden war. Da die PANSS eine ordinal skalierte Skala ist, wird ein nicht parametrisches Prüfverfahren verwendet.

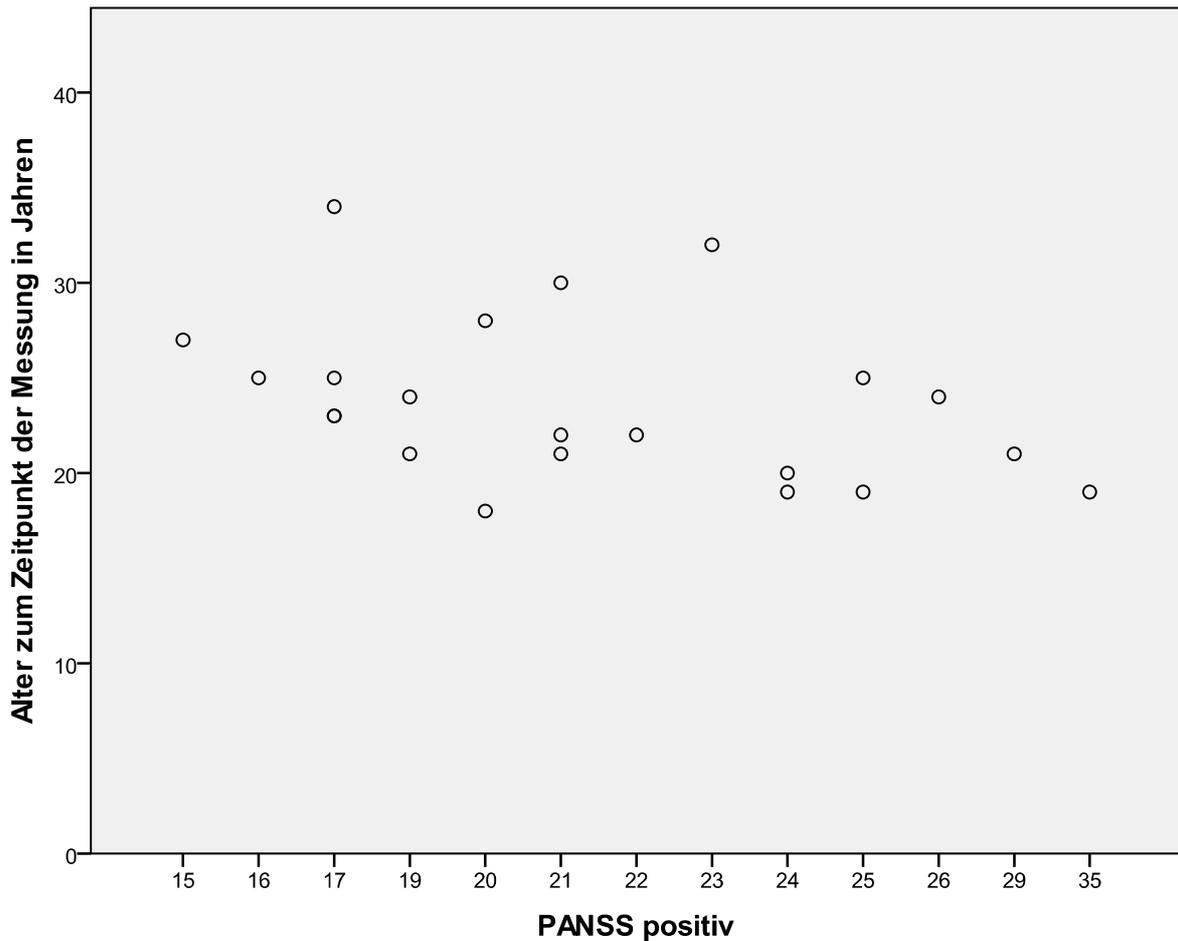
Die Summe aller Scores korreliert negativ mit der Amplitude der P300 ohne jedoch signifikant zu werden. Für die Latenz der P300 und alle früheren Komponenten zeigt sich keine erkennbare Korrelation.

Innerhalb der PANSS werden drei Skalen unterschieden: der Positivskala, die Negativskala und die Globalskala. Die Positivskala korreliert negativ mit der Amplitude der P300. Die Korrelation ist signifikant in Cz ( $r=-0,450$ ;  $p= 0,036$ ). Es findet sich keine erkennbare Korrelation bei der Negativ- oder der Globalskala.



**Abbildung 51: Streu-Punkt-Diagramm für die Amplituden in Cz und Fz mit Scores der Positivskala**

Da das Alter ebenfalls mit der Amplitude korreliert, wird hier noch zur Ergänzung die Korrelation Alter mit der PANSS untersucht: hier findet sich nur für die Positivskala eine negative Korrelation mit  $r=-0,443$ ;  $p=0,039$ .



**Abbildung 52: Streu-Punkt-Diagramm für das Alter mit den Scores der Positivscala**

Für erkrankte Frauen finden sich insgesamt signifikant niedrigere PANSS-Scores für die Positivscala ( $p=0,22$ ) und gesamte PANSS ( $p=0,45$ ).

## **4 Diskussion**

### **4.1 Normabweichungen der EKP bei Erst- und chronisch Erkrankten und bei Probanden im EIPS und LIPS**

#### **4.1.1 Abweichungen der EKP bei erstmalig und chronisch erkrankten Probanden**

Bei erstmalig und chronisch erkrankten Schizophrenen zeigt sich im Vergleich zur Kontrollgruppe erwartungsgemäß eine verminderte Amplitude der P300. Dieser Befund

wurde bereits zuvor in anderen Studien sowohl für Ersterkrankte als auch für chronisch Kranke nachgewiesen (71. *Jeon and Polich, 2003*;14. *Bramon et al., 2004*). Es scheint naheliegend, dass sich die bei Schizophrenen beobachteten klinischen Defizite der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses (46. *Green et al., 2004*) in dieser P300-Amplitudenreduktion abbilden. Gestützt wird diese Annahme durch Studien, die eine Korrelation der P300-Amplitude mit dem Abschneiden in kognitiven Leistungstests bei Schizophrenen belegen: So findet man bei Schizophrenen eine Korrelation von Defiziten in der Wortwiedererkennung und Amplitudenreduktion der P300 und N200 (77. *Kayser et al., 1999*). Auch das Ergebnis des verbalen Paar-Assoziations-Subtests des WMS (Wechsler Memory Scale) bei Schizophrenen korreliert mit der P300-Amplitude (95. *Nagasawa et al., 1999*). Eine verminderte P300-Amplitude geht bei Schizophrenen mit einem niedrigeren IQ und einer schlechteren Merkfähigkeit einher (129. *Shajahan et al., 1997*).

Hiermit kann jedoch nicht beantwortet werden, ob die P300-Amplitude als Folge der fehlerhaften kognitiven Verarbeitung die klinischen Defizite nur widerspiegelt oder ob die veränderten Generatoren der P300 die Ursache für die klinische Symptomatik sind. Neben dem funktionellen Aspekt könnte der hier beobachteten Amplitudenreduktion auch eine degenerative Komponente innewohnen, oder sie könnte auf einer Entwicklungsstörung beruhen. Dies lässt sich begründen durch eine Assoziation von morphologischen Veränderungen bei Schizophrenen und der P300-Amplitude: Es wurden Zusammenhänge gesehen zwischen einer Volumenminderung der grauen Substanz bei Schizophrenen im linken Gyrus temporalis superior posterior und einer Amplitudenreduktion der P300 (102. *O'Donnell et al., 1993*;88. *McCarley et al., 1993*). Dieser Bereich umfasst die Heschel'schen Windungen und das Planum temporale und ist überwiegend mit Wahn- und Denkstörungen assoziiert (102. *O'Donnell et al., 1993*). Die verminderte Amplitude könnte auch durch eine Interaktion der im sequentiellen Ablauf vorangegangenen EKP-Veränderungen beeinflusst sein. Diese hätten dann als Voraussetzung für spätere Prozesse selbst einen Einfluss auf die folgenden Komponenten. Gegen diese Theorie spricht jedoch eine Untersuchung von van der Stelt und Mitarbeitern: Hier wurde beobachtet, dass aufmerksamkeitsabhängige Defizite bei Schizophrenen nicht aus den vorangegangenen EKP-Veränderungen resultieren, sondern durch fundamentale Defizite in der integrativen Kortexfunktion verursacht werden, die spezifisch die Fähigkeit beeinträchtigen, Stimuli zu analysieren, zu repräsentieren und Verhalten zu steuern (142. *van der Stelt et al., 2004*).

Ein in der Literatur bekannter robuster Befund bei Schizophrenen ist eine verlängerte P300-Latenz, die mit einer verminderten kognitiven Leistung in Verbindung gebracht wird

(71. Jeon and Polich, 2003;14. Bramon et al., 2004). In unserer eigenen Untersuchung konnten allerdings keine Gruppenunterschiede der P300-Latenz nachgewiesen werden, was an der im Vergleich zur Amplitude geringeren Effektstärke liegen könnte.

Die hier gemessene, signifikant verlängerte Latenz der N200 in Fz bei Ersterkrankten zeigt einen verlängerten Zeitbedarf für die kontrollierte Prozessierung von irrelevanten Stimuli im Anfangsstadium der Schizophrenie. Die N2b, die von Näätänen als Korrelat eines aktiven Diskriminierungsprozesses angesehen wird (94. Naatanen, 1990), scheint bei den Ersterkrankten beeinträchtigt. Befunde mit verlängerter N200-Latenz bei Schizophrenen konnten bisher auch in anderen Studien gezeigt (104. Ogura et al., 1991;148. Williams et al., 2000) und auch bei unmedizierten Ersterkrankten festgestellt werden (28. Demiralp et al., 2002). Über den verlängerten Zeitbedarf hinaus zeigt sich in unserer Untersuchung kein Defizit der Stimulusdiskrimination durch eine verminderte Amplitude. In anderen Studien konnte jedoch bei Schizophrenen auch eine verminderte N200-Amplitude festgestellt werden (127. Salisbury et al., 1994;74. Kasai et al., 1999;148. Williams et al., 2000). Diese wurde in Zusammenhang mit einer Volumenreduktion der grauen Substanz des linken Gyrus temporalis superior und bilateral mit Strukturen des medialen Temporallappen in Verbindung gebracht (102. O'Donnell et al., 1993). Möglicherweise ist die Amplitude der N200 im frühen Krankheitsstadium also *noch* nicht verändert, oder die Verminderung markiert eine Probandengruppe mit ungünstigerem klinischem Verlauf. Bei den chronisch Erkrankten zeigt sich in unserer Studie jedoch ebenfalls keine signifikante Veränderung, weder für die Latenz noch für die Amplitude. Möglicherweise erscheint der Unterschied auch aufgrund eines insgesamt geringeren Ausmaßes als inkonstanter Befund. Das spiegelt sich auch in der uneinheitlichen Studienlage wider.

Bei den chronisch Erkrankten wurde in unserer Untersuchung eine kürzere P200-Latenz nach Standardton gefunden. Im Gegensatz zur verlängerten N200-Latenz erscheint das Defizit hier nicht bei den Ersterkrankten. Die verkürzte Latenz steht mit einer Störung der Verarbeitung aufgabenirrelevanter Stimuli bei chronisch Erkrankten in Zusammenhang. Die P200 wird, ähnlich wie die N200, als Index für die Verarbeitung von irrelevanten Stimuli während einer Diskriminationsaufgabe betrachtet. Als positive Welle reflektiert sie die aktive Unterdrückung der Weiterverarbeitung von Reizen, die nicht zu den Zielstimuli gehören (110. Picton and Hillyard, 1974). Dieser Prozess scheint also bei den chronisch Erkrankten nach aufgabenirrelevanten Standardtönen vorzeitig abgeschlossen zu sein. Eine verkürzte Latenz konnte bei Schizophrenen auch schon in anderen Studien

gefunden werden (122. *Roth et al., 1980*;123. *Roth et al., 1981*;121. *Roth et al., 1991*;85. *Laurent et al., 1999*;17. *Brown et al., 2000*). Die kürzere Latenz könnte auch mit einer Amplitudenerhöhung in Zusammenhang stehen: Bei insgesamt uneinheitlicher, inkonstanter Studienlage war in anderen Studien, teilweise auch in Verbindung mit einer verkürzten P200 Latenz, auch eine erhöhte P200-Amplitude gesehen worden (8. *Bahramali et al., 1998*;148. *Williams et al., 2000*). Diese wurde von den Autoren auf eine bei Schizophrenen reduzierte PN zurückgeführt, welche bei Gesunden die exogenen Wellen N100 und P200 unter Aufmerksamkeitsbedingungen stärker negativieren würde. Diese Interpretation erklärt aber nicht, warum in unserer Untersuchung diese Latenzverkürzung ausgerechnet nur nach Standardton und nicht auch nach dem Zielton auftritt. Fraglich ist, ob dies als Ausdruck eines Defizits zu werten ist, oder als Versuch einer Kompensation eines anderen gestörten Schritts in der kognitiven Verarbeitung oder der Wahrnehmung. Möglicherweise könnte bei Erkrankten an dieser Stelle der Bedarf an Suppression des irrelevanten Stimulus durch vorangegangene Störungen erhöht sein.

Die N100-Amplitude ist bei chronisch Erkrankten nach Ziel- und nach Standardton vermindert. Diese Amplitudenverminderung zeigt also eine endogene Eigenschaft der N100-Komponente und entspricht einer Störung der Orientierungsreaktion nach aufgabenrelevanten und –irrelevanten Tönen. Die N100-Amplitudenreduktion ist ein robuster Befund, der bereits häufig untersucht wurde (125. *Saletu et al., 1971*;85. *Laurent et al., 1999*;148. *Williams et al., 2000*;118. *Rosburg et al., 2008*). Dieser Effekt könnte auf ein Aufmerksamkeitsdefizit bei Schizophrenen zurückzuführen sein. Bei erhöhter selektiver Aufmerksamkeit soll die von Näätänen beschriebene PN größer sein und durch Überlappung zur Erhöhung der N100 Amplitude führen („processing negativity“) (93. *Naatanen, 1982*). Umgekehrt finden sich so möglicherweise bei einem Aufmerksamkeitsdefizit von Schizophrenen verminderte N100-Amplituden. Die PN konnte bereits bei Schizophrenen als reduziert gemessen werden und ist als Defizit der selektiven Aufmerksamkeit verstanden worden (9. *Baribeau-Braun et al., 1983*;89. *Michie et al., 1990*). Hierdurch kann die Amplitudenreduktion aber nicht vollständig erklärt werden, da die Reduktion auch nach Standardtönen erscheint.

Für die P50 konnte keine Veränderung der Amplitude oder Latenz festgestellt werden. Diese Komponente zeigt als frühe Komponente also weniger endogene Eigenschaften oder ist in dem hier verwendeten Oddball-Paradigma nicht messbar verändert.

Bei den chronisch Erkrankten fällt auf, dass die Modulation der Latenz zwischen Bedingung Zielton und Standardton für die P200, N100 und P50 fehlt. Während es bei Gesunden nach Zieltönen zu einer Amplituden- und Latenzzunahme im Vergleich zu Standardtönen kommt, fehlt dieser Unterschied bei den chronisch Kranken. Dieser Effekt scheint also bei zunehmendem Schweregrad der Erkrankung stärker ausgeprägt zu sein. Dies kann man als einen Mangel an selektiver Aufmerksamkeit bei Schizophrenen interpretieren, der bei Gesunden normalerweise zu einer entsprechenden Veränderung der EKP nach Zieltönen führt. Eine andere Interpretationsmöglichkeit ist der Mangel an Diskriminationsvermögen zwischen den beiden Stimuli bei Schizophrenen, möglicherweise auf dem Boden einer Störung der Speicherung oder des Abgleichs von vorangegangener Information.

Bisher wurde diese fehlende Modulation in der Literatur bereits vor allem für die Amplitudenmodulation festgestellt: Bei Ersterkrankten und chronisch Erkrankten fiel bei Brown und Mitarbeitern eine fehlende Modulation der N200- und P200-Amplituden auf. (18. *Brown et al., 2002b*). Für die N100-Amplitude (118. *Rosburg et al., 2008*) und die N200-Latenz (36. *Force et al., 2008*) wurde ebenfalls bereits in früheren Studien eine mangelnde Modulation gesehen. In unserer Untersuchung fällt auf, dass sich die fehlende Latenzmodulation in allen frühen und mittleren Komponenten gleichermaßen zeigt, und dass die Veränderung aufgrund der Abhängigkeit vom Krankheitsstadium eher ein stabiler Trait-Marker zu sein scheint.

Die Gruppe der Ersterkrankten und der chronisch Erkrankten zeigen zwar die EKP-Veränderungen in unterschiedlicher Ausprägung, aber die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Dies spricht insgesamt für die Stabilität der beschriebenen EKP-Veränderungen.

#### **4.1.2 Abweichungen der EKP bei Probanden im EIPS und LIPS**

Die Probanden im Prodromalstadium zeigen ähnliche Defizite der EKP wie die manifest Erkrankten. Die Abweichungen der EKP werden jedoch nur bei den Parametern mit den stärksten Veränderungen sichtbar, nämlich den Amplituden der N100 und P300. Hier zeigen die Veränderungen ein geringeres Ausmaß als bei den schizophrenen Probanden. Die bei Probanden in der Prodromalphase nachgewiesenen EKP-Veränderungen nehmen in der Stärke der Ausprägung eine Mittelstellung zwischen Schizophrenen und gesunden Kontrollprobanden ein, wobei sie bei Probanden im LIPS

noch stärker ausgeprägt sind als bei denen im EIPS. Bei der P300-Amplitude zeigt sich diese Zwischenstellung der Probanden mit Prodrom am deutlichsten. Hier ist sogar noch eine signifikante Abstufung zwischen dem EIPS und LIPS erkennbar: Die Amplituden der P300 sind bei Probanden im EIPS in Pz signifikant niedriger als bei Kontrollen, wobei Probanden im EIPS in Cz höhere Amplituden haben als Ersterkrankte.

Die N100-Amplitude ist nur bei Probanden im EIPS in Cz nach Standard- und Zielton und in Fz nach Standardton im Vergleich zu Kontrollen reduziert. Dem theoretischen Modell der Komponenten folgend, müsste man also auch die entsprechenden kognitiven Defizite bei den Probanden im Prodromalstadium in abgeschwächter Form finden. Tatsächlich sind die bei Schizophrenen beobachteten kognitiven und sozialen Defizite bereits in der Prodromphase nachweisbar (109. *Phillips et al., 2000*) Diese Defizite treten auch schon viele Jahre vor Ausbruch der Ersterkrankung auf und führen zu nachweisbarer funktioneller Beeinträchtigung. Die Defizite werden zwar auch in der Frühphase beobachtet, sind aber weniger ausgeprägt als nach Erstmanifestation der Erkrankung (56. *Hawkins et al., 2004*;15. *Brewer et al., 2005*;16. *Brewer et al., 2006*;57. *Hawkins et al., 2008*).

Ähnliche Befunde für die P300-Amplitudenreduktion wurden auch schon in anderen Studien bei unmedizierten Probanden im LIPS im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen (105. *Ozgurdal et al., 2008*). Hoch-Risiko-Probanden zeigten niedrigere P300-Amplituden als Kontrollen und waren vergleichbar mit Ersterkrankten und chronisch Erkrankten (143. *van der Stelt et al., 2005*). Bei Probanden im EIPS und LIPS wurden P300-Amplitudenverminderungen nachgewiesen, die nicht so stark ausgeprägt waren wie bei Schizophrenen aber signifikant unterschiedlich zu Gesunden (41. *Frommann et al., 2008*).

Die in unserer Untersuchung nachgewiesenen EKP-Veränderungen könnte man als Verlaufspareter interpretieren, die bei Krankheitsprogression zunehmen. Dafür sprechen Befunde in Längsschnittuntersuchungen, die eine Zunahme der P300-Amplitudenreduktion mit der Krankheitsdauer festgestellt haben (87. *Mathalon et al., 2000b*;71. *Jeon and Polich, 2003*;14. *Bramon et al., 2004*;142. *van der Stelt et al., 2004*). Die Amplitudenreduktion korreliert möglicherweise mit dem degenerativen Verlauf der Erkrankung. Sie könnte demnach bei Zunahme einen bevorstehenden Übergang anzeigen und als Verlaufspareter die Früherkennung ergänzen.

Eine andere Interpretationsmöglichkeit ist, dass die Veränderungen der P300 und N100 konstant sind und bereits im Prodrom als Vulnerabilitätsmarker eine Probandensubgruppe markieren, die eine schlechtere Prognose hat. Damit könnten sie auch zur individuellen Risikoeinschätzung beitragen. Möglicherweise haben Personen

mit echtem initialen Prodrom stärkere Veränderungen, als Personen mit vermeintlichem initialen Prodrom, was die Zwischenstellung der EKP-Veränderungen in der hier erfassten Gruppe der Probanden im EIPS und LIPS erklären würde. Dafür sprechen die stabilen Trait-Marker-Eigenschaften, die der P300- und N100-Amplitudenreduktion zugesprochen werden und die relativ konstanten und bereits prämorbid ausgeprägten Defizite der Schizophrenen (24. Cornblatt et al., 1997;50. Häfner et al., 2003;22. Caspi et al., 2003). Diese Hypothese lässt sich jedoch durch unsere Längsschnittuntersuchungen nicht weiter belegen, wie im folgenden Kapitel ausgeführt wird.

#### **4.2 Vergleich der EKP bei Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko mit und ohne späteren Übergang in eine Schizophrenie**

Bei allen von uns untersuchten Komponenten findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Prodrome mit und ohne späteren Übergang in die manifeste Schizophrenie. Dies spricht also gegen die Annahme, dass die P300 oder die N100 als Risikoindikator oder Vulnerabilitätsindikator eine Subgruppe der „echten“ initialen Prodrome markieren.

Problematisch für diese Interpretation des Ergebnisses ist, dass die beiden Gruppen der Prodrome sich auch in anderen Aspekten als dem des später beobachteten Übergang unterscheiden. Dies liegt daran, dass aufgrund des Studiendesigns hier keine Randomisierung für die beiden Prodromalgruppen möglich war. Beispielsweise besteht die Gruppe der nicht Übergegangenen aus einem höheren Männeranteil, wodurch die niedrigere P300-Amplitude erklärbar wäre. Außerdem besteht sie fast zur Hälfte aus Probanden im EIPS, während die Übergegangenen fast alle im LIPS sind. Das liegt vermutlich nicht alleine daran, dass die Diagnose des EIPS einen niedrigeren prädiktiven Voraussagewert bezüglich einer späteren Schizophrenie hat als die Diagnose des LIPS. Die Gefahr, einen Probanden im EIPS fälschlicherweise der Gruppe ohne Übergang zuzuordnen, ist sicherlich größer als bei den Probanden im LIPS. Die Wahrscheinlichkeit, einen Übergang erfasst zu haben, steigt mit der zeitlichen Nähe zum Übergang, da dann ein kürzerer Beobachtungszeitraum erforderlich ist. Die PANSS, die bei fast der Hälfte der Probanden erhoben worden ist, zeigt signifikant niedrigere Scores für die Gruppe ohne Übergang. Die klinische Symptomatik spricht also auch dafür, dass die Gruppe ohne beobachteten Übergang noch weiter von einem möglichen Übergang entfernt sein könnte. Die Probanden wurden am Messzeitpunkt jeweils in einem anderen

Krankheitsstadium erfasst. Man gewinnt den Eindruck, dass das Krankheitsstadium mehr zur Gruppenzuordnung beiträgt als ein tatsächlicher Übergang.

Der Beobachtungszeitraum scheint mit im Mittel 29 Monaten möglicherweise nicht ausreichend. Zwar wurde ein Übergang schon im Mittel nach 16,5 Monaten dokumentiert, aber hier handelt es sich auch überwiegend um Probanden im LIPS, das heißt, es ist in kürzerem zeitlichen Abstand mit einem Ausbruch der Erkrankung zu rechnen. Da selbst bei Annahme des Beta-Fehlers hier von sehr geringen EKP-Unterschieden auszugehen wäre, könnte es also sein, dass diese nicht mehr erkennbar wären, wenn es durch einen nicht erfassten späteren Krankheitsausbruch zu einer falschen Zuordnung kommt.

Auffällig ist, dass die Probanden, zu deren weiteren Verlauf keine Angaben existieren, niedrigere Amplituden haben als die Probanden, die nachbeobachtet wurden. Eine mögliche Ursache wäre, dass die Probanden, die über einen längeren Zeitraum nachbeobachtet wurden, eine höhere Compliance zeigten und damit auch besser betreut bzw. effektiver therapiert werden konnten. Es ist aber auch denkbar, dass die Patienten eher nachbeobachtet werden konnten, wenn sie weniger schwere Symptome hatten.

### **4.3 EKP im Prodrom vor und nach Erstmanifestation der Schizophrenie**

Sollte es sich bei den Amplituden der P300 und N100 um Verlaufsparemeter handeln, bliebe zu klären, wann sich die bei Ersterkrankten beobachteten EKP-Defizite verändern. Naheliegend wäre der Zeitpunkt des Ausbruchs der ersten psychotischen Episode. In dieser Studie wurden daher Probanden vor und nach Auftreten der ersten Episode untersucht: Die EKP zeigen sich bei Probanden in der Prodromalphase und nach Auftreten der ersten psychotischen Episode jedoch unverändert. Obwohl Schizophrene EKP-Veränderungen haben und Probanden in der vermuteten Prodromalphase ähnliche Veränderungen in geringerem Ausmaß zeigen, sieht man keine Änderungen der EKP bei Änderung der diagnostischen Zuordnung. Offensichtlich spiegeln die Symptome, auf denen die Diagnose und Klassifikation der Schizophrenie beruht, nicht die Veränderungen der EKP wider. Das weist darauf hin, dass die Veränderungen der EKP bei Schizophrenen im zeitlichen Verlauf konstant sind, während die psychotische Symptomatik eher als Verlaufsparemeter gewertet werden kann.

Eine andere Erklärung wäre, dass die EKP-Veränderungen während des initialen Krankheitsverlaufs auftreten, aber eher kontinuierlich ablaufen und nicht an die

Diagnosekriterien gebunden sind. Damit würde sich über einen so kurzen Zeitraum noch keine signifikante EKP-Veränderung erkennen lassen.

Eine zuverlässige Früherkennung ist die Voraussetzung für eine sinnvolle Frühintervention und damit eine möglichst günstige Krankheitsprognose (152. *Yung et al., 1998;98. Norman et al., 2001*). Die bisherigen Instrumente zur Früherkennung beruhen überwiegend auf Fremd- und Selbstbeobachtung von Symptomen. Eine Ergänzung durch objektivierbare, neuropsychologische Risikomarker wäre hier hilfreich. Es ist aber schwer vorstellbar, dass die EKP im Einzelfall zur Diagnose in der Frühphase geeignet sein könnten: Es gelingt nicht, die EKP können einem isolierten kortikalen Prozess zuzuordnen. Sie werden multifaktoriell durch zahlreiche, individuell unterschiedliche Variablen beeinflusst, wie z.B. Wachheit, Motivation, Hypakusis oder Drogenabusus. Diese können nur schwer kontrolliert werden, deshalb sind die EKP als einfaches Diagnostikinstrument im Einzelfall bisher nicht anwendbar. Zudem sind EKP-Veränderungen nicht spezifisch und treten auch bei vielen anderen psychiatrischen und nicht-psychiatrischen Krankheitsbildern auf. Eine bessere Kenntnis der EKP-Veränderungen bei Schizophrenen und Risikopersonen ist aber hilfreich, um die zu Grunde liegende Pathophysiologie der Schizophrenie weiter zu erforschen. Möglicherweise lassen sich damit Kompensationsmechanismen abbilden, die Risikopersonen vor dem Krankheitsausbruch schützen.

#### **4.4 Veränderungen der EKP bei gesunden Verwandten von an Schizophrenie erkrankten Personen**

Als Risikopersonen wurden in dieser Studie neben den Probanden im Prodrom auch gesunde Verwandte von Schizophrenen untersucht. Sie tragen zum einen durch die genetische Belastung ein höheres Erkrankungsrisiko, zum anderen sind sie ähnlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt wie ihre Angehörigen. Das Lebensmorbiditätsrisiko von 1% in der Allgemeinbevölkerung erhöht sich nach bisheriger Studienlage bei Geschwistern und zweieiigen Zwillingen auf 14% und bei Eltern von schizophren Erkrankten auf 6%. Bei eineiigen Zwillingen bestehen Konversionsraten von ca. 48%. Insgesamt weisen diese Daten auf eine Heritabilität von ca. 74-89 % hin (90. *Moldin and Gottesman, 1997*). Neben der zugrunde liegenden Neurobiologie des Krankheitsausbruchs ist auch die polygenetische Vererbung des Erkrankungsrisikos noch nicht aufgeklärt. Aus Familien- und Zwillingsstudien gibt es Befunde, in denen Angehörige schizophren Erkrankter

ähnliche, wenn auch oft abgeschwächte Auffälligkeiten in kognitiven Bereichen aufwiesen. Die Autoren deuteten das als eine auch bei Gesunden bestehende Dysfunktion im präfrontalen, temporal-limbischen System (82. *Kremen et al., 1994*). In einer anderen Studie betrafen besonders ausgeprägte Defizite bei gesunden Verwandten v.a. das Sprachgedächtnis und die Exekutivfunktionen. Der Bereich Aufmerksamkeit schien hier weniger stark betroffen (133. *Sitskoorn et al., 2004*). Demnach würde man auch erwarten, entsprechende EKP-Veränderungen in geringerem Ausmaß als bei den Schizophrenen auch bei deren gesunden Verwandten festzustellen. In unserer Untersuchung erkennt man die genetische Belastung bei den Eltern an einer geringeren Amplitude der P300 in Cz. Bei Unterscheidung nach dem Ausmaß der genetischen Belastung nehmen die Unterschiede jedoch nicht zu, sondern man sieht gar keine signifikanten Amplitudenunterschiede mehr. Bei den (noch) gesunden Geschwistern von Schizophrenen zeigt sich sogar der gegenteilige Effekt als erwartet. Hier besteht eine kürzere Latenz und höhere Amplitude der P300 über beiden Elektroden im Vergleich zur Kontrolle. Eine mögliche Erklärung wäre eine höhere Motivation bei der Durchführung der Studie bei den Geschwistern als bei den Normalprobanden. Der höhere Frauenanteil in der Geschwistergruppe könnte ebenfalls eine Rolle spielen. Des Weiteren liegt in der Geschwistergruppe ein höherer Bildungsgrad vor. Das lässt sich an dem höheren Anteil an Schulabschlüssen festmachen: 88,9 % mit Abitur in der Geschwistergruppe versus 63,8% mit Abitur in der Kontrollgruppe.

Auch die bisherige Studienlage ist hier nicht ganz eindeutig: Eine Amplitudenreduktion der P300 wurde bereits bei gesunden Familienmitgliedern ersten Grades (79. *Kidogami et al., 1991*), gesunden Zwillingen (146. *Weisbrod et al., 1999*) und gesunden Geschwistern gefunden (39. *Frangou et al., 1997*). Amplitudenverminderungen wurden bei gesunden Verwandten auch für die N100-Amplitude festgestellt (2. *Ahveninen et al., 2006*; 141. *Turetsky et al., 2008*), für die N100, P50 und P200 (7. *Anokhin et al., 2007*) und für die N100, N200 und P300 sowie deren verlängerte Latenz (39. *Frangou et al., 1997*). In anderen Studien konnten keine entsprechende Veränderung bei den Verwandten festgestellt werden (150. *Winterer et al., 2001a*).

Bei einer Untersuchung von Geschwistern erkrankter Personen erwies sich eine temporoparietale Verminderung und frontale Vergrößerung der P300 Amplitude mit einem erhöhten Schizophreniersiko assoziiert. Die gesunden Geschwister zeigten ähnliche P300-Verminderungen temporoparietal wie die Schizophrenen, aber weniger ausgeprägt. Über den frontalen Ableitungen sah man bei Erkrankten und deren Geschwistern erhöhte Amplituden der P300. Dies wurde interpretiert als eine Erhöhung

der orientierungs-bezogenen, frontalen P300-Amplitude, die das höhere Engagement widerspiegelt, um ein anderes Defizit auszugleichen (151. Winterer et al., 2003).

Dieses Ergebnis in der Vorliegenden Arbeit spricht gegen eine Vererbbarkeit der bei Schizophrenen nachgewiesenen EKP-Veränderungen, mit Ausnahme der P300-Amplitude. Möglicherweise sind die Effekte auch zu gering und die Probandengruppe zu klein um hier messbar zu sein.

#### **4.5 Einfluss von antipsychotischer Medikation auf die EKP-Veränderungen**

Bei den unmedizierten, an Schizophrenie erkrankten Probanden zeigen sich die in Kapitel 4.12 bereits beschriebenen Unterschiede zu den Kontrollen, mit geringerer Amplitude der P300 und N100 nach Ziel- und Standardton sowie längeren Latenzen der N200 und kürzeren Latenzen der P200 nach Zielton. In der Auswertung der Psychopathologie mittels PANNS zeigt sich die erwartete Wirkung der atypischen Antipsychotika: Der Gesamtscore und die Subskalen für Positivsymptomatik und globale Symptomatik fallen bei den mit Antipsychotika medizierten Probanden signifikant niedriger aus. Der Effekt auf die Positivsymptomatik wird auf die Dopamin-antagonistische Wirkung an den D2-Rezeptoren erklärt (76. Kay and Sandyk, 1991).

Trotz signifikant niedrigerer PANNS-Scores bei den medizierten Personen, findet man die EKP-Unterschiede in ähnlicher Ausprägung auch bei den mit Antipsychotika behandelten Probanden. Zwischen den medizierten und unmedizierten Probanden findet sich kein signifikanter Unterschied.

Die Antipsychotika scheinen also die Symptomatik, v.a. die Positivsymptomatik zu verbessern, ohne die EKP-Veränderungen zu beeinflussen. Auch eine durch Antipsychotika möglicherweise erzielte Verbesserung der kognitiven Defizite zeigt sich nicht in einer messbaren Veränderung der EKP.

In den meisten anderen bisherigen Studien konnte diese Stabilität der EKP-Veränderungen unter Medikation mit Antipsychotika bei Schizophrenen ebenfalls nachgewiesen werden: Ein Einfluss auf die Amplituden- oder Latenzveränderungen der P300 durch Antipsychotika wurde bei Untersuchungen von Jeon und Polich sowie Bramon und Mitarbeitern nicht gesehen (71. Jeon and Polich, 2003;14. Bramon et al., 2004). Auch die Potentiale der N200 und P200 zeigten in einigen Arbeiten keine Modulation unter antipsychotischer Medikation (32. Eikmeier et al., 1991;38. Ford et al., 1994).

Für die N100 sind die bisherigen Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses der Medikation widersprüchlich: Die Amplitudenverminderung konnte in einem Großteil der Studien sowohl bei medizierten als auch bei unmedizierten Probanden nachgewiesen werden (118. *Rosburg et al., 2008*). Einige Autoren konnten eine verminderte N100-Amplitude nur bei medizierten, nicht aber bei unmedizierten Probanden feststellen (108. *Pfefferbaum et al., 1989*; 121. *Roth et al., 1991*). Man muss aber berücksichtigen, dass insbesondere bei den Gruppenvergleichen eine Vermischung der Einflüsse von Krankheitsschwere und Medikation die Interpretation erschwert. Allerdings konnte auch in longitudinalen Studien bisher kein systematischer Einfluss der Antipsychotika auf die N100 eindeutig festgestellt oder ausgeschlossen werden (118. *Rosburg et al., 2008*).

In unserer Arbeit zeigen die beobachteten EKP-Veränderungen Eigenschaften eines stabilen Trait-Markers. Die Medikation verändert also signifikant die Symptomatik, scheint sich aber weder direkt noch indirekt auf die Generierung der EKP auszuwirken.

Einschränkend ist anzumerken, dass aufgrund der retrospektiven Datenaufbereitung andere beeinflussende Parameter, wie Alter, Geschlecht und Diagnose nicht gleichmäßig verteilt sind. Eine Berücksichtigung oder Interpretation der Krankheitsdauer ist bei zu lückenhafter Erhebung nicht sinnvoll. Weitere Angaben zur Medikation, wie beispielsweise zur Einnahmedauer oder Dosierung liegen ebenfalls nicht in ausreichender Menge vor, um weiter ausgewertet zu werden.

Bei Gruppenvergleichen besteht das Problem, dass aus ethischen Gründen keine kontrollierte Studie mit guter Randomisierung der Probanden möglich ist, da man Patienten die Therapie bei entsprechender Indikation nicht vorenthalten kann. Eine Möglichkeit, das Confounding zu vermeiden, ist die Messung von Probanden vor und nach Therapiebeginn: Dieser Ansatz zeigt in dieser Arbeit für alle Komponenten keinen Unterschied der Ausprägung vor oder nach Beginn einer Medikation. Es wird also auch mit diesem Ansatz die Stabilität der EKP bestätigt.

Auch in der Literatur kann überwiegend kein systematischer Effekt der Antipsychotika auf die Ausprägung der P300 am parietalen und zentralen Kortex festgestellt werden. Allerdings konnte für die frontale Ableitung eine Amplitudenerhöhung der P300 unter antipsychotischer Medikation gefunden werden (28. *Demiralp et al., 2002*; 43. *Gonul et al., 2003*). Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse wurde angenommen, dass atypische Antipsychotika im präfrontalen Kortex prodopaminerg wirken (145. *Volz et al., 2010*). In Tierexperimenten zeigt sich dieser Effekt als über einen synergistischen Antagonismus an 5HT<sub>2A</sub>-, D<sub>2</sub>-Rezeptoren und eine Stimulation am 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptor vermittelt (67. *Ichikawa et al., 2001*).

Veränderte cerebrale Dopaminspiegel konnten bei Untersuchungen an Gesunden und Parkinsonpatienten mit Veränderungen der P300 in Verbindung gebracht werden. So wurde beispielsweise bei Gesunden bei akuter, künstlich erzeugter, cerebraler Dopaminspiegelreduktion eine verminderte N2b/P3b Amplitude festgestellt. Die früheren Komponenten waren davon nicht betroffen (96. *Neuhaus et al., 2009*). Studien bei Patienten mit Morbus Parkinson, bei denen eine verminderte Dopaminkonzentration vorliegt, zeigen vor allem eine verminderte P3a, aber auch eine leicht beeinträchtigte P3b-Amplitude. Zumindest teilweise scheint die P3b also auch von der dopaminergen Aktivität betroffen zu sein (115. *Polich and Criado, 2006*). Sicherlich lassen sich diese Befunde nicht problemlos auf die Schizophrenie übertragen.

Bei kognitiven Defiziten von Schizophrenen spielen auch dopaminerge Mechanismen eine Rolle. Es ist möglich, dass eine durch Atypika induzierte erhöhte präfrontale Dopaminkonzentration eine mäßige kognitive Verbesserung bewirken kann (78. *Keefe et al., 1999*). Eine dopaminerg vermittelte Verbesserung kognitiver Defizite könnte also unmittelbar mit einer frontal messbaren Amplitudenerhöhung und Latenzverkürzung der P300 in Zusammenhang stehen. Die genaue Wirkungsweise der Medikamente, die Generierung der EKP und die bei der Schizophrenie beteiligten neurochemischen und funktionellen Systeme sind jedoch sehr komplex und im Detail bisher noch nicht verstanden.

#### **4.6 Korrelation der EKP mit der PANSS**

Bei zunehmender Symptomschwere aller durch die PANNS erfassten Symptome sieht man eine Abnahmetendenz der P300-Amplitude, jedoch ohne signifikante Korrelation. Für die Skala der Positivsymptome alleine zeigt sich in Cz eine signifikante negative Korrelation mit der Amplitude der P300. Der Positivskala werden Wahn, formale Denkstörung, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Feindseligkeit und Mißtrauen/Verfolgungswahn zugeordnet. Die Positivsymptomatik ist am stärksten durch Antipsychotika beeinflussbar. Da die bei dieser Fragestellung untersuchten Patienten nicht mediziert waren, unterliegt diese Beobachtung keiner Interaktion mit Medikation und Symptomänderung.

Die Positivsymptomatik korreliert erwartungsgemäß signifikant negativ mit dem Alter. Daher ist auszuschließen, dass sich in der Korrelation der Positivsymptomatik mit der Amplitude nur eine negative Korrelation des Alters mit der Amplitude wiederfindet.

Insgesamt bleibt als Einschränkung anzumerken, dass sowohl die Durchführung der EEG-Ableitungen als auch die Mitarbeit beim Oddball-Paradigma bei Patienten mit schwerer Positivsymptomatik erheblich erschwert sind. Diesen Anteil der Patienten wird man kaum für eine EEG-Messung gewinnen können.

Für die Negativskala oder die Globalskala fand sich keine signifikante Korrelation mit den EKP. Die Negativskala umfasst Affektverarmung, emotionale Isolation, mangelnde Beziehungsfähigkeit, passiv-apathische soziale Isolation, erschwertes abstraktes Denkvermögen, mangelnde Spontaneität und Gesprächsfähigkeit, sowie stereotypes Denken. Die Globalskala enthält Symptome der Gespanntheit, Angst, Schuldgefühle, Maniertheit und Posieren, Depression, verlangsamte Motorik, Unkooperativität, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, Aufmerksamkeitsschwäche, mangelnde Urteils- und Einsichtsfähigkeit, Störung der Willensbildung, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit, aktive soziale Meidung und leibliche Befindlichkeitsstörung. Für alle früheren Komponenten oder die Latenz der P300 kann kein Zusammenhang zur klinischen Symptomatik hergestellt werden.

Für die N100 konnte auch in den meisten anderen Studien kein Zusammenhang zwischen dem Befund bei psychopathologischen Ratings und der N100-Amplitudenreduktion festgestellt werden (61. *Higashima et al., 1998;118. Rosburg et al., 2008*).

Für die P200-Latenz konnte abweichend von dem hier gezeigten Befund von Laurent und Mitarbeiter\*in eine negative Korrelation mit der Positivsymptomatik gefunden werden (85. *Laurent et al., 1999*). Dort wurden Probanden mit stabilisierter Symptomatik nach Absetzen der Medikation untersucht. Deren Ergebnisse sind also nur eingeschränkt mit den hier vorliegenden vergleichbar. Williams und Mitarbeiter fanden einen Zusammenhang für die Latenzen der mittleren und späten EKP, wenn man andere Syndrome der PANSS zusammenfasst: Desorganisation führte zur verspäteten linkshemisphärischen P200 und P300. Realitätsverzerrung führte zu einer kürzeren Latenz der N200 in den zentralen und linkshemisphärischen Elektroden, psychomotorische Defizite hingen mit einer längeren N100-Latenz über posteriorer Ableitungen zusammen. Desorganisation führte nach Standardton zu reduzierter P200-Amplitude und verlängerter N100-Latenz (148. *Williams et al., 2000*).

Die in unserer Studie gezeigten Eigenschaften der P300-Amplitude konnten auch in anderen Studien mit ähnlichem Ergebnis gezeigt werden und wurden als

Verlaufparameter verstanden (60. Higashima et al., 2003). Jedoch konnten auch Einschränkungen der Variabilität in Studien mit longitudinaler Messung der P300 gezeigt werden: Es fiel zwar eine negative Korrelation der P300-Amplitude bei unmedizierten Probanden mit der Gesamt- und Positivsymptomatik der BRPS (Brief Psychiatric Rating Scale) auf, jedoch zeigte sich im zeitlichen Verlauf dennoch eine mäßig stabile P300-Amplitude und die P300-Amplitudenveränderungen waren auch dann noch nachweisbar, wenn die Symptomatik auf ein Minimum zurückgegangen war (86. Mathalon et al., 2000a;140. Turetsky et al., 1998). Dies könnte darauf hindeuten, dass sich die Subgruppe der Probanden mit einer niedrigeren P300-Amplitude in Symptomatik und Ätiologie von den Erkrankten unterscheidet. Unklar bleibt, inwiefern sich das Ausmaß der Positivsymptomatik direkt oder indirekt auf die Generierung der P300-Amplitude auswirkt und warum ausgerechnet die präattentiven Komponenten, die Wahrnehmung und Selektion abbilden, dadurch nicht beeinträchtigt sind.

#### **4.7 Einfluss des Alters auf die EKP-Veränderungen in der Schizophrenie**

In unserer Untersuchung zeigt sich trotz begrenzter Altersspanne innerhalb der Gruppen ein Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und der Ausprägung der EKP-Komponenten.

Ein Zusammenhang zwischen Alter und Ausprägung der P300 wurde schon früh in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen (44. Goodin et al., 1978;6. Anderer et al., 1996;113. Polich, 1997;147. Wild-Wall et al., 2011). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass der Einfluss auf die Latenzverlängerung mit zunehmendem Alter nochmals deutlich zunimmt und bei über 60-Jährigen besonders stark ausgeprägt ist (6. Anderer et al., 1996). Für die P300 wurde mit zunehmendem Alter eine Latenzverlängerung, Amplitudenminderung und mehr equipotente Verteilung auf dem Schädel angenommen (84. Kugler et al., 1993).

Während die P300-Amplitude mit den kognitiven Ressourcen reflektiert, ist die P300-Latenz mit der Reizverarbeitungszeit assoziiert. Die P300-Latenz wird allgemein als Maß für die Reizklassifizierungsgeschwindigkeit betrachtet. Kurze Latenzen korrelierten in Untersuchungen nicht nur mit einem jüngeren Alter sondern auch mit besserem Abschneiden in kognitiven und neuropsychologischen Tests. Bei neurodegenerativen Erkrankungen nahm die Latenz entsprechend zu (71. Jeon and Polich, 2003). Von Wild-Wall und Mitarbeitern wurde ein Zusammenhang von abnehmender Amplitude mit altersassoziierter abnehmender Leistung des Arbeitsgedächtnisses gesehen (147. Wild-

Wall et al., 2011). Kugler und Mitarbeiter vermuteten eine Verlangsamung der Signalübertragung zwischen den Generatoren der EKP als einen allgemeinen Alterseffekt und nahmen mehrere mögliche Gründe hierfür an: Eine Veränderung der Lipidzusammensetzung des Myelins, eine Abnahme von spezifischen Neurotransmittern, wie etwa Acetylcholin oder ein Abfall der Energiekapazität (84. Kugler et al., 1993).

Für die N200 finden sich in der Literatur unterschiedliche Befunde: Es wird sowohl über eine Zunahme der Latenz im Alter und Abnahme der Amplitude nach Standardton berichtet (44. Goodin et al., 1978; 6. Anderer et al., 1996), als auch über fehlende Veränderung der N200 bei älteren Erwachsenen (113. Polich, 1997). In unserer Studie kann kein Zusammenhang zwischen Alter und Ausprägung der N200 gezeigt werden.

Unabhängig vom Alter wurden in einer Studie bei Probanden mit Mild cognitive impairment festgestellt, dass die N200 Amplituden negativ mit den MMSE-Scores korrelierten (106. Papaliagkas et al., 2011). Bei der N200 findet sich also möglicherweise ein Zusammenhang mit kognitiven Defiziten, die weniger stark mit dem Alterungsprozess voranschreiten.

Für die P200 sind die Angaben aus der Literatur widersprüchlich. In unserer Untersuchung sieht man für die P200 nach Standardton eine positive Korrelation für Alter und Amplitude in Fz und Cz und nach Zielton eine negative Korrelation der Latenz mit dem Alter in Fz. Damit zeigen Ausprägungen der P200 bei zunehmendem Alter die gegenläufige Entwicklung wie für die anderen Komponenten. In einer Studie von Anderer und Mitarbeitern fand man ebenfalls eine Amplitudenerhöhung nach Standardton mit zunehmendem Alter, sowie eine Verschiebung der Amplitudenmaxima nach frontal, allerdings eine Zunahme der P200 Latenz (6. Anderer et al., 1996). Bei Picton und Mitarbeitern wurde eine Zunahme der P200 Latenz und keine Veränderung der Amplituden festgestellt (111. Picton et al., 1984). Größere Latenzen und abnehmende Amplituden fanden sich mit zunehmendem Alter bei Goodin und Mitarbeitern (44. Goodin et al., 1978). Bei Polich sah man weder bei der Amplitude, noch bei der Latenz altersassoziierte Veränderungen (113. Polich, 1997). In einem Review von Crowley und Colrain wurde für die P200 im Gegensatz zu den anderen Komponenten eine Amplitudenzunahme mit zunehmendem Alter beschrieben. Die uneinheitlichen Ergebnisse bezüglich der P200-Amplitude und der Latenz wurden u.a. auf eine sich mit dem Altern verändernde Topographie zurückgeführt (25. Crowley and Colrain, 2004).

Bei der N100 findet man in unserer Untersuchung nur für die Latenz und nur nach Standardton eine altersassoziierte Veränderung: Die Latenz war in Fz und Cz mit höherem Alter kürzer. Im Gegensatz dazu fand sich bei Goodin und Mitarbeitern für die N100 mit zunehmendem Alter eine abnehmende Amplitude und eine längere Latenz (44. *Goodin et al., 1978*). Längere Latenzen und niedrigere Amplituden nach Standardton wurden bei Anderer und Mitarbeitern gefunden (6. *Anderer et al., 1996*) Keinerlei alterskorrelierte Veränderung ergab sich in der Studie von Polich (113. *Polich, 1997*). Aufgrund der uneinheitlichen Studienlage bleiben Aussagen zu selektiver Aufmerksamkeit und N100 bei fortschreitendem Alter spekulativ.

Die Latenz der P50 korreliert nach Standardton positiv mit dem Alter in Cz und Fz sowie negativ mit der Amplitude in Fz. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit zu- und die ungerichtete Aufmerksamkeit bei älteren Probanden abnehmen.

Zusammenfassend ist vor allem bei der P300 ein stabil sichtbarer Einfluss des Lebensalters auf Amplitude und Latenz sichtbar. Unklar ist, ob diese EKP-Veränderungen degenerative oder kompensatorische Prozesse widerspiegeln. Offensichtlich ist jedoch ein Zusammenhang mit den kognitiven Ressourcen. Auffallend ist, dass man teilweise Parallelen der altersassoziierten Veränderungen mit den Veränderungen bei den schizophrenen Probanden sieht. Dies könnte Ausdruck des degenerativen Aspekts der Erkrankung sein.

#### **4.8 Einfluss des Geschlechts auf die EKP-Veränderungen in der Schizophrenie**

Bereits aus der Beobachtung des klinischen Verlaufs der Schizophrenie ist offensichtlich, dass sich die Erkrankung bei Frauen und Männern unterschiedlich auswirkt: Bei Frauen liegt der Gipfel des Ersterkrankungsalter vier bis fünf Jahre später und zeigt einen zusätzlichen zweiten Gipfel in der Altersgruppe 45-50 Jahren. Insgesamt gibt es keine signifikanten Unterschiede des Erkrankungsrisikos auf die Lebenszeit. Es muss also geschlechtsabhängige Faktoren geben, die entweder zur Verzögerung des Krankheitsausbruchs bei Frauen oder zur Beschleunigung bei Männern führen.

Eine mögliche Ursache ist ein protektiver Effekt durch Östrogen. Aus Tierversuchen weiß man, dass Östrogen die Sensitivität der für die Produktion positiver Symptome notwendigen postsynaptischen D2-Rezeptoren im Gehirn reduziert und Östrogen als

Neuromodulator auch andere für die Schizophrenie relevante Transmittersysteme beeinflusst: die serotonerge (5-HT<sub>2A</sub>) und glutamaterge (NMDA) Neurotransmission. Außerdem zeigt Östrogen potente neuroproduktive Eigenschaften. Frauen genießen also schon früh einen relativen Schutz in Gestalt einer höheren Vulnerabilitätsschwelle für das Auftretensrisiko der Psychose und einen mildernden Effekt auf die Intensität der psychotischen Symptome (49. Häfner, 2005).

Bezüglich der Symptomatik zeigen Frauen häufiger atypische und affektive Symptome als Männer, weniger Negativsymptome, ein höheres prämorbid funktionelles Niveau, weniger strukturelle neuropathologische Veränderungen, ein besseres Outcome, weisen in der Anamnese seltener Geburtskomplikationen auf und es liegt häufiger eine genetische Disposition vor als bei Männern (23. Castle et al., 1995).

Bezüglich der geschlechtsspezifischen Unterschiede der EKP findet man in unserer Untersuchung bei gesunden Frauen eine höhere Amplitude der P300 als bei gesunden Männern. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass in der Kontrollgruppe die Frauen signifikant jünger sind als die Männer, so dass hierdurch eine Beeinflussung zustande kommen könnte.

Höhere Amplituden der P300 bei Frauen legen auch eine Veränderung der früheren Potentiale nahe. Dies kann jedoch in unserer Untersuchung nicht nachgewiesen werden, was auch dem Ergebnis vieler anderer Studien entspricht: Deldin und Mitarbeiter fanden ebenfalls größere Amplituden der P300 bei Frauen sowie außerdem eine größere saisonale Variabilität bei Frauen im Vergleich zu Männern (27. Deldin et al., 1994). Größere Amplituden der P300 und P200 bei weiblichen Probanden fanden sich bei Hegerl und Mitarbeitern (59. Hegerl et al., 1985). In einer Arbeit von Duarte und Mitarbeitern fand man weder für die Ausprägung der N200 noch der P300 einen geschlechtsabhängigen Unterschied (31. Duarte et al., 2009). Bei Ito fanden sich keine Amplitudenunterschiede je nach Geschlecht für die N100, P200, aber auch nicht für die P300, (68. Ito, 1991) und bei Polich kein Unterschied für die P300 (112. Polich, 1986).

Die Ursache für den geschlechtsspezifischen Unterschied in der P300-Amplitude bleibt jedoch offen. Auch bei Hoffman und Polich wurde eine höhere P300-Amplitude bei Frauen festgestellt und mit unterschiedlicher Größe des Corpus callosum bei Frauen im Vergleich zu Männern in Verbindung gesehen. Es wurde vermutet, dass ein direkter Zusammenhang zwischen Volumen des Corpus callosum, interhemisphärischer Übertragungseffektivität und der Amplitude der P300 besteht (65. Hoffman and Polich, 1999). Als andere mögliche Ursachen werden unterschiedliche Kopfgröße und Schädeldicke in Erwägung gezogen oder möglicherweise eine raschere

Amplitudenreduktion bei Männern im Alter (116. *R.Sadowski und W.Neukäter, 1997*). Jedoch fand sich in einer anderen Untersuchung bei den über 30-Jährigen kein Unterschied in der Abnahme der Amplituden im Alter für die Geschlechter, lediglich bei den Frauen eine geringere altersassoziierte Zunahme der P300-Latenzen.

Unklar ist jedoch, ob diese geschlechtsspezifischen Unterschiede neuronale Pathophysiologie widerspiegeln, durch neuroanatomische Unterschiede vermittelt werden oder mit anderen Faktoren wie etwa der Körpertemperatur in Zusammenhang stehen (59. *Hegerl et al., 1985*;64. *Hirayasu et al., 2000*). Interessanterweise stellte Kugler fest, dass postmenopausal die altersassoziierte P300-Latenzzunahme bei den Frauen zehn Jahre früher einsetzte als bei den Männern. Diese Veränderungen zeigten einen eher milden kognitiven Abfall an, der im mittleren Alter noch nicht beschleunigt ist und für Frauen und Männer unterschiedlich ist. Dies könnte, nach Meinung der Autoren, auch sozio-kulturelle Faktoren auf Altern kognitiver Funktionen darstellen (83. *Kugler, 1996*).

Aufgrund der bekannten Unterschiede bei Frauen und Männer bezüglich der P300, wäre zu erwarten, dass sich auch Unterschiede und Veränderungen bei Erkrankten anders auswirken: In unserer Untersuchung zeigt sich bei den erkrankten Probanden ebenfalls ein geschlechtsspezifischer Unterschied der P300. Der Amplitudenunterschied mit einer niedrigeren Amplitude der P300 bei Erkrankten zeigt sich bei den an Schizophrenie erkrankten Männern und den Männern mit erhöhtem Psychoserisiko viel deutlicher als bei den Frauen. Bei den Frauen im EIPS und LIPS, sowie mit oder ohne späterem Übergang sieht man im Gegensatz zu den Männern keinen Amplitudenabfall im Vergleich zu Gesunden. Ebenfalls auffallend ist in unserer Studie, dass der geschlechtsspezifische Amplitudenunterschied der P300 bei den unmedizierten Erkrankten zwischen den Geschlechtern noch etwas ausgeprägter ist als bei den Kontrollen, hingegen bei den medizierten Probanden nicht mehr besteht.

Ein ähnlicher Unterschied deutet sich auch für die N200 und für die N100 nach Standardton an. Eine mögliche Erklärung für das „bessere Abschneiden“ der erkrankten Frauen wäre, ein anderer Subtyp der Schizophrenie, die insgesamt auch einen weniger schweren Verlauf zeigt. Dafür sprechen in dieser Untersuchung auch die erwartungsgemäß niedrigeren Scores für die PSUM und PPOS bei Frauen.

Diese Befunde ergänzen sich mit anderen Befunden aus der Literatur, in denen eine reduzierte P300-Amplitude nicht nur mit einem höheren Männeranteil, sondern auch mit einem geringeren prämorbidem Ausgangsniveau, späteren Residualsymptomen und geringerer Remissionsrate assoziiert wurde (58. *Hegerl et al., 1995*). Als weiteren

geschlechtsspezifischen Unterschied fanden Mori und Mitarbeiter bei erkrankten Männern eine stärkere Zunahme der P300-Latenz mit zunehmendem Alter oder der Krankheitsdauer als bei Frauen (91. *Mori et al., 2007*). Insgesamt wurde eine stärkere altersassoziierte P300-Latenzzunahme bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden bereits zuvor von O'Donell festgestellt. Für die Latenz der N100 fand sich dort kein Unterschied, so dass als potentielle Ursache nicht die Folge von Defiziten bei frühen Komponenten angenommen wurde. O'Donell sah einen Zusammenhang zu im MRT darstellbarer altersassoziiertes Abnahme der grauen Substanz im Gyrus temporalis posterior superior links bei Schizophrenen im Vergleich zu Kontrollen. Damit wurde die Latenzzunahme bei chronisch Schizophrenen als Ausdruck eines neurodegenerativen Prozesses angesehen, der sich in der P300-Latenzzunahme widerspiegelt (101. *O'Donnell et al., 1995*).

Insgesamt zeigen sich geschlechts- und altersspezifische Unterschiede, die in den Untersuchungen der krankheitsspezifischen Veränderungen unbedingt berücksichtigt werden müssen. Das geschlechtsspezifische Verhalten der P300 bei Schizophrenen unterstützt die Annahme, dass es sich bei Frauen pathophysiologisch zumindest teilweise um andere Subgruppen der Schizophrenie handeln könnte.

#### **4.9 Diskussion der Methode**

Diese Studie schließt eine große Fallzahl an Probanden ein und ist multizentrisch angelegt. Aufgrund des longitudinalen Designs ist diese große Fallzahl erforderlich, um ausreichend große Subgruppen zu erzielen. Bei den untersuchten Variablen liegt neben der relativ geringen Ausprägung auch eine große inter- und intraindividuelle Variabilität vor, so dass möglicherweise dennoch nicht alle vorhandenen Unterschiede signifikant messbar waren.

Die Rekrutierung, Diagnostizierung und Messung der Probanden erfolgte durch unterschiedliche Mitarbeiter und aufgrund des multizentrischen Designs gab es unterschiedliche Versuchsleiter und Räumlichkeiten. Die Validität der Ergebnisse liegt dadurch höher als bei einer unizentrischen Studie. Aber wegen der Ungleichverteilung der untersuchten Gruppen über die Zentren und aufgrund der unterschiedlichen Mitarbeiter ist nicht auszuschließen, dass es hierbei zu Konfundierung mit den Gruppenunterschieden gekommen ist. Für mögliche Zentrumseffekte wurde dies

statistisch ausgeschlossen, ein Konfundierung ist insgesamt aber alleine durch die unterschiedlichen Mitarbeiter nicht sicher auszuschließen.

Trotz jahrzehntelanger Erfahrung mit der Untersuchung von EKP kennt man heute noch nicht alle Einflussfaktoren, so dass diese daher auch nur teilweise im Vorfeld mit berücksichtigt und kontrolliert werden konnten. Für die späte Komponente, die P300, konnten in der Studie die meisten signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Dies liegt vermutlich auch daran, dass diese Komponente die größte ist, eindeutig zu identifizieren und am wenigsten von externen Faktoren beeinflusst wird.

Um Potentialbilder zu parametrisieren, wurden in dieser Arbeit die Maxima der Amplituden und die Latenz ihres Auftretens gemessen und, je nach Zeitfenster, einer bestimmten Komponente zugeordnet. Dies wurde nicht manuell, sondern automatisiert durch eine Software durchgeführt. Das führt nicht nur zu einer Zeitersparnis, sondern auch zu einer besseren Reproduzierbarkeit der Daten und einer Unabhängigkeit vom Untersucher.

Die Bestimmung des Amplitudenmaximums bleibt immer relativ, entweder zur Grundlinie („Peak-to-Baseline“) oder zu den vorangegangenen Komponenten („Peak-to-Peak“). Bei der „Peak-to-Baseline“-Messung können unerwünschte „Erwartungseffekte“ der Grundlinie auftreten. Bei der „Peak-to-Peak“-Messung lässt sich ein Effekt nicht mehr eindeutig einer einzelnen Komponente zuordnen. Da dies aber für unsere Überlegungen bedeutsam ist, haben wir uns daher bei allen Komponenten für den Bezug zur Grundlinie entschieden.

Jede Komponente wurde nun modellhaft versucht, einem bestimmten, seriell ablaufenden, kognitiven Verarbeitungsschritt zuzuordnen. Diese Vorgehensweise beruht auf der vereinfachten Vorstellung nach dem Prinzip der Amplitudenmodulation: Elektrische Generatoren werden in einer zeitlich festgelegten Reihenfolge an- und ausgeschaltet und bringen somit positive oder negative Gipfel hervor. Der messbare Gipfel entspricht damit der jeweiligen Komponente. Man weiß allerdings, dass die Informationsverarbeitung keineswegs seriell abläuft: Einige Befunde weisen darauf hin, dass die manifeste Erscheinung des EKPs durch eine Phasensynchronisation verschiedener Rhythmen zustande kommt, die durch das Ereignis ausgelöst wird. Durch die Überlappung mehrerer solcher synchronen Oszillationen kann theoretisch jede beliebige Erscheinungsform des EKPs beschrieben werden (128. Seifert, 2005). Bei der von uns angewandten Methode werden mögliche Überlagerungen von Komponenten, wie sie bei der Spektralanalyse dargestellt werden können, nicht berücksichtigt.

Die Ableitung des EEG ist nicht invasiv und vergleichsweise kostengünstig. Sie bietet eine gute zeitliche Auflösung im Vergleich zu anderen funktionellen bildgebenden

Verfahren, wie etwa PET oder fMRT, dafür aber eine geringe räumliche Auflösung. Die räumliche Lokalisation der Generatoren ist hierdurch nicht gut erkennbar. Prozesse können nur dann erfasst werden, wenn die Generatoren elektrodennah und günstig ausgerichtet liegen. Eine Verbesserung dieses Problems wäre beispielsweise die Kombination von Bildgebung und EKP. Damit lassen sich sowohl die Quellen identifizieren als auch der zeitliche Ablauf der EKP rekonstruieren.

#### **4.10 Ausblick**

Die Untersuchungen der Amplituden der P300 und N100 zeigen in der vorliegenden Arbeit die aussagekräftigsten Ergebnisse: Amplitudenreduktionen dieser beiden Komponenten sind bereits bei Probanden im Prodrom nachweisbar, dort in geringerem Maße ausgeprägt als bei Schizophrenen, zeigen keine Beeinflussbarkeit durch eine antipsychotische Medikation sowie Stabilität vor und nach dem Krankheitsausbruch. Die Amplitudenreduktion der P300 zeigt darüber hinaus auch bei gesunden Verwandten eine Vererbbarkeit. Ihre Korrelation mit der Positivsymptomatik könnte als Verlaufsparemeter verstanden werden. Möglicherweise ist sie aber auch ein Endophänotyp für eine Subgruppe im heterogenen, syndromal klassifizierten Krankheitsbild der Schizophrenie. Die Ereigniskorrelierten Potentiale sind trotz der nachgewiesenen Stabilität nicht als Vulnerabilitätsindikatoren für Personen im initialen Prodrom bei erhöhtem Psychoserisiko geeignet. Sie markieren also nicht die Subgruppe der tatsächlichen Prodrome, bei denen die Erkrankung später ausbricht.

Zur individuellen Risikoeinschätzung sind die EKP-Veränderungen aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität nicht geeignet. Auch erfüllen sie nicht die Eigenschaften eines geeigneten Verlaufsparemeters zum ergänzenden Monitoring der Erkrankung.

Ein besseres Verständnis der EKP-Veränderungen bei Schizophrenen und Risikopersonen könnte aber bei der Aufklärung der zugrunde liegenden Pathophysiologie der Schizophrenie helfen, indem sie Subgruppen der Schizophrenie unterscheiden. Dabei zeigt sich in unserer Arbeit, dass hier die unterschiedlichen Ausprägungen der EKP-Veränderungen bei erkrankten Männern und Frauen besonders berücksichtigt werden müssen und auch als Subgruppenphänomene aufgefasst werden können.

## 5 Zusammenfassung

Veränderungen von Ereigniskorrelierten Potentialen (EKP) sind in der Schizophrenie und in geringerem Ausmaß bei Personen mit erhöhtem Psychoserisiko bekannt. Die Interpretation dieser Abweichungen als neurobiologische Verlaufsparemeter, stabile überdauernde Vulnerabilitätsindikatoren oder Endphänotypen ist jedoch noch uneinheitlich. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Eigenschaften von ereigniskorrelierte Potentialen auf ihre Aussagekraft als Vulnerabilitätsindikatoren im initialen Prodrom der Schizophrenie zu untersuchen. Dazu wurden 468 EEG-Messungen ausgewertet, die im Rahmen einer Multicenterstudie an den Früherkennungszentren der Universitätskliniken Köln, Bonn und Düsseldorf bei Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko, Schizophrenen und gesunden Angehörigen unter Berücksichtigung der antipsychotischen Medikation und der Psychopathologie erhoben worden sind. Von den ereigniskorrelierten Potentialen wurden die Komponenten P50, N100, P200, N200 und P300 im Oddball-Paradigma an den Mittellinienelektroden Fz, Cz und Pz untersucht. Es fanden sowohl Querschnitts-, als auch Verlaufsmessungen statt.

In der ersten Fragestellung wurden EKP bei Probanden im Early Initial Prodromal State (EIPS) (n= 58), im Late Initial Prodromal State (LIPS) (n=110), Ersterkrankten (n=21), chronisch Erkrankten (n=30) und gesunden Kontrollen (n=80) untersucht. Alle Probanden waren bezüglich der antipsychotischen Medikation unmediziert und jünger als 40 Jahre. Hier fanden sich signifikante Gruppenunterschiede für folgende Parameter: Die Amplitude der P300 war in den Ableitungen Pz und Cz bei Probanden im EIPS und bei Ersterkrankten niedriger als bei den Kontrollen. Bei Ersterkrankten war der Unterschied stärker ausgeprägt als bei den Probanden im EIPS. Die Latenz der N200 war in Fz bei Ersterkrankten im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängert. Die Latenz der P200 war in der Bedingung Standardton in Fz und Cz bei den Schizophrenen kürzer als bei allen anderen und bei chronisch Erkrankten kürzer als bei Ersterkrankten. Die Amplitude der N100 fiel bei chronisch Erkrankten sowohl nach Zielton als auch nach Standardton in Fz und Cz geringer aus als bei den Kontrollen. Bei Probanden im EIPS war die Amplitude nach Zielton in Cz und nach Standardton in Fz geringer ausgeprägt als bei den gesunden Kontrollen.

Diese Veränderungen können auf funktioneller Ebene mit einer defizitären kognitiven Verarbeitung in Verbindung gebracht werden, in Zusammenhang mit degenerativen Veränderungen, Entwicklungsstörungen oder einer genetischen Determination gesehen werden.

Die Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko zeigen ähnliche Defizite der EKP wie die manifest Erkrankten, jedoch in geringerer Ausprägung und werden nur bei den Parametern mit den stärksten Veränderungen sichtbar, nämlich den Amplituden der N100 und P300. Diese korrelieren also möglicherweise als Verlaufparameter mit dem degenerativen Verlauf der Erkrankung oder zunehmenden kognitiven Defiziten.

In einer Verlaufsbeobachtung wurde geprüft, ob diese Potentialveränderungen als Vulnerabilitätsindikatoren eine Subgruppe identifizieren, bei der später eine Schizophrenie auftritt. Diese Hypothese wurde nicht bestätigt: Von 76 unmedizierten Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko entwickelten 30 Probanden im Zeitraum von im Mittel 25 Monaten eine Schizophrenie. Bei 46 Probanden trat in diesem Zeitraum keine Erstmanifestation auf. Zwischen diesen beiden Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied.

Im Vergleich von neun Probanden vor und nach Erstmanifestation einer Schizophrenie fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Das spricht für die Stabilität der Veränderungen.

Die Stabilität der EKP-Veränderungen wird auch durch die fehlende Beeinflussbarkeit durch Antipsychotika gezeigt: Im Querschnitt fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen medizierten (n=46) und unmedizierten (n=51) Schizophrenen. Auch in einer longitudinalen Untersuchung mit Messung vor und nach Beginn der Medikation fand sich kein Unterschied.

Eine genetische Determination bei gesunden Angehörigen von Schizophrenen wurde nur für die Amplitude der P300 gefunden: Im Vergleich von 44 Elternteilen und 18 Geschwistern mit gesunden Kontrollgruppen war die Amplitude der P300 nur bei den Eltern signifikant vermindert.

Die Klassifikation und Diagnose der Schizophrenie erfolgt bisher ausschließlich über die klinische Symptomatik. Diese wird zu wissenschaftlichen Zwecken üblicherweise mit Hilfe der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) quantifiziert. In unserer Arbeit korreliert die daraus entnommene Skala für Positivsymptomatik in Cz signifikant negativ mit der Amplitude der P300 bei an Schizophrenie erkrankten Probanden, während bei anderer Zusammenfassung der Symptome keine Korrelation erkennbar war.

Die Amplitude der P300 könnte demnach als Endophänotyp dazu beitragen, Subgruppen des heterogenen, syndromal definierten Krankheitsbilds der Schizophrenie zu identifizieren und einen Beitrag zur Aufklärung der Ätiologie leisten. Die Ereignis-korrelierten Potentiale sind trotz der nachgewiesenen Stabilität nicht als Vulnerabilitäts-indikatoren für Personen im initialen Prodrom bei erhöhtem Psychoserisiko geeignet.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adler, LE, Pachtman, E, Franks, RD, Peceovich, M, Waldo, MC, und Freedman, R, 1982, Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia: *Biol.Psychiatry*, v. 17, no. 6, p. 639-654.
2. Ahveninen, J, Jaaskelainen, IP, Osipova, D, Huttunen, MO, Ilmoniemi, RJ, Kaprio, J, Lonnqvist, J, Manninen, M, Pakarinen, S, Therman, S, Naatanen, R, und Cannon, TD, 2006, Inherited auditory-cortical dysfunction in twin pairs discordant for schizophrenia: *Biol.Psychiatry*, v. 60, no. 6, p. 612-620.
3. Altenmüller, E, 1996, Ereigniskorrelierte Potentiale, in UW Buettner, J Dichgans, und M Stöhr eds., *Evozierte Potentiale. SEP – VEP – AEP – EKP – MEP*: Berlin, Springer, p. 557-587.
4. American Psychiatric Association., 1980, American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (3rd ed., DSM-III)*  
Deutsche Bearbeitung: K. Köhler und H. Saß (1984). Weinheim, Beltz.: Washington, DC.
5. American Psychiatric Association., 1994, American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association . Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (4th ed., DSM-IV)*.  
Deutsche Bearbeitung: H. Saß, H.-U. Wittchen und M. Zaudig (1996). Göttingen, Hogrefe Verlag für Psychologie.: Washington DC.
6. Anderer, P, Semlitsch, HV, und Saletu, B, 1996, Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 99, no. 5, p. 458-472.
7. Anokhin, AP, Vedeniapin, AB, Heath, AC, Korzyukov, O, und Boutros, NN, 2007, Genetic and environmental influences on sensory gating of mid-latency auditory evoked responses: a twin study: *Schizophr.Res.*, v. 89, no. 1-3, p. 312-319.
8. Bahramali, H, Gordon, E, Li, WM, Rennie, C, Wright, J, und Meares, R, 1998, Fast and slow reaction times and associated ERPs in patients with schizophrenia and controls: *Int.J Neurosci.*, v. 95, no. 3-4, p. 155-165.

9. Baribeau-Braun, J, Picton, TW, und Gosselin, JY, 1983, Schizophrenia: a neurophysiological evaluation of abnormal information processing: *Science*, v. 219, no. 4586, p. 874-876.
10. Barrett, K, McCallum, WC, und Pocock, PV, 1986, Brain indicators of altered attention and information processing in schizophrenic patients: *Br.J Psychiatry*, v. 148, p. 414-420.
11. Boutros, N, Nasrallah, H, Leighty, R, Torello, M, Tueting, P, und Olson, S, 1997, Auditory evoked potentials, clinical vs. research applications: *Psychiatry Res.*, v. 69, no. 2-3, p. 183-195.
12. Boutros, NN, Torello, MW, Barker, BA, Tueting, PA, Wu, SC, und Nasrallah, HA, 1995, The P50 evoked potential component and mismatch detection in normal volunteers: implications for the study of sensory gating: *Psychiatry Res.*, v. 57, no. 1, p. 83-88.
13. Bramon, E, McDonald, C, Croft, RJ, Landau, S, Filbey, F, Gruzelier, JH, Sham, PC, Frangou, S, und Murray, RM, 2005, Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study: *Neuroimage.*, v. 27, no. 4, p. 960-968.
14. Bramon, E, Rabe-Hesketh, S, Sham, P, Murray, RM, und Frangou, S, 2004, Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia: *Schizophr.Res.*, v. 70, no. 2-3, p. 315-329.
15. Brewer, WJ, Francey, SM, Wood, SJ, Jackson, HJ, Pantelis, C, Phillips, LJ, Yung, AR, Anderson, VA, und McGorry, PD, 2005, Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis: *Am J Psychiatry*, v. 162, no. 1, p. 71-78.
16. Brewer, WJ, Wood, SJ, Phillips, LJ, Francey, SM, Pantelis, C, Yung, AR, Cornblatt, B, und McGorry, PD, 2006, Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis: *Schizophr.Bull.*, v. 32, no. 3, p. 538-555.
17. Brown, K, Gordon, E, Williams, LM, Bahramali, H, Harris, A, Gray, J, Gonsalvez, C, und Meares, R, 2000, Misattribution of sensory input reflected in dysfunctional target: non-target ERPs in schizophrenia: *Psychol.Med*, v. 30, no. 6, p. 1443-1449.

18. Brown, KJ, Gonsalvez, CJ, Harris, AW, Williams, LM, und Gordon, E, 2002b, Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia: *Clin Neurophysiol*, v. 113, no. 11, p. 1754-1763.
19. Brown, KJ, Gonsalvez, CJ, Harris, AW, Williams, LM, und Gordon, E, 2002c, Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia: *Clin Neurophysiol*, v. 113, no. 11, p. 1754-1763.
20. Brown, KJ, Gonsalvez, CJ, Harris, AW, Williams, LM, und Gordon, E, 2002a, Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia: *Clin Neurophysiol*, v. 113, no. 11, p. 1754-1763.
21. Canstatt KF, 1841, *Canstatt KF Handbuch der medicinischen Klinik*: Erlangen, Enke.
22. Caspi, A, Reichenberg, A, Weiser, M, Rabinowitz, J, Kaplan, Z, Knobler, H, Davidson-Sagi, N, und Davidson, M, 2003, Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode: *Schizophr.Res.*, v. 65, no. 2-3, p. 87-94.
23. Castle, DJ, Abel, K, Takei, N, und Murray, RM, 1995, Gender differences in schizophrenia: hormonal effect or subtypes?: *Schizophr.Bull.*, v. 21, no. 1, p. 1-12.
24. Cornblatt, B, Obuchowski, M, Schnur, DB, und O'Brien, JD, 1997, Attention and clinical symptoms in schizophrenia: *Psychiatr.Q.*, v. 68, no. 4, p. 343-359.
25. Crowley, KE, und Colrain, IM, 2004, A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality: *Clin Neurophysiol*, v. 115, no. 4, p. 732-744.
26. Davis, H, Mast, T, Yoshie, N, und Zerlin, S, 1966, The slow response of the human cortex to auditory stimuli: recovery process: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 21, no. 2, p. 105-113.
27. Deldin, PJ, Duncan, CC, und Miller, GA, 1994, Season, gender, and P300: *Biol.Psychol.*, v. 39, no. 1, p. 15-28.
28. Demiralp, T, Ucok, A, Devrim, M, Isoglu-Alkac, U, Tecer, A, und Polich, J, 2002, N2 and P3 components of event-related potential in first-episode schizophrenic patients:

scalp topography, medication, and latency effects: *Psychiatry Res.*, v. 111, no. 2-3, p. 167-179.

29. Dilling H., Mombour W, und Schmidt MH, 1993, Kapitel V (F): Klinisch-diagnostische Leitlinien , in WHO ed., Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10: Bern, Verlag Hans Huber.

30. Donchin, E, und Coles, MG, 1988, Is the P300 manifestation of context updating?: *BEHAVIORAL AND BRAIN SCIENCES*, v. 11, p. 357-374.

31. Duarte, JL, Alvarenga, KF, Banhara, MR, Melo, AD, Sas, RM, und Costa Filho, OA, 2009, P300-long-latency auditory evoked potential in normal hearing subjects: simultaneous recording value in Fz and Cz: *Braz.J Otorhinolaryngol.*, v. 75, no. 2, p. 231-236.

32. Eikmeier, G, Lodemann, E, Zerbin, D, und Gastpar, M, 1991, [Event-related potentials in schizophrenic patients in the acute phase and in remission]: *EEG.EMG.Z.Elektroenzephalogr.Elektromyogr.Verwandte.Geb.*, v. 22, no. 1, p. 15-20.

33. Eischen, SE, und Polich, J, 1994, P300 from families: *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, v. 92, no. 4, p. 369-372.

34. Erlenmeyer-Kimling, L, und Cornblatt, B, 1987, High-risk research in schizophrenia: a summary of what has been learned: *J Psychiatr.Res.*, v. 21, no. 4, p. 401-411.

35. Fallgatter,A, und Langer,J, 2008, Wahrnehmung-Psychologie, in Kircher und Gauggel eds., *Neuropsychologie der Schizophrenie*: Heidelberg, Springer Verlag, p. 147-150.

36. Force, RB, Venables, NC, und Sponheim, SR, 2008, An auditory processing abnormality specific to liability for schizophrenia: *Schizophr.Res.*, v. 103, no. 1-3, p. 298-310.

37. Ford, JM, 1999, Schizophrenia: the broken P300 and beyond: *Psychophysiology*, v. 36, no. 6, p. 667-682.

38. Ford, JM, White, PM, Csernansky, JG, Faustman, WO, Roth, WT, und Pfefferbaum, A, 1994, ERPs in schizophrenia: effects of antipsychotic medication: *Biol.Psychiatry*, v. 36, no. 3, p. 153-170.

39. Frangou, S, Sharma, T, Alarcon, G, Sigmudsson, T, Takei, N, Binnie, C, und Murray, RM, 1997, The Maudsley Family Study, II: Endogenous event-related potentials in familial schizophrenia: *Schizophr.Res.*, v. 23, no. 1, p. 45-53.
40. Frodl, T, Meisenzahl, EM, Gallinat, J, Hegerl, U, und Moller, HJ, 1998, Markers from event-related potential subcomponents and reaction time for information processing dysfunction in schizophrenia: *Eur.Arch.Psychiatry Clin Neurosci.*, v. 248, no. 6, p. 307-313.
41. Frommann, I, Brinkmeyer, J, Ruhrmann, S, Hack, E, Brockhaus-Dumke, A, Bechdolf, A, Wolwer, W, Klosterkötter, J, Maier, W, und Wagner, M, 2008, Auditory P300 in individuals clinically at risk for psychosis: *Int.J Psychophysiol.*, v. 70, no. 3, p. 192-205.
42. Gallinat, J, Winterer, G, Herrmann, CS, und Senkowski, D, 2004, Reduced oscillatory gamma-band responses in unmedicated schizophrenic patients indicate impaired frontal network processing: *Clin Neurophysiol*, v. 115, no. 8, p. 1863-1874.
43. Gonul, AS, Suer, C, Coburn, K, Ozesmi, C, Oguz, A, und Yilmaz, A, 2003, Effects of olanzapine on auditory P300 in schizophrenia: *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry*, v. 27, no. 1, p. 173-177.
44. Goodin, DS, Squires, KC, Henderson, BH, und Starr, A, 1978, Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 44, no. 4, p. 447-458.
45. Gratton, G, Coles, MG, und Donchin, E, 1983, A new method for off-line removal of ocular artifact: *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, v. 55, no. 4, p. 468-484.
46. Green, MF, Nuechterlein, KH, Gold, JM, Barch, DM, Cohen, JD, Essock, S, Fenton, WS, Frese, F, Goldberg, TE, Heaton, RK, Keefe, RS, Kern, RS, Kraemer, H, Stover, E, Weinberger, DR, Zalcman, S, und Marder, SR, 2004, Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria: *Biol.Psychiatry*, v. 56, no. 5, p. 301-307.
47. Gross, und Huber, 1989, Das Basissymptomkonzept idiopathischer Psychosen: *Zentral blatt für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, v. 252, p. 665-673.

48. Gross G, Huber G, Klosterkötter, J, und Linz M, 1987, Gross G, Huber G, Klosterkötter, J, und Linz M Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen (BSABS; Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms): Berlin, Heidelberg New York, Springer-Verlag.
49. Häfner, H, 2005, Wie häufig ist Schizophrenie?, in H Häfner ed., Das Rätsel der Schizophrenie Eine Krankheit wird entschlüsselt: München, Verlag C.H. Beck oHG, p. 180-217.
50. Häfner, H, Maurer, K, Löffler, W, an der, HW, Hambrecht, M, und Schultze-Lutter, F, 2003, Modeling the early course of schizophrenia: Schizophr.Bull., v. 29, no. 2, p. 325-340.
51. Häfner, H, Maurer, K, Löffler, W, Bustamante, S, an der Heiden, W, Riecher-Rössler, A, und Nowotny, B, 1995a, Onset and early course of schizophrenia, in Häfner H Gattaz WF ed., Search for the causes of schizophrenia: Berlin Heidelberg New York, Springer, p. 43-66.
52. Häfner, H, Maurer, K, Löffler, W, und Nowotny, B, 1996, Der Frühverlauf der Schizophrenie: Zeitschrift für Medizinische Psychologie, 1-2, v. 5 (1-2), p. 22-31.
53. Häfner, H, Maurer, K, Ruhrmann, S, Bechdorf, A, Klosterkötter, J, Wagner, M, Maier, W, Bottlender, R, Moller, HJ, Gaebel, W, und Wolwer, W, 2004, Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions: Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci., v. 254, no. 2, p. 117-128.
54. Häfner, H, Nowotny, B, Löffler, W, an der Heiden, W, und Maurer, K, 1995b, When and how does schizophrenia produce social deficits?: Eur.Arch.Psychiatry Clin Neurosci., v. 246, no. 1, p. 17-28.
55. Hansen, JC, und Hillyard, SA, 1980, Endogenous brain potentials associated with selective auditory attention: Electroencephalogr Clin Neurophysiol, v. 49, no. 3-4, p. 277-290.
56. Hawkins, KA, Addington, J, Keefe, RS, Christensen, BK, Perkins, DO, Zipursky, RB, Woods, SW, Miller, TJ, Marquez, E, Breier, A, und McGlashan, TH, 2004, Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis: Schizophr.Res., v. 67, no. 2-3, p. 115-122.

57. Hawkins, KA, Keefe, RS, Christensen, BK, Addington, J, Woods, SW, Callahan, J, Zipursky, RB, Perkins, DO, Tohen, M, Breier, A, und McGlashan, TH, 2008, Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study: *Schizophr.Res.*, v. 105, no. 1-3, p. 1-9.
58. Hegerl, U, Juckel, G, Muller-Schubert, A, Pietzcker, A, und Gaebel, W, 1995, Schizophrenics with small P300: a subgroup with a neurodevelopmental disturbance and a high risk for tardive dyskinesia?: *Acta Psychiatr.Scand.*, v. 91, no. 2, p. 120-125.
59. Hegerl, U, Klotz, S, und Ulrich, G, 1985, [Late acoustically evoked potentials--effect of age, sex and different study conditions]: *EEG.EMG.Z.Elektroenzephalogr.Elektromyogr.Verwandte.Geb.*, v. 16, no. 3, p. 171-178.
60. Higashima, M, Nagasawa, T, Kawasaki, Y, Oka, T, Sakai, N, Tsukada, T, und Koshino, Y, 2003, Auditory P300 amplitude as a state marker for positive symptoms in schizophrenia: cross-sectional and retrospective longitudinal studies: *Schizophr.Res.*, v. 59, no. 2-3, p. 147-157.
61. Higashima, M, Urata, K, Kawasaki, Y, Maeda, Y, Sakai, N, Mizukoshi, C, Nagasawa, T, Kamiya, T, Yamaguchi, N, und Koshino, Y, 1998, P300 and the thought disorder factor extracted by factor-analytic procedures in schizophrenia: *Biol.Psychiatry*, v. 44, no. 2, p. 115-120.
62. Hillyard, SA, Hink, RF, Schwent, VL, und Picton, TW, 1973, Electrical signs of selective attention in the human brain: *Science*, v. 182, no. 108, p. 177-180.
63. Hillyard, SA, Woldorff, M, Mangun, GR, und Hansen, JC, 1987, Mechanisms of early selective attention in auditory and visual modalities: *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.Suppl.*, v. 39, p. 317-324.
64. Hirayasu, Y, Samura, M, Ohta, H, und Ogura, C, 2000, Sex effects on rate of change of P300 latency with age: *Clin Neurophysiol*, v. 111, no. 2, p. 187-194.
65. Hoffman, LD, und Polich, J, 1999, P300, handedness, and corpus callosal size: gender, modality, and task: *Int.J Psychophysiol.*, v. 31, no. 2, p. 163-174.
66. Huber, 1966, Reine Defektsyndrome und Basisstadien endogener Psychosen: *Fortschr Neurol Psychiat.*, v. 34, p. 409-426.

67. Ichikawa, J, Dai, J, und Meltzer, HY, 2001, DOI, a 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptor agonist, attenuates clozapine-induced cortical dopamine release: *Brain Res.*, v. 907, no. 1-2, p. 151-155.
68. Ito, J, 1991, [Auditory event-related potentials (ERPs) in healthy subjects and patients with dementia]: *Rinsho Byori*, v. 39, no. 8, p. 859-864.
69. Jackson, HJ, McGorry, PD, Dakis, J, Harrigan, S, Henry, L, und Mihalopoulos, C, 1996, The inter-rater and test-retest reliabilities of prodromal symptoms in first-episode psychosis: *Aust.N.Z.J Psychiatry*, v. 30, no. 4, p. 498-504.
70. Jasper HH, 1958, The ten-twenty electrode system of the International Federation: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 10, p. 371-375.
71. Jeon, YW, und Polich, J, 2003, Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications: *Psychophysiology*, v. 40, no. 5, p. 684-701.
72. Johnson, R, Jr., 1986, A triarchic model of P300 amplitude: *Psychophysiology*, v. 23, no. 4, p. 367-384.
73. Karoumi, B, Laurent, A, Rosenfeld, F, Rochet, T, Brunon, AM, Dalery, J, d'Amato, T, und Saoud, M, 2000, Alteration of event related potentials in siblings discordant for schizophrenia: *Schizophr.Res.*, v. 41, no. 2, p. 325-334.
74. Kasai, K, Okazawa, K, Nakagome, K, Hiramatsu, K, Hata, A, Fukuda, M, Honda, M, Miyauchi, M, und 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: *Schizophr.Res.*, v. 35, no. 2, p. 141-156.
75. Kay, SR, Fiszbein, A, und Opler, LA, 1987, The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia: *Schizophr.Bull.*, v. 13, no. 2, p. 261-276.
76. Kay, SR, und Sandyk, R, 1991, Experimental models of schizophrenia: *Int.J Neurosci.*, v. 58, no. 1-2, p. 69-82.
77. Kayser, J, Bruder, GE, Friedman, D, Tenke, CE, Amador, XF, Clark, SC, Malaspina, D, und Gorman, JM, 1999, Brain event-related potentials (ERPs) in

schizophrenia during a word recognition memory task: *Int.J Psychophysiol.*, v. 34, no. 3, p. 249-265.

78. Keefe, RS, Silva, SG, Perkins, DO, und Lieberman, JA, 1999, The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis: *Schizophr.Bull.*, v. 25, no. 2, p. 201-222.

79. Kidogami, Y, Yoneda, H, Asaba, H, und Sakai, T, 1991, P300 in first degree relatives of schizophrenics: *Schizophr.Res.*, v. 6, no. 1, p. 9-13.

80. Klosterkötter, J, Hellmich, M, Steinmeyer, EM, und Schultze-Lutter, F, 2001, Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase: *Arch.Gen.Psychiatry*, v. 58, no. 2, p. 158-164.

81. Klosterkötter, J, Schulze-Lutter, F, und Ruhrmann, S, 2006, Früherkennung und Frühintervention im initialen Prodrom vor der psychotischen Erstmanifestation, in Möller und Müller eds., *Aktuelle Aspekte der Pathogene und Therapie der Schizophrenie*: Wien, Springer, p. 29-41.

82. Kremen, WS, Seidman, LJ, Pepple, JR, Lyons, MJ, Tsuang, MT, und Faraone, SV, 1994, Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies: *Schizophr.Bull.*, v. 20, no. 1, p. 103-119.

83. Kugler, C, 1996, [Can age-dependent cognitive functions be measured? P300 potentials--concept of brain aging--early diagnosis of dementia processes]: *Fortschr Med*, v. 114, no. 28, p. 357-360.

84. Kugler, CF, Taghavy, A, und Platt, D, 1993, The event-related P300 potential analysis of cognitive human brain aging: a review: *Gerontology*, v. 39, no. 5, p. 280-303.

85. Laurent, A, Garcia-Larrea, L, d'Amato, T, Bosson, JL, Saoud, M, Marie-Cardine, M, Maugiere, F, und Dalery, J, 1999, Auditory event-related potentials and clinical scores in unmedicated schizophrenic patients: *Psychiatry Res.*, v. 86, no. 3, p. 229-238.

86. Mathalon, DH, Ford, JM, und Pfefferbaum, A, 2000a, Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study: *Biol.Psychiatry*, v. 47, no. 5, p. 434-449.

87. Mathalon, DH, Ford, JM, Rosenbloom, M, und Pfefferbaum, A, 2000b, P300 reduction and prolongation with illness duration in schizophrenia: *Biol.Psychiatry*, v. 47, no. 5, p. 413-427.
88. McCarley, RW, Shenton, ME, O'Donnell, BF, Faux, SF, Kikinis, R, Nestor, PG, und Jolesz, FA, 1993, Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia: *Arch.Gen.Psychiatry*, v. 50, no. 3, p. 190-197.
89. Michie, PT, Fox, AM, Ward, PB, Catts, SV, und McConaghy, N, 1990, Event-related potential indices of selective attention and cortical lateralization in schizophrenia: *Psychophysiology*, v. 27, no. 2, p. 209-227.
90. Moldin, SO, und Gottesman, II, 1997, At issue: genes, experience, and chance in schizophrenia--positioning for the 21st century: *Schizophr.Bull.*, v. 23, no. 4, p. 547-561.
91. Mori, Y, Kurosu, S, Hiroyama, Y, und Niwa, S, 2007, Prolongation of P300 latency is associated with the duration of illness in male schizophrenia patients: *Psychiatry Clin Neurosci.*, v. 61, no. 5, p. 471-478.
92. Mulert, C, Gallinat, J, Pascual-Marqui, R, Dorn, H, Frick, K, Schlattmann, P, Mientus, S, Herrmann, WM, und Winterer, G, 2001, Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia: *Neuroimage.*, v. 13, no. 4, p. 589-600.
93. Naatanen, R, 1982, Processing negativity: an evoked-potential reflection of selective attention: *Psychol.Bull.*, v. 92, no. 3, p. 605-640.
94. Naatanen, R, 1990, The Role of Attention in auditory Information-Processing as revealed by Event-Related-Potentials and other Brain Measures of Cognitive Function: *BEHAVIORAL AND BRAIN SCIENCES*, v. 13, no. 2, p. 201-232.
95. Nagasawa, T, Kamiya, T, Kawasaki, Y, Higashima, M, Urata, K, Sakai, N, und Koshino, Y, 1999, The relationship between auditory ERP and neuropsychological assessments in schizophrenia: *Int.J Psychophysiol.*, v. 34, no. 3, p. 267-274.
96. Neuhaus, AH, Goldberg, TE, Hassoun, Y, Bates, JA, Nassauer, KW, Sevy, S, Opgen-Rhein, C, und Malhotra, AK, 2009, Acute dopamine depletion with branched chain amino acids decreases auditory top-down event-related potentials in healthy subjects: *Schizophr.Res.*, v. 111, no. 1-3, p. 167-173.

97. Nieuwenhuis, S, Ston-Jones, G, und Cohen, JD, 2005, Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system: *Psychol.Bull.*, v. 131, no. 4, p. 510-532.
98. Norman, RM, Townsend, L, und Malla, AK, 2001, Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first-episode patients: *Br.J Psychiatry*, v. 179, p. 340-345.
99. Nuechterlein, KH, und Dawson, ME, 1984, A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes: *Schizophr.Bull.*, v. 10, no. 2, p. 300-312.
100. Nuechterlein, KH, Dawson, ME, Gitlin, M, Ventura, J, Goldstein, MJ, Snyder, KS, Yee, CM, und Mintz, J, 1992, Developmental Processes in Schizophrenic Disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress: *Schizophr.Bull.*, v. 18, no. 3, p. 387-425.
101. O'Donnell, BF, Faux, SF, McCarley, RW, Kimble, MO, Salisbury, DF, Nestor, PG, Kikinis, R, Jolesz, FA, und Shenton, ME, 1995, Increased rate of P300 latency prolongation with age in schizophrenia. Electrophysiological evidence for a neurodegenerative process: *Arch.Gen.Psychiatry*, v. 52, no. 7, p. 544-549.
102. O'Donnell, BF, Shenton, ME, McCarley, RW, Faux, SF, Smith, RS, Salisbury, DF, Nestor, PG, Pollak, SD, Kikinis, R, und Jolesz, FA, 1993, The auditory N2 component in schizophrenia: relationship to MRI temporal lobe gray matter and to other ERP abnormalities: *Biol.Psychiatry*, v. 34, no. 1-2, p. 26-40.
103. O'Donnell, BF, Vohs, JL, Hetrick, WP, Carroll, CA, und Shekhar, A, 2004, Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia: *Int.J Psychophysiol.*, v. 53, no. 1, p. 45-55.
104. Ogura, C, Nageishi, Y, Matsubayashi, M, Omura, F, Kishimoto, A, und Shimokochi, M, 1991, Abnormalities in event-related potentials, N100, P200, P300 and slow wave in schizophrenia: *Jpn.J Psychiatry Neurol*, v. 45, no. 1, p. 57-65.
105. Ozgurdal, S, Gudlowski, Y, Witthaus, H, Kawohl, W, Uhl, I, Hauser, M, Gorynia, I, Gallinat, J, Heinze, M, Heinz, A, und Juckel, G, 2008, Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia: *Schizophr.Res.*, v. 105, no. 1-3, p. 272-278.
106. Papaliagkas, VT, Kimiskidis, VK, Tsolaki, MN, und Anogianakis, G, 2011, Cognitive event-related potentials: longitudinal changes in mild cognitive impairment: *Clin Neurophysiol*, v. 122, no. 7, p. 1322-1326.

107. Parnas, J, 1999, From predisposition to psychosis: progression of symptoms in schizophrenia: *Acta Psychiatr.Scand.Suppl.*, v. 395, p. 20-29.
108. Pfefferbaum, A, Ford, JM, White, PM, und Roth, WT, 1989, P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms: *Arch.Gen.Psychiatry*, v. 46, no. 11, p. 1035-1044.
109. Phillips, LJ, Yung, AR, und McGorry, PD, 2000, Identification of young people at risk of psychosis: validation of Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic intake criteria: *Aust.N.Z.J Psychiatry*, v. 34 Suppl, p. S164-S169.
110. Picton, TW, und Hillyard, SA, 1974, Human auditory evoked potentials. II. Effects of attention: *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, v. 36, no. 2, p. 191-199.
111. Picton, TW, Stuss, DT, Champagne, SC, und Nelson, RF, 1984, The effects of age on human event-related potentials: *Psychophysiology*, v. 21, no. 3, p. 312-325.
112. Polich, J, 1986, Normal variation of P300 from auditory stimuli: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 65, no. 3, p. 236-240.
113. Polich, J, 1997, EEG and ERP assessment of normal aging: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 104, no. 3, p. 244-256.
114. Polich, J, 2007, Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b: *Clin.Neurophysiol.*, v. 118, no. 10, p. 2128-2148.
115. Polich, J, und Criado, JR, 2006, Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b: *Int.J Psychophysiol.*, v. 60, no. 2, p. 172-185.
116. R.Sadowski und W.Neukäter, 1997, Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) in Neurologie und Psychiatrie, in J.Jört und H.Hielscher eds., *Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis Eine Einführung in VEP, SEP, AEP, MEP, P300 und PAP*: Berlin, Springer, p. 282-305.
117. Rockstroh, Elbert, Canavan, Lutzenberger, und Bierbaumer, 1989, Rockstroh, Elbert, Canavan, Lutzenberger, und Bierbaumer *Slow cortical potentials and behaviour*: Baltimore, Munich, Vienna, Urban&Schwarzenberg.

118. Rosburg, T, Boutros, NN, und Ford, JM, 2008, Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia--a critical review: *Psychiatry Res.*, v. 161, no. 3, p. 259-274.
119. Roth, WT, und Cannon, EH, 1972b, Some features of the auditory evoked response in schizophrenics: *Arch.Gen.Psychiatry*, v. 27, no. 4, p. 466-471.
120. Roth, WT, und Cannon, EH, 1972a, Some features of the auditory evoked response in schizophrenics: *Arch.Gen.Psychiatry*, v. 27, no. 4, p. 466-471.
121. Roth, WT, Goodale, J, und Pfefferbaum, A, 1991, Auditory event-related potentials and electrodermal activity in medicated and unmedicated schizophrenics: *Biol.Psychiatry*, v. 29, no. 6, p. 585-599.
122. Roth, WT, Horvath, TB, Pfefferbaum, A, und Kopell, BS, 1980, Event-related potentials in schizophrenics: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, v. 48, no. 2, p. 127-139.
123. Roth, WT, Pfefferbaum, A, Kelly, AF, Berger, PA, und Kopell, BS, 1981, Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression: *Psychiatry Res.*, v. 4, no. 2, p. 199-212.
124. Ruhrmann, S, Schultze-Lutter, F, und Klosterkötter, J, 2003, Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia: *Pharmacopsychiatry*, v. 36 Suppl 3, p. S162-S167.
125. Saletu, B, Itil, TM, und Saletu, M, 1971, Auditory evoked response, EEG, and thought process in schizophrenics: *Am J Psychiatry*, v. 128, no. 3, p. 336-344.
126. Salisbury, DF, Collins, KC, und McCarley, RW, 2009, Reductions in the N1 and P2 Auditory Event-Related Potentials in First-Hospitalized and Chronic Schizophrenia: *Schizophr.Bull.*
127. Salisbury, DF, O'Donnell, BF, McCarley, RW, Shenton, ME, und Benavage, A, 1994, The N2 event-related potential reflects attention deficit in schizophrenia: *Biol.Psychol.*, v. 39, no. 1, p. 1-13.
128. Seifert, J, 2005, Beschreibung von EKPs, in J Seifert ed., *Ereigniskorrelierte EEG-Aktivität*: Lengerich, Pabst Science Publishers, p. 95-102.

129. Shajahan, PM, O'Carroll, RE, Glabus, MF, Ebmeier, KP, und Blackwood, DH, 1997, Correlation of auditory 'oddball' P300 with verbal memory deficits in schizophrenia: *Psychol.Med.*, v. 27, no. 3, p. 579-586.
130. Shelley, AM, Silipo, G, und Javitt, DC, 1999, Diminished responsiveness of ERPs in schizophrenic subjects to changes in auditory stimulation parameters: implications for theories of cortical dysfunction: *Schizophr.Res.*, v. 37, no. 1, p. 65-79.
131. Shenton, ME, Faux, SF, McCarley, RW, Ballinger, R, Coleman, M, und Duffy, FH, 1989, Clinical correlations of auditory P200 topography and left temporo-central deficits in schizophrenia: a preliminary study: *J Psychiatr.Res.*, v. 23, no. 1, p. 13-34.
132. Shinozaki, N, Yabe, H, Sato, Y, Hiruma, T, Sutoh, T, Nashida, T, Matsuoka, T, und Kaneko, S, 2002, The difference in Mismatch negativity between the acute and post-acute phase of schizophrenia: *Biol.Psychol.*, v. 59, no. 2, p. 105-119.
133. Sitskoorn, MM, Aleman, A, Ebisch, SJ, Appels, MC, und Kahn, RS, 2004, Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis: *Schizophr.Res.*, v. 71, no. 2-3, p. 285-295.
134. Squires, NK, Squires, KC, und Hillyard, SA, 1975, Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man: *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, v. 38, no. 4, p. 387-401.
135. Sutton, S, Braren, M, Zubin, J, und John, ER, 1965, Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty: *Science*, v. 150, no. 700, p. 1187-1188.
136. T.Lenarz, 1997, AEP in der objektiven Audiometrie: Electric Rspnse Audiometry, in J.Jört und H.Hielscher eds., *Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis Eine Einführung in VEP, SEP, AEP, MEP , P300 und PAP*: Berlin, Springer, p. 125-144.
137. Todd, J, Michie, PT, Budd, TW, Rock, D, und Jablensky, AV, 2000, Auditory sensory memory in schizophrenia: inadequate trace formation?: *Psychiatry Res.*, v. 96, no. 2, p. 99-115.
138. Trestman, RL, Horvath, T, Kalus, O, Peterson, AE, Coccaro, E, Mitropoulou, V, Apter, S, Davidson, M, und Siever, LJ, 1996, Event-related potentials in schizotypal personality disorder: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, v. 8, no. 1, p. 33-40.

139. Turetsky, BI, Calkins, ME, Light, GA, Olincy, A, Radant, AD, und Swerdlow, NR, 2007, Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures: *Schizophr.Bull.*, v. 33, no. 1, p. 69-94.
140. Turetsky, BI, Colbath, EA, und Gur, RE, 1998, P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: II. Longitudinal stability and relationship to symptom change: *Biol.Psychiatry*, v. 43, no. 1, p. 31-39.
141. Turetsky, BI, Greenwood, TA, Olincy, A, Radant, AD, Braff, DL, Cadenhead, KS, Dobie, DJ, Freedman, R, Green, MF, Gur, RE, Gur, RC, Light, GA, Mintz, J, Nuechterlein, KH, Schork, NJ, Seidman, LJ, Siever, LJ, Silverman, JM, Stone, WS, Swerdlow, NR, Tsuang, DW, Tsuang, MT, und Calkins, ME, 2008, Abnormal auditory N100 amplitude: a heritable endophenotype in first-degree relatives of schizophrenia probands: *Biol.Psychiatry*, v. 64, no. 12, p. 1051-1059.
142. van der Stelt, O, Frye, J, Lieberman, JA, und Belger, A, 2004, Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia: *Arch.Gen.Psychiatry*, v. 61, no. 3, p. 237-248.
143. van der Stelt, O, Lieberman, JA, und Belger, A, 2005, Auditory P300 in high-risk, recent-onset and chronic schizophrenia: *Schizophr.Res.*, v. 77, no. 2-3, p. 309-320.
144. Verleger, R, 1988, Event-related potentials and cognition: A critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3: *BEHAVIORAL AND BRAIN SCIENCES*, v. 11, p. 343-356.
145. Volz, HP, Reischies, F, und Riedel, M, 2010, [Cognitive disorders in schizophrenic patients]: *Nervenarzt*, v. 81, no. 1, p. 39-54.
146. Weisbrod, M, Hill, H, Niethammer, R, und Sauer, H, 1999, Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins: *Biol.Psychiatry*, v. 46, no. 5, p. 721-725.
147. Wild-Wall, N, Falkenstein, M, und Gajewski, PD, 2011, Age-related differences in working memory performance in a 2-back task: *Front Psychol.*, v. 2, p. 186.
148. Williams, LM, Gordon, E, Wright, J, und Bahramali, H, 2000, Late component ERPs are associated with three syndromes in schizophrenia: *Int.J Neurosci.*, v. 105, no. 1-4, p. 37-52.

149. Winterer, G, Egan, MF, Radler, T, Coppola, R, und Weinberger, DR, 2001b, Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia: *Biol.Psychiatry*, v. 50, no. 6, p. 407-417.
150. Winterer, G, Egan, MF, Radler, T, Coppola, R, und Weinberger, DR, 2001a, Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia: *Biol.Psychiatry*, v. 50, no. 6, p. 407-417.
151. Winterer, G, Egan, MF, Raedler, T, Sanchez, C, Jones, DW, Coppola, R, und Weinberger, DR, 2003, P300 and genetic risk for schizophrenia: *Arch.Gen.Psychiatry*, v. 60, no. 11, p. 1158-1167.
152. Yung, AR, Phillips, LJ, McGorry, PD, McFarlane, CA, Francey, S, Harrigan, S, Patton, GC, und Jackson, HJ, 1998, Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia: *Br.J Psychiatry Suppl*, v. 172, no. 33, p. 14-20.
153. Zobel, A, und Maier, W, 2004, [Endophenotype--a new concept for biological characterization of psychiatric disorders]: *Nervenarzt*, v. 75, no. 3, p. 205-214.
154. Zubin, J, und Spring, B, 1977, Vulnerability--a new view of schizophrenia: *J Abnorm.Psychol.*, v. 86, no. 2, p. 103-126.

## 7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Idealisierte Darstellung eines akustischen Ereigniskorrelierten Potentials (128. Seifert, 2005).....	3
Abbildung 2: Frühverlauf der Schizophrenie in der Mannheimer ABC-Studie (54. Häfner et al., 1995b).....	12
Abbildung 3: Entwicklungsmodell schizophrener Psychosen gemäß dem ursprünglichen Basissymptom-Konzept (47. Gross and Huber, 1989).....	14
Abbildung 4: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich, Bedingung Zielton, Tiefpassfilter 30Hz, Elektroden Pz und Cz.....	39
Abbildung 5: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich, Bedingung Zielton, Tiefpassfilter 30Hz, Elektroden Pz und Cz, ausschließlich männliche Probanden ..	40
Abbildung 6: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich, Bedingung Zielton, Tiefpassfilter 30Hz, Elektroden Pz und Cz, ausschließlich weibliche Probanden ...	41

Abbildung 7: Latenzen der P300 im Gruppenvergleich, Bedingung Zielton, Tiefpassfilter 30Hz, Elektroden Pz und Cz.....	42
Abbildung 8: Amplituden der N200 im Gruppenvergleich, Bedingung Zielton, ohne Filter, Elektroden Fz, Pz und Cz.....	43
Abbildung 9: Latenzen der N200 im Gruppenvergleich, Bedingung Zielton, ohne Filter, Elektroden Fz, Pz und Cz.....	44
Abbildung 10: Latenzen der P200 im Gruppenvergleich, Bedingung Standardton, ohne Filter, Elektroden Fz und Cz.....	45
Abbildung 11: Amplituden der P200 im Gruppenvergleich nach Bedingung Ziel- und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz und Cz.....	46
Abbildung 12: Latenzen der P200 im Gruppenvergleich nach Bedingung Ziel- und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz und Cz.....	47
Abbildung 13: Amplituden der N100 im Gruppenvergleich nach Bedingung Ziel- und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz.....	48
Abbildung 14: Latenzen der N100 im Gruppenvergleich nach Bedingung Ziel- und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz.....	49
Abbildung 15: Amplituden der P50 im Gruppenvergleich nach Bedingung Ziel- und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz und Cz.....	50
Abbildung 16: Latenzen der P50 im Gruppenvergleich nach Bedingung Ziel- und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz und Cz.....	51
Abbildung 17: EKP von unmedizierten Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Fz und Cz.....	52
Abbildung 18: EKP von unmedizierten an Schizophrenie erkrankten Probanden und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Fz und Cz.....	52
Abbildung 19: EKP von unmedizierten Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Standard ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz.....	53
Abbildung 20: EKP von unmedizierten an Schizophrenie erkrankten Probanden und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Standard ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz.....	53
Abbildung 21: EKP von unmedizierten Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz.....	54

Abbildung 22: EKP von unmedizierten an Schizophrenie erkrankten Probanden und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz.....	54
Abbildung 23: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich nach Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz.....	56
Abbildung 24: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich nach Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz ausschließlich für Männer .....	57
Abbildung 25: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich nach Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz ausschließlich für Frauen.....	59
Abbildung 26: EKP von unmedizierten Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko mit und ohne Übergang und Kontrollen unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz .....	59
Abbildung 27: EKP von unmedizierten Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko mit und ohne Übergang und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz, Cz und Pz .....	59
Abbildung 28: EKP von unmedizierten Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko mit und ohne Übergang und gesunden Kontrollen unter der Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Cz und Pz .....	60
Abbildung 29: EKP von Probanden mit erhöhtem Psychoserisiko vor und nach Übergang unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz .	61
Abbildung 30: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich Verwandte von Erkrankten mit den jeweiligen Kontrollgruppen unter Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz .....	62
Abbildung 32: EKP von Eltern und der älteren Kontrollgruppe unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz .....	63
Abbildung 33: EKP von Geschwistern und der jüngeren Kontrollgruppe unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz .....	63
Abbildung 34: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich Eltern von Erkrankten mit unterschiedlichem Risiko mit der älteren Kontrollgruppen unter Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz.....	64
Abbildung 35: Latenzen der P300 im Gruppenvergleich Eltern von Erkrankten mit unterschiedlichem Risiko mit der älteren Kontrollgruppen unter Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz.....	65
Abbildung 36: EKP von Eltern mit unterschiedlichem Risiko und der älteren Kontrollgruppe unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz.....	66

Abbildung 37: Amplituden der P300 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz .....	67
Abbildung 38: Interaktion Geschlecht mit Gruppenzugehörigkeit in Pz für die Amplituden der P300 im Gruppenvergleich Kontrolle, Ersterkrankte mit und ohne Antipsychotika .....	68
Abbildung 39: Latenzen der P300 im Gruppenvergleich Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Pz und Cz .....	69
Abbildung 40: Amplituden der N200 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz .....	70
Abbildung 41: Interaktion Geschlecht mit Gruppenzugehörigkeit in Pz für die Amplituden der N200 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton.....	71
Abbildung 42: Latenzen der N200 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz .....	72
Abbildung 43: Amplituden der P200 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz und Cz .....	73
Abbildung 44: Latenzen der P200 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton und Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz und Cz .....	74
Abbildung 45: Amplituden der N100 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz .....	75
Abbildung 46: Interaktion Geschlecht mit Gruppenzugehörigkeit in Fz für die Amplituden der N100 unter der Bedingung Standardton im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen .....	76
Abbildung 47: Amplituden der N100 im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen unter Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Pz und Cz .....	77
Abbildung 48: Interaktion Geschlecht mit Gruppenzugehörigkeit in Fz für die Amplituden der N100 in der Bedingung Zielton im Gruppenvergleich medizierte und unmedizierte Ersterkrankte mit Kontrollen für die Elektroden Fz, Pz und Cz .....	78

Abbildung 49: EKP von medizierten und unmedizierten Ersterkrankte sowie Kontrollen unter der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz.	79
Abbildung 50: EKP von medizierten und unmedizierten Ersterkrankte sowie Kontrollen unter der Bedingung Standardton ohne Filter für die Elektroden Fz, Cz und Pz.....	79
Abbildung 51: EKP von medizierten und unmedizierten Ersterkrankte sowie Kontrollen unter der Bedingung Zielton ohne Filter für die Elektroden Fz, Cz und Pz.....	80
Abbildung 52: EKP von Erkrankten vor und nach Beginn einer antipsychotischen Medikation in der Bedingung Zielton mit Tiefpassfilter 30Hz für die Elektroden Cz und Pz. ....	81
Abbildung 53: Streu-Punkt-Diagramm für die Amplituden in Cz und Fz mit Scores der Positivskala.....	82
Abbildung 54: Streu-Punkt-Diagramm für das Alter mit den Scores der Positivskala .....	83

## **8 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.