

**P300 und Mismatch Negativity**

**bei erhöhtem Psychoserisiko**

**Untersuchungen an so genannten  
früh- und spätprodromalen Patienten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

an der philosophischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt von

Eva Plitzko

aus Trier

Bonn, 2006

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

1. Gutachter: PD Dr. Michael Wagner

2. Gutachter: Professor Dr. Georg Rudinger

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2005

## Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich Herrn PD Dr. Michael Wagner, dem Leiter des Forschungsprojektes, für die intensive wissenschaftliche Betreuung und die durchgängige Unterstützung beim Zustandekommen dieser Dissertation danken.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Ingo Frommann, der sich als Projektmitarbeiter sehr für das Zusammentragen der Daten, die Datenverwaltung und -auswertung engagiert hat. Seine große Hilfsbereitschaft und fachlichen Kompetenzen weiß ich sehr zu schätzen.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Frank Weiss-Motz herzlich bedanken für seine unentbehrliche Unterstützung bei methodischen Fragestellungen und seine prompte Hilfe bei diversen technischen Schwierigkeiten.

Bei den Projektmitarbeitern in Bonn, Köln und Düsseldorf, die für die Rekrutierung der Probanden und die Datenerhebung zuständig waren, möchte ich mich für ihr Engagement und ihre Kooperationsbereitschaft bedanken.

Mein Dank gilt insbesondere auch den Probanden, die sich für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben.

Ebenfalls danken möchte ich meinen anderen ehemaligen Kollegen an der Universitätsklinik Bonn und meinen Freunden, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit eine wertvolle Hilfe waren.

An dieser Stelle möchte ich auch meinen Eltern einen großen Dank aussprechen für ihre bedingungslose Unterstützung bis heute.

Und natürlich ganz besonders Christoph für alles.

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Frühphasen der Schizophrenie</b> .....	<b>4</b>
2.1	Krankheitsbild und Diagnostik der Schizophrenie .....	4
2.2	Das Modell der Krankheitsphasen.....	4
2.3	Die prämorbid Phase.....	5
2.4	Die frühe prodromale Phase.....	7
2.5	Die späte prodromale Phase.....	10
<b>3</b>	<b>P300 und Schizophrenie</b> .....	<b>13</b>
3.1	Das P300-Paradigma.....	13
3.2	P300-Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten.....	15
3.2.1	Überblick über die Befundlage.....	15
3.2.2	Spezifische temporale Auffälligkeiten.....	16
3.2.3	Korrelative Zusammenhänge .....	19
3.3	P300 und genetisches Risiko.....	22
3.4	Zusammenhänge zur Schizotypie .....	23
3.5	Spezifität.....	26
<b>4</b>	<b>Mismatch Negativity und Schizophrenie</b> .....	<b>28</b>
4.1	Das Mismatch-Negativity-Paradigma.....	28
4.2	Befunde bei schizophrenen Patienten .....	31
4.3	Zusammenhänge mit klinischen Variablen .....	33
4.4	MMN bei Risikopersonen.....	34
4.5	Spezifität.....	36
<b>5</b>	<b>Fragestellung und Hypothesen</b> .....	<b>37</b>
5.1	Fragestellung.....	37
5.2	Hypothesen .....	39
<b>6</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>41</b>
6.1	Stichprobe.....	41
6.1.1	Rekrutierung.....	41
6.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	43
6.1.3	Beschreibung der Gesamtstichprobe.....	45
6.1.4	Charakteristika der Prodromalgruppen .....	48
6.2	EEG-Ableitung.....	52
6.3	Versuchsaufbau .....	54

---

6.3.1	P300-Paradigma .....	54
6.3.2	Mismatch-Negativity-Paradigma .....	55
6.4	Datenbearbeitung .....	55
6.4.1	Analyseschritte beim P300-Paradigma .....	55
6.4.2	Analyseschritte beim MMN-Paradigma .....	57
6.5	Statistische Datenauswertung .....	58
<b>7</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>60</b>
7.1	P300 .....	60
7.1.1	Performanz .....	60
7.1.2	P300-Amplituden an den Mittellinien-Elektroden .....	61
7.1.3	P300-Amplituden an den temporalen Elektroden .....	63
7.1.4	Laterale Vergleiche .....	67
7.1.5	Topographische Darstellung der Gruppendifferenzen .....	69
7.1.6	P300-Latenzen .....	71
7.1.7	Korrelationen mit der Psychopathologie .....	72
7.1.8	Explorative Analyse klinischer Verlaufsdaten .....	75
7.2	Mismatch Negativity .....	80
7.2.1	MMN bei Duration Deviants .....	80
7.2.2	MMN bei Frequency Deviants .....	83
7.2.3	Korrelationen mit der Psychopathologie .....	84
7.2.4	Explorative Analyse klinischer Verlaufsdaten .....	85
<b>8</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>87</b>
8.1	Interpretation der Ergebnisse zur P300 .....	87
8.1.1	Performanz .....	87
8.1.2	Mittellinien-Amplituden .....	88
8.1.3	Temporale Amplituden .....	89
8.1.4	P300-Latenzen .....	92
8.1.5	Korrelationen mit der Psychopathologie .....	93
8.1.6	Klinische Verlaufsdaten .....	94
8.2	Interpretation der Ergebnisse zur MMN .....	96
8.2.1	MMN bei Duration Deviants .....	96
8.2.2	MMN bei Frequency Deviants .....	97
8.2.3	Korrelationen mit der Psychopathologie .....	99
8.3	Einschränkungen der Studie und Ausblick .....	100
<b>9</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>102</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>105</b>

# 1 Einführung

Schizophrene Psychosen zählen zu den schwerwiegendsten psychiatrischen Erkrankungen. Kulturunabhängig ist davon immerhin ein Prozent der Bevölkerung betroffen (Gottesman, 1993). Typische Symptome sind unter anderem Wahnvorstellungen, akustische Halluzinationen, zerfahrenes Denken, Affektverflachung, Antriebsstörungen und sozialer Rückzug. Eine Vielzahl von Forschungsergebnissen belegt, dass die Schizophrenie als eine Hirnerkrankung angesehen werden kann (Anderson et al., 1998). Vermutlich spielen dabei Störungen in der neuronalen Entwicklung eine entscheidende Rolle (z.B. Seidman, 1990; Weinberger, 1995; Goldman-Rakic, 1995). Evidenz für eine gestörte neuronale Entwicklung lässt sich unter anderem aus Kohortenstudien ziehen, die prä- und perinatale Komplikationen (z.B. Virusinfektionen während der Schwangerschaft, Sauerstoffmangel während der Geburt) als Risikofaktoren für Schizophrenie identifizieren konnten (Jones, 2002). Einige neuere Erklärungsmodelle gehen davon aus, dass auch ein begrenzter neurodegenerativer Prozess an der Krankheitsentstehung beteiligt ist, der in der späten Adoleszenz bzw. kurz vor dem Ausbruch der manifesten Psychose am aktivsten ist (Lieberman, 1999; Anderson et al., 1998).

Durch bildgebende Verfahren, z.B. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), konnten vielfältige neuroanatomische Auffälligkeiten bei Schizophrenen nachgewiesen werden. Dabei zählen Ventrikelvergrößerungen und eine Verminderung des zerebralen Gesamtvolumens zu den robustesten Befunden (Zipursky et al., 1992; Wright et al., 2000; Shenton et al., 2001). Aber auch spezifische regionale Defizite konnten mehrfach belegt werden, vor allem im Bereich des medialen Temporallappens, insbesondere der Amygdala, des Hippocampus, sowie im Bereich des superioren temporalen Gyrus (Harrison 1999; Wright et al., 2000; Shenton et al., 2001). Neben diesen strukturellen Abnormitäten zeigen sich bei schizophrenen Patienten vielfältige funktionale Auffälligkeiten. So gibt es zahlreiche Belege für neuropsychologische Defizite beispielsweise im Bereich des Arbeitsgedächtnisses, der exekutiven Funktionen, der Daueraufmerksamkeit und des verbalen Gedächtnisses (Heinrichs und Zakzanis, 1998). Im neurophysiologischen Bereich gibt es z.B. typische Normabweichungen bei sakkadischen Augenbewegungen (McDowell und Clementz, 2001), langsamen Augenfolgebewegungen (Lee und Williams, 2000) und ereigniskorrelierten Potentialen (Jeon und Polich, 2003; Rosburg et al, 2004), d. h. Veränderungen der elektrophysiologischen Aktivität des Gehirns, die als Reaktion auf einen sensorischen Stimulus oder ein psychisches Ereignis auftreten.

Viele dieser neuropsychologischen, -physiologischen und -anatomischen Auffälligkeiten konnten auch bei Angehörigen schizophrener Erkrankter (Kremen et al., 1994; Erlenmeyer-Kimling, 2000; Sitskoorn et al., 2004) und bei Personen mit schizotypen Merkmalen (Kirrane und Sievers, 2000; Tsuang et al., 2002) belegt werden. Sie gelten daher als mögliche Vulnerabilitätsindikatoren, das heißt als messbare Anzeichen einer erhöhten Anfälligkeit für eine schizophrene Erkrankung. In diesem Zusammenhang spricht man auch von Trait-Variablen, also stabilen Eigenschaften oder Merkmalen, die mit der Erkrankung assoziiert sind, im Gegensatz zu zustandsabhängigen State-Variablen.

In den letzten Jahren beschäftigt sich die Schizophrenieforschung verstärkt mit den frühen Stadien des Krankheitsprozesses. Etwa drei Viertel aller schizophrenen Patienten haben schon durchschnittlich fünf Jahre vor Auftreten der akuten Symptome unspezifische psychische Beschwerden; später kommen erste psychotische Anzeichen hinzu (Häfner et al., 1998). Diese Vorstadien werden auch als Prodromalphase bezeichnet (Prodrom: Frühsymptom, Vorzeichen). Als ein ungünstiger Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf und den Behandlungserfolg hat sich dabei die Dauer der unbehandelten Erkrankung erwiesen (Johnstone et al., 1986; Helgason, 1990; Loebel et al., 1992). Auch ist bekannt, dass es schon im frühen Krankheitsstadium zu erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität, der allgemeinen Funktionsfähigkeit und zu oft gravierenden sozialen Folgen kommen kann (Häfner et al., 1999). Dabei wird diskutiert, dass die Psychose selbst mit einem neurotoxischen Prozess verbunden ist, dass also durch die akute Erkrankung progressive pathologische Hirnveränderungen hervorgerufen werden (Anderson et al., 1998; McGorry et al., 2002; Pantelis et al., 2003).

Ziel ist es daher, Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer schizophrenen Psychose zu identifizieren, um dann möglichst frühzeitig im Krankheitsverlauf intervenieren und neuroprotektiv wirken zu können (Yung et al., 1998; McGlashan et al., 2001). So sollen bereits in der Prodromalphase vorhandene Symptome gemildert, negative Folgen der Erkrankung abgeschwächt und die Wahrscheinlichkeit des Ausbruchs einer Psychose vermindert werden. Mit diesem Ziel wurde auch das Kompetenznetz Schizophrenie, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, ins Leben gerufen. Diese Multicenter-Studie mit einem Netz aus Kliniken in ganz Deutschland besteht aus einem Projektverbund I zum Thema „Früherkennung und Frühintervention“ und einem Projektverbund II zum Thema „Therapie und Rehabilitation“ (Wölwer et al., 2003). Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen des Teilprojektes 1111 „Biologische Grundlagen des Erkrankungsrisikos“ (Förderkennzeichen 01 GI 9934). Projektleiter ist PD Dr. Michael Wagner, Klinik und

Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn. In dem Projekt soll geprüft werden, ob sich neurophysiologische und neuropsychologische Parameter zu einer Verbesserung der Risikovorhersage bei Personen mit Prodromalsymptomen nutzen lassen. Die heutigen Risikoeinschätzungen, die sich auf biologische Risikofaktoren und prodromale Symptome beziehen, sind im Einzelfall sicherlich noch nicht valide genug, um eine (medikamentöse) Frühintervention im Rahmen der Regelversorgung ethisch rechtfertigen zu können (McGlashan et al., 2001). Das langfristige Ziel ist daher, ein multidimensionales Risikoassessment zu entwickeln, in das neben Prodromalsymptomen sowie genetischen und prä- bzw. perinatalen Risikofaktoren auch gut messbare und valide Vulnerabilitätsindikatoren eingehen.

In der vorliegenden Studie werden dazu ereigniskorrelierte Potentiale bei Personen untersucht, von denen angenommen wird, dass sie sich in einem frühen oder späten prodromalen Stadium einer psychotischen Erkrankung befinden. Analysiert werden die P300, ein positives Potential um 300 ms nach einem aufgabenrelevanten Reiz, und die Mismatch Negativity (MMN), ein negatives Unterschiedspotential um 100 bis 250 ms nach einem unerwarteten Stimulus. Die Fragestellung ist dabei, ob schizophrentypische Defizite in der P300 und der MMN bei diesen so genannten psychosefernen und psychosenahen Prodromalpatienten nachzuweisen sind. Trotz einiger Vorbefunde aus dem Bereich der Hochrisikoforschung ist dies eine der ersten Studien überhaupt, die diese beiden Paradigmen bei früh- und spätprodromalen Patienten mit recht großem Stichprobenumfang untersucht.

Die Arbeit ist folgendermaßen aufgebaut: Nach einer kurzen Einführung zur Symptomatik und Diagnostik der Schizophrenie werden in Kapitel 2 die frühen Phasen des schizophrenen Krankheitsprozesses erläutert und wichtige Forschungsergebnisse dazu referiert. Es folgen eine Einführung zum P300- und MMN-Paradigma und ein Überblick über Studienergebnisse zu diesen Paradigmen aus der Schizophrenie-Forschung (Kapitel 3 und 4). In Kapitel 5 werden die Fragestellung und die Hypothesen der Studie dargestellt, in Kapitel 6 die methodischen Aspekte der Arbeit. Anschließend werden in Kapitel 7 die Ergebnisse referiert. In Kapitel 8 werden dann die Ergebnisse diskutiert, Einschränkungen der Studie dargelegt sowie ein Ausblick auf mögliche anschließende Forschungsinhalte gegeben. Zuletzt werden die wichtigsten Inhalte der Arbeit in Kapitel 9 nochmals zusammengefasst.

## 2 Frühphasen der Schizophrenie

### 2.1 Krankheitsbild und Diagnostik der Schizophrenie

Das Krankheitsbild der Schizophrenie ist interindividuell sehr unterschiedlich. Man unterscheidet zwischen positiven Symptomen (Plussymptomatik) und negativen Symptomen (Minussymptomatik). Die Positivsymptomatik ist durch ein Übermaß oder eine Verzerrung normaler Funktionen und Erlebnisweisen gekennzeichnet und überwiegt meist in der akuten Krankheitsphase. Zu den Positivsymptomen gehören beispielsweise formale Denkstörungen (z.B. Denkzerfahrenheit) und inhaltliche Denkstörungen (z.B. Wahn), Halluzinationen und Ich-Störungen. Die Negativsymptomatik dagegen stellt einen Verlust oder eine Verminderung normaler Funktionen dar. Dazu zählen z.B. Antriebsstörungen, sozialer Rückzug, Affektverflachung und Anhedonie, also die Unfähigkeit, Freude zu empfinden. Minussymptome treten oft bei Abklingen der Plussymptome stärker in den Vordergrund, können aber auch schon in der Früh- oder Akutphase der Erkrankung vorhanden sein.

Nach DSM-IV (Saß et al., 1996) liegt die Diagnose einer Schizophrenie vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Mindestens sechs Monate lang müssen kontinuierlich Krankheits-symptome vorhanden sein; diese können auch unspezifisch sein. Über mindestens einen Monat müssen mindestens zwei spezifische Symptome vorliegen wie Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, grob desorganisiertes oder katatonies Verhalten oder negative Symptome wie Affektverflachung, Alogie oder Avolition. Bereits ein Kriterium ist ausreichend, sofern es sich um einen bizarren Wahn oder kommentierende Stimmen handelt. Mindestens ein Funktionsbereich wie soziale Beziehungen oder Arbeitsfähigkeit muss durch die Erkrankung beeinträchtigt sein. Affektive oder schizoaffektive Störungen müssen ausgeschlossen sein, ebenso wie ein direkter kausaler Zusammenhang zu Drogen- oder Medikamentenkonsum.

### 2.2 Das Modell der Krankheitsphasen

Trotz der unterschiedlichen Krankheitsbilder und Verläufe gehen Phasenmodelle davon aus, dass die Entwicklung bis zum Ausbruch der manifesten Psychose in typischen Phasen verläuft. Als ältere Modelle dieser Art sind beispielsweise Conrads Zwei-Phasen-Modell (1958) oder Dochertys Fünf-Phasen-Modell (Docherty et al., 1978) zu nennen. Maier et al. (2003) fassen die neueren Forschungsergebnisse dazu in einem Vier-Phasen-Modell der Entwicklung der Schizophrenie zusammen. Die erste Phase ist die prä-morbide Phase ohne gravierende psychosoziale Beeinträchtigungen, in der aber bereits Vulnerabilitätsmarker bzw. Trait-

Variablen feststellbar sind. Als zweite Phase formuliert das Modell die „frühe“ prodromale Phase mit negativen und unspezifischen, vor allem affektiven und kognitiven Symptomen und deutlicheren psychosozialen Defiziten. Es folgt die „späte“ prodromale Phase, charakterisiert durch abgeschwächte, psychotische Symptome oder kurze, begrenzte oder intermittierende psychotische Symptome (brief, limited or intermittent psychotic symptoms, BLIPS). In der vierten, der psychotischen Phase, kann es dann zur vollen Ausprägung einer Schizophrenie kommen. In ähnlicher Weise postuliert auch Parnas (1999) ein vierstufiges Modell der Krankheitsentwicklung. Forschungsergebnisse zu den drei ersten Phasen werden im Folgenden näher erläutert.

### 2.3 Die prämorbid Phase

Im klassischen Forschungsansatz zur prämorbid Phase werden Versuchspersonen mit familiärer Belastung in Bezug auf psychotische Störungen untersucht. Aufgrund des erhöhten genetischen Risikos entwickeln ca. 10 bis 15% der erstgradigen Angehörigen schizophrener Patienten eine Psychose (Gottesman et al., 1987). Diese genetische Hochrisikogruppe wurde in mehreren prospektiven Langzeitstudien untersucht. Als wichtige Studien in diesem Bereich sind zu nennen: die New York Infant Study (Fish, 1984), das Copenhagen High-Risk Project (Mednick et al., 1987), die Israeli High-Risk Study (Mirsky et al., 1995) das New York High-Risk Project (Erlenmeyer-Kimling et al., 1997) und die Edinburgh High-Risk Study (Johnstone et al., 2002). In diesen Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei Personen, die später schizophren erkrankten, bereits im Kindesalter in verschiedenen Bereichen Funktions Einschränkungen auftraten. So fanden Erlenmeyer-Kimling et al. (2000) bei Kindern mit mindestens einem schizophrenen Elternteil, die später selbst an Schizophrenie erkrankten, Dysfunktionen im Bereich des verbalen Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der motorischen Fähigkeiten. Andere Forschergruppen konnten bei Probanden mit genetischem Risiko im Kindes- und Jugendalter Auffälligkeiten im Sozialverhalten wie Introvertiertheit, Passivität und störendes Verhalten sowie emotionale Instabilität bzw. geringe affektive Kontrolle nachweisen (Watt, 1978; Parnas et al., 1982).

Aus querschnittlichen Familien- und Zwillingsstudien gibt es zahlreiche Befunde, dass Angehörige schizophrener Erkrankter ähnliche, wenn auch oft abgeschwächte, Auffälligkeiten im kognitiven, neurophysiologischen, neuromorphologischen und behavioralen Bereich aufweisen wie schizophrene Patienten (Kremen et al., 1994; Erlenmeyer-Kimling, 2000; Sitskoorn et al., 2004). Auf die elektrophysiologischen Untersuchungen dazu wird in den folgenden Kapiteln zur P300 und MMN näher eingegangen. Im neuroanatomischen Bereich

konnte ein Zusammenhang zwischen genetischer Belastung und geringem Volumen des präfrontalen Kortex und des Thalamus gefunden werden (Johnstone et al., 2002; Cannon et al., 2003). Mehrere genetische Hochrisikostudien wiesen auch Volumenreduktionen im medialen Temporallappen nach (z.B. Lawrie et al., 1999; Seidman et al., 1999). Hier ist vor allem der Hippocampus betroffen, eine Struktur, die insbesondere für das deklarative verbale Gedächtnis von Bedeutung ist.

Einen übergreifenden Erklärungsansatz zur Entstehung der Schizophrenie bietet das Vulnerabilitäts-Stress-Modell (Zubin und Spring, 1977; Nuechterlein und Dawson, 1984). Nach diesem Modell kommt es dann zum Ausbruch einer Schizophrenie, wenn eine Person mit genetischer oder erworbener Vulnerabilität auf ungünstige Umweltbedingungen und Stressoren trifft, die nicht adäquat bewältigt werden können. Eines der Vulnerabilitäts-Stress-Modelle zur Schizophrenie, das Schizotaxie-Modell von Meehl (Meehl, 1962; Tsuang et al., 2002), soll hier kurz erläutert werden, da es eine Brücke schlägt zwischen genetischem Risiko, den neuropsychologischen, -physiologischen und -morphologischen Auffälligkeiten und dem Konzept der Schizotypie. Nach Meehl besteht die genetische Vulnerabilität aus einer gewissen Anfälligkeit bzw. subtilen Dysfunktionen des zentralen Nervensystems („Schizotaxie“); für diese Annahme wurde ja bereits, wie oben angeführt, viel Evidenz gefunden. Das Modell postuliert, dass die Schizotaxie meist mit sichtbaren, aber diskreten Trait-Variablen einhergeht. Dazu zählen beispielsweise kognitive Auffälligkeiten, Anhedonie, Ambivalenz und sozial aversives Verhalten. Aus der Schizotaxie kann sich dann eine kompensierte Schizotypie entwickeln, oder das Individuum bildet, wenn es weiteren Risiko- und Stressfaktoren ausgesetzt ist, eine schizophrene Psychose aus.

Der Begriff der Schizotypie deckt sich dabei zu großen Teilen mit der Definition der schizotypen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV (Saß et al., 1996). Das DSM-IV definiert die schizotype Persönlichkeitsstörung als ein überdauerndes und in verschiedenen Kontexten vorhandenes Muster sozialer und zwischenmenschlicher Defizite, gekennzeichnet durch akutes Unbehagen in und mangelnde Fähigkeit zu engen Beziehungen, ebenso wie durch kognitive oder perzeptuelle Verzerrungen (beispielsweise Beziehungsideen oder ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse) und exzentrisches Verhalten, beginnend im frühen Erwachsenenalter. Im ICD-10 (Dilling et al., 1991) ist die schizotype Störung mit einer ähnlichen Symptomatik beschrieben, wird jedoch nicht als Persönlichkeitsstörung eingeordnet, sondern unter F2 (Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen) klassifiziert. Hier wird auch deutlich, dass das Konzept der Schizotypie sehr heterogen ist und sich schwer eindeutig zuordnen lässt (Kendler, 1985).

Aufbauend auf dem Modell der Schizotaxie, schizotype Merkmale als Trait-Variablen bzw. Vulnerabilitätsindikatoren der Schizophrenie zu verstehen, entwickelte die Arbeitsgruppe um Chapman und Chapman (1995) verschiedene Skalen zur Erfassung dieser Symptome. Sie sollen hier kurz referiert werden, da sie in der vorliegenden Arbeit als psychopathologische Ratings integriert sind und es einige P300-Studien bei Personen mit hohen Chapman-Skalenwerten gibt. Die revidierte Skala „Körperliche Anhedonie“ (Chapman et al., 1976) erfasst die Freude an Gefühlen, Essen, Bewegung, Sex etc. Mit der revidierten Skala „Soziale Anhedonie“ (Chapman et al., 1995) soll die schizoide Indifferenz gegenüber anderen gemessen werden. Die Skala „Wahrnehmungsanomalien“ (Chapman et al., 1978) dient zur Erfassung von schizophrenieähnlichen Verzerrungen in der Wahrnehmung des eigenen Körpers bzw. anderer Objekte. In der Skala „Magisches Denken“ (Eckblad und Chapman, 1983) sollen Überzeugungen erfasst werden, die nach den gesellschaftlichen Konventionen als nicht haltbar oder magisch bezeichnet werden. Eine weitere Skala („Impulsive Nonkonformität“), wurde von Chapman et al. (1984) entwickelt, um Unvermögen zur sozialen Integration, fehlende Empathie und ungehemmte Impulsivität zu messen. In einer Längsschnittstudie konnten Chapman et al. (1994) nachweisen, dass Personen mit hohen Scores auf den Skalen „Wahrnehmungsanomalien“ und „Magisches Denken“ nach zehn Jahren signifikant häufiger eine Psychose entwickelten als Kontrollprobanden. Auch Personen mit hohen Skalenwerten bei „Sozialer Anhedonie“ waren in der Follow-Up-Untersuchung klinisch auffälliger. Die Skalen „Körperliche Anhedonie“ und „Impulsive Nonkonformität“ dagegen erwiesen sich nicht als gute Prädiktoren für erhöhtes Psychoserisiko.

## **2.4 Die frühe prodromale Phase**

Schon in den 1930er Jahren beschrieb Mayer-Gross (1932) präpsychotische Stadien mit uncharakteristischen Vorboten oder Prodromen. Gerd Huber (1966, 1986) erarbeitete das sehr ähnliche Konzept der Basisstörungen der Schizophrenie. Der Begriff umfasst subtile, meist nur subjektiv wahrnehmbare Defizite in unterschiedlichen Funktionsbereichen, die schon Monate bis Jahre vor Ausbruch der ersten psychotischen Symptome auftreten können. Huber (1995) geht davon aus, dass diese subtilen Symptome Ausdruck einer bereits in der Frühphase der Erkrankung gestörten Informationsverarbeitung sind. Die Basissymptome stellen, so die Hypothese, die Grundlage der komplexen psychotischen Endphänomene dar. Hier zeigt sich eine deutliche Nähe zum Konzept der Grundstörungen von Bleuler (1911/1950). Bleuler postulierte, dass eine mangelnde Einheit des Denkens, Fühlens und

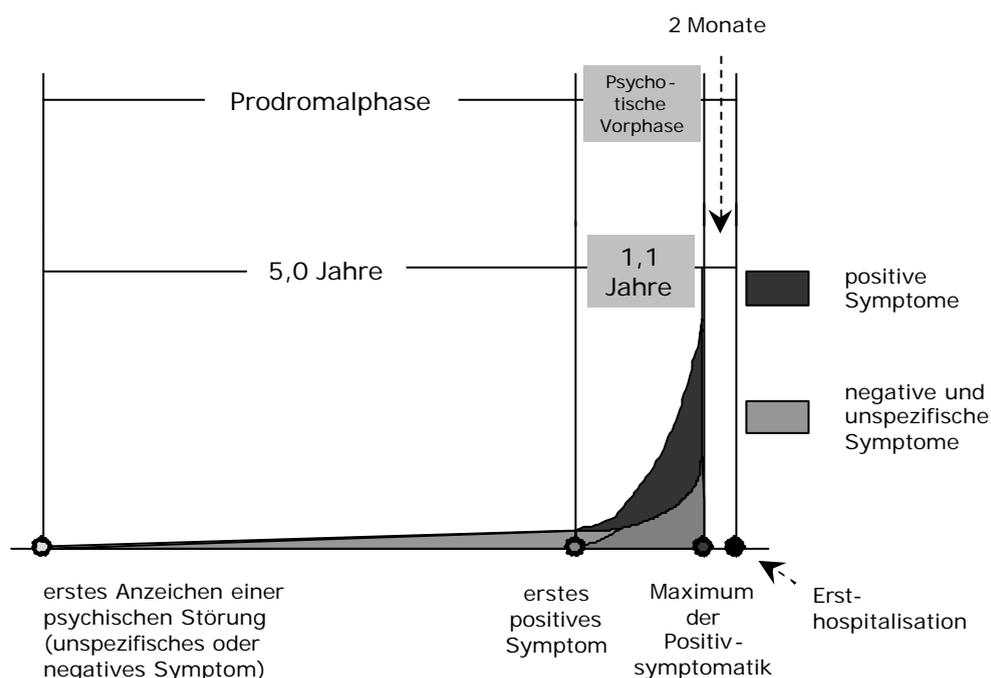
Wollens die grundlegende Störung der Schizophrenie ist und die auffälligen Positivsymptome nur zugespitzte Manifestationen davon.

Aus diesem Forschungsansatz heraus wurde die Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen (BSABS, Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms, Gross et al., 1987) entwickelt. Sie erfasst 66 Basissymptome und diente als Untersuchungsinstrument in einer Längsschnittstudie von Klosterkötter et al. (2001). In das Projekt wurden alle Patienten eingeschlossen und mit der BSABS untersucht, die während des Erhebungszeitraums von vier Jahren wegen unklarer Diagnosen und in vielen Fällen geringer Behandlungserfolge in die psychiatrischen Ambulanzen der teilnehmenden Universitätskliniken überwiesen wurden. Patienten mit manifester Psychose, substanzinduzierten oder organisch begründeten psychischen Störungen und Personen über 50 Jahren wurden ausgeschlossen. Das Spektrum der Diagnosen umfasste Persönlichkeitsstörungen, affektive Störungen, somatoforme und Angststörungen. Aus diesem Sample konnten 160 Patienten über einen Follow-Up-Zeitraum von durchschnittlich 9,6 Jahren nachbeobachtet werden. Davon wiesen 110 Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung mindestens ein Basissymptom auf; 50 nicht. 79 der 160 Patienten, also fast 50%, entwickelten im Follow-Up-Zeitraum eine manifeste Schizophrenie. Die Abwesenheit von Basissymptomen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung schloss eine spätere Schizophrenie zu 96% aus; das heißt umgekehrt, nur 4% der Patienten, die in eine Schizophrenie übergingen, hatten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung keine Basissymptome angegeben. Dagegen gingen 77 der 110 Patienten mit Basissymptomen bei der Erstuntersuchung später in eine Psychose über; das Vorhandensein von Basissymptomen prognostizierte den Übergang in eine Schizophrenie also mit 70% Wahrscheinlichkeit.

Am besten differenzierte das Cluster der Informationsverarbeitungsstörungen zwischen den „Übergängen“ in eine Schizophrenie und den „Nicht-Übergängen“. Dazu zählen kognitive Störungen sowie Störungen der Sprache, Wahrnehmung und Motorik. Beispiele dafür sind Gedankenblockierung, Störungen der rezeptiven Sprache (Schwierigkeit, eigentlich vertraute Wörter oder Sätze zu verstehen), Mikropsie/Makropsie (Gegenstände werden als kleiner oder größer wahrgenommen, als sie tatsächlich sind) oder der Verlust automatischer Handlungsabläufe (z.B. Rasieren ist nicht mehr möglich). Zehn Items aus dem Bereich der Informationsverarbeitungsstörungen wiesen eine besonders hohe Sensitivität und Spezifität in der Vorhersage einer schizophrenen Erkrankung auf und erwiesen sich damit als gute Vulnerabilitätsindikatoren. Im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie wurden diese zehn kognitiv-perzeptuellen Basissymptome als Teil der Einschlusskriterien für die Gruppe der psychosefernen Prodromalpatienten verwendet (vgl. Kapitel 6.1.2).

Einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der frühen Phasen der Schizophrenie leistete die groß angelegte Mannheimer ABC-Studie (age, beginning, course; Häfner et al., 1995, 1998). Darin wurden bei ersterkrankten schizophrenen Patienten retrospektiv spezifische und unspezifische Symptome, kognitive und soziale Defizite etc. erfasst. Als Erhebungsinstrument diente der IRAOS (Instrument for the Retrospective Assessment of Schizophrenia, Häfner et al., 1999), ein halb strukturiertes Interview, bestehend aus 110 Items. Eine Hauptgrundlage bei der Entwicklung des IRAOS waren die in der BSABS erfassten Basissymptome. Im IRAOS werden mit Hilfe von zeitlichen Ankern (individuell wichtige Ereignisse) der Zeitpunkt des Erstauftretens, der grobe Verlauf der Symptome sowie Anzeichen von Funktionseinschränkungen rekonstruiert. Nach den Ergebnissen der ABC-Studie begann bei 73% der Betroffenen die Erkrankung mit unspezifischen oder negativen Symptomen, bei 20% mit positiven und negativen/unspezifischen Symptomen und bei 7% ausschließlich mit positiven Symptomen. In der Mehrzahl der Fälle konnten Basissymptome bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung nachgewiesen werden. Zusammengefasst gab es bei drei Viertel aller Betroffenen eine Prodromalphase, die im Schnitt fünf Jahre andauerte, bevor das erste Positivsymptom auftrat. Es folgte eine „präpsychotische“ oder frühe psychotische Phase vom ersten Positivsymptom bis zum ersten Maximum an Positivsymptomatik von durchschnittlich gut einem Jahr. Durchschnittlich zwei Monate später kam es zur Ersthospitalisation. In Abbildung 1 sind diese Ergebnisse graphisch veranschaulicht.

**Abbildung 1:** Frühverlauf der Schizophrenie nach den Ergebnissen der ABC-Studie (Häfner et al., 1995)



## 2.5 Die späte prodromale Phase

Wie in der ABC-Studie (Häfner et al., 1995) gezeigt werden konnte, geht der voll ausgebildeten Schizophrenie meist eine Phase mit abgeschwächter psychotischer Symptomatik bzw. isolierten psychotischen Symptomen voraus. In neueren Ultra-High-Risk-Untersuchungen versucht man, Personen in eben dieser Phase zu erfassen. Angewendet wird hierzu ein abgestuftes Risiko-Assessment mit verschiedenen, vor allem klinischen Screening-Variablen mit dem Ziel, möglichst wenig Falsch-Positive zu erfassen. Dieser Ansatz wurde zuerst in Melbourne von der Arbeitsgruppe um McGorry und Yung entwickelt (Yung et al., 1995; McGorry et al., 2003). Sie prägten den Begriff eines „at-risk mental states“, also eines auffälligen seelischen Zustandes mit einem erhöhten Risiko, eine schizophrene Psychose zu entwickeln. Der Begriff des Prodroms wird von ihnen eher vermieden, da dies ein retrospektives Konzept darstelle und letztlich nur für den Teil der untersuchten Probanden zutrefte, die auch tatsächlich eine Psychose ausprägen. Ein „at-risk mental state“ liegt per Definition dann vor, wenn mindestens eine der drei folgenden Kategorien erfüllt ist (Phillips et al., 2000):

- 1) Es liegen attenuierte, also abgeschwächte psychotische Symptome vor. Diese sind analog zu den der Positivsymptomatik zuzuordnenden Kriterien für eine schizotype Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV (Saß et al., 1996) formuliert.
- 2) Die Person weist BLIPS auf (brief, limited or intermittent psychotic symptoms). BLIPS sind definiert als psychotische Symptome, die nicht länger als eine Woche andauern und spontan remittieren.
- 3) Es liegt eine Kombination aus Trait- und State-Risikofaktoren vor. Das heißt nach der Definition der Melbournier Arbeitsgruppe: Ein Angehöriger ersten Grades hat eine psychotische Erkrankung oder eine schizotype Persönlichkeitsstörung und die Person weist eine signifikante Abnahme des generellen Funktionsniveaus über mindestens einen Monat auf. Die Reduktion des Funktionsniveaus ist dabei definiert als Absenkung des GAF-Scores (global assessment of functioning, DSM-IV) um mindestens 30 Punkte verglichen mit dem prämorbidem Niveau (maximaler Wert der Skala/volle Funktionsfähigkeit: 100 Punkte).

Diese Kriterien werden mit Hilfe des CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States; McGorry et al., 1996), einem halbstrukturierten Interview, erfasst. Auf der Grundlage dieser Kriterien fanden Yung et al. (1998; 2003) eine Übergangsrate zu einer psychotischen Störung von 41% innerhalb eines Jahres. Allerdings wurden diese hohen Übergangsraten der Melbournier Gruppe auch kritisch kommentiert (Morrison et al., 2002), da mehr als die

Hälfte der Patienten bereits innerhalb des ersten Monats in eine Psychose übergingen. Dies legt die Vermutung nahe, dass einige dieser Patienten tatsächlich bereits zum Aufnahmezeitpunkt psychotisch waren und fälschlicherweise als noch prodromal eingeschätzt wurden. In einer Übersicht über bisher veröffentlichte Früherkennungsstudien unter Verwendung der Melbournner Einschlusskriterien errechnete Schultze-Lutter (2004) eine durchschnittliche Übergangsrate von 36,7% innerhalb eines Jahres. Zu beachten ist dabei, dass als Kriterium für einen Übergang in eine psychotische Störung das Vorhandensein von Symptomen über mehr als eine Woche definiert ist; dies entspricht den Kriterien der akuten psychotischen Episode nach DSM-IV.

Inzwischen gibt es bereits mehrere Studien zu klinischen Interventionsansätzen bei diesen Ultra-High-Risk-Personen, deren Ziel es ist, die Rate der Übergänge in eine Psychose zu reduzieren: McGorry et al. (2002) verglichen in einer randomisierten Studie eine Gruppe, die mit einem atypischen Neuroleptikum (Risperidon) sowie kognitiver Verhaltenstherapie behandelt wurde, mit einer Gruppe, die lediglich eine Bedarfsbehandlung erhielt. Während der sechsmonatigen Behandlung gingen 36% der nach Bedarf Behandelten in eine Psychose über, dagegen nur 10% - und damit signifikant weniger - der neuroleptisch und psychotherapeutisch Behandelten. Woods et al. (2003) führten eine placebo-kontrollierte Studie mit dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin durch. Nach acht Wochen wies die Olanzapin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant weniger prodromale Symptome auf. Im Hillside Recognition and Prevention (RAP) Program (Cornblatt, 2002) wird versucht, die (genetische) High-Risk-Forschung und neuere medikamentöse Behandlungsansätze bei Hochrisiko-Personen zu verbinden. Vorläufige Ergebnisse aus einem dreijährigen Pilotprojekt weisen darauf hin, dass es unterschiedliche Subgruppen prodromaler Patienten gibt, die unterschiedlich gut auf atypische Neuroleptika und auch auf Antidepressiva reagieren.

Allerdings wird die medikamentöse Intervention bei Prodromalpatienten durchaus kontrovers diskutiert (Warner, 2001; Perkins, 2004): Kritischster Punkt ist die Tatsache, dass auch immer ein hoher Anteil Falsch-Positiver mitbehandelt wird. Personen, die tatsächlich keine Psychose ausbilden würden, werden also unnötigerweise mit hochwirksamen Psychopharmaka behandelt, verbunden mit einer Reihe unerwünschter Wirkungen. In einer Studie von Morrison et al. (2004) wurden Ultra-High-Risk-Patienten sechs Monate lang einer kognitiv-behavioralen Therapie unterzogen und mit einer Gruppe ohne Behandlung verglichen. Demnach hatte die kognitive Verhaltenstherapie einen positiven Einfluss auf die psychotische Symptomatik und die Anzahl notwendiger neuroleptischer Behandlungen.

Insgesamt gesehen wurden also bereits einige präventive Erfolge mit Frühinterventionsstrategien erzielt; für eine Anwendung der Therapieansätze in der Regelversorgung ist es jedoch sicherlich noch zu früh (McGlashan et al., 2001; Addington, 2003).

Die Ultra-High-Risk-Kriterien fanden in leicht adaptierter Form Eingang in die Prodromaldefinition des Kompetenznetzes Schizophrenie (Ruhrmann et al., 2003). Probanden mit attenuierten Symptomen oder BLIPS wurden im Kompetenznetz Schizophrenie der Gruppe der psychosenahen Prodromi zugeordnet. Das Kriterium der Trait- und State-Risikofaktoren wurde etwas abgewandelt: Um die Validität zu erhöhen, wurden nur Personen mit einem schizophrene, nicht mit einem schizotypen Angehörigen, eingeschlossen. Als weiterer bekannter biologischer Risikofaktor wurden prä- oder perinatale Komplikationen (vgl. Jones, 2002) aufgenommen. Die Trait- und State-Risikofaktoren wurden im Kompetenznetz Schizophrenie allerdings nicht den Kriterien für ein psychosenahes Prodrom zugeordnet, sondern den Einschlusskriterien für die psychoseferne Prodromalgruppe. Grund hierfür war vor allem, dass bei der psychosenahen Gruppe eine neuroleptische Behandlung vorgesehen wurde. Diese sollte dann aus ethischen Gründen auf Personen mit bereits vorhandenen psychotischen Symptomen beschränkt werden.

## 3 P300 und Schizophrenie

### 3.1 Das P300-Paradigma

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) sind Veränderungen in der elektrophysiologischen Aktivität des Gehirns, die als Reaktion auf einen sensorischen Reiz oder ein psychisches Ereignis auftreten. Da die EKPs in der Regel sehr kleine Amplituden aufweisen, sind sie im Spontan-EEG nicht erkennbar. Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, wird das EEG daher in Segmente geteilt, die zeitlich an die mehrfach dargebotenen Stimuli gebunden sind, und dann gemittelt. Durch die Mittelung bleibt das (hypothetisch) invariante, stimulusgebundene Signal erhalten, während sich die nicht stimuluskorrelierte, „zufällige“ Aktivität, das Rauschen, gegenseitig aufhebt. Das interessierende Signal wird so sichtbar.

Die P300 ist ein positiver Peak ungefähr 300 ms nach einem aufgabenrelevanten Ereignis. Gemessen wird die P300 meist in einem auditorischen oder visuellen Oddball-Paradigma, in dem zwischen einem häufigen Reiz in randomisierter Folge ein seltener Reiz dargeboten wird, auf den der Proband reagieren muss. Als Reaktion wird oft ein Tastendruck gefordert, oder der Proband soll die seltenen Zielreize zählen. Nach dem „Kontext-Updating-Modell“ von Donchin (Donchin und Coles, 1988) ist die P300 Ausdruck der neuronalen Aktivität, die auftritt, wenn das Arbeitsgedächtnismodell der Reizumgebung verändert werden muss. Posner (1975) versteht die P300 als Index für die Zuweisung von Aufmerksamkeitsressourcen.

Der am häufigsten referierte Parameter ist die Potentialamplitude der Reaktion auf den seltenen Reiz, die entweder als Peak, also als größte positive Amplitude in einem festgelegten Zeitbereich um 300 ms, oder als mittlere Amplitude in einem bestimmten Intervall definiert ist. Jeon und Polich (2003) sehen die Baseline-to-Peak-Messung als die technisch korrektere Lösung an. Der zweite wichtige Parameter ist die Peaklatenz, also das Zeitintervall zwischen Stimulusbeginn und Peak. Die P300-Amplitude ist an Pz, der parietalen Mittellinien-Elektrode, am größten. In der P300-Amplitude lässt sich nach Wickens et al. (1983) das relative Ausmaß der bereitgestellten Ressourcen zur Verarbeitung des spezifischen Reizes ablesen. Die Latenz wird dagegen als Maß der Reizklassifikationsgeschwindigkeit angesehen (Kutas et al., 1977), welche unabhängig von dem Reaktionsselektionsprozess (McCarthy und Donchin, 1981) und der Reaktionszeit ist (Ilan und Polich, 1999).

Als wichtige Einflussfaktoren auf Amplitude und Latenz sind verschiedene Versuchsbedingungen zu nennen: Je geringer die Auftretenswahrscheinlichkeit des Targetreizes, umso größer die P300-Amplitude (Squires et al., 1976). Je schwieriger die

Unterscheidbarkeit von Target- und Standardreiz, umso kleiner die Amplitude (Weisbrod et al., 1997) und umso länger die Latenz (McCarthy und Donchin, 1981). Kürzere Interstimulus-Intervalle (ISI) produzieren kleinere Amplituden als längere ISI (Polich, 1990). Wichtige demographische Einflussfaktoren sind Alter (mit zunehmendem Alter kleinere Amplitude, größere Latenz; Goodin et al., 1978), Geschlecht (Frauen haben in einigen Studien signifikant größere Amplituden als Männer; z.B. Hoffman und Polich, 1999), Intelligenz (je intelligenter, umso größere Amplituden und kürzere Latenzen; Jausovec und Jausovec, 2000) und Händigkeit (größere Amplituden und kürzere Latenzen bei Linkshändern als bei Rechtshändern; Hoffman und Polich, 1999). Die Retest-Reliabilität der P300-Amplitude liegt je nach Studie zwischen .50 und .80 und für die P300-Latenz zwischen .40 und .70 (Fabiani et al., 1987; Karniski und Blair, 1989; Sandman und Patterson, 2000; Segalowitz und Barnes, 1993). Die P300 ist damit ein recht reliables Maß, vergleichbar mit oder besser als andere klinisch-biologische Variablen (Jeon und Polich, 2003).

Welche neuronalen Generatoren zur P300 beitragen, ist nicht ganz geklärt. Intrakranielle Ableitungen, Untersuchungen an Patienten mit fokalen Hirnläsionen und funktionelle Magnetresonanz-Tomographie-Studien (fMRT) lassen vermuten, dass ein ausgedehntes kortikales Netzwerk an der Generierung der P300 beteiligt ist (Johnson, 1993; Soltani und Knight, 2000). Je nach Paradigma kann dabei unterschieden werden zwischen der P3a, einem frühen Peak, der in die automatische Detektion von neuen Reizen involviert ist (z.B. bei einem passiven experimentellen Setting), und der P3b, einem späteren Peak, der mit willentlicher Zielreizerkennung in Verbindung gebracht wird. Das oben beschriebene Oddball-Paradigma mit aufgabenrelevanten Reizen erfordert nach dem Modell von Shiffrin und Schneider (1977) eine kontrollierte, aufmerksamkeitsabhängige Verarbeitung und produziert daher als Reaktion auf die seltenen Reize eher einen dominierenden P3b-Peak. (In den meisten Studien zur P300 bei Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis wird diese Unterscheidung allerdings nicht gemacht.) Neuroanatomisch gesehen werden der P3a eher anteriore kortikale Generatoren zugeschrieben und der P3b eher posteriore Generatoren (Soltani und Knight, 2000). In fMRT-Untersuchungen wiesen Menon et al. (1997) in einem Oddball-Paradigma temporoparietale und anterior cinguläre Aktivität nach; McCarthy et al. (1997) berichten vermehrte Aktivität im medio-frontalen Gyrus sowie im inferioren Parietallappen und im Gyrus cinguli als Reaktion auf seltene visuelle Targets. In ihrem Literaturüberblick fassen Soltani und Knight (2000) die Befunde dahingehend zusammen, dass sowohl temporoparietale als auch medial-temporale und lateral-präfrontale Kortexareale bei der Generierung der P300 eine Rolle spielen.

## 3.2 P300-Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten

### 3.2.1 Überblick über die Befundlage

Ungefähr zeitgleich entdeckten Roth und Cannon (1972) und Levitt, Sutton und Zubin (1973) eine verminderte P300-Amplitude bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Seitdem wurde eine sehr große Anzahl an Studien zur P300 bei schizophrenen Patienten publiziert; die P300 entwickelte sich zu einem der meistuntersuchten psychophysiologischen Paradigmen in diesem Bereich.

Die Meta-Analyse von Jeon und Polich (2003) fasst die Ergebnisse der P300-Forschung bis 1999 bei schizophrenen Patienten zusammen. Eingeschlossen wurden 104 Studien, in denen die Probanden in einer aktiven Diskriminanzaufgabe Target- und Standardreiz unterscheiden mussten. Die Autoren fanden verringerte Amplituden und verzögerte Latenzen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Mit mittleren gewichteten Effektstärken von  $d=0.74$  für die P300-Amplitude und von  $d=-0.56$  für die Latenz sind diese Gruppenunterschiede als mittelgroße Effekte zu bewerten (vgl. Bortz und Döring, 2001), und beide sind signifikant. Die größten Effekte wurden in auditorischen Oddball-Paradigmen erzielt mit  $d=0.89$  für die Amplitude und, etwas weniger ausgeprägt,  $d=-0.59$  für die Latenz. Die deutlichsten Gruppenunterschiede wurden an den Mittellinien-Elektroden, speziell Cz und Pz, gefunden. Dabei machte es keinen Unterschied, welches Amplitudenmaß (Baseline-to-Peak-Methode oder die gemittelte Amplitude in einem Intervall) verwendet wurde. Ein früher Erkrankungsbeginn war mit größeren Effekten bei der Amplitude verbunden. Schwere und Dauer der Erkrankung wiesen einen Zusammenhang zur Effektstärke der Latenz auf. Diesbezüglich weist die Latenz also gewisse State-Charakteristika auf. Die Effektgröße der Amplitude war dagegen von der Schwere und Dauer der Erkrankung sowie dem antipsychotischen Medikationsstatus unabhängig. Sie hat damit eher Trait-Charakter als die Latenz.

In einer weiteren Meta-Analyse (Bramon et al., 2004c) über Publikationen zwischen 1994 und 2003 wurden 46 auditorische Oddball-Studien zusammengefasst, die P300-Potentiale an Cz und/oder Pz berichteten. Die gepoolte standardisierte Effektgröße für die Amplitude lag hier bei 0.85, für die Latenz bei -0.57. Eine Meta-Regressionsanalyse fand dabei keinen signifikanten Einfluss von Variablen wie Alter und Geschlecht der Probanden, Filtereinstellungen als technisch-apparative Variable und Aufgabenschwere auf die Effektgrößen. Ebenso wenig beeinflussten Unterschiede zwischen den Studien bezüglich des Medikationsstatus und der Dauer der Erkrankung die Größe der Gruppenunterschiede.

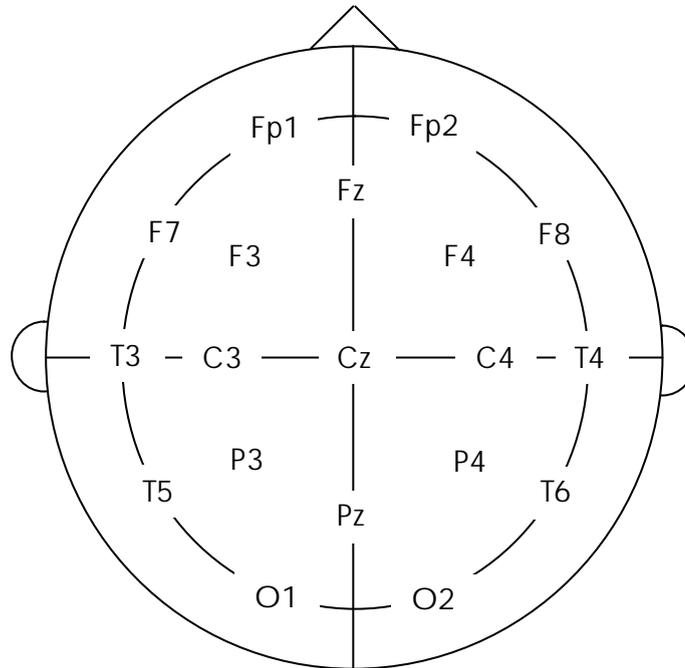
Beide Meta-Analysen bestätigen damit, dass es sich bei den P300-Defiziten um einen sehr stabilen Befund handelt, der in seiner Größe mit bekannten Befunden aus dem Bereich der bildgebenden Verfahren (vgl. Wright et al., 2000) und der Neuropsychologie (vgl. Heinrichs und Zakzanis, 1998) vergleichbar ist. Die Ergebnisse sprechen weiterhin dafür, dass es sich bei der P300-Amplitude (und in eingeschränktem Maß auch bei der P300-Latenz) um einen Trait-Marker handelt.

Wichtige Belege für die Trait-Eigenschaften der P300-Amplitude liefern auch neuere Studien mit ersterkrankten schizophrenen Patienten. Unterschiedliche Forschergruppen konnten signifikante Amplitudenreduktionen an den Mittellinien-Elektroden bei Ersterkrankten nachweisen (Hirayasu et al., 1998a; Salisbury et al., 1998; Brown et al., 2002; Demiralp et al., 2002; Valkonen-Korhonen et al., 2003; Wang et al., 2003), wobei in den Studien von Valkonen-Korhonen et al. (2003) und Wang et al. (2003) nur Patienten untersucht wurden, die noch nie neuroleptisch behandelt worden waren. Demiralp et al. (2002) fanden die größte Amplitudenreduktion im frontalen Bereich. Latenzverzögerungen wurden dagegen bei Ersterkrankten seltener beobachtet. Hirayasu et al. (1998a) und Valkonen-Korhonen (2003) berichteten dazu einen negativen Befund; Demiralp et al. (2002) wiesen eine Latenzverzögerung bei den Ersterkrankten nach.

### **3.2.2 Spezifische temporale Auffälligkeiten**

Die meisten Untersuchungen konzentrieren sich in ihren Auswertungen auf die Ableitungen an Pz oder Cz, da dort das Potential am größten ist und die stabilsten Gruppenunterschiede gefunden werden (Jeon und Polich, 2003). In zahlreichen Studien konnte jedoch auch ein spezifisches linksseitiges temporales/temporoparietales Amplitudendefizit (vor allem an T3 und T5) bzw. eine veränderte temporale Lateralisierung der Amplitude (siehe weiter unten in diesem Kapitel) gefunden werden. Um zu veranschaulichen, wo die hier referierten Elektroden auf dem Schädel platziert sind, gibt Abbildung 2 die Elektrodenpositionen nach dem Standard-System (10-20-System) schematisch wieder.

**Abbildung 2:** schematische Darstellung der Elektrodenplatzierung nach dem 10-20-System. F steht für frontal, C für central, T für temporal, P für parietal, O für okzipital



Insbesondere die Arbeitsgruppe um McCarley (Morstyn et al., 1983; Faux et al., 1993; Salisbury et al., 1994; O'Donnell et al., 1999; McCarley et al., 2002) wies temporale Auffälligkeiten nach; diese konnten aber auch durch andere Forschergruppen repliziert werden (z.B. Strik et al., 1993; Gerez und Tello, 1995; Souza et al., 1995; Weisbrod et al., 1997; Turetsky et al., 1998a; Havermans et al., 1999). Es gab jedoch auch negative Befunde diesbezüglich (Pfefferbaum et al., 1989; Ford et al., 1999, 2000; Iwanami et al., 2002; Meisenzahl et al., 2004).

Salisbury et al. (2001) haben die Hypothese, dass diese widersprüchlichen Ergebnisse durch unterschiedliche Versuchsdurchführungen erklärbar sein könnten. Sie verglichen die P300-Amplituden (Schizophrene und Kontrollen) zwischen einem Paradigma mit Tastendruck auf den seltenen Reiz und einem Paradigma, in dem die Probanden die seltenen Reize still zählen sollten. Sie fanden unter anderem, dass in dem Tastendruck-Paradigma die Varianz an den lateralen Elektroden durch das motorische Potential erhöht war. Lateralisierungsunterschiede der Amplitude und generelle Amplitudenunterschiede zwischen den Kontrollen und Schizophrenen wurden dadurch weniger sichtbar als im Zähl-Paradigma. Meisenzahl et al. (2004) fanden allerdings weder im Tastendruck- noch im Zähl-Paradigma laterale

Unterschiede zwischen den Gruppen und postulieren daher, dass die unterschiedlichen Befunde durch andere Faktoren erklärt werden müssten.

Eine Meta-Analyse von Jeon und Polich aus dem Jahr 2001 fasst elf auditorische Oddball-Studien zusammen, die die P300-Amplituden an den temporalen Elektroden T3 (linksseitig) und T4 (rechtsseitig) bzw. an den etwas mehr central gelegenen temporoparietalen Elektroden TCP1 (links) und TCP2 (rechts) verglichen (nur im erweiterten 10-20-System vorhanden). Dabei wurde nicht differenziert zwischen Paradigmen mit Tastendruck und Zähl-Paradigmen. Ihre Fragestellung war, ob die Gruppenunterschiede zwischen Schizophrenen und Kontrollen linkstemporal größer sind als rechtstemporal. Bei T3 versus T4 konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden. Vielmehr unterschieden sich die Gruppen sowohl an der linken als auch an der rechten temporalen Elektrode signifikant voneinander, wenn auch die gemittelte Effektgröße an T3 ( $d=0.79$ ) leicht (aber nicht signifikant) größer war als die an T4 ( $d=0.61$ ). An TCP gab es jedoch einen signifikanten Effektgrößenunterschied: Links waren die Gruppenunterschiede ( $d=1.06$ ) signifikant stärker ausgeprägt als rechts ( $d=0.61$ ). Ein weiteres wichtiges Ergebnis war ein signifikanter Interaktionseffekt Gruppe x Seite sowohl temporal als auch temporocentro-parietal: Die Kontrollen zeigten eine Asymmetrie mit etwas größeren Amplituden links als rechts (normale linksseitige Lateralisierung), wohingegen die Schizophrenen eine umgekehrte Asymmetrie mit etwas kleineren Amplituden links als rechts (abnorme rechtsseitige Lateralisierung) zeigten.

In einigen Studien wurde auch die temporoparietale, aber stärker lateral als TCP gelegene, Elektrodenposition T5/6 untersucht. Beispielsweise fanden Winterer et al. (2001) die deutlichsten Gruppenunterschiede von allen untersuchten Elektrodenpositionen an T5, also der linken temporoparietalen Elektrode. Van der Stelt et al. (2004) wiesen bei den schizophrenen Patienten eine signifikante Asymmetrie (links kleiner als rechts) temporal und temporoparietal nach.

Aus der Gruppe um McCarley stammen zwei Untersuchungen zu linkstemporalen Defiziten bei Ersterkrankten (Salisbury et al., 1998; McCarley et al., 2002). In beiden Studien konnten die oben beschriebenen Lateralisierungsunterschiede nachgewiesen werden: Sie zeigten signifikante Wechselwirkungen Seite x Gruppe an den temporalen Elektrodenpositionen T3/4. Beide Studien fanden auch eine signifikant kleinere Amplitude bei den Ersterkrankten gegenüber den Kontrollen an der linken temporalen Elektrode T3, nicht jedoch rechtsseitig. Bei Salisbury et al. (1998) zeigten die Ersterkrankten auch ein Amplitudendefizit an den Mittellinien-Elektroden, bei McCarley et al. (2002) dagegen nicht.

Strik et al. (1994) liefern einen weiteren Beleg für ein asymmetrisches funktionales Defizit bei schizophrenen Patienten. Sie verwendeten dazu nicht die übliche referenzbezogene Amplitudenmessung, sondern eine referenzunabhängige Messung. Dazu wird von der maximalen Amplitude sämtlicher Elektrodenpositionen zu einem Zeitpunkt die kleinste gemessene Amplitude zu diesem Zeitpunkt abgezogen. Das Differenzpotential dieser beiden Extremwerte ist dann die so genannte referenzunabhängige Amplitude (für nähere Erläuterungen siehe Strik et al., 1994). Diese maximale individuelle Amplitude ist nach Ansicht der Autoren eine valide Schätzung der Amplitudenausprägung bzw. der generellen Feldstärke des P300-Potentials. Die Autoren fanden, dass bei einem Teil der schizophrenen Patienten die referenzunabhängige maximale Amplitude linkshemisphärisch oder an der Mittellinie lag (wie typischerweise bei Gesunden), während bei dem anderen Teil eine abnorme Rechtslateralisierung vorlag. In den Fällen mit Rechtslateralisierung trat eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Lateralisierung der maximalen Amplitude und der Amplitudenhöhe an Pz (erfasst mit der konventionellen referenzabhängigen Messung) auf: Je weiter rechts die maximale Amplitude lag, umso kleiner war die Amplitude an Pz. Ein vergleichbarer Effekt zeigte sich nicht in der Untergruppe der Schizophrenen mit linkslateralisierten Peaks, und auch nicht in der gesunden Kontrollgruppe. Die Autoren postulieren aufgrund dieses Amplitudendefizits bei rechtslateralisierten Peaks, dass speziell eine Rechtslateralisierung der maximalen Amplitude bei schizophrenen Patienten ein funktionales Defizit aufzeigt. Dies sei vermutlich auf eine Dysfunktion des linkshemisphärischen Generators in dieser Untergruppe zurückzuführen. Der Ansatz der referenzunabhängigen Messung wurde bisher jedoch nicht von anderen Schizophrenieforschungsgruppen aufgegriffen, weswegen dazu keine Befunde anderer Autoren vorliegen.

### 3.2.3 Korrelative Zusammenhänge

Die Befunde über den Zusammenhang zwischen P300-Amplitude und der Psychopathologie ergeben ein eher heterogenes Bild. Insgesamt werden häufiger signifikante negative Korrelationen zur Negativsymptomatik berichtet, beispielsweise von Pfefferbaum et al. (1989), Eikmeier et al. (1992), Strik et al. (1993), Juckel et al. (1996), Bruder et al. (2001). Weniger Studien finden Zusammenhänge zur Positivsymptomatik (z.B. Laurent et al., 1993; O'Donnell et al., 1993; Egan et al., 1994; Higashima et al., 2003). In einigen Untersuchungen ist die Amplitude gänzlich unabhängig von der Symptomatik, so z.B. bei Blackwood et al. (1987), Stefansson und Jonsdottir (1996), D'Amato et al. (1999), Karoumi et al. (2000), O'Donnell et al. (2004). Signifikante Zusammenhänge der P300-Latenz mit

der Psychopathologie werden nicht berichtet; negative Befunde hierzu referieren unter anderem Blackwood et al. (1987) und Karoumi et al. (2000).

Nach Frodl-Bauch et al. (1999) finden insbesondere die Studien einen signifikanten Zusammenhang zur Negativsymptomatik, die stabilisierte oder weitgehend remittierte Patienten untersuchen. Die Autoren postulieren, dass diese Korrelationen durch Trait-Effekte vermittelt sind, da eine verringerte Amplitude auch mit einem schlechteren Behandlungsverlauf verbunden ist (Hegerl et al., 1995) und intraindividuelle Veränderungen der Negativsymptomatik nicht mit Veränderungen der P300-Amplitude einhergehen (Juckel et al., 1996). Signifikante Zusammenhänge zur Positivsymptomatik treten nach Einschätzung von Frodl-Bauch et al. (1999) eher bei akuten Patienten auf. Dort scheint die Amplitude auch eher State-abhängig zu sein: Turetsky et al. (1998b) wiesen eine signifikante negative Korrelation zwischen intraindividuellen Veränderungen der Amplitude und Veränderungen in der Schwere der Halluzinationen nach, Higashima et al. (2003) zwischen Veränderungen der Amplitude und der positiven Symptomatik allgemein. Zusammengefasst lassen diese Befunde den Schluss zu, dass die P300-Amplitude sowohl State- als auch Trait-Eigenschaften besitzt (Ford, 1999; Turetsky et al., 1998b; Frodl-Bauch et al., 1999; Mathalon et al., 2000).

In Bezug auf korrelative Zusammenhänge zwischen spezifischen neuroanatomischen Veränderungen und der P300 bei schizophrenen Patienten liegen recht konsistente Befunde für temporale Regionen vor. McCarley et al. (1993) fanden ein deutliches Volumendefizit der Grauen Substanz speziell im linken superioren temporalen Gyrus bei den schizophrenen Patienten. Dieses Volumendefizit korrelierte signifikant sowohl mit der reduzierten linkstemporalen P300-Amplitude als auch mit der abnormen temporalen Links-Rechts-Asymmetrie der schizophrenen Probanden. In einer weiteren Studie konnten McCarley et al. (2002) diese korrelativen Zusammenhänge bei ersterkrankten Schizophrenen nachweisen; bei ersterkrankten Depressiven waren sie dagegen nicht vorhanden. Die Autoren postulieren, dass der P300-Generator im bilateralen superioren temporalen Gyrus zu einem großen Teil für die Amplitudenreduktion verantwortlich sei. Speziell die starke linksseitige Volumenreduktion in diesem Bereich bewirke die asymmetrische temporale Amplitude (vgl. auch O'Donnell et al., 1999). Anatomische Auffälligkeiten bei Schizophrenen in der posterioren superioren Temporallappenwindung, die funktionell assoziiert ist mit der auditorischen und Sprach-Verarbeitung, wurden von verschiedenen Forschergruppen mit typischen schizophrenen Symptomen wie auditorischen Halluzinationen (Barta et al., 1990) und Denkstörungen (Shenton et al., 1992) in Beziehung gesetzt. Die Arbeitsgruppe um McCarley (McCarley et al., 2002) stellt die These auf, dass der posteriore superiore

temporale Gyrus Teil eines bei Schizophrenen gestörten neuronalen Netzwerkes ist, zu dem unter anderem auch der linke parahippocampale Gyrus und die linke anteriore Hippocampus-Amygdala-Region gehören. Niznikiewicz et al. (2000a) zeigten eine signifikante Korrelation zwischen dem Volumen des rechten Gyrus supramarginalis und der P300-Amplitude centroparietal. Nach der bisherigen Befundlage ist also einen Zusammenhang zwischen der P300-Amplitudenreduktion und Volumendefiziten im superioren temporalen Gyrus, speziell linksseitig, am besten gesichert; ob auch weitere Regionen im Sinne eines gestörten Netzwerkes relevant sind, ist noch offen.

Blackwood et al. (1999) untersuchten Schizophrene und gesunde Angehörige mit SPECT (Single-Photon-Emissions-Computertomographie): Sie fanden einen reduzierten Blutfluss im linken inferioren präfrontalen Kortex und im anterioren Cingulum sowohl bei den Patienten als auch bei ihren Angehörigen. Der Blutfluss korrelierte signifikant mit der P300-Amplitude im linken inferioren präfrontalen Kortex und mit der P300-Latenz im anterioren cingulären Kortex sowie mit der verbalen Gedächtnisleistung. Die Autoren interpretieren ihren Befund als Hinweis darauf, dass ein gestörter Blutfluss in den oben genannten Bereichen, verbale Gedächtnisstörungen und P300-Auffälligkeiten zusammenhängende Trait-Marker der Schizophrenie darstellen. Ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen reduzierter P300-Amplitude und schlechter verbaler Gedächtnisleistung konnte mehrfach belegt werden, beispielsweise von Bruder et al. (2001) und Kim et al. (2003). In einer Studie von Nieman et al. (2002) korrelierte die parietale Amplitude mit der Gedächtnisleistung signifikant positiv und die frontale Amplitude mit der selektiven Aufmerksamkeitsleistung. Nagasawa et al. (1999) konnten einen positiven Zusammenhang zwischen der P300-Amplitude und der Leistung in einem verbalen Paar-Assoziationstest nachweisen. Dabei wird der Test als Maß für die linkshemisphärische temporo-hippocampale Funktionsfähigkeit angesehen. Heidrich und Strik (1997) fanden einen negativen Zusammenhang zwischen der Rechtslateralisierung der P300-Amplitude (referenzunabhängige Messung) und einem verbalen Paar-Assoziationstest. Darüber hinaus gibt es mehrere Studien, die einen negativen Zusammenhang zwischen der P300-Latenz und der verbalen Flüssigkeit, einem Maß für die Funktion des linken Frontallappens, belegen (Roxborough et al., 1993; Souza et al., 1995; Vilela et al., 1999). Bezogen auf Zusammenhänge zu neuropsychologischen Defiziten sind also bisher positive Korrelationen zwischen der P300-Amplitude und verbaler Gedächtnisleistung sowie negative Korrelationen zwischen der P300-Latenz und verbaler Flüssigkeit am besten repliziert.

### 3.3 P300 und genetisches Risiko

In mehreren Studien an gesunden Probanden wurde der Grad der genetischen Determinierung der P300 untersucht. Polich und Burns (1987) fanden bei eineiigen Zwillingspaaren eine signifikant größere Ähnlichkeit der Amplituden und Latenzen im Vergleich zu Kontrollpaaren. Rogers und Deary (1991) verglichen monozygote und dizygoten Zwillinge. Die Ähnlichkeiten der P300-Latenz innerhalb der Paare war bei den monozygoten Zwillingen signifikant größer als bei den dizygoten Zwillingen; für die Amplitude konnte dieser Unterschied nicht gefunden werden. Die Autoren interpretieren diesen Befund dahingehend, dass die Latenz wesentlich erblich determiniert ist. Eine Studie von Katsanis et al. (1997) bei monozygoten und dizygoten Zwillingen dagegen liefert Belege dafür, dass die Amplitude stärker als die Latenz genetisch determiniert ist. Insgesamt gesehen gibt es also Belege für eine genetische Beeinflussung sowohl der P300-Amplitude als auch der –Latenz.

In der genetischen Hochrisikoforschung zur Schizophrenie fanden erstmals Friedman et al. (1982) im Rahmen der New York High-Risk Study eine verringerte visuelle P300-Amplitude bei Kindern mit familiärem Risiko. Dies werteten sie als Hinweis darauf, dass das Amplitudendefizit ein präorbiter Indikator für eine spätere Entwicklung einer Psychose sein könnte. Schreiber et al. (1992) konnten diesen Befund für die akustische P300 an Kindern und Jugendlichen mit erhöhtem genetischen Risiko replizieren. In einer weiteren Studie von Friedman und Squires-Wheeler (1994) wurde das erste Ergebnis allerdings nicht bestätigt; hier fand sich keine reduzierte P3b bei gesunden Kindern schizophrener Eltern. In der prospektiv angelegten Studie wurde das Ausgangssample zehn Jahre später nachuntersucht (Friedman et al., 1995). Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer reduzierten P3-Amplitude im Jugendalter und dem klinischen Status als junge Erwachsene (Vorhandensein einer Störung aus dem schizophrenen Formenkreis) gefunden werden. Ein prädiktiver Wert der P300 wurde hier also nicht nachgewiesen, wenn auch einschränkend die kleine Stichprobengröße (nur sechs Probanden mit einer Störung aus dem schizophrenen Formenkreis) und die entsprechend geringe statistische Power bedacht werden muss.

Weisbrod et al. (1999) zeigten bei gesunden monozygoten Zwillingsgeschwistern von schizophrenen Patienten an Pz ein Amplitudendefizit. Insgesamt konnte mehrfach eine signifikante Amplitudenreduktion bei gesunden erwachsenen Angehörigen ersten Grades nachgewiesen werden (Saitoh et al., 1984; Kidogami et al., 1992 (an Cz und Pz); Frangou et al., 1997 (an Fz und Pz); D'Amato et al., 1999 (an Fz, Cz und Pz); Kimble et al., 2000; Turetsky et al., 2000 (nur an Fz)). Winterer et al. (2003) fanden mittels Hauptkomponenten-Analyse ein spezifisches temporoparietales Amplitudendefizit bei gesunden Geschwistern. In

einigen dieser Studien lagen die bei den gesunden Angehörigen beobachteten P300-Defizite ähnlich hoch wie bei den schizophrenen Patienten (Kidogami et al., 1991; D'Amato et al., 1999). Roxborough et al. (1993) fanden eine reduzierte P300-Amplitude speziell bei den Familienmitgliedern, die auch Defizite in neuropsychologischen Tests zur Prüfung der frontalen und temporalen Funktionen aufwiesen. Signifikante Gruppenunterschiede konnten allerdings nicht durchgängig repliziert werden. Negative Befunde werden bei Schreiber et al. (1991), Karoumi et al. (2000) und Winterer et al. (2001) berichtet.

Weniger häufig werden Auffälligkeiten in der P300-Latenz bei gesunden Angehörigen beschrieben. Signifikante Gruppenunterschiede im Vergleich zu Kontrollen fanden beispielsweise Schreiber et al. (1991), Frangou et al. (1997), D'Amato et al. (1999) und Karoumi et al. (2000). Die Arbeitsgruppen um Kidogami (1992), Schreiber (1992), Weisbrod (1999), Kimble (2000), Turetsky (2000) und Winterer (2001) publizierten dagegen negative Befunde in Bezug auf Latenzverzögerungen. In der Studie von Blackwood et al. (1991) wurde eine bimodale Verteilung der Latenzen gefunden, wobei ungefähr die Hälfte der gesunden Angehörigen eine normale Latenz aufwies und die andere Hälfte eine deutlich verzögerte Latenz. Bharath et al. (2000) fassen in ihrem Überblick über Familienstudien die Befunde dahingehend zusammen, dass es sich bei der P300 um einen viel versprechenden Vulnerabilitätsmarker handelt, speziell in Kombination mit bildgebenden und neuropsychologischen Untersuchungen.

### **3.4 Zusammenhänge zur Schizotypie**

Auch in der psychometrischen Hochrisikoforschung gibt es zahlreiche Befunde zur P300. Die publizierten Studien konzentrieren sich dabei auf das Schizotypie-Konzept; zum einen wurden dazu Probanden mit schizotyper Persönlichkeitsstörung untersucht, zum anderen Probanden mit erhöhten Scores auf unterschiedlichen Schizotypie-Skalen.

Condray und Steinhauer (1992) berichten eine normale P300-Amplitude bei Probanden mit schizotyper Persönlichkeitsstörung (schizotypal personality disorder, SPD). Zu einem positiven Ergebnis kamen dagegen Mannan et al. (2001). Sie wiesen einen reduzierten P300-Peak an mehreren Elektrodenpositionen, z.B. an Fz und Pz, in einer Gruppe mit schizotyper Persönlichkeitsstörung nach. Trestman et al. (1996) fanden in einem SPD-Sample einen Trend Richtung Amplitudenreduktion (an Cz), jedoch keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. Die Autoren erwarteten signifikante Zusammenhänge zwischen der P300-Amplitude und der Negativsymptomatik, nicht aber zur Positivsymptomatik. Diese Hypothese konnte jedoch nicht bestätigt werden, da die Amplitude unabhängig war von den negativen

Schizotypie-Symptomen nach den DSM-Kriterien und den Chapman-Skalen „Körperliche Anhedonie“ und „Soziale Anhedonie“. Die Positivsymptomatik (positive Schizotypie-Symptome nach DSM und Chapman-Skala „Wahrnehmungsanomalien“) korrelierte ebenfalls nicht mit der P300-Amplitude. In einer Follow-Up-Messung untersuchten Blackwood et al. (1994) Probanden, die in ihrer Kindheit als schizoid diagnostiziert wurden. Zwei Drittel der Untersuchten erfüllten zum Follow-Up-Messzeitpunkt die Kriterien der schizotypen Persönlichkeitsstörung. In diesem Sample konnte jedoch keine reduzierte P300 (gemessen an Cz) nachgewiesen werden.

In der Studie von Salisbury et al. (1996), die eine männliche SPD-Gruppe mit einer Kontrollgruppe verglich, wurde temporoparietal (T5 vs. T6) ein signifikanter Interaktionseffekt Gruppe x Seite gefunden, mit größeren Amplituden rechts als links bei den SPD-Probanden und größeren Amplituden links als rechts bei den Kontrollen. Hier konnte die bei Schizophrenen bekannte abnormale Lateralisierung also auch bei Schizotypen nachgewiesen werden. An den temporalen Elektrodenpositionen (T3 vs. T4) zeigte sich dieser Interaktionseffekt nicht. Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede an den entsprechenden Einzelelektroden. An den Mittellinien-Elektroden wurden ebenfalls keine signifikanten Amplitudendifferenzen gefunden. Niznikiewicz et al. (2000b) fanden eine signifikant reduzierte P300-Amplitude an den Mittellinien-Elektroden bei Probanden mit schizotyper Persönlichkeitsstörung. Einen signifikanten Interaktionseffekt Gruppe x Seite temporal/temporoparietal konnten sie nicht replizieren. Dennoch sehen sie ihre Ergebnisse in Einklang mit denen von Salisbury et al. (1996), da sie in einem Innergruppenvergleich bei den SPD-Probanden signifikant kleinere temporale Amplituden links als rechts fanden, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, wo sich diese Unterschiede nicht zeigten.

Klein und Coautoren (1999) verglichen die P300 bei Probanden mit einem niedrigen Schizotypie-Wert und Probanden mit hohem Score. Als Messinstrument wurde der „Schizotypal Personality Questionnaire“ (Raine, 1991; deutsche Fassung von Klein et al., 1997) verwendet, der die neun Symptome der schizotypen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV erfasst. Gemessen wurde die Peakamplitude der P300 nach der current source density-Methode. Hierbei wird nicht die Amplitude in Mikrovolt gemessen, sondern die Stromdichte in Ampere/cm<sup>2</sup>. In der Varianzanalyse, die die Amplitude an allen Elektrodenpositionen (Mittellinie und laterale Elektroden) als einen Faktor erfasste, zeigten die hoch schizotypen Probanden eine signifikant kleinere Amplitude als die wenig schizotypen. An T3/T5 und T4/T6 konnten Klein et al., analog zu den Ergebnissen von Salisbury et al. (1996), eine abnorme Amplitudenlateralisierung bei den hoch schizotypen im Vergleich zu den wenig

schizotypen Probanden finden. Ein Gruppenunterschied an den entsprechenden Einzelelektroden linksseitig zeigte sich auch hier nicht.

Von Kimble et al. (2000) stammt eine Untersuchung an Probanden mit genetischem Risiko und Kontrollprobanden. In beiden Gruppen wurde die Schizotypie erfasst (gemessen mit dem breit angelegten „Structured Interview for Schizotypy“ von Kendler et al., 1989). Die Autoren konnten nachweisen, dass nicht nur Personen mit erhöhtem genetischen Risiko, sondern auch, unabhängig davon, Probanden mit erhöhten Schizotypie-Werten eine signifikant kleinere P300-Amplitude an den Mittellinien-Elektroden auswiesen als Probanden mit niedrigen Schizotypie-Werten. In einer Studie von 1994 erhoben Ogura und Kollegen die auditorische P300 bei Probanden mit hohem Score auf der Schizophrenie-Skala des MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory; Butcher et al., 1989). Im Vergleich zu Probanden mit niedrigem Score zeigten sie eine verringerte Amplitude.

In einigen Studien wurden die Chapman-Skalen zur Erfassung der verschiedenen Schizotypie-Faktoren eingesetzt. Nuchongsai et al. (1999) fanden bei einer Probandengruppe, die auf den drei Skalen „Magisches Denken“, „Wahrnehmungsanomalien“ und „Soziale Anhedonie“ hohe Werte erreichten, eine signifikant verringerte Amplitude an den Mittellinien-Elektroden. Simons (1982) und Miller et al. (1984) belegten deutlich reduzierte P300-Amplituden an Cz bei Probanden, die hohe Werte auf der Skala „Körperliche Anhedonie“ erreichten. Josiassen et al. verglichen in ihrer Untersuchung von 1985 Probanden, die hohe Werte für „Körperliche Anhedonie“, aber nicht für „Wahrnehmungsanomalien“ erreichten, mit Probanden mit ausgeprägten „Wahrnehmungsanomalien“, aber ohne „Körperliche Anhedonie“. Sie verwendeten ein somatosensorisches Stimulus-Paradigma. Nur die Gruppe mit körperlicher Anhedonie zeigte eine reduzierte P3b-Amplitude an den Mittellinien-Elektroden, nicht jedoch die Gruppe mit Wahrnehmungsanomalien. Ähnlich sind auch die Ergebnisse von Squires-Wheeler et al. (1997) einzuordnen, die erwachsene Kinder von psychiatrisch kranken Eltern untersuchten und Schizotypie-Merkmale erfassten. Probanden mit ausgeprägter negativer schizotyper Symptomatik wiesen im Schnitt kleinere P300-Amplituden auf als Probanden mit positiver Symptomatik. Die Negativsymptome der Schizotypie scheinen demnach besonders eng mit P300-Auffälligkeiten verbunden zu sein.

Bramon et al. (2004a, Abstract) untersuchten die P300 bei Probanden mit Prodromalsymptomen, die die Kriterien für den „at-risk mental state“ der Melbourn Gruppe um McGorry (vgl. Kapitel 2.5) erfüllten. Sie fanden eine trendhaft reduzierte

Amplitude und keine Latenzauffälligkeiten; die relevanten Elektrodenpositionen wurden jedoch nicht genauer angegeben.

Im Gegensatz zu den mehrheitlich positiven Belegen für ein Amplitudendefizit bei schizotypen Personen gibt es kaum Hinweise auf Latenzverlängerungen. Viele Studien berichten negative Befunde dazu (Trestman et al., 1996; Klein et al., 1999; Nuchpongsai et al., 1999; Kimble et al., 2000; Niznikiewicz et al., 2000b). Lediglich Mannan et al. (2001) konnten eine verzögerte Latenz bei einer SPD-Gruppe nachweisen. Diese Befundlage liefert folglich weitere Belege für den Trait-Charakter der P300-Amplitude und für ihre Eignung als Vulnerabilitätsmarker. Für die Latenz trifft dies zumindest in dem Bereich der Schizotypie-Forschung nicht zu.

Interessanterweise sind neben diesen elektrophysiologischen Defiziten auch neuroanatomische Auffälligkeiten bei Personen mit schizotyper Persönlichkeitsstörung vorhanden. Dickey et al. (2002) fassen in ihrer Übersicht über MRT-Studien die Befunde dahingehend zusammen, dass sich die meisten der bei Schizophrenen bekannten Abnormitäten auch, in milderer Form, bei SPD-Probanden beobachten lassen.

### 3.5 Spezifität

Die Eignung der P300-Veränderungen als Vulnerabilitätsmarker der Schizophrenie ist auch davon abhängig, wie spezifisch die Defizite sind. Dazu wurde das Paradigma an anderen Patientengruppen durchgeführt. Bei depressiven Patienten wiesen Pfefferbaum und Kollegen (1984) eine verringerte P300-Amplitude nach, jedoch keine Latenzunterschiede. Blackwood et al. (1987) berichten ähnliche Ergebnisse; allerdings fanden sie bei einer Nachuntersuchung vier Wochen später, dass sich durch die medikamentöse Behandlung die P300-Amplitude der Depressiven wieder normalisiert hatte, während sie bei den ebenfalls untersuchten schizophrenen Patienten stabil reduziert blieb. Weir et al. (1998) fanden eine unterschiedliche Topographie der Defizite: Depressive wiesen rechtsseitig eine reduzierte Amplitude auf, während Schizophrene links zentral-temporal Defizite zeigten. In einer Studie von Salisbury et al. (1998) wurden keine Amplitudendefizite bei Depressiven festgestellt. Schizophrene und Depressive unterschieden sich linkstemporal signifikant und wiesen eine unterschiedliche Lateralisierung auf. Die Depressiven zeigten die normale Lateralisierung mit höheren linken Amplituden, während die Schizophrenen rechts höhere Amplituden als links aufwiesen. McCarley et al. (2002) fanden die gleichen Lateralisierungsunterschiede zwischen erkrankten Schizophrenen und erkrankten Depressiven. An den Mittellinien-Elektroden

gab es keine signifikanten Amplitudenunterschiede zwischen Schizophrenen, Depressiven und gesunden Kontrollen.

Bei bipolaren Störungen wurden ebenfalls Amplitudenverringernungen (O'Donnell et al., 2004) und Latenzverzögerungen gefunden (Muir et al., 1991; O'Donnell et al., 2004). Souza et al. (1995) und Strik et al. (1998) fanden auch Latenzverzögerungen, aber keine kleinere Amplitude. In einer Studie bei Angehörigen von Manisch-Depressiven (Pierson et al., 2000) wurden Auffälligkeiten bei beiden Parametern nachgewiesen. Die Gruppe um McCarley konnte allerdings topographische Unterschiede zwischen Bipolaren und Schizophrenen zeigen (Salisbury et al., 1999). Bei den Bipolaren war die Amplitude an anterioren Elektroden reduziert, bei den Schizophrenen dagegen posterior. Die Bipolaren wiesen, im Gegensatz zu den Schizophrenen, keine umgekehrte temporale Links-Rechts-Asymmetrie auf im Vergleich zu Gesunden. Nach Auffassung der Arbeitsgruppe um McCarley (Salisbury et al., 1998 und 1999; McCarley et al., 2002) belegen die differentiellen Befunde bezüglich der Amplitudenasymmetrie zwischen unipolaren und bipolaren affektiven Störungen und Schizophrenie, dass es sich hierbei um eine schizophreniespezifische Auffälligkeit der P300 handelt.

Signifikante Amplitudenreduktionen und Latenzverzögerungen sind auch bei Personen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung bekannt (Kutcher et al., 1987; 1989). Männer mit einer familiären Häufung von Alkoholismus (vgl. Meta-Analyse von Polich et al., 1994) und Söhne von alkoholkranken Vätern (Begleiter et al., 1984) haben eine reduzierte P300-Amplitude. Diese Befunde weisen auf einen Zusammenhang zwischen Amplitudendefiziten und Alkoholismusrisiko hin. Auch bei Demenzkranken konnten P300-Defizite in Amplitude und Latenz festgestellt werden (Pfefferbaum et al., 1984; Ito et al., 1990).

Insgesamt sind die P300-Defizite, vielleicht mit Ausnahme der abnormen temporalen Lateralisierung, also nicht spezifisch für Schizophrenie. Blackwood (2000) diskutiert dazu zwei mögliche Interpretationen: P300-Auffälligkeiten könnten unspezifische Folgen unterschiedlicher neurophysiologischer und neuroanatomischer Veränderungen darstellen. Sie könnten aber auch Ausdruck eines spezifischen, den verschiedenen klinischen Störungen gemeinsamen, Informationsverarbeitungsdefizits sein und somit helfen, die pathogenetischen Zusammenhänge zwischen diesen Störungen zu entschlüsseln.

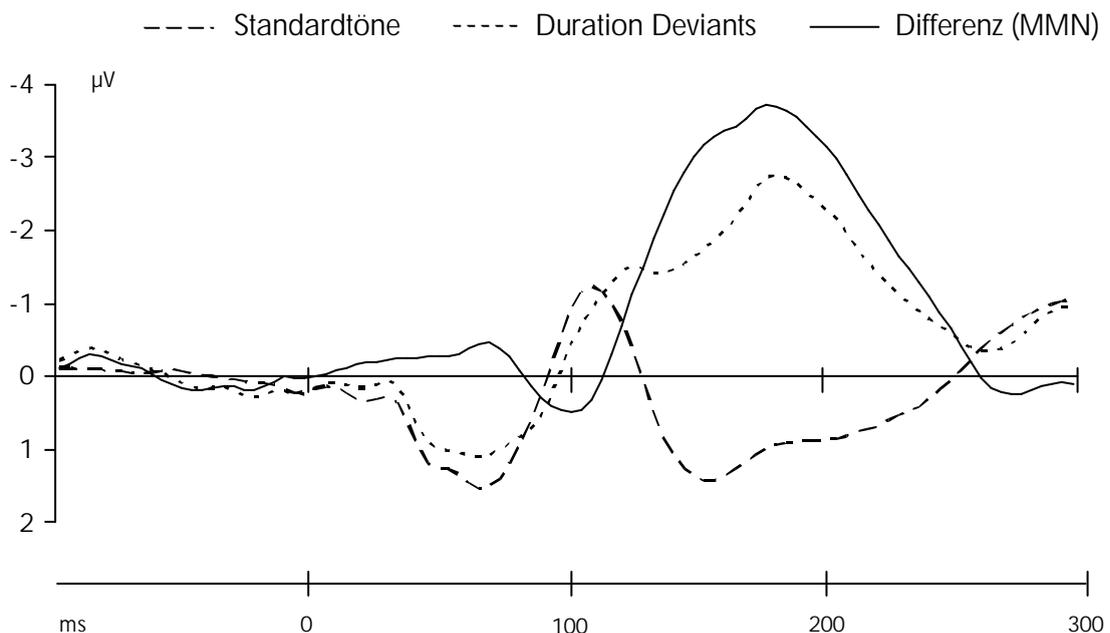
## 4 Mismatch Negativity und Schizophrenie

### 4.1 Das Mismatch-Negativity-Paradigma

Die Mismatch Negativity (MMN) ist ein negatives EKP-Potential, das durch seltene, physikalisch abweichende akustische Signale, so genannte Deviants, in einer Sequenz von häufig auftretenden Standard-Stimuli ausgelöst wird (Näätänen et al., 1978; Näätänen et al., 1993). Definiert ist die MMN als Differenzpotential: Das durch den Standardton hervorgerufene Potential wird subtrahiert von dem Potential, das durch den Deviant generiert wird. Dargestellt wird dann entweder die Differenzkurve oder, seltener, die Fläche zwischen den beiden EKP-Kurven. Die Mehrzahl der Studien zur MMN referiert die Differenzamplitude an Fz als relevantes Maß, da dort das größte Potential gemessen wird.

Zur Veranschaulichung einer typischen Mismatch Negativity sind in Abbildung 3 die gemittelten Potentialverläufe der Kontrollstichprobe dieser Studie im MMN-Paradigma bei Tönen, die in der Dauer vom Standardton abweichen (Duration Deviants), dargestellt. Abgebildet sind der durch den Standardreiz generierte Potentialverlauf, der Potentialverlauf bei Duration Deviants und die Differenzkurve aus diesen beiden Verläufen (Deviants minus Standardtöne), also die eigentliche Mismatch Negativity.

**Abbildung 3:** Beispielhafte Darstellung der gemittelten Potentialverläufe an Fz in einem MMN-Paradigma mit Duration Deviants (Kontrollgruppe dieser Studie). Potentialverläufe für die Standardtöne und die Duration Deviants sowie die Differenzkurve (Deviants minus Standardtöne), die eigentliche Mismatch Negativity



In einigen Untersuchungen wird die Amplitude als negativer Peak, in anderen als Potential-Mittelwert in einem bestimmten Intervall definiert. Der Peak liegt zwischen 100 bis 200 ms nach Beginn des Tons. Die Peaklatenz wird seltener untersucht. Die physikalische Abweichung kann sich auf unterschiedliche auditorische Dimensionen beziehen wie z.B. Frequenz (Näätänen et al., 1978; Hari et al., 1984), Lautstärke (Näätänen et al., 1978), Dauer (Näätänen et al., 1989), räumliche Position (Paavilainen et al., 1989; Winkler et al., 1998), aber auch auf komplexere Reizcharakteristika wie zeitliche Informationen (Tervaniemi et al., 1994), Phoneme (Aaltonen et al., 1987) oder komplexe Tonmuster (Schröger et al., 1992). Einfluss auf die Größe der Amplitude haben unter anderem die Versuchsbedingungen: Beispielsweise ist die Amplitude größer, je besser die Unterscheidbarkeit zwischen Standardton und deviantem Ton und je geringer die Auftretenswahrscheinlichkeit der abweichenden Töne ist (Javitt et al., 1998). Bei Verlängerung des Interstimulus-Intervalls über einige Sekunden nimmt die Amplitude ab, da dann die Gedächtnisspur langsam zerfällt (Mantysalo und Näätänen, 1987).

Die MMN tritt auch dann auf, wenn die Aufmerksamkeit auf eine andere Aufgabe ausgerichtet ist (Näätänen et al., 1993; Alain et al. 1994). Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass das MMN-Potential bei fokussierter Aufmerksamkeit größer ausfällt (Woldorff et al., 1991; Alho et al., 1992). Insgesamt spricht die Datenlage dafür, die MMN als Indikator für den Prozess der automatischen, präattentiven Devianzerkennung zu verstehen (Näätänen et al., 1978; Schröger, 1997). Anders als im P300-Paradigma soll der Proband im klassischen MMN-Oddball-Paradigma seine Aufmerksamkeit auf eine andere Aufgabe richten bzw. die Töne ignorieren, damit die MMN nicht von aufmerksamkeitsassoziierten Potentialen überlagert wird.

Näätänen, der mit seiner Arbeitsgruppe den Begriff der Mismatch Negativity prägte (Näätänen et al., 1978), unterscheidet in seinem Modell zur auditorischen Informationsverarbeitung drei aufeinander folgende, sich teilweise zeitlich überlappende, frühe Phasen (Näätänen und Winkler, 1999): Als erstes löst der auditorische Reiz ein afferentes Aktivationsmuster aus, das heißt stimuluspezifische Aktivierungen bzw. Hemmungen auf der Ebene von Einzelneuronen oder Neuronenverbänden. Als zweites wird die sensorische Merkmalsspur generiert. Unter dieser Merkmalsspur wird eine kurzzeitige (ca. 100 ms andauernde) Repräsentation basaler Stimulusinformationen verstanden, wobei die einzelnen Reizmerkmale separat gespeichert werden. Das elektrophysiologische Korrelat dazu stellt nach diesem Modell die N100 dar, eine primär exogene Komponente mit einem Peak zwischen 90 und 120 ms nach dem Stimulus. Als dritte Phase postuliert das Modell die

sensorische Stimulusrepräsentation, in der das vollständige auditorische Ereignis enthalten ist. Der Reiz wird hier in die zeitliche Struktur eingeordnet und als Entität enkodiert. Die geschätzte Dauer dieser Stimulusrepräsentation liegt bei zehn Sekunden (Sams et al., 1993), einer Zeitspanne, die der angenommenen Dauer des auditorischen sensorischen Gedächtnisses (echotisches Gedächtnis) entspricht (Cowan, 1984). Nach dem Modell ist die MMN dieser Phase zugeordnet. Sie tritt auf, wenn das aktuelle auditorische Signal nicht mit der sensorischen Gedächtnisspur, die im Experiment durch die Standardtöne generiert wird, übereinstimmt (trace mismatch; Näätänen und Alho, 1995). Demnach bildet die MMN einen automatischen auditorischen Diskriminanzprozess ab. Nach Auffassung von Näätänen und Winkler (1999) spielt der zugrunde liegende Prozess eine wichtige Rolle bei der unwillkürlichen Aufmerksamkeitslenkung. Der MMN-Mechanismus kann in handlungsrelevanten Situationen im Sinne eines „call for attention“ (Öhmann, 1992) Aufmerksamkeitsprozesse anstoßen.

Die MMN überlappt zeitlich die N100 und die nachfolgende P200 (180-200 ms), die beide auch bei Standardreizen auftreten, daher wird die MMN, wie beschrieben, am besten als Differenzpotential (Deviant-Standardreiz) sichtbar gemacht. Näätänen und Picton (1986) verstehen die MMN als ersten Teil des N200-Potentials (N2a). In Experimenten, in denen die Töne nicht wie im typischen MMN-Paradigma ignoriert, sondern vielmehr beachtet werden sollen, folgt die N2b mit einem Amplitudenmaximum zwischen 200 und 300 ms. Näätänen und Gaillard (1983) postulieren, dass die N2b im Sinne einer attentionalen Devianzdetektion mit der Orientierung auf relevante Reize verbunden ist. Sie hat ihre größte Amplitude centroparietal, also weiter posterior als die MMN (Sams et al., 1985).

Als wichtigster neuronaler Generator der MMN wird der primäre auditorische Kortex (superiorer Temporallappen bilateral) angenommen (Überblick bei Alho, 1995). Diese Annahme stützt sich unter anderem auf Studienbefunde mit Quellenlokalisationsverfahren (Scherg et al., 1989), Magnetenzephalographie (MEG) (Hari et al., 1984; Sams et al., 1991), fMRT (Liebenthal et al., 2003; v.a. rechtstemporale Aktivierung) und intrakraniellen Ableitungen (Halgren et al., 1995). Die genaue Position des Generators innerhalb des auditorischen Kortex variiert, abhängig von dem abweichenden Merkmal (z.B. Frequenz oder Dauer) und der Komplexität des Geräuschs (Alho, 1995). Frodl-Bauch et al. (1997) belegten mit einem Quellenlokalisationsverfahren, dass der MMN-Generator bei Abweichungen in der Tondauer mehr posterior und superior liegt als der MMN-Generator bei Frequenzabweichungen. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass auch der frontale Kortex bilateral, aber stärker rechts betont, an der MMN-Generierung beteiligt ist (Giard et

al., 1990; Opitz et al., 2002). Eine Hypothese dazu besagt, dass das im auditorischen Kortex generierte Devianz-Detektionssignal den frontal gesteuerten Mechanismus der Aufmerksamkeitslenkung triggert (Näätänen, 2003).

Die MMN scheint insgesamt, so die Befundlage, ein verhältnismäßig reliables Maß zu sein: Pekkonen et al. (1995b) fanden recht gute Test-Retest-Stabilitäten sowohl für die MMN bei Tönen, die in der Tonhöhe vom Standardton abweichen ( $r=0.56$ ), im Folgenden Frequency Deviants genannt, als auch bei Tönen, die in der Dauer abweichen ( $r=0.67$ ), den Duration Deviants. Kathmann et al. (1999) berichten allerdings deutlich bessere Test-Retest-Stabilitäten für die MMN bei den Duration Deviants ( $r=0.71$  an Fz) im Vergleich zu den Frequency Deviants ( $r=0.46$  an Fz). In dieser Studie konnte auch belegt werden, dass eine visuelle Vigilanzaufgabe zur Aufmerksamkeitslenkung die Reliabilität der Duration-MMN deutlich erhöht ( $r=0.83$  an Fz), nicht jedoch die Reliabilität der Frequency-MMN ( $r=0.49$  an Fz). Eine weitere Reliabilitätssteigerung bei den Duration Deviants kann, so die Studie von Tervaniemi et al. (1999), durch die Verwendung von kürzeren statt längeren Deviants (im Vergleich zu den Standardreizen) erreicht werden.

## 4.2 Befunde bei schizophrenen Patienten

Eine verringerte MMN-Amplitude bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Gesunden beobachteten erstmals Shelley et al. (1991) für Duration Deviants. Die Autoren sehen ihren Befund als Hinweis auf eine Störung der präattentiven Funktionen bei Schizophrenen, basierend auf einer Fehlfunktion des supratemporalen auditorischen Kortex. Javitt et al. (1993) wiesen eine reduzierte Amplitude bei Frequency Deviants nach. Seitdem konnte dieses Amplitudendefizit bei schizophrenen Patienten vielfach durch unterschiedliche Forschergruppen repliziert werden, sowohl für Duration Deviants (z.B. Catts et al., 1995; Kasai et al., 1999; Michie et al., 2000; Baldeweg et al., 2002; Todd et al., 2003; Brockhaus-Dumke et al., 2005) als auch für Frequency Deviants (z.B. Shutara et al., 1996; Oades et al., 1997; Alain et al., 1998; Hirayasu et al., 1998b; Umbricht et al., 1998; Shinozaki et al., 2002; Sato et al., 2003).

Es gibt jedoch auch einige negative Befunde: So fanden O'Donnell et al. (1994), Kirino und Inoue (1999), Jessen et al. (2001) und Milovan et al. (2004) keine MMN-Defizite bei Schizophrenen. Kathmann et al. (1995) belegten zwar eine verzögerte MMN-Peaklatenz, aber keine verringerte Amplitude. Auffällig ist, dass in allen Studien mit negativen Befunden Frequency Deviants benutzt wurden. Michie et al. (2000), die in einer Studie Frequency und Duration Deviants einsetzten, fanden ebenfalls nur bei den Duration Deviants signifikante

Gruppenunterschiede. Die Autoren formulieren dazu die Hypothese, dass bei schizophrenen Patienten ein spezifisches Defizit bei der Verarbeitung zeitlicher Informationen vorliegen könnte und weniger eine generelle Störung des auditorischen sensorischen Gedächtnisses. Die heterogenere Befundlage bei Frequency Deviants könnte aber auch auf die geringere Reliabilität der MMN bei Frequency Deviants (Kathmann et al., 1999) zurückzuführen sein. Insgesamt spricht die Datenlage jedoch für ein recht gut replizierbares MMN-Amplitudendefizit bei schizophrenen Patienten. In der Übersicht von Rosburg et al. (2004) werden 40 Studien mit signifikanten Gruppenunterschieden fünf publizierte Studien mit negativen Befunden gegenübergestellt. Für die Autoren ist dies ein Beleg, dass bei Schizophrenen bereits die frühe auditorische Informationsverarbeitung gestört ist. Schaut man sich allerdings die Befunde bei Ersterkrankten separat an, sieht das Bild anders aus: Umbricht et al. (1997, Abstract), Salisbury et al. (2002) und Valkonen-Korhonen et al. (2003) konnten keine reduzierte Amplitude zeigen. Einschränkend muss dabei bedacht werden, dass Frequency und nicht Duration Deviants benutzt wurden. Javitt et al. (1995) dagegen berichten in ihrem Abstract von gleich großen Amplitudendefiziten bei chronischen und ersthospitalisierten Patienten, sowohl für Frequency als auch für Duration Deviants.

In vielen Publikationen wird die MMN-Amplitudenreduktion mit einer gestörten vorbewussten Verarbeitung bzw. mit einem (nicht näher spezifizierten) Defizit des echotischen Gedächtnisses in Verbindung gebracht. Als Beleg dafür können auch die mehrfach replizierten schlechteren Leistungen Schizophrener bei auditorischen Gedächtnis- bzw. Diskriminanzaufgaben angeführt werden (z.B. Rammsayer, 1990; March et al., 1999; Todd et al., 2003). Die Arbeitsgruppe um Shelley und Javitt versuchte, dieses Defizit genauer zu spezifizieren (Shelley et al., 1999; Javitt et al., 1998; Javitt, 2000). Sie postulieren, dass Schizophrene eine schwächere bzw. unpräzisere Repräsentation des Standardreizes ausbilden als Gesunde. Als Argumentation führen sie an, dass in ihren Studien die größten Unterschiede zur Kontrollgruppe bei geringer Auftretenswahrscheinlichkeit der Deviants gefunden wurden: Die Gesunden bauten eine stabilere Gedächtnisspur vom Standardreiz auf, je häufiger dieser nacheinander präsentiert wurde, was sich in einer deutlich größeren MMN-Amplitude auf den abweichenden Ton äußerte, je seltener dieser auftrat. Bei den Schizophrenen wuchs die Gedächtnisspur des Standardstimulus schwächer an. Daher fiel die MMN-Amplitude zwar auch größer aus, je seltener der Deviant und je häufiger der Standardreiz präsentiert wurde, aber dieser Amplitudenzuwachs war geringer als bei den Gesunden. Javitt et al. (1998) fanden auch, dass Schizophrene ein deutlicheres Amplitudendefizit gegenüber Gesunden zeigten, je mehr sich Standardton und Frequency

Deviant unterschieden. Die MMN-Amplitude nahm mit dem Grad der Frequenzabweichung weniger stark zu als bei Gesunden. Die Autoren spekulieren daraufhin, dass möglicherweise die maximale Aktivierbarkeit des MMN-Generators bei Schizophrenen beeinträchtigt sein könnte. Ein verlängertes Interstimulus-Intervall hatte dagegen keinen differentiellen Einfluss auf die beiden Gruppen; die zeitliche Stabilität der Gedächtnisspur war also bei den Schizophrenen gegenüber den Gesunden nicht wesentlich beeinträchtigt.

Als mögliche neurochemische Grundlage des MMN-Defizits wird eine Dysfunktion im glutamatergen System postuliert (z.B. Javitt et al., 1996). Diskutiert wird dabei eine Funktionsstörung des NMDA-Rezeptors (N-Methyl-D-Asparat), der eine wichtige Rolle beim Gedächtnisaufbau spielt. Javitt et al. (1996) und Umbricht et al. (2000) konnten nachweisen, dass NMDA-Rezeptor-Antagonisten eine schizophreientypische MMN-Amplitudenreduktion hervorrufen. Über die anatomische Zuordnung des MMN-Defizits bei Schizophrenen gibt es noch Unklarheiten. Alain et al. (1998), Baldeweg et al. (2002) und Sato et al. (2002) fanden eine reduzierte Amplitude nur an frontalen, nicht jedoch an temporalen Elektroden (Mastoiden). Nach Auffassung einiger Autoren (z.B. Giard et al., 1990; Alain et al., 1998) wird das Potential an frontalen Elektroden eher von dem frontalen Generator hervorgerufen, während die temporalen Elektrodenpotentiale eher mit dem temporalen Generator in Verbindung stehen. Baldeweg et al. (2002) stellen auf dieser Grundlage die Hypothese auf, dass bei Schizophrenen vor allem der frontale Generator in seiner Funktion beeinträchtigt ist. Dieser wird, wie in Kapitel 4.1 beschrieben, mit der unwillkürlichen Veränderung der Aufmerksamkeitsrichtung (attentional switch) in Zusammenhang gebracht. Allerdings konnten Studien, die funktionelle Bildgebung, Quellenlokalisations-Verfahren oder MEG einsetzten, spezifische Defizite der temporalen MMN-Generatoren nachweisen (Kreitschmann-Andermahr et al., 1999; Wible et al., 2001; Youn et al., 2002; Kircher et al., 2004). Rosburg et al. (2004) fassen den aktuellen Wissensstand dahingehend zusammen, dass bisher noch offen ist, ob die Ursache für eine verminderte MMN in frontalen oder temporalen Defiziten oder in einer gestörten Koppelung der fronto-temporalen Strukturen zu finden ist.

### **4.3 Zusammenhänge mit klinischen Variablen**

Die MMN-Amplitudenreduktion bei schizophrenen Patienten scheint insgesamt ein recht stabiles, wenig beeinflussbares Merkmal zu sein. So konnten keine Effekte neuroleptischer Medikation auf die Amplitude nachgewiesen werden (z.B. Shelley et al., 1991; Umbricht et al., 1998). In der Studie von Catts et al. (1995) traten gleich große Defizite bei neuroleptisch

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

Für die Annahme, dass es sich bei der MMN-Amplitudenreduktion um einen Trait-Marker handelt, spricht auch der weitgehend fehlende Zusammenhang zur Positivsymptomatik (negative Befunde z.B. bei Catts et al., 1995; Alain et al., 1998; Umbricht et al., 2003). Die signifikante Korrelation zwischen einer MMN-Amplitudenreduktion und Halluzinationen von Hirayasu et al. (1998b) steht als Ergebnis recht isoliert da. In einigen Studien konnte dagegen ein signifikanter Zusammenhang zur Negativsymptomatik nachgewiesen werden (Catts et al., 1995; Schall et al., 1999; Javitt et al., 2000; Salisbury et al., 2002), wenn es auch hier ebenfalls negative Befunde gibt (Shelley et al., 1991; Alain et al., 1998). Catts und Coautoren (1995) interpretieren dieses Befundmuster (kein Zusammenhang zur Positivsymptomatik und einige signifikante Korrelationen zur Minussymptomatik) als weiteren Beleg dafür, dass die MMN eher als Trait- bzw. Chronizitätsmarker der Schizophrenie angesehen werden kann. Rosburg et al. (2004) ziehen aus der uneinheitlichen Datenlage das Fazit, dass das klinische Bild in Bezug auf die MMN-Auffälligkeiten eher von untergeordneter Bedeutung ist.

#### **4.4 MMN bei Risikopersonen**

Im Bereich der genetischen Hochrisikoforschung gibt es nur wenige Untersuchungen zur MMN. Bei Kindern mit einem schizophrenen Elternteil fanden Schreiber und Coautoren (1992) eine deutliche, jedoch nicht signifikante Verringerung der MMN-Amplitude bei Frequency Deviants. Die Arbeitsgruppe um Jessen (2001) konnte ein statistisch bedeutsames Amplitudendefizit bei Angehörigen ersten Grades nachweisen; auch hier wurden Frequency Deviants eingesetzt. In einer Studie von Michie et al. (2002), in der Duration Deviants verwendet wurden, waren die Amplituden der gesunden erstgradigen Angehörigen gegenüber einer Kontrollgruppe signifikant reduziert, und zwar vergleichbar deutlich wie bei den schizophrenen Patienten. Michie et al. (2002) sehen daher die MMN als möglichen Vulnerabilitätsmarker der Schizophrenie. Die Ergebnisse seien auch ein Beleg dafür, dass

das MMN-Defizit bei Schizophrenen nicht auf Medikation, Hospitalisierung oder andere sekundäre Krankheitsfaktoren zurückzuführen ist. Einen gegensätzlichen Befund berichten Bramon et al. (2004b), die bei Angehörigen kein Defizit der Duration-MMN belegen konnten. Sie verglichen auch die Varianz der MMN innerhalb der Familien (meist wurden mehrere Angehörige und der schizophrene Patient untersucht) mit der zwischen den Familien. Die MMN innerhalb der Familien wies keine signifikant geringere Varianz auf als zwischen den Familien, was wiederum eher gegen eine genetische Determiniertheit der MMN spricht.

Personen, bei denen aufgrund von psychopathologischen Auffälligkeiten ein erhöhtes Psychoseerisiko angenommen wird, wurden bisher selten auf MMN-Defizite hin untersucht. Nuchpongsai et al. (1999) erhoben die MMN bei Probanden mit erhöhten Chapman-Skalenwerten für „Magisches Denken“, „Wahrnehmungsanomalien“ und „Sozialer Anhedonie“. Bei diesen Probanden war die MMN bei Frequency Deviants nicht defizitär. Allerdings wurde die MMN in einer Aufmerksamkeitsbedingung gemessen, weswegen sie eventuell durch spätere aufmerksamkeitsabhängige Komponenten beeinflusst wurde. Die Autoren fanden keine signifikanten Korrelationen zwischen den Chapman-Skalen und der MMN-Amplitude. In einem Experiment von Fernandez et al. (1999) wurden Personen mit hohen Werten auf den Chapman-Skalen „Magisches Denken“, „Wahrnehmungsanomalien“ und „Körperliche Anhedonie“ untersucht. Hier wurde jedoch auch in der Bedingung, in der die Probanden die Töne ignorieren sollten, keine reduzierte MMN-Amplitude bei Frequency Deviants gefunden.

Bar-Haim et al. (2003) wiesen eine verringerte Amplitude und verzögerte Latenz der Frequency-MMN bei sozial zurückgezogenen Kindern nach. Die Autoren bringen diesen Befund in Zusammenhang mit den bekannten MMN-Defiziten bei Schizophrenen, da sozialer Rückzug und andere Formen sozialer Auffälligkeiten auch ein wesentliches Merkmal der Schizophrenie darstellen. Ihrer Ansicht nach könnte der frontale Generator der MMN das Bindeglied zwischen dem kindlichen sozialen Rückzugsverhalten (bei dem eine Beteiligung des Frontalkortex angenommen wird) und den bekannten MMN-Defiziten bei Schizophrenen darstellen.

In einer Studie von Brockhaus-Dumke et al. (2005) wurde die MMN (Frequency und Duration Deviants) bei Probanden mit Prodromalsymptomen erfasst. Als Prodromalsymptome wurden die in Kapitel 2.4 beschriebenen Basisstörungen definiert, die zum Cluster der Informationsverarbeitungsstörungen in der BSABS gehören. Diese Forschungsgruppe konnte keine signifikanten MMN-Amplituden-Verringerungen belegen, weder für Duration noch für

Frequency Deviants, wenn auch die MMN-Amplituden der Prodromalgruppe zwischen den Amplituden der Patientengruppe und der Kontrollgruppe lagen.

Die wenigen Befunde zur MMN bei Risikopersonen ergeben also insgesamt ein recht heterogenes Bild, so dass die Frage, ob es sich bei dem MMN-Defizit tatsächlich um einen Trait-Marker handelt, wie im vorherigen Kapitel postuliert, noch offen ist. Rosburg et al. (2004) sprechen der MMN allerdings zumindest eingeschränkt Trait-Eigenschaften zu.

## 4.5 Spezifität

Zur MMN bei anderen psychiatrisch-neurologischen Erkrankungen gibt es recht wenige Untersuchungen. In einer Studie an Depressiven konnten Ogura et al. (1993) eine verringerte Amplitude nachweisen; Umbricht et al. (2003) dagegen fanden bei Depressiven eine normale MMN. Bei Patienten mit bipolarer Störung (Catts et al., 1995; Umbricht et al., 2003) und bei Patienten mit Zwangsstörung (Towey et al., 1994; Oades et al., 1997) wurden keine MMN-Auffälligkeiten gefunden. Kathmann et al. (1995) beobachteten bei Alkoholikern eine verzögerte Peaklatenz, aber keine verringerte Amplitude. In den Studien, die Probanden mit familiär erhöhtem Risiko für Alkoholismus untersuchten, wurde eine normale (Van der Stelt et al., 1997; Rodriguez et al., 1998) bzw. eine erhöhte MMN-Amplitude (Zhang et al., 2001) gefunden. Die Amplitudenerhöhung wird von Zhang et al. als mögliches Inhibitionsdefizit bei Risikopersonen für Alkoholismus interpretiert.

In einer Untersuchung von Pekkonen et al. (1994) zeigte sich eine reduzierte MMN bei Alzheimer-Patienten. Das Muster der Defizite war jedoch anders als bei Schizophrenen: Das MMN-Defizit gegenüber der Kontrollgruppe nahm bei Alzheimer-Patienten mit zunehmendem Interstimulus-Intervall zu, bei Schizophrenen dagegen nicht (vgl. Javitt, 2000). Bei Parkinson-Patienten fanden Pekkonen et al. (1995a) ebenfalls ein MMN-Defizit, Karayanidis et al. (1995) dagegen nicht. Nach Einschätzung von Umbricht et al. (2003) sprechen die überwiegend negativen Befunde bei anderen psychiatrischen bzw. neurologischen Krankheitsbildern für eine recht hohe Spezifität des MMN-Defizits für Schizophrenie.

## 5 Fragestellung und Hypothesen

### 5.1 Fragestellung

Wie in den Kapiteln 3 und 4 dargestellt wurde, zählen Veränderungen in den elektrophysiologischen Parametern P300 und Mismatch Negativity (MMN) zu den stabilsten und am häufigsten replizierten Befunden bei schizophrenen Patienten. Auch bei Personen mit erhöhtem Psychoserisiko konnten P300-Defizite und, in eingeschränktem Umfang, ebenfalls MMN-Defizite nachgewiesen werden. Sie sind daher viel versprechend als potentielle Risikoindikatoren für Schizophrenie. In der vorliegenden Arbeit soll nun untersucht werden, ob Personen mit definierten Prodromalsymptomen einer Psychose schizophrentypische Defizite im P300- und MMN-Paradigma aufweisen. Die Vorbefunde aus der Forschung an Risikopersonen, insbesondere in Bezug auf P300-Defizite, erlauben hierzu spezifische Vorhersagen. Gleichzeitig sind die Fragestellungen in dieser Arbeit neuartig, da die Paradigmen bis jetzt noch kaum an Prodromalpatienten nach den Kriterien der vorliegenden Studie untersucht wurden; in keiner Studie konnten bisher signifikante P300- oder MMN-Defizite in einer vergleichbaren Probandengruppe nachgewiesen werden.

In dieser Studie werden zwei Gruppen von so genannten Prodromalpatienten untersucht (genaue Einschlusskriterien vgl. Kapitel 6.1.2): Von der ersten Gruppe wird nach dem Phasenmodell des frühen Krankheitsverlaufs (Maier et al., 2003) angenommen, dass sie noch eher psychosefern ist. Die Probanden, im Folgenden Frühprodromale genannt, haben (noch) keine manifesten psychotischen Symptome, sondern weisen kognitiv-perzeptuelle Basissymptome (Gross et al., 1987; Klosterkötter et al., 2001; vgl. Kapitel 2.4) und/oder einen biologischen Risikofaktor, verbunden mit einer generellen Funktionsminderung, auf. Die zweite Gruppe gilt hypothetisch als psychosenäher, sie wird im Folgenden Spätprodromalgruppe genannt. Bei diesen Probanden treten bereits psychotische Symptome auf, entweder in abgeschwächter Form (attenuierte Symptome) oder als BLIPS (vgl. Kapitel 2.5). In Bezug auf mögliche Auffälligkeiten in den ereigniskorrelierten Potentialen im Sinne von Vulnerabilitätsindikatoren interessieren nun folgende Fragestellungen:

Als erstes soll geprüft werden, ob bei früh- und spätprodromalen Patienten die Amplitude des P300-Potentials reduziert ist. Dazu sollen die Potentiale an den Mittellinien-Elektroden (Fz, Cz und Pz) untersucht werden, da dort, speziell an Pz, die größten Amplituden zu erwarten sind und Amplitudendefizite bei schizophrenen Patienten am reliabelsten belegt werden konnten (vgl. die Meta-Analysen von Jeon und Polich, 2003 und Bramon et al., 2004c; vgl. auch Kapitel 3.2.1). Eine verringerte Amplitude wurde auch bei Personen mit schizotyper

Persönlichkeitsstörung oder schizotypen Merkmalen und bei Probanden mit erhöhtem genetischen Psychoserisiko nachgewiesen (vgl. Kapitel 3.3 und 3.4).

Die zweite Fragestellung zur P300 bezieht sich darauf, ob bei Früh- und Spätprodromalen spezifische temporale Auffälligkeiten der P300-Amplitude festzustellen sind. Neben der verringerten Amplitude an den Mittellinien-Elektroden ist dies ein zweiter häufiger Befund bei schizophrenen Patienten (vgl. Kapitel 3.2.2). Die Arbeitsgruppe um McCarley postuliert sogar, dass diese spezifischen Auffälligkeiten an den temporalen Elektroden als Vulnerabilitätsmarker geeigneter sein könnten als Amplitudendefizite an den Mittellinien-Elektroden (Salisbury et al., 1996; Salisbury et al., 1998; McCarley et al., 2002). Analog zur Literatur sollen die möglichen temporalen Auffälligkeiten mit zwei methodischen Herangehensweisen untersucht werden (vgl. Kapitel 3.2.2). Zum einen soll geprüft werden, ob die Prodromalpatienten an den linken temporalen/temporoparietalen Elektroden eine verringerte P300-Amplitude aufweisen. Die Areale, die dazu in den Publikationen berichtet werden, entsprechen im erweiterten 10/20-System, das in dieser Studie verwendet wurde, den Elektrodenpositionen T7, TP7 und P7 (siehe Abbildung 5 in Kapitel 6.2 für eine schematische Darstellung der Elektrodenpositionen). Zum anderen soll die Lateralisierung der temporalen P300-Amplitude untersucht werden. Die Fragestellung ist hierbei, ob die prodromalen Probanden eine abnorme Asymmetrie der Amplitude aufweisen (eher rechtstemporal (T8, TP8, P8) höhere Amplituden als linkstemporal (T7, TP7, P7)) im Vergleich zur Kontrollgruppe (höhere Amplituden links als rechts). Eine solche abnorme Lateralisierung konnte bei Personen mit schizotyper Persönlichkeitsstörung/-akzentuierung nachgewiesen werden (Salisbury et al., 1996; Klein et al., 1999).

Weiterhin soll untersucht werden, ob bei den psychosefernen und psychosenahen Prodromalpatienten P300-Latenzverzögerungen zu beobachten sind. Hierzu sollen die Latenzen an den Mittellinien-Elektroden und den temporalen Elektroden untersucht werden. Verzögerte Latenzen wurden bei schizophrenen Patienten mehrfach nachgewiesen (vgl. die Meta-Analyse von Jeon und Polich, 2003 und Bramon et al., 2004c). Die Befundlage ist hier allerdings heterogener als in Bezug auf P300-Amplitudendefizite; es gibt Hinweise auf eine stärkere State-Abhängigkeit der Latenz im Vergleich zur Amplitude (vgl. Jeon und Polich, 2003). In einigen Studien konnten jedoch Latenzverzögerungen bei gesunden Angehörigen (vgl. Kapitel 3.3) und in einer Untersuchung bei Personen mit schizotyper Persönlichkeitsstörung (Mannan et al., 2001) gefunden werden. Trotz der uneinheitlichen Befunde soll daher die Latenz als zweiter wichtiger Parameter der P300 in die Analysen mit einbezogen werden.

In Bezug auf die Mismatch Negativity soll geprüft werden, ob bei Patienten mit früh- und spätprodromalen Symptomen Defizite in der MMN-Amplitude vorliegen. Da in der Schizophrenie-Forschung die MMN bei Frequency Deviants und Duration Deviants am meisten untersucht ist, sollen in dieser Studie ebenfalls beide Paradigmen durchgeführt werden. Bei schizophrenen Patienten konnte eine reduzierte MMN-Amplitude bei Duration Deviants sehr konsistent nachgewiesen werden (vgl. Übersicht bei Rosburg et al., 2004). Zur Duration-MMN bei Hochrisikopersonen gibt es kaum Untersuchungen, abgesehen von zwei sich widersprechenden Befunden bei gesunden Angehörigen (Michie et al., 2002; Bramon et al., 2004b). Die MMN bei Frequency Deviants wurde häufiger untersucht, allerdings auch teilweise mit negativem Ergebnis (vgl. Überblick bei Rosburg et al., 2004). Die wenigen Untersuchungen bei Hochrisikogruppen ergeben ein uneinheitliches Bild (vgl. Kapitel 4.4). In der Studie von Brockhaus-Dumke (2005) werden keine signifikanten Amplitudenreduktionen bei Duration und Frequency Deviants in einer Gruppe von Prodromalpatienten mit Basissymptomen, ähnlich der frühprodromalen Gruppe in dieser Studie, berichtet. Die bisher publizierten Studienergebnisse lassen also noch kein valides Urteil darüber zu, ob es sich bei den MMN-Amplitudendefiziten um Vulnerabilitätsmarker handelt oder nicht.

Als zusätzliche explorative Fragestellung interessieren mögliche Zusammenhänge zwischen den P300-Amplituden und -Latenzen sowie den MMN-Amplituden und der Psychopathologie bei prodromalen Patienten.

## 5.2 Hypothesen

Für das P300-Paradigma:

1. Frühprodromale und spätprodromale Patienten weisen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine reduzierte P300-Amplitude an den Mittellinien-Elektroden Fz, Cz und Pz auf.
2. Sowohl Früh- als auch Spätprodromale haben eine niedrigere P300-Amplitude an den linken temporalen bzw. temporoparietalen Elektroden T7, TP7 und P7 als die Kontrollgruppe.
3. Frühprodromale und Spätprodromale weisen eine veränderte P300-Amplituden-Lateralisierung an den temporalen/temporoparietalen Elektrodenpositionen im Vergleich zu den Kontrollen auf. Anders als bei den Kontrollen, die eher linkshemisphärisch (T7, TP7, P7) höhere Amplituden zeigen als rechts (T8, TP8, P8), liegen bei den prodromalen Gruppen die Amplituden linkshemisphärisch eher niedriger als rechts.

4. Beide Prodromalgruppen zeigen gegenüber der Kontrollgruppe eine verzögerte P300-Latenz an den Mittellinien-Elektroden und an den temporalen/temporoparietalen Elektroden.

Weiterhin sollen mögliche Zusammenhänge der P300-Amplituden und –Latenzen mit den psychopathologischen Ratings der PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia), der MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) und der Chapman-Skalen überprüft werden. Ausgehend von den Vorbefunden hierzu könnten signifikante negative Korrelationen zwischen der P300-Amplitude und der Positiv- und Negativsymptomatik (PANSS) erwartet werden; das heißt je ausgeprägter die Symptomatik, umso niedriger die Amplitude.

**Für das Mismatch-Negativity-Paradigma:**

5. In der Gruppe der Frühprodromalen und der Gruppe der Spätprodromalen liegt die MMN-Amplitude der Duration Deviants an Fz niedriger als in der Kontrollgruppe.
6. Die MMN-Amplitude der Frequency Deviants an Fz ist bei den Frühprodromalen und den Spätprodromalen gegenüber den Kontrollen reduziert.

Zusätzlich interessiert, ob es Zusammenhänge der MMN-Amplituden mit den psychopathologischen Ratings der PANSS, der MADRS und der Chapman-Skalen gibt. Basierend auf dem wenigen, heterogenen Vorbefunden, sind am ehesten positive Korrelationen mit der Negativsymptomatik der PANSS zu erwarten: je stärker die Symptomatik, umso kleiner die (negative) MMN-Amplitude.

## 6 Methoden

### 6.1 Stichprobe

#### 6.1.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden mit Prodromalsymptomen erfolgte im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie (KNS) in den Zentren Bonn, Köln und Düsseldorf. Rekrutiert wurde dazu am ZeBB (Zentrum für Beratung und Behandlung bei erhöhtem Psychoserisiko, Neurozentrum der Universitätsklinik Bonn), am FETZ (Früh-Erkennungs- und Therapie-Zentrum für psychische Krisen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Köln) und am FEZ (Früherkennungszentrum zur Beratung und Hilfe bei erhöhtem psychischen Erkrankungsrisiko, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Düsseldorf).

Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich von Anfang 2001 bis Anfang 2004. Das sogenannte Awareness-Programm (Köhn et al., 2004) war Grundlage für die Rekrutierung: Zum einen wurde über Fernsehbeiträge, Internetseiten und Broschüren Öffentlichkeitsarbeit geleistet zur Informationsvermittlung über Prodromalsymptome und Früherkennung. Auf der Internetseite und in den Broschüren konnte als Orientierungshilfe ein Screening-Fragebogen mit möglichen Frühsymptomen (ERlraos Checkliste, Häfner et al., 2004) ausgefüllt werden. Die Checkliste wurde speziell für die Studie auf der Grundlage des ERlraos entwickelt, der im nächsten Abschnitt erläutert wird. Sie ist als sehr sensitives Erfassungsinstrument konzipiert und erfragt mit 17 Items überwiegend unspezifische Symptome. Im Anhang ist die Checkliste komplett aufgeführt. Ab einem festgelegten Cutoff wurde den Betroffenen empfohlen, sich direkt an die Früherkennungszentren zu wenden. Zum anderen wurden umfangreiche Informations- und Schulungsmaßnahmen durchgeführt, und zwar für niedergelassene Allgemein- und Fachärzte und Psychotherapeuten, schulpsychologische Dienste, Erziehungs- und Studienberatungsstellen sowie Ambulanzen der kooperierenden psychiatrischen Kliniken. Diese überwiesen dann bei Verdacht auf Prodromalsymptomatik an die Früherkennungszentren.

Dort wurde ein ausführliches Diagnostikgespräch mit einer Vielzahl von Diagnoseinstrumenten durchgeführt. Ein Kernstück bildete dabei das ERlraos (ERI: Early Recognition Inventory, plus IRAOS: Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia, Häfner et al., 2004). Ein Bestandteil des ERlraos ist die ERlraos-Symptomliste. Sie besteht aus 110 Items zur Erfassung prodromaler Symptome und Risikofaktoren und enthält Items aus dem IRAOS (Häfner et al., 1999, vgl. Kapitel 2.4), der „Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms – BSABS“ (Gross et al., 1987, vgl. Kapitel 2.4) und

anderen vergleichbaren internationalen Inventaren (z.B. „Comprehensive Assessment of At Risk Mental States – CAARMS“, McGorry et al., 1996; „Scale of Prodromal Symptoms – SOPS“, Miller et al., 1999). Wie im IRAOS wird auch in der ERlraos-Symptom-Liste sehr detailliert der Zeitverlauf der Frühsymptome dokumentiert. Darüber hinaus enthält das ERlraos Module zur Erfassung von anderen Risikofaktoren (familiäres Risiko, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Entwicklungsdefizite in der Kindheit und Jugend, Drogenkonsum, Delinquenz etc.).

Für die Kategorisierung des Psychoseerisikos wurde die ICC (Inclusion Criteria Checklist; Ruhrmann et al., 2003) des ERlraos eingesetzt. Dieses halbstrukturierte Interview besteht aus einer Auswahl an Items/Kategorien aus der ERlraos-Symptom-Liste, die einen guten prädiktiven Wert bei der Einschätzung des Psychoseerisikos bewiesen haben. Als erstes sind die zehn Items für „Informationsverarbeitungsstörungen“ aus der BSABS mit hoher Sensitivität und Spezifität (vgl. Kapitel 2.4) aufgeführt. Zur Veranschaulichung sollen hier zwei Beispiellitems dargestellt werden: „Haben Sie manchmal Schwierigkeiten beim Verstehen einzelner Wörter oder Sätze und müssen überlegen, was sie bedeuten, obwohl sie Ihnen geläufig sind?“ (Störung der rezeptiven Sprache), „Sind Sie manchmal unsicher, ob Sie etwas tatsächlich sehen (hören) oder es sich einfach nur vorstellen, einbilden?“ (Störung der Diskrimination von Vorstellungen und Wahrnehmungen). Anschließend sind die Items aus der CAARMS zur Erfassung attenuierter Symptome (diese entsprechen den Positivsymptomen der schizotypen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV) und zur Erfassung von BLIPS aufgeführt. Beispiellitems für attenuierte Symptome sind: „Haben Sie manchmal den Eindruck, dass andere Sie aus einem bestimmten Grund beobachten, über Sie lachen oder sich über Sie lustig machen?“ (Beziehungsideen, jedoch kein Beziehungswahn), „Kennen Sie das Gefühl, eine unsichtbare Person oder Kraft sei anwesend?“ (ungewöhnliche Wahrnehmungserfahrung). BLIPS-Items sind beispielsweise: „Haben Sie den Eindruck, Ihre Gedanken könnten von anderen Menschen gelesen werden?“ (Wahn: Gedankenlesen), „Hatten Sie phasenweise einen ungewöhnlichen, unerklärlichen Geschmack im Mund? (gustatorischen Halluzinationen). Darüber hinaus werden mögliche prä- und perinatale Komplikationen und das genetische Risiko aufgrund familiärer Erkrankungsfälle erfasst. Auf Grundlage des Interviews wurde dann eine Einteilung in drei Gruppen vorgenommen: geringes Risiko (die unten genannten Einschlusskriterien wurden nicht erfüllt, kein Studieneinschluss), psychoseferne Prodrome, psychosenahe Prodrome. Zur Erfassung von möglichen Achse I- und Achse II-Störungen nach DSM-IV kamen weiterhin der SKID I und II (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I und Achse II; Wittchen et al., 1997) zur Anwendung.

Die Kontrollprobanden wurden im gleichen Zeitraum ebenfalls an den drei KNS-Zentren Bonn, Köln und Düsseldorf rekrutiert. Dazu wurden Interessenten über Aushänge in der Klinik und Inserate in lokalen Tageszeitungen geworben. Alle Kontrollprobanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro für insgesamt drei Sitzungen, eine davon die elektrophysiologische Untersuchung. Vor dem Einschluss in die Kontrollgruppe erfolgte ein Interview mit dem Probanden zur Abklärung eventueller Ausschlusskriterien (siehe nächstes Kapitel). Weiterhin wurden der SKID I und II sowie die ICC durchgeführt. Bei der Rekrutierung wurde versucht, die Altersstruktur, das Verhältnis männlicher versus weiblicher Teilnehmer, das verbale Intelligenzniveau (gemessen mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, MWT-B; Lehrl, 1977) bzw. den Bildungsstand sowie die Händigkeit (Edinburgher Händigkeitsinventar; Oldfield, 1971) als wichtigste Matching-Kriterien zwischen den Prodromalgruppen und der Kontrollgruppe vergleichbar zu halten.

### **6.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

#### **Definition des psychosefernen Prodroms (Frühprodromalgruppe)**

Das psychoseferne Prodrom wurde folgendermaßen operationalisiert:

Entweder A): Mindestens eines der folgenden Basissymptome muss während der letzten drei Monate mehrfach innerhalb einer Woche aufgetreten sein:

- Gedankeninterferenzen
- Zwangsähnliches Perseverieren
- Gedankendrängen, Gedankenjagen
- Gedankenblockierung
- Störung der rezeptiven Sprache
- Störung der Diskriminierung von Vorstellungen und Wahrnehmungen
- Eigenbeziehungstendenz (Subjektzentrismus)
- Derealisation
- Optische Wahrnehmungsstörungen
- Akustische Wahrnehmungsstörungen

Oder B): Es liegt eine deutliche Minderung des Leistungs- und sozialen Funktionsniveaus vor bei vorhandenem biologischen Risiko. Das Funktionsniveau wurde mit dem GAF-Wert (Global Assessment of Functioning) aus dem DSM-IV (Saß et al., 1998) erfasst: Als deutliche Funktionsminderung wurde eine GAF-Reduktion um mindestens 30 Punkte (auf der Skala

von 0 bis 100) über mindestens einen Monat im Vergleich zum vorherigen Funktionsniveau definiert. Ein biologisches Risiko lag per Definition dann vor, wenn es einen erstgradigen Angehörigen mit der Lebenszeitdiagnose einer Schizophrenie gab und/oder prä- oder perinatale Komplikationen bekannt waren. Der Proband durfte nicht die Kriterien des psychosenahen Prodroms erfüllen.

### **Definition des psychosenahen Prodroms (Spätprodromalgruppe)**

Folgende Kriterien mussten erfüllt sein für einen Einschluss in die Spätprodromalgruppe:

Entweder A): Es liegt ein attenuiertes psychotisches Symptom vor. (Die Symptome hierzu sind den ersten fünf Kriterien für die schizotype Persönlichkeitsstörung DMS-IV (Saß et al., 1998) entlehnt). Dazu muss mindestens eines der folgenden Kriterien während der letzten drei Monate mehrfach innerhalb einer Woche aufgetreten sein:

- Beziehungsideen
- Beschäftigung mit geheimnisvollen Dingen/ungewöhnlichen Denkinhalten
- Ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse
- Eigenartige (z.B. vage, abschweifende) Denk- und Sprechweise
- Argwohn oder paranoide Ideen

Oder B): Der Proband berichtet über BLIPS (brief, limited or intermittent psychotic symptoms): Als kurzfristige oder intermittierende psychotische Symptome gelten die unten aufgeführten Symptome, sofern sie weniger als sieben Tage vorlagen, nicht häufiger als zwei Mal in einem Monat auftraten und spontan remittierten:

- Halluzinationen
- Wahn
- Formale Denkstörungen oder katatones Verhalten

### **Generelle Ein- und Ausschlusskriterien**

Für beide Prodromalgruppen galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien: Die Probanden mussten im Altersrange zwischen 18 und 40 Jahren liegen. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme musste vorliegen. An der Studie konnten sowohl ambulante als auch stationär behandelte Probanden teilnehmen. Ein Ausschlusskriterium war das Vorliegen einer schizophrenen, schizophreniformen, schizoaffektiven, wahnhaften oder bipolaren Störung gemäß DSM-IV, gegenwärtig oder zu einem früheren Zeitpunkt. Ein

weiterer Ausschlussgrund war die Diagnose einer kurzen psychotischen Störung nach DSM-IV, gegenwärtig oder früher, mit einer Dauer von mehr als einer Woche oder innerhalb der letzten vier Wochen, unabhängig von der Dauer. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten mit einem Delir, einer Demenz, amnestischen oder anderen kognitiven Störungen, einer geistigen Behinderung, psychischen Störungen aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors sowie Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen. Es durfte kein Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn vorliegen und keine Erkrankungen des ZNS (entzündliche oder traumatische Erkrankungen mit neuropsychologischen Einbußen, Epilepsien).

Die Kontrollprobanden durften keine Achse I- oder Achse II-Störung nach DSM-IV aufweisen. Die weiteren Ausschlusskriterien für die Kontrollen waren analog zu denen für die Prodromalpatienten (Substanzmissbrauch, neurologische Erkrankungen etc.). Darüber hinaus wurde mit Hilfe der ICC sichergestellt, dass die Kontrollprobanden nicht die Einschlusskriterien für eine der Prodromalgruppen erfüllten.

Basierend auf den Statistiken für die Zentren in Bonn, Köln und Düsseldorf, wurde der Prozentsatz der in das Projekt eingeschlossenen Prodromalpatienten gegenüber den in den Früherkennungszentren gescreenten Probanden errechnet: Demnach erfüllten 16% der mit der ICC gescreenten Personen die Kriterien für das psychoferne Prodrom und 18% die Kriterien für das psychosenahe Prodrom. Von den Probanden, die die Kriterien für das psychoferne Prodrom erfüllten, wurden 60% tatsächlich in das Frühprodromalprojekt eingeschlossen. Für das psychosenahe Prodrom lag dieses Verhältnis bei 41%. Die Gründe für einen Nichteinschluss trotz eines positiven ICC-Screenings waren dabei vielfältig, beispielsweise die Diagnose einer aktuellen oder früheren Psychose, das Vorliegen anderer Ausschlussgründe oder die fehlende Einverständnis zur Teilnahme.

### **6.1.3 Beschreibung der Gesamtstichprobe**

Insgesamt umfasst die Stichprobe dieser Studie 140 Datensätze. Grundlage waren die bis März 2004 im Bonner Zentrum verfügbaren elektrophysiologischen Datensätze; damit konnte der überwiegende Teil der Gesamtdaten berücksichtigt werden. Aus statistischen Gründen wurde versucht, den Stichprobenumfang der Gruppen vergleichbar zu halten. Die Kontrollgruppe fiel allerdings etwas kleiner aus, da in Bonn und Düsseldorf weniger Daten von Kontrollprobanden erhoben wurden als von Prodromalprobanden. Die Stichprobe setzt sich im P300-Paradigma aus jeweils 50 Probanden in den beiden Prodromalgruppen und

40 Kontrollprobanden zusammen. Das Mismatch-Negativity-Paradigma wurde bei sechs Kontrollprobanden aus Düsseldorf nicht erhoben; ein frühprodromaler Datensatz der MMN konnte aus qualitativen Gründen nicht genutzt werden.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Anzahl der Probanden je Gruppe, aufgeteilt nach den drei rekrutierenden Zentren. Im Falle von abweichenden Fallzahlen bei der MMN sind diese in Klammern angegeben.

**Tabelle 1:** Anzahl der Probanden pro Gruppe, aufgeteilt nach den rekrutierenden Zentren Bonn, Köln und Düsseldorf. In Klammern: abweichende MMN-Fallzahlen

	Bonn	Köln	Düsseldorf	Gesamt
Frühprodromale	21	17	12 (11)	50 (49)
Spätprodromale	22	20	08	50
Kontrollen	16	14	10 (04)	40 (34)
Gesamt	59	51	30 (23)	140 (133)

Der  $\chi^2$ -Test zum statistischen Vergleich der tatsächlichen mit den erwarteten Zellhäufigkeiten (Gruppe x Zentrum) für die P300-Stichprobe erreichte keine Signifikanz ( $\chi^2(4)=1.44$ , n.s.), ebenso wenig der  $\chi^2$ -Test für die MMN-Stichprobe ( $\chi^2(4)=1.76$ , n.s.). Demnach unterscheiden sich die Gruppengrößen im Verhältnis zueinander zwischen den einzelnen Zentren nicht bedeutsam.

In Tabelle 2 sind die wichtigsten demographischen Stichprobenmerkmale (Alter, Geschlecht, verbales Intelligenzniveau bzw. Bildungsstand und Händigkeit) der einzelnen Gruppen zusammengefasst, getrennt für die P300- und die MMN-Stichprobe. Die prämorbid verbale Intelligenz wurde mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B; Lehrl, 1977) geschätzt. Darin müssen die Probanden nach dem Multiple-Choice-Prinzip korrekte Wörter von Nicht-Wörtern unterscheiden. Bei den Kölner Kontrollprobanden wurde kein MWT-B durchgeführt. Im Kölner Zentrum wurde jedoch als Messgröße für den Bildungsstand die Anzahl der Schuljahre erhoben. Zur Erfassung der Händigkeit wurde außerdem in allen Zentren das Edinburgher Händigkeitsinventar (Oldfield, 1971) durchgeführt, nach dem eine Aufteilung in Rechtshänder, Linkshänder und Beidhänder vorgenommen wurde. Tabelle 2 gibt auch die Ergebnisse der statistischen Tests zur Überprüfung möglicher Gruppenunterschiede in diesen Variablen wieder.

**Tabelle 2:** Stichprobenmerkmale der drei Versuchsgruppen, getrennt für die P300- und die MMN-Stichprobe, mit den Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Unterschiedshypothese (einfaktorielle Varianzanalysen bzw.  $\chi^2$ -Tests). weiblich (w), männlich (m); Anzahl der richtigen Antworten im Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B); rechtshändig (r), linkshändig (l), beidhändig (b); kein signifikanter Gruppenunterschied (n.s.). In Klammern: Standardabweichung

		Frühprodromale	Spätprodromale	Kontrollen	p
Gruppengröße	P300	50	50	40	
	MMN	49	50	34	
Alter	P300	26.7 (6.2)	25.5 (5.8)	25.7 (5.1)	n.s.
	MMN	26.7 (6.2)	25.5 (5.8)	25.5 (5.4)	n.s.
Geschlecht (m-w)	P300	33 – 17	30 – 20	24 – 16	n.s.
	MMN	33 – 16	30 – 20	20 – 14	n.s.
Verbaler IQ (MWT-B)#	P300	110.8 (11.7)	104.5 (12.9)	106.2 (10.3)	.03
	MMN	111.0 (11.8)	104.5 (12.9)	105.2 (10.5)	.02
Schuljahre ##	P300	12.6 (1.1)	12.1 (1.4)	12.5 (0.9)	n.s.
	MMN	12.6 (1.1)	12.1 (1.4)	12.5 (0.9)	n.s.
Händigkeit (r-l-b)###	P300	37 – 6 – 4	45 – 3 – 2	32 – 3 – 4	n.s.
	MMN	37 – 6 – 4	45 – 3 – 2	26 – 3 – 4	n.s.

# Kontrollen nur aus Bonn und Düsseldorf

## nur Kölner Probanden

### bei einer Kontrolle und drei Frühprodromalen fehlende Angaben

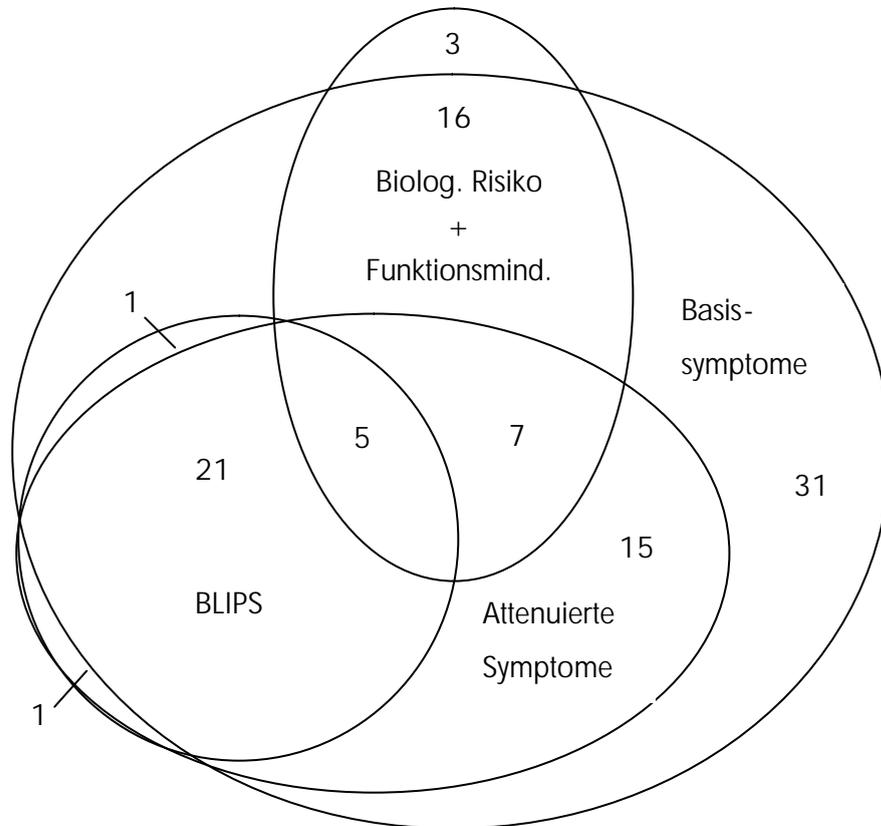
Im Hinblick auf Alter, Geschlechtsverteilung und Bildungsniveau gab es, wie aus der Tabelle ersichtlich, keine signifikanten Gruppenunterschiede. Der Anteil rechtshändiger, linkshändiger und beidhändiger Probanden unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Varianzanalyse zum Vergleich der geschätzten verbalen Intelligenz (MWT-B) erbrachte ein statistisch bedeutsames Ergebnis. In den A-Priori-Kontrasten wurde jedoch ersichtlich, dass beide Prodromalgruppen sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschieden (Frühprodromale vs. Kontrollen:  $t(120)=-1.59$ , n.s.; Spätprodromale vs. Kontrollen:  $t(120)=.57$ , n.s.). Vielmehr wiesen die Frühprodromalen einen signifikant höheren IQ auf als die Spätprodromalen ( $t(120)=2.62$ ,  $p=.01$ ). Die Kontrollgruppe lag mit ihrem geschätzten IQ-Wert in der Mitte. Die Prodromalgruppen waren also insgesamt in allen erhobenen Merkmalen mit der Kontrollgruppe vergleichbar.

#### 6.1.4 Charakteristika der Prodromalgruppen

Die elektrophysiologische Untersuchung war bei den Prodromalpatienten Teil der Einschlussuntersuchungen zu Beginn der Studie. In der Regel waren die Probanden zum Zeitpunkt der elektrophysiologischen Untersuchung unmediziert. In Ausnahmefällen war noch eine Medikation vom vorbehandelnden Arzt vorhanden bzw. aufgrund der akuten Symptomatik eine Medizierung gleich nach Studieneinschluss vonnöten. Von den 50 frühprodromalen Probanden erhielten vier Patienten eine antidepressive Medikation, ein Patient eine antidepressive und neuroleptische Medikation und ein Patient ein Antidepressivum und ein Benzodiazepin. Bei den 50 Spätprodromalen wurden zwei Patienten mit Benzodiazepinen mediziert, vier Patienten mit Antidepressiva, zwei mit Neuroleptika und ein Patient mit einem Neuroleptikum und einem Benzodiazepin.

In Bezug auf die Einschlusskriterien nach ICC setzte sich die Gruppe der psychosefernen Prodromalpatienten folgendermaßen zusammen: Drei Probanden wurden allein wegen des biologischen Risikos, verbunden mit einer Funktionsminderung, in die Gruppe eingeschlossen. 31 Probanden wiesen nur Basissymptome auf. Bei 16 Probanden lagen sowohl ein biologisches Risiko plus Funktionsminderung als auch subjektiv berichtete Basissymptome vor. Das heißt, dass die überwiegende Mehrzahl der Patienten in der frühprodromalen Gruppe Basisstörungen aufwies.

In der Gruppe der psychosenahen Prodromi waren bei praktisch allen Probanden (49) attenuierte Symptome vorhanden. 22 Probanden wiesen nur attenuierte Symptome, aber keine BLIPS auf. Diese Untergruppe, also knapp die Hälfte der Spätprodromalen, steht damit psychopathologisch der Schizotypie nahe, da die attenuierten Symptome den Positivsymptomatik-Kriterien der schizotypen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV entsprechen. Bei 28 Patienten traten BLIPS auf. Abgesehen von einer Ausnahme gaben alle Spätprodromalen auch Basissymptome an. Bei sieben spätprodromalen Probanden mit attenuierten Symptomen aber ohne BLIPS lag darüber hinaus ebenfalls ein biologisches Risiko zusammen mit einer Funktionsminderung vor. Fünf Spätprodromale wiesen sowohl ein biologisches Risiko als auch Basissymptome, attenuierte Symptome und BLIPS auf. Die Verteilung aller prodromalen Probanden in Bezug auf die Einschlusskriterien ist in Abbildung 4 als Venn-Diagramm dargestellt.

**Abbildung 4:** Venn-Diagramm zur Verteilung der Prodromalpatienten bezüglich der Einschlusskriterien

Weiterhin wurden die beiden Prodromalgruppen im Hinblick auf wichtige klinische Variablen verglichen. Erfasst wurde das Ausmaß der psychotischen Symptomatik mit Hilfe der PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia; Kay et al., 1987). Die PANSS, ein Fremdrating, setzt sich aus drei Skalen zur Messung der Positivsymptomatik, der Negativsymptomatik und der allgemeinen Psychopathologie zusammen. Das Ausmaß der Depressivität wurde mit der MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, Fremdrating; Montgomery und Asberg, 1979) gemessen. Als drittes sind die Scores der Chapman-Skalen (Selbstratings, vgl. Kapitel 2.3) zur Erfassung bestimmter schizotyper Merkmale aufgeführt. Sie setzen sich zusammen aus den vier Einzelskalen „Körperliche Anhedonie“ (Chapman et al., 1976), „Soziale Anhedonie“ (Chapman et al., 1995), „Magisches Denken“ (Eckblad und Chapman, 1983) und „Wahrnehmungsanomalien“ (Chapman et al., 1978). In Tabelle 3 sind die Angaben zu den genannten Ratings

(Gesamtscores) mitsamt den Ergebnissen der statistischen Tests (t-Tests) auf Gruppenunterschiede vermerkt. Aufgeführt sind die Ergebnisse der Gesamtstichprobe. Da die Werte für die MMN-Stichprobe (ein frühprodromaler Proband weniger) nur minimal davon abweichen, werden sie hier nicht gesondert aufgeführt.

**Table 3:** Mittelwerte (und Standardabweichungen) der psychopathologischen Ratings PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia), MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) und der Chapman-Skalen sowie Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Unterschiedshypothese (t-Tests) für die Gruppe der Frühprodromalen und der Spätprodromalen

		Frühprodromale	Spätprodromale	p
PANSS	Positivsymptome	9.3 (2.4)	12.0 (3.4)	.00
	Negativsymptome	10.8 (4.1)	15.2 (5.3)	.00
	Allg. Psychopathologie	27.8 (5.5)	32.2 (7.0)	.00
MADRS	Gesamtscore	18.8 (7.2)	18.2 (7.7)	n.s.
Chapman-Skalen	Körperliche Anhedonie	14.8 (7.9)	14.3 (7.8)	n.s.
	Soziale Anhedonie	13.2 (8.1)	15.2 (7.5)	n.s.
	Magisches Denken	3.1 (4.1)	6.6 (4.5)	.00
	Wahrnehmungsanomalien	3.3 (4.4)	5.2 (4.4)	.05

Die Spätprodromalen wiesen in allen drei PANSS-Skalen signifikant höhere Scores auf als die Frühprodromalen. Bei den Spätprodromalen fielen die Scores der Chapman-Skalen „Magisches Denken“ und „Wahrnehmungsanomalien“ ebenfalls signifikant höher aus. Die Skalenwerte für „Körperliche Anhedonie“ und „Soziale Anhedonie“, die schizotype Negativsymptome erfassen, unterschieden sich dagegen zwischen den beiden Prodromalgruppen nur wenig. Auf den Schizophrenie-Skalen sowie auf den der Positivsymptomatik zuzuordnenden Schizotypie-Skalen zeigten sich die Patienten aus der spätprodromalen Gruppe also psychopathologisch auffälliger. Dies validiert nochmals die Gruppeneinteilung in psychoseferne und psychosenahe Prodromi. In der MADRS zur Messung der Depressivität waren die Werte der beiden Gruppen demgegenüber fast gleich. Das spricht dafür, dass es sich dabei nicht um eine generelle Zunahme psychischer Beschwerden, sondern um einen spezifischen Zuwachs psychotischer Symptome in der psychosenahen Gruppe handelt.

Im Vergleich zu einer Stichprobe schizophrener Patienten (Kay et al., 1987) fielen die PANSS-Werte der prodromalen Patienten deutlich niedriger aus: Die Mittelwerte der schizophrenen Patienten lagen bei 18.2 (SD=6.1) für die Positivskala, bei 21.0 (SD=6.2) für die Negativskala und bei 37.7 (SD=9.5) für die Skala zur allgemeinen Psychopathologie. Bezogen auf die Standardabweichungen der schizophrenen Stichprobe liegen die Mittelwerte der Frühprodromalen in allen drei Skalen also mehr als eine Standardabweichung unterhalb der der schizophrenen Patienten. Zwischen der spätprodromalen Gruppe und den Schizophrenen beträgt der Mittelwertsabstand auf der Positiv- und Negativskala eine Standardabweichung, auf der Skala der allgemeinen Psychopathologie eine halbe Standardabweichung.

In einer Untersuchung von Müller et al. (2003) wurde versucht, die MADRS-Werte im Hinblick auf die Stärke der depressiven Beschwerden zu klassifizieren. Demnach lassen sich die MADRS-Werte der beiden Gruppen im Sinne einer moderat ausgeprägten depressiven Symptomatik interpretieren.

Ein Vergleich der hier verwendeten Chapman-Skalen in deutscher Fassung mit Referenzstichproben ergibt Folgendes: Bailer et al. (2004) fanden bei gesunden Männern auf der Skala der „Körperlichen Anhedonie“ einen Mittelwert von 10.2 (SD=4.8), bei gesunden Frauen einen Mittelwert von 7.5 (SD=3.8). Der mittlere Skalenwert bei schizophrenen Männern lag bei 14.1 (SD=7.1), bei schizophrenen Frauen bei 11.4 (SD=7.3). Zur Erinnerung: Die Gruppe der Frühprodromalen besteht zu etwas mehr als zwei Dritteln aus männlichen Probanden, die Gruppe der Spätprodromalen aus genau zwei Dritteln. Damit liegen die Skalenwerte beider Prodromalgruppen mehr als eine Standardabweichung über den Scores der Gesunden und ungefähr vergleichbar hoch wie die der Schizophrenen.

Auf der Skala der „Sozialen Anhedonie“ erreichten die gesunden Männer in der Studie von Bailer et al. (2004) einen Mittelwert von 9.9 bei einer Standardabweichung von 4.9 (gesunde Frauen: MW=9.2; SD=4.7), die schizophrenen Männer einen Score von 12.5 bei einer Standardabweichung von 5.1 (schizophrene Frauen: MW=9.0; SD=5.5). Die mittleren Scores der Prodromalpatienten zur „Sozialen Anhedonie“ sind also im Vergleich zu den Gesunden um eine Standardabweichung erhöht und liegen sogar leicht über denen der schizophrenen Stichprobe von Bailer et al. (2004).

In der Studie von Bailer et al. (2004) wurde für die Skala „Wahrnehmungsanomalien“ ein mittlerer Score von 1.5 (SD=2.4) für gesunde Männer errechnet (gesunde Frauen: MW=1.8; SD=2.4) und ein Mittelwert von 4.2 (SD=4.3) für schizophrene Männer

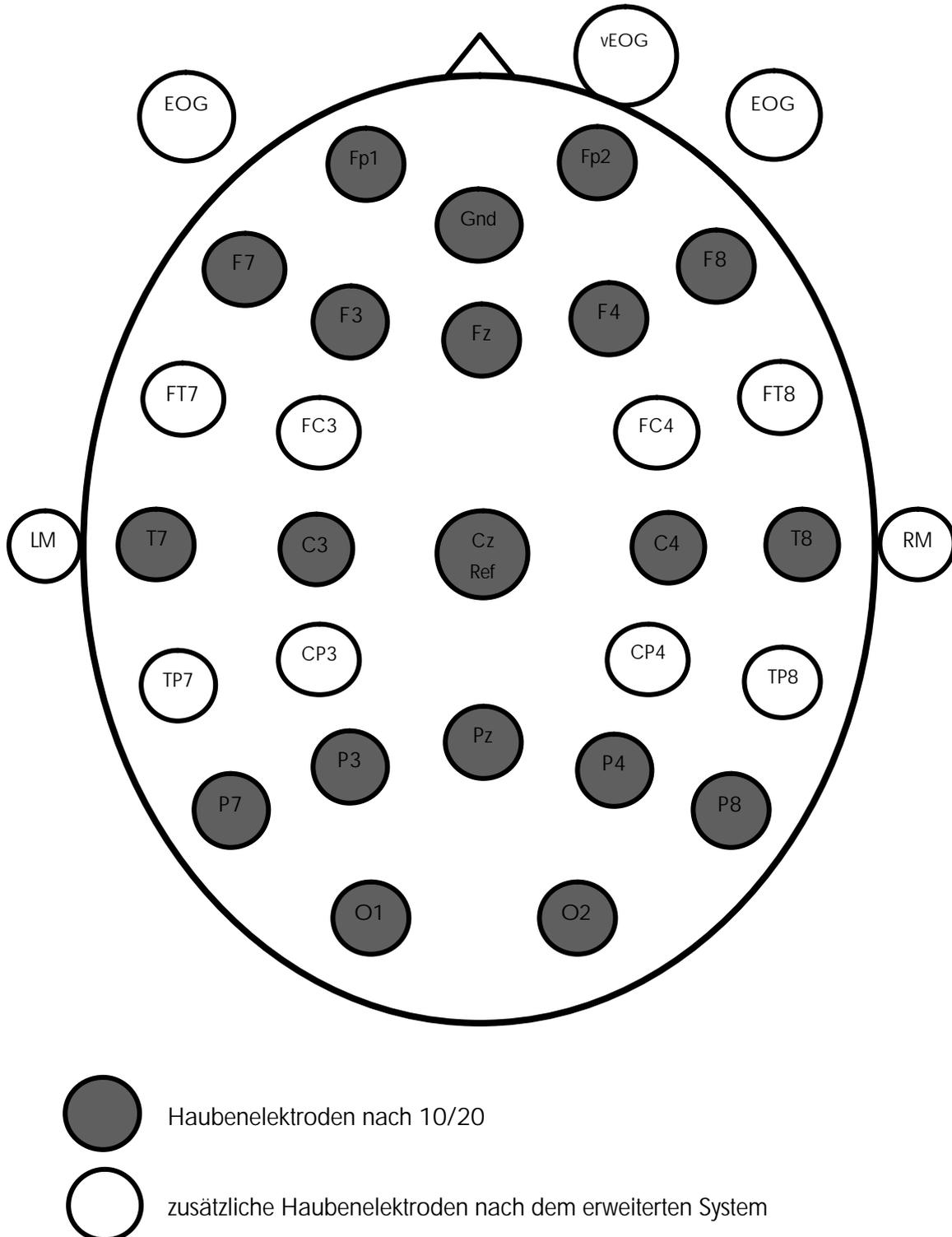
(schizophrene Frauen:  $MW=3.4$ ;  $SD=3.5$ ). Der mittlere Score der Frühprodromalen liegt somit knapp eine Standardabweichung über dem der Gesunden und ungefähr gleich hoch wie der der Schizophrenen. Der Mittelwert der Spätprodromalen weicht um mehr als eine Standardabweichung von dem der Gesunden nach oben ab und ist auch sogar etwas größer als der Mittelwert der schizophrenen Patienten.

Meyer et al. (2000) berichten in Bezug auf die Skala „Magisches Denken“ einen Mittelwert von 6.4 ( $SD=3.9$ ) bei gesunden, gemischtgeschlechtlichen Kontrollen. Der Mittelwert der Frühprodromalen fällt im Vergleich dazu etwas niedriger aus (weniger als eine Standardabweichung); auch der Score der Spätprodromalen liegt leicht darunter. Dieses eher unerwartete Ergebnis könnte allerdings auch darauf zurückzuführen sein, dass in der Studie von Meyer und Koautoren eventuell eine längere Version der Skala benutzt wurde. Bei einigen Chapman-Skalen liegt in der deutschen Fassung sowohl eine gekürzte als auch eine ungekürzte Fassung vor; genaue Angaben zur Länge der verwendeten Skala fehlen jedoch in dem Artikel.

## 6.2 EEG-Ableitung

Die EEG-Ableitung wurde in den psychophysiologischen Labors der Universitätskliniken in Bonn, Köln und Düsseldorf durchgeführt. Die Elektrodenpositionierung erfolgte nach dem erweiterten internationalen 10/20-System mit 32 Elektroden auf Basis der Easy-Cap®. In Abbildung 5 sind die Elektrodenplatzierungen schematisch dargestellt.

**Abbildung 5:** Schematische Darstellung der Elektrodenpositionen nach dem erweiterten 10/20-System. Elektroden zur Erfassung der elektrookulographischen Aktivität (EOG), Ground-Elektrode (Gnd), linker Mastoid (LM), rechter Mastoid (RM), Cz als Referenzelektrode (Cz Ref). Elektroden nach dem 10/20-System (dunkel), zusätzliche Elektroden nach dem erweiterten System (hell)



Die Ground-Elektrode wurde an der Stirn platziert. Als Referenzelektrode diente Cz. Zur Aufzeichnung der vertikalen elektrookulographischen Aktivität (vEOG), vor allem von Blinks, wurde eine bipolar geführte Elektrode unter dem rechten Auge platziert, die andere darüber (Fp2). Horizontale Augenbewegungen wurden mit bipolar abgeleiteten Elektroden am äußeren linken und rechten Augenwinkel erfasst (EOG links und rechts). Als weitere Referenzelektroden für die spätere Datenbearbeitung dienten Elektroden am linken und rechten Ohrläppchen (Mastoiden). Die Elektrodenposition T7/T8 in dem hier verwendeten Positionierungssystem entspricht der Position T3/T4 in den Studien, die kein erweitertes 10/20-System benutzen; TP7/TP8 hat keine Entsprechung im 10/20-System; P7/P8 entspricht T5/6.

Es wurden Silberchlorid-Elektroden verwendet. Um die Impedanzen unterhalb von 5 k $\Omega$  zu halten, wurde ein abrasives Elektrolytgel (AbraLyt 2000) zur Präparierung der Kopfhaut und zur Herstellung der elektrisch leitenden Verbindung benutzt. Aufgezeichnet wurden die Daten mit dem Neuroscan Synamps<sup>®</sup>-Verstärker mit einer A/D-Abtastrate von 250 Hz. Als Filtereinstellungen wurden ein Lowpass-Filter von 50 Hz und ein Highpass-Filter von 0.1 Hz gewählt.

## 6.3 Versuchsaufbau

Nach einer Einführung der Probanden erfolgten zuerst eine fünfminütige Ruhemessung und ein Sakkadenparadigma. Anschließend wurden die Paradigmen zur P300 (15 min) und Mismatch Negativity (20 min) durchgeführt. Als Präsentationssoftware diente ERTS. In den beiden Oddball-Paradigmen erfolgte die Präsentation der Töne beidseitig über Kopfhörer.

### 6.3.1 P300-Paradigma

Dem Probanden wurden, aufgeteilt auf zwei Blöcke, insgesamt 384 Töne dargeboten. Der Standardton war ein Sinuston von 1500 Hz, 80 dB, 500 ms Dauer und 10 ms Fade in und Fade out. Er wurde 345 Mal präsentiert. Der Targetton (39 Mal präsentiert) unterschied sich von dem Standardton in der Frequenz (2000 Hz). Die Töne wurden in einer quasi-randomisierten Abfolge mit einem Interstimulusintervall zwischen 1.0 und 1.5 sec abgespielt. Die Probanden wurden instruiert, auf den höheren Ton mit Tastendruck (Shift-Taste) zu reagieren. Nach der Hälfte der Töne wurde das Experiment unterbrochen, und der Proband wechselte die Reaktionshand. Die Reihenfolge der Reaktionshand wurde vollständig randomisiert zugeordnet. Während der Darbietung der Töne hielten die Probanden die Augen geschlossen.

### 6.3.2 Mismatch-Negativity-Paradigma

Beim MMN-Paradigma wurden drei verschiedene Töne präsentiert: ein Standardton (1000 Hz, 80 ms Dauer), ein Ton, der in der Dauer abweicht (Duration Deviant) (1000 Hz, 40 ms Dauer), und ein in der Frequenz abweichender Ton (Frequency Deviant) (1200 Hz, 40 ms Dauer). Alle Töne hatten einen Fade in und Fade out von 10 ms. Die Lautstärke betrug ca. 80 dB. Es gab zwei Blöcke mit jeweils 900 Tönen, davon 80% Standardtöne, 10% Duration Deviants und 10% Frequency Deviants. Die Intervalle zwischen den Stimulus-Onsets (SOA) betragen in einer quasi-randomisierten Abfolge 350, 450, 550 oder 650 ms. Im Durchschnitt waren die SOA damit 500 ms lang.

Die Probanden wurden instruiert, die Töne zu ignorieren. Zur Fokussierung der Aufmerksamkeit mussten die Probanden eine visuelle Vigilanzaufgabe bearbeiten, was die Reliabilität der Messung wesentlich erhöht (Kathmann et al., 1999). Die hier verwendete einfache Entscheidungsaufgabe wurde in Anlehnung an Kathmann et al. (1999) gestaltet: Auf dem Bildschirm wurde permanent ein Kreis dargeboten. Die Standardfarbe des Kreises war rot. Im Abstand von fünf bis 21 Sekunden (mittlerer Abstand: 11 sec) wurde der rote Kreis durch einen kurz eingeblendeten grünen Kreis ersetzt. Auf den grünen Kreis musste der Proband möglichst rasch per Tastendruck reagieren. In einem Durchgang von 900 Tönen wurde 34 Mal ein grüner Kreis gezeigt, in unterschiedlichen Abständen nach einem Ton. Nach der Hälfte der Töne wurde die Reaktionshand für die visuelle Aufgabe gewechselt.

## 6.4 Datenbearbeitung

Die Datenbearbeitung erfolgte mit Hilfe des Brain Vision Analyzers (Version 1.05), einem EEG-Auswertungsprogramm der Firma Brain Products, München. Zunächst wurde jeder Datensatz einer Qualitätskontrolle unterzogen: In den Rohdaten wurde überprüft, ob langsame Drifts durch schlecht geklebte Elektroden, Kanalausfälle oder starke Muskelartefakte die Datenqualität beeinträchtigten. In wenigen Fällen wurden schlecht aufgezeichnete Kanäle durch Interpolation ersetzt. Dazu wurde die mittlere Aktivität der vier nächstliegenden Elektroden als Schätzer verwendet. Das Verfahren entsprach damit weitgehend Hjorths Fünfpunktoperator (Hjorth, 1975).

### 6.4.1 Analyseschritte beim P300-Paradigma

Als erster Bearbeitungsschritt erfolgte eine Rereferenzierung auf den Mittelwert aller Elektroden. Dann wurden die Daten mit einem Lowpass-Filter (High Cutoff 30 Hz, Steilheit von 24 dB / oct) und zusätzlich mit einem Notch-Filter (50 Hz) gefiltert. Im Anschluss wurden

die Daten über alle Trials und ein langes Zeitintervall von 2620 ms vorsegmentiert, um eine große Datenbasis für eine möglichst valide Erkennung der Augenartefakte zu erhalten. Dann wurde eine automatische Augenkorrektur nach dem Algorithmus von Gratton und Coles (Gratton et al., 1983) durchgeführt. Der Vorteil des Gratton-Coles-Algorithmus besteht darin, dass nicht nur Blinks, sondern auch langsame Drifts erkannt werden, was besonders bei der hier realisierten Versuchsdurchführung mit geschlossenen Augen wichtig war. Jeder Datensatz wurde stichprobenartig nochmals dahingehend überprüft, ob die Augenbewegungserkennung und -korrektur gut ausgeführt wurden. Dann erfolgte die Baseline-Korrektur auf der Grundlage eines Prästimulus-Intervalls von 100 ms.

Anschließend wurde eine zweite Segmentierung vorgenommen, getrennt für die Target- und Nontarget-Trials. Ausgeschlossen wurden Target-Trials, in denen fälschlicherweise keine Reaktion (Tastendruck) erfolgte, und Nontarget-Trials, in denen fälschlicherweise eine Reaktion erfolgte. Die Länge der Segmente betrug 1100 ms (100 ms Prästimulus-Baseline, 1000 ms Poststimulus-Intervall). Dann erfolgte eine automatische Artefaktkorrektur; artefaktbelastete Segmente wurden entfernt. Folgende Artefaktkriterien wurden festgelegt: Die absolute Differenz zweier benachbarter Samplingwerte darf 20  $\mu\text{V}$  nicht überschreiten, die Amplitude darf -60  $\mu\text{V}$  nicht unter- und 60  $\mu\text{V}$  nicht überschreiten, und die Differenz zwischen maximaler und minimaler Amplitude in einem Intervall von 100 ms Länge darf 0.50  $\mu\text{V}$  nicht unterschreiten.

Um sicherzustellen, dass die einzelnen Datensätze nach der Artefaktzurückweisung über ausreichend viele Target-Trials für eine repräsentative Mittelung verfügten, wurden nur die Datensätze in die Stichprobe aufgenommen, die > 25 gültige Target-Trials aufwiesen. Im Mittel über alle Gruppen lag die Anzahl gültiger Target-Trials bei 34.5 (SD=4.1). Die durchschnittliche Segmentanzahl unterschied sich dabei nicht zwischen den Gruppen ( $F(2;137)=2.5$ , n.s.). Die Kontrollen wiesen im Mittel 35.3 gültige Target-Trials auf (SD=4.0), die psychosefernen Prodrömi 34.9 (SD=4.1) und die psychosenahen Prodrömi 33.5 (SD=4.0).

Zur besseren Vergleichbarkeit mit der Mehrzahl der publizierten Daten wurde dann auf die verbundenen Mastoiden referenziert, bevor aus den Einzelsegmenten der jeweiligen Probanden ein gemittelter Potentialverlauf für die Target- und Nontarget-Trials gebildet wurde (Average). Auf der Average-Ebene wurde dann nochmals ein Highpass-Filter mit einem Low Cutoff von 1.59 Hz eingesetzt; dies entspricht einer Zeitkonstante von 0.1 sec und ist eine gängige Filtereinstellung, um langsame Shifts auszugleichen. Die gefilterten Daten wurden dann wiederum Baseline-korrigiert.

Die P300 wurde in dieser Studie als der positive Peak im Intervall von 250 bis 450 ms nach dem Stimulus definiert. Die Peakbestimmung erfolgte dabei automatisch und für jeden Kanal getrennt. Anschließend wurde nochmals manuell kontrolliert, ob durch die automatische Peakerkennung der „wahre“ Peak auch getroffen wurde. Die relevanten Größen für die statistischen Analysen waren die Peakamplitude und die Peaklatenz. Für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurden die Potentialverläufe aller Probanden pro Gruppe gemittelt zu einem Grand Average. Gemäß der Konvention werden dabei positive Potentiale an der Y-Achse nach unten abgetragen und negative nach oben.

#### **6.4.2 Analyseschritte beim MMN-Paradigma**

Zuerst wurden die Daten auf den Average rereferenziert. Dann kamen ein Tiefpassfilter (High Cutoff 70 Hz, Steilheit 12 dB / oct.) und ein Notch-Filter zum Einsatz. Die Daten wurden in Segmente von 400 ms Länge mit einer Prästimulus-Baseline von 100 ms und einem Poststimulus-Intervall von 300 ms geschnitten. Danach erfolgte die Baseline-Korrektur auf Grundlage des Prästimulus-Intervalls. Anschließend wurde eine automatische Artefaktzurückweisung mit Ausschluss der artefaktbesetzten Trials durchgeführt. Als Artefaktkriterien wurden ein Amplitudenkriterium (keine Über- bzw. Unterschreitung von  $\pm 50 \mu\text{V}$ ) und ein Differenzkriterium (Amplitudendifferenz zwischen Maximum und Minimum in einem Intervall von 100 ms Länge darf  $0.50 \mu\text{V}$  nicht unterschreiten) verwendet. Da eine ausreichend hohe Zahl an Trials zur Verfügung stand, wurden alle Trials mit Blinks über die Artefaktzurückweisung entfernt, anstatt sie über eine gesonderte Augenkorrektur herauszurechnen. Bei allen Probanden wurde überprüft, dass nach der Artefaktzurückweisung jeweils mindestens 50 Duration-Deviant-Trials und 50 Frequency-Deviant-Trials zur Verfügung standen. Ein Datensatz aus der frühprodromalen Gruppe wies nach Artefaktbereinigung deutlich weniger als 50 Trials pro Devianttyp auf, weswegen er für die MMN-Stichprobe nicht verwendet werden konnte.

Im Anschluss erfolgte die Mittelung der Segmente, getrennt für die Standardtrials, die Trials mit Duration Deviants und die mit Frequency Deviants. Zur Berechnung der Mismatch Negativity wurde die Differenz zwischen dem Average der Duration Deviants bzw. der Frequency Deviants und dem Average der Standardtöne gebildet. Anschließend wurden diese Differenzwellen zur besseren Vergleichbarkeit mit der Mehrzahl der veröffentlichten Daten auf die beiden Mastoiden rereferenziert. Für die weitere Auswertung wurde die Mismatch Negativity definiert als mittlere Amplitude des Differenzpotentials im Intervall zwischen 120 und 240 ms nach dem Stimulus für die Duration Deviants und zwischen 100

und 240 ms für die Frequency Deviants. Die Intervallgrenzen wurden so festgelegt, dass damit der Großteil des interessierenden negativen Potentialverlaufs abgedeckt wurde. Aufgrund der physiologischen Reizcharakteristika (kürzere Duration Deviants als Standardtöne) trat die Negativierung im Differenzpotential bei den Duration Deviants erst später auf als bei den Frequency Deviants. Zur graphischen Veranschaulichung wurden auch hier die Grand Averages der einzelnen Gruppen berechnet.

## 6.5 Statistische Datenauswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit Hilfe von SPSS für Windows (Version 11.0). Frühprodromale und Spätprodromale wurden zur Testung der Hypothesen stets einzeln mit der Kontrollgruppe verglichen. So konnten auch eventuelle differentielle Effekte im Gruppenvergleich adäquat abgebildet werden. Es wurden keine weiteren statistischen Vergleiche zwischen Untergruppen, beispielsweise Probanden mit und ohne genetisches Risiko oder, innerhalb der spätprodromalen Gruppe, zwischen Probanden mit und ohne BLIPS, vorgenommen. Aufgrund der Ungleichverteilung der Untergruppen über die drei Zentren wäre es zu einer Konfundierung zwischen den tatsächlichen Gruppenunterschieden und möglichen Zentrumseffekten gekommen.

Analog zu einem großen Teil der publizierten P300-Daten wurden die Mittellinien-Elektroden Fz, Cz und Pz bei der statistischen Auswertung als ein Faktor (Elektrodenposition) zusammengefasst. Die Unterschiedshypothesen wurden dann mittels zweifaktorieller Varianzanalysen (vgl. Bortz, 1999) mit den Gruppen (Frühprodromale vs. Kontrollen, Spätprodromale vs. Kontrollen) als Zwischensubjektfaktor und den Elektrodenpositionen als Messwiederholungsfaktor getestet. Die temporalen Elektroden T7, TP7 und P7 links (und T8, TP8 und P8 rechts als Vergleich) wurden ebenfalls zu einem Faktor zusammengefasst, um Probleme des multiplen Testens zu vermeiden und die Daten in Bezug auf die Hypothesen angemessen zu reduzieren. Ergaben die Varianzanalysen signifikante Gruppenunterschiede, wurden t-Tests (einseitige Signifikanztestung) für die einzelnen Elektroden gerechnet. Um die Hypothese, dass die P300-Amplitudenlateralisierung bei den Prodromalgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe verändert ist, statistisch zu testen, wurden dreifaktorielle Varianzanalysen durchgeführt. Hierbei stellten die Gruppen den Zwischensubjektfaktor dar, die Hemisphären den Innersubjektfaktor „Seite“ (links vs. rechts) und die Elektrodenpositionen den Messwiederholungsfaktor. Bei zwei Datensätzen in der Gruppe der psychosenahen Prodromi waren aufgrund von Qualitätsproblemen lediglich die Analysen an den Mittellinien-Elektroden möglich, nicht jedoch an den temporalen Elektroden. Bei der

topographischen Darstellung der Gruppenunterschiede als t-Maps wurden diese beiden Datensätze deswegen ebenfalls nicht mit einbezogen. Die Hypothesen zum MMN-Paradigma wurden mit Hilfe von t-Tests für unabhängige Stichproben (einseitige Signifikanztestung) statistisch überprüft (vgl. Bortz, 1999). Zusammenhangsfragestellungen wurden mit Korrelationskoeffizienten nach Pearson geprüft.

Bei einem Signifikanzniveau von  $p = .05$  wird das Testergebnis als signifikant bezeichnet. Um bei der Testung von Unterschiedshypothesen auch statistische Trends anzuzeigen, werden im folgenden Text die Irrtumswahrscheinlichkeiten bis zu einem p-Wert von .15 exakt angegeben. Auch bei F-Werten von  $\geq 1$  werden die p-Werte genau aufgeführt. Liegt der p-Wert höher als .15 bzw. der F-Wert unter 1, wird das Ergebnis lediglich als nicht signifikant (n.s.) bezeichnet und der p-Wert nicht spezifiziert.

Zur besseren quantitativen Interpretation im Falle eines signifikanten Ergebnisses wurden Effektstärkenmaße berechnet. Für die t-Statistiken ist dies  $d$ , das angibt, um wie viele Standardabweichungen der Mittelwert der einen Gruppe den Mittelwert der anderen Gruppe über- bzw. unterschreitet. Bei der Varianzanalyse wurde hierzu Eta-Quadrat ( $\eta^2$ ) berechnet. Eta-Quadrat zeigt an, wie groß der Anteil der durch den Faktor aufgeklärten Varianz an der Gesamtvarianz ist.

## 7 Ergebnisse

### 7.1 P300

#### 7.1.1 Performanz

Bevor auf die hypothesenrelevanten Auswertungen der P300-Amplituden und –Latenzen eingegangen wird, sollen hier kurz die Ergebnisse zur Performanz der Probandengruppen im P300-Paradigma dargestellt werden. Zur Erfassung der Performanz wurden die Reaktionszeit und die Reaktionsgenauigkeit, gemessen im Prozentsatz der Tastenreaktionen auf den Zielreiz, berechnet. Alle Mittelwerte und Standardabweichungen dazu sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4:** Mittelwerte (und Standardabweichungen) des Prozentsatzes korrekter Antworten auf den Zielreiz und der Reaktionszeiten für die Gruppe der Frühprodromalen, die Gruppe der Spätprodromalen und für die Kontrollgruppe

	Frühprodromale	Spätprodromale	Kontrollen
Korrekte Tastenreaktionen in %	98 (4.6)	99 (2.3)	99 (2.0)
Reaktionszeiten in ms	397 (140)	422 (126)	371 (89)

Beide Prodromalgruppen unterschieden sich in den t-Tests nicht signifikant von der Kontrollgruppe in Bezug auf den Prozentsatz richtiger Antworten ( $t(70)=1.4$ , n.s. bei den Frühprodromalen;  $t(88)=-.2$ , n.s. bei den Spätprodromalen). Bei den Reaktionszeiten zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Frühprodromalen ( $t(84)=-1.1$ , n.s.). Die Gruppe der Spätprodromalen wies dagegen signifikant längere Reaktionszeiten auf als die Kontrollgruppe ( $t(88)=-2.2$ ,  $p=.03$ ).

### 7.1.2 P300-Amplituden an den Mittellinien-Elektroden

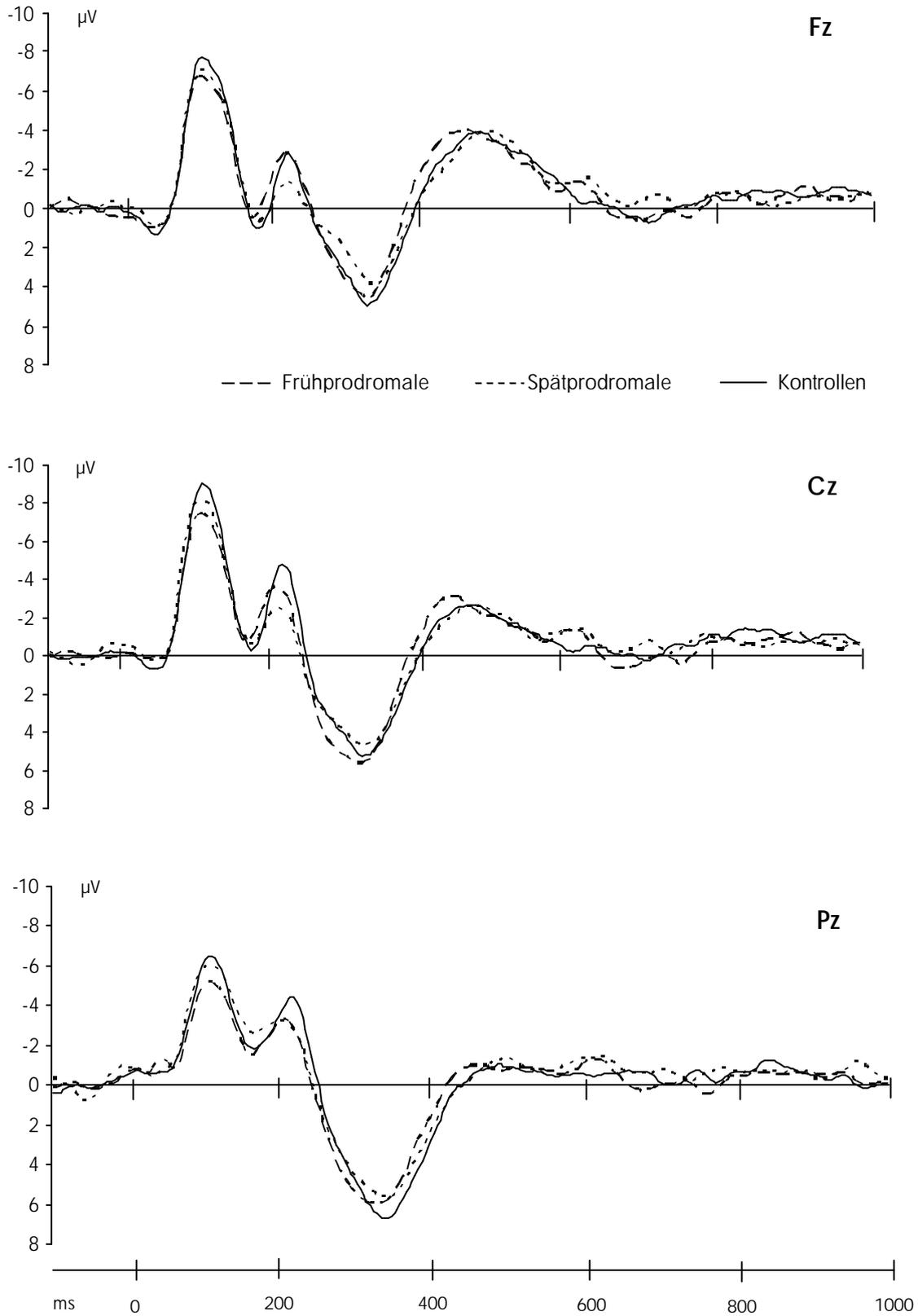
In Tabelle 5 sind für die drei Gruppen die Mittelwerte und Standardabweichungen der P300-Amplituden an den Mittellinien-Elektroden Fz, Cz und Pz aufgeführt.

*Tabelle 5: Mittelwerte (und Standardabweichungen) der P300-Amplituden an Fz, Cz und Pz für die Frühprodromalgruppe, die Spätprodromalgruppe und die Kontrollgruppe*

	Frühprodromale	Spätprodromale	Kontrollen
Fz-Amplitude in $\mu\text{V}$	6.63 (4.02)	6.66 (3.54)	7.56 (4.11)
Cz-Amplitude in $\mu\text{V}$	8.03 (4.33)	7.38 (3.93)	7.83 (3.51)
Pz-Amplitude in $\mu\text{V}$	8.13 (3.38)	7.78 (3.13)	8.48 (2.89)

Zur statistischen Überprüfung der hypothetisierten Amplitudendifferenzen an den Mittellinien-Elektroden wurden zwei zweifaktorielle Varianzanalysen gerechnet mit „Gruppe“ als Zwischensubjektfaktor und den Elektrodenpositionen (Fz, Cz, Pz) als Messwiederholungsfaktor. In der ersten Varianzanalyse wurden die Amplituden der Frühprodromalen mit denen der Kontrollen verglichen, in der zweiten die Amplituden der Spätprodromalen mit denen der Kontrollen. Weder die Frühprodromalen ( $F(1;88)=.2$ , n.s.) noch die Spätprodromalen ( $F(1;88)=1.0$ ,  $p=.31$ ) unterschieden sich in ihren P300-Amplituden an den Mittellinien-Elektroden signifikant von den Kontrollen. Es gab bei beiden Varianzanalysen auch keine signifikanten Interaktionen zwischen dem Gruppenfaktor und den Elektrodenpositionen (Frühprodromale vs. Kontrollen:  $F(2;88)=2.1$ ,  $p=.12$ ; Spätprodromale vs. Kontrollen:  $F(2;88)=.3$ , n.s.). Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle angemerkt, dass die t-Tests für die einzelnen Elektrodenpositionen der Mittellinie ebenfalls keine signifikanten Amplitudenunterschiede zwischen den beiden Prodromalgruppen und der Kontrollgruppe ergaben. Zur graphischen Veranschaulichung der Ergebnisse sind die Grand Averages an Fz, Cz und Pz in Abbildung 6 dargestellt.

**Abbildung 6:** Grand Averages der Frühprodromalen, Spätprodromalen und Kontrollen an Fz, Cz und Pz im P300-Paradigma



### 7.1.3 P300-Amplituden an den temporalen Elektroden

Um zu überprüfen, ob spezifische linksseitige temporale/temporoparietale (im Folgenden kurz „temporale“ genannt) Veränderungen der P300-Amplitude bei Frühprodromalen und Spätprodromalen nachweisbar sind, wurden die Potentiale der Gruppen an T7, TP7 und P7 untersucht. Dazu wurden wiederum zweifaktorielle Varianzanalysen mit den Probanden-Gruppen als Zwischensubjektfaktor und den Elektrodenpositionen als Messwiederholungsfaktor gerechnet.

Zwischen den Frühprodromalen und den Kontrollen ergab sich ein signifikanter Gruppenhaupteffekt ( $F(1;88)=4.1$ ,  $p=.05$ ). Eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem Gruppenfaktor und den Elektrodenpositionen lag nicht vor ( $F(2;88)=1.4$ ,  $p=.24$ ). Um den Gruppenhaupteffekt quantitativ zu beschreiben, wurde das Effektstärkenmaß  $\eta^2$  berechnet. Eta-Quadrat für den Gruppenhaupteffekt lag hier bei .045. Nach Cohen (1988) handelt es sich hier also um einen kleinen bis mittleren Effekt. Zur näheren Analyse dieses Gruppenunterschieds wurden t-Tests (einseitige Signifikanztestung) für die einzelnen Elektrodenpositionen gerechnet. Dabei zeigten sich signifikante Amplitudenreduktionen der frühprodromalen Gruppe an TP7 ( $t(88)=2.0$ ,  $p=.02$ ) und P7 ( $t(88)=2.2$ ,  $p=.03$ ). An T7 gab es eine trendhaft reduzierte Amplitude ( $t(88)=1.1$ ,  $p=.15$ ). In Tabelle 6 sind die P300-Amplituden an den linkstemporalen Elektroden von allen drei Gruppen aufgeführt. Die Amplituden der rechtsseitigen temporalen Elektroden sind dort zum Vergleich ebenfalls verzeichnet.

**Tabelle 6:** P300-Amplituden der frühprodromalen, der spätprodromalen und der Kontrollgruppe an T7, TP7 und P7 sowie an T8, TP8 und P8. Mittelwerte (und Standardabweichungen)

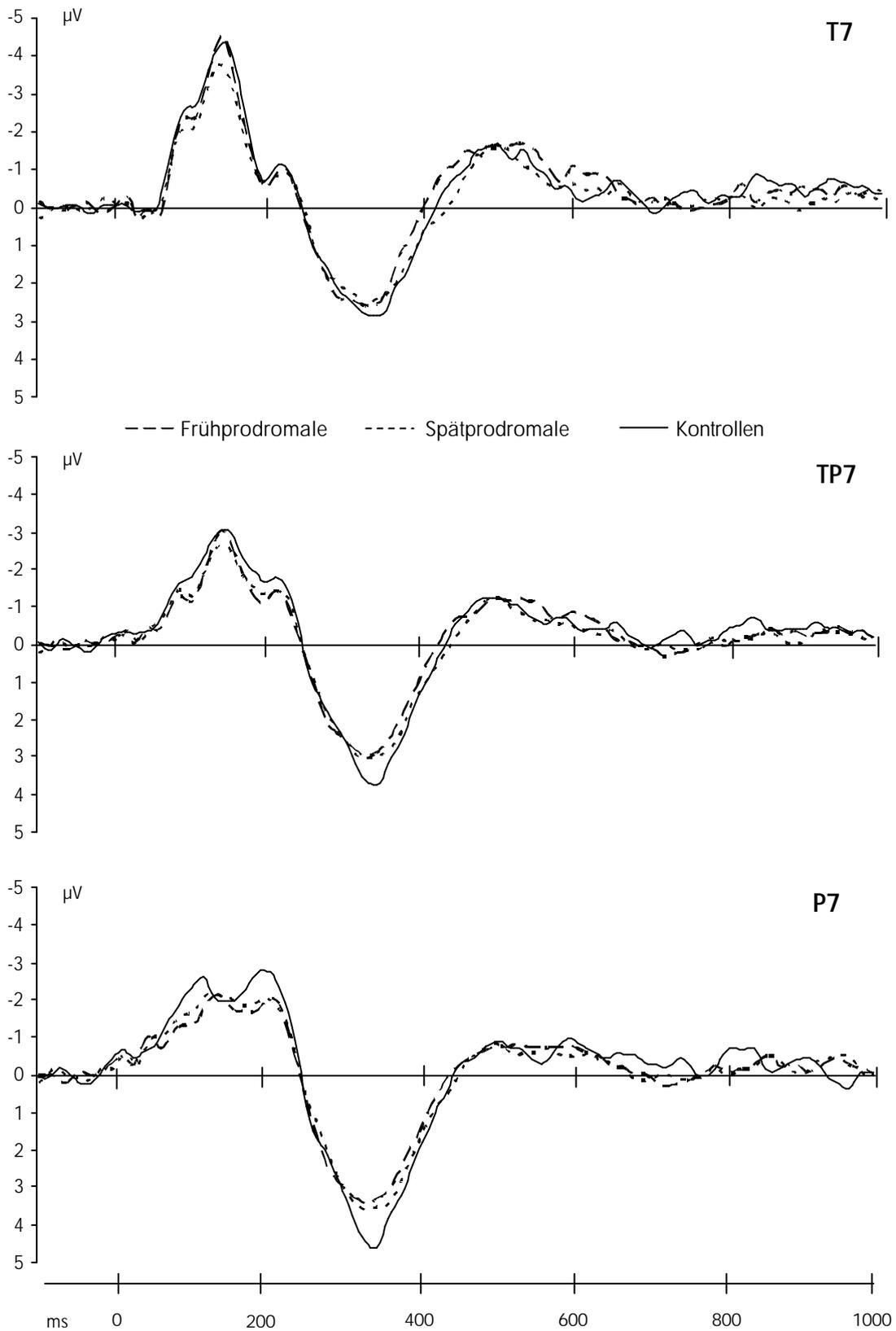
		Frühprodromale	Spätprodromale	Kontrollen
Linksseitige Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	T7	4.09 (1.78)	4.16 (1.85)	4.49 (1.87)
	TP7	4.11 (1.68)*	4.12 (1.74)*	4.87 (1.92)
	P7	4.85 (2.06)*	5.20 (2.17)	5.81 (2.03)
Rechtsseitige Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	T8	3.81 (1.90)	4.11 (1.89)	3.99 (2.06)
	TP8	3.89 (2.02)	4.30 (1.90)	4.04 (1.95)
	P8	4.63 (2.26)	5.37 (2.35)	5.23 (2.07)

\*  $p = .05$  (t-Test Frühprodromale bzw. Spätprodromale vs. Kontrollen)

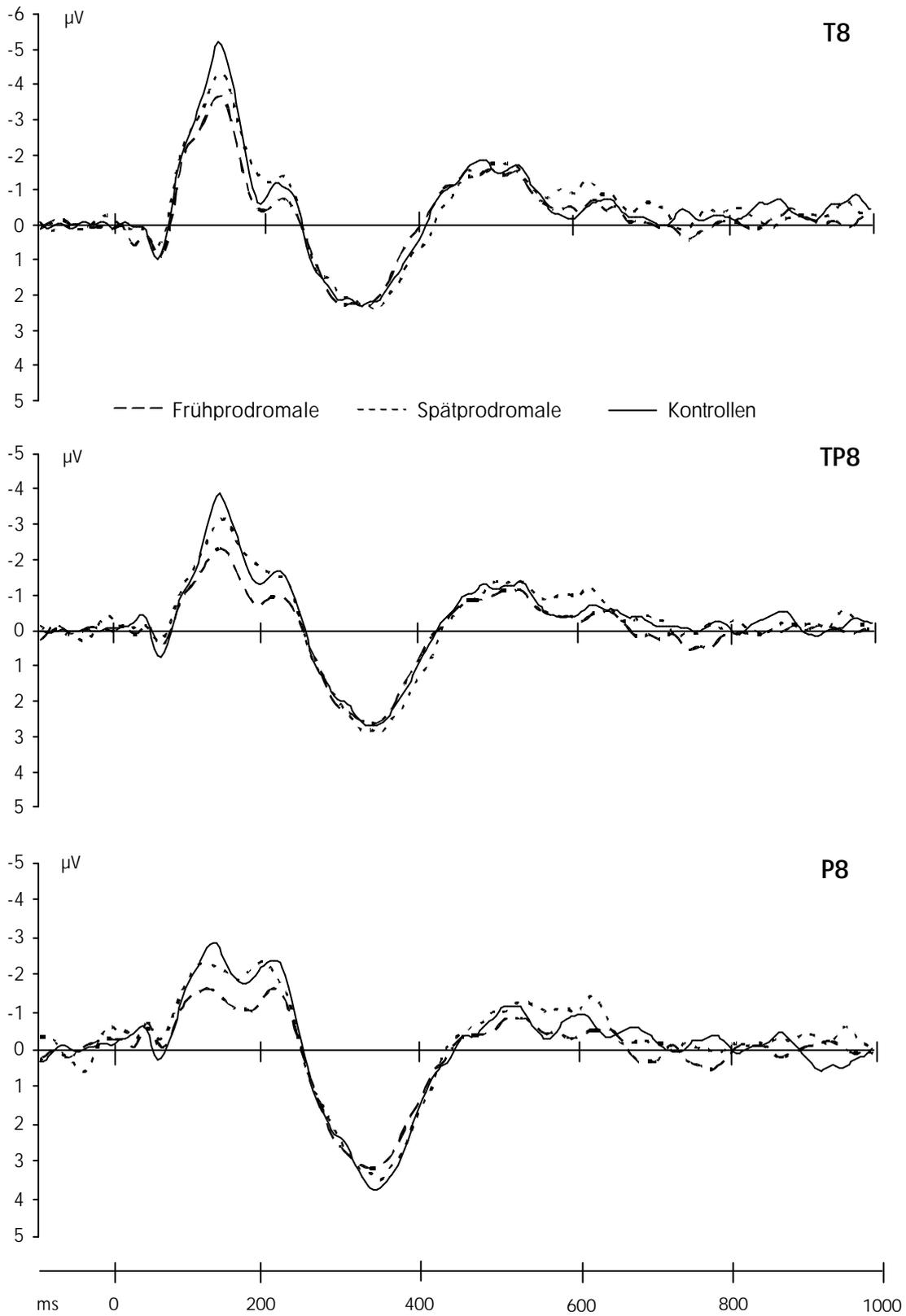
In der Varianzanalyse, die die spätprodromale Gruppe mit der Kontrollgruppe verglich, erreichte der Gruppenunterschied in der linkstemporalen P300-Amplitude keine Signifikanz ( $F(1;86)=2.3$ ,  $p=.14$ ), war jedoch trendhaft vorhanden. Eine statistisch bedeutsame Interaktion "Gruppe x Elektrodenposition" lag nicht vor ( $F(2;88)=1.1$ ,  $p=.34$ ). Wie aus Tabelle 6 ersichtlich, liegen die Amplituden der spätprodromalen Gruppe an allen drei relevanten Einzelelektroden (T7, TP7 und P7) unter denen der Kontrollgruppe. Zur Vollständigkeit wurden daher auch hier t-Tests (einseitige Signifikanztestung) für die einzelnen Elektrodenpositionen gerechnet. An TP7 wiesen die Spätprodromalen eine signifikant niedrigere Amplitude auf als die Kontrollen ( $t(88)=2.0$ ,  $p=.05$ ); an P7 war die Amplitudenreduktion trendhaft vorhanden ( $t(88)=1.5$ ,  $p=.07$ ). An T7 unterschieden sich die Amplituden nicht signifikant voneinander ( $t(88)=.8$ , n.s.).

Zur besseren Einordnung der Ergebnisse an den linkstemporalen Elektrodenpositionen sollen hier auch die Ergebnisse an den analogen Elektrodenpositionen rechtsseitig kurz referiert werden. Die Varianzanalysen zum Vergleich der Prodromalgruppen mit der Kontrollgruppe ergaben keine statistisch bedeutsamen Gruppenunterschiede bezüglich der Amplituden (Frühprodromale vs. Kontrollen:  $F(1;88)=.61$ , n.s.; Spätprodromale vs. Kontrollen:  $F(1;86)=.19$ , n.s.). Zur graphischen Veranschaulichung der Ergebnisse sind in Abbildung 7 die gemittelten Verläufe der drei untersuchten Gruppen an den linken temporalen Elektroden und in Abbildung 8 die Verläufe an den rechten temporalen Elektroden dargestellt.

**Abbildung 7:** Grand Averages der Frühprodromalen, Spätprodromalen und Kontrollen an den linken temporalen Elektroden (T7, TP7, P7) im P300-Paradigma



**Abbildung 8:** Grand Averages der Frühprodromalen, Spätprodromalen und Kontrollen an den rechten temporalen Elektroden (T8, TP8, P8) im P300-Paradigma

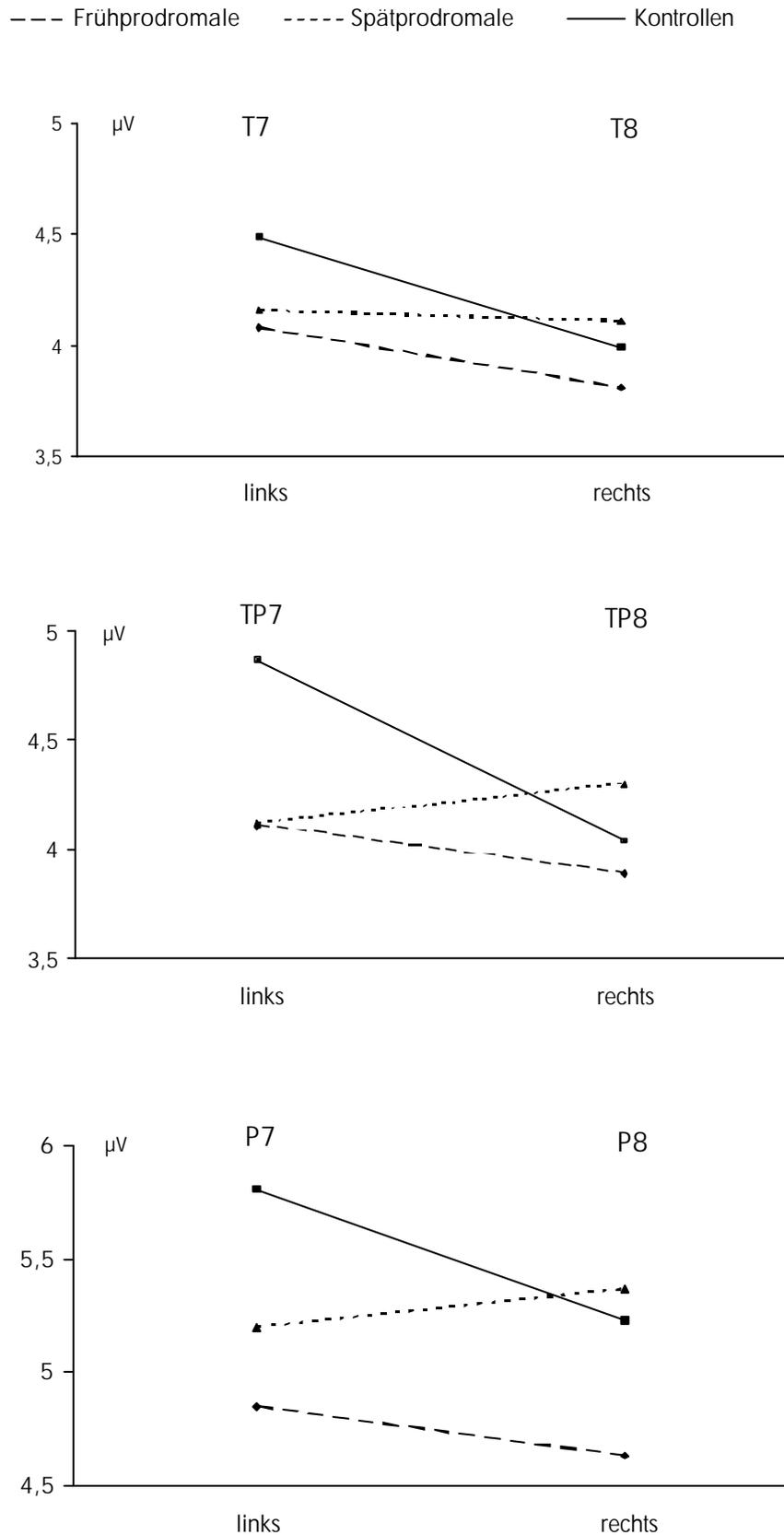


#### 7.1.4 Laterale Vergleiche

Weiterhin sollte die Fragestellung untersucht werden, ob die Frühprodromalen und die Spätprodromalen temporal eine andere Lateralisierung der P300-Amplitude aufwiesen als die gesunden Kontrollen. Untersucht wurden also die gleichen Elektrodenpositionen linkstemporal wie oben, nun aber im Vergleich zu den entsprechenden temporalen Elektroden auf der rechten Hemisphäre (T8, TP8 und P8). Hierzu wurden dreifaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung mit „Gruppe“ als Zwischensubjektfaktor, „Seite“ (linke vs. rechte Hemisphäre) als ersten Innersubjektfaktor und „Elektrodenposition“ als zweiten Innersubjektfaktor berechnet. Zur Prüfung der Hypothese der unterschiedlichen Lateralisierung war die Wechselwirkung zwischen Seite und Gruppe die relevante Größe.

In der Varianzanalyse, in welche die Frühprodromalen und die Kontrollen eingingen, konnte diese vorhergesagte Interaktion „Seite x Gruppe“ nicht bestätigt werden; es gab keinen signifikanten Wechselwirkungseffekt ( $F(1;88)=1.3$ ,  $p=.25$ ). Es zeigte sich vielmehr ein signifikanter Haupteffekt „Seite“ ( $F(1;88)=6.3$ ,  $p=.01$ ): Die Amplituden beider Gruppen waren links größer als rechts (die jeweiligen Amplituden-Mittelwerte der Einzelelektroden siehe Tabelle 6). Für die Varianzanalyse, die die Spätprodromalen mit den Kontrollen verglich, konnte hingegen ein statistisch bedeutsamer Interaktionseffekt „Seite x Gruppe“ ermittelt werden ( $F(1;86)=5.7$ ,  $p=.02$ ). Zur besseren quantitativen Interpretation des Interaktionseffekts wurde das Effektstärkenmaß  $\eta^2$  berechnet. Das Eta-Quadrat von .06 kann nach Cohen (1988) als mittlerer Effekt gewertet werden. In Abbildung 9 sind die hier interessierenden Lateralitätsvergleiche graphisch veranschaulicht, getrennt für die drei Elektrodenpositionen.

**Abbildung 9:** Laterale Vergleiche (linke vs. rechte Hemisphäre) der P300-Amplitude für die drei Versuchsgruppen an den temporalen Elektrodenpositionen



Der signifikante Interaktionseffekt „Seite x Gruppe“ zwischen den Spätprodromalen und den Kontrollen wird hier sichtbar: Die P300-Amplituden der Kontrollen sind links größer als rechts, wohingegen die Amplituden der Spätprodromalen an den Elektrodenpositionen TP und P rechts größer sind als links. An T8 ist die Amplitude der Spätprodromalen praktisch gleich groß wie an T7. An den rechten Elektroden liegen die Amplituden der Spätprodromalen sogar leicht über denen der Kontrollen. Die Amplitudenlinien der Frühprodromalen und der Kontrollen an den linken und rechten Elektroden laufen dagegen eher parallel und überschneiden sich nicht. Dies ist die graphische Veranschaulichung des oben beschriebenen Seitenhaupteffektes über beide Gruppen hinweg: In beiden Gruppen sind die Amplituden links größer als rechts.

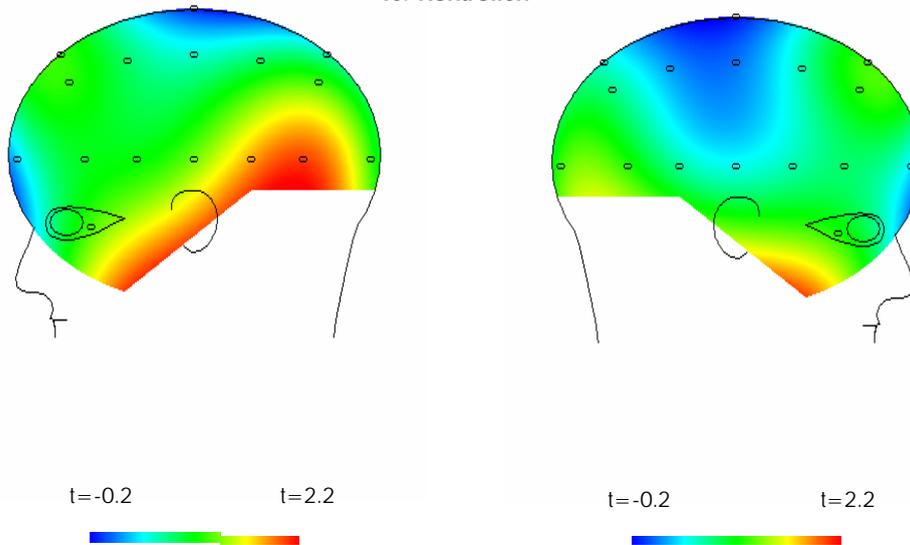
### 7.1.5 Topographische Darstellung der Gruppendifferenzen

Um die Gruppenunterschiede in der P300-Amplitude unter Einbeziehung der Varianzen in ihrer topographischen Verteilung über den Schädel darzustellen, sind in Abbildung 10 die t-Maps dazu wiedergegeben. Von sämtlichen Elektrodenpositionen sind dort die t-Werte aus den Vergleichen der beiden prodromalen Gruppen jeweils mit den Kontrollen graphisch umgesetzt. Dabei repräsentieren rote/gelbe Bereiche eine reduzierte P300-Amplitude der jeweiligen Prodromalgruppe gegenüber der Kontrollgruppe und blaue Bereiche eine erhöhte Amplitude.

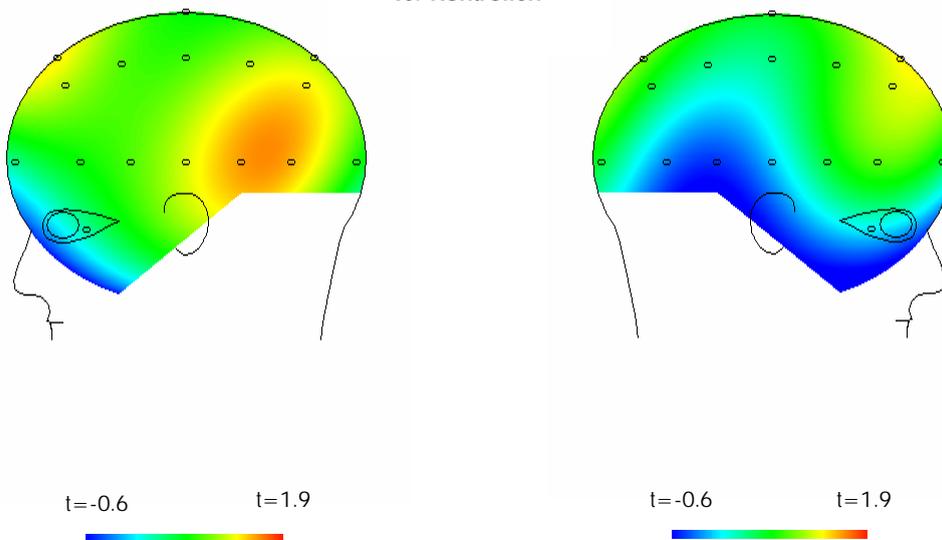
In der Abbildung wird graphisch sichtbar, dass beide prodromalen Gruppen in Bezug auf ihre P300-Amplitude am besten an den linken temporalen Elektroden von den Kontrollen zu trennen sind. Wie in Kapitel 7.1.3 beschrieben, erreichte die Amplitudenreduktion der Frühprodromalen an TP7 und P7 im t-Test Signifikanzniveau, ebenso die Amplitudenreduktion der Spätprodromalen an TP7 (wenn auch die Varianzanalyse über alle drei linkstemporalen Elektroden keine signifikante Amplitudendifferenz zwischen Spätprodromalen und Kontrollen ergab). Rechtstemporal zeigt sich bei den Spätprodromalen die oben beschriebene leichte (nicht signifikante) Amplitudenerhöhung. An den Mittellinien-Elektroden sind dagegen, wie oben berichtet, keine relevanten Gruppenunterschiede erkennbar.

**Abbildung 10:** *t*-Maps zu den Gruppenunterschieden der P300-Amplituden zwischen Frühprodromalen und Kontrollen sowie zwischen Spätprodromalen und Kontrollen. Ansicht von links und rechts. Angegeben sind *t*-Werte. Rot und gelb: Prodromalpatienten kleinere Amplituden als Kontrollen; blau: Prodromalpatienten leicht größere Amplituden als Kontrollen. Beide prodromalen Gruppen sind an den linken temporalen Elektroden am besten von den Kontrollen zu trennen.

**Frühprodromale  
vs. Kontrollen**



**Spätprodromale  
vs. Kontrollen**



### 7.1.6 P300-Latenzen

In Tabelle 7 sind die P300-Latenzen der drei untersuchten Gruppen an den Mittellinien-Elektroden und den linken und rechten temporalen Elektroden aufgeführt. Zum statistischen Vergleich der P300-Latenzen zwischen den Gruppen wurden, wie bei den Auswertungen der Amplitudendifferenzen, zweifaktorielle Varianzanalysen berechnet mit den Probanden-Gruppen als Zwischensubjektfaktor und den Elektrodenpositionen als Messwiederholungsfaktor. In der ersten Varianzanalyse wurden die Mittellinien-Elektroden (Fz, Cz, Pz) im Messwiederholungsfaktor zusammengefasst, in der zweiten die linken (T7, TP7, P7) und in der dritten – der Vollständigkeit halber – die rechten temporalen Elektroden (T8, TP8, P8). Keine der Varianzanalysen erbrachte ein signifikantes Ergebnis: Weder die Frühprodromalen ( $F(1;88)=.20$ , n.s.) noch die Spätprodromalen ( $F(1;88)=1.9$ ,  $p=.17$ ) unterschieden sich in der P300-Latenz an der Mittellinie statistisch bedeutsam von der Kontrollgruppe. Auch an den linken temporalen Elektroden (Frühprodromale vs. Kontrollen:  $F(1;88)=.56$ , n.s.; Spätprodromale vs. Kontrollen:  $F(1;86)=.02$ , n.s.) und den rechten temporalen Elektroden (Frühprodromale vs. Kontrollen:  $F(1;88)=.09$ , n.s.; Spätprodromale vs. Kontrollen:  $F(1;86)=.26$ , n.s.) gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede in der P300-Latenz. Es sei noch erwähnt, dass in keiner der Varianzanalysen zum Vergleich der P300-Latenzen eine signifikante Interaktion zwischen dem Gruppenfaktor und dem Faktor „Elektrodenpositionen“ auftrat.

**Tabelle 7:** P300-Latenzen der frühprodromalen, der spätprodromalen und der Kontrollgruppe an den Mittellinien-Elektroden Fz, Cz, und Pz und an den linken (T7, TP7, P7) und rechten temporalen Elektroden (T8, TP8, P8). Mittelwerte (und Standardabweichungen)

		Frühprodromale	Spätprodromale	Kontrollen
Mittellinien-Latenzen in ms	Fz	316 (33)	332 (40)	313 (39)
	Cz	317 (31)	322 (47)	319 (41)
	Pz	320 (33)	334 (40)	329 (34)
Linksseitige Latenzen in ms	T7	321 (28)	324 (46)	328 (44)
	TP7	323 (32)	333 (40)	333 (42)
	P7	335 (36)	339 (39)	332 (36)
Rechtsseitige Latenzen in ms	T8	323 (44)	329 (44)	324 (42)
	TP8	333 (36)	333 (42)	337 (39)
	P8	329 (34)	340 (41)	330 (37)

### 7.1.7 Korrelationen mit der Psychopathologie

Es sollte untersucht werden, ob es Zusammenhänge zwischen der P300 und der Psychopathologie der zwei Prodromalgruppen gab. Korreliert wurden dazu die Amplituden und Latenzen an den Mittellinien-Elektroden und den temporalen Elektroden mit den Skalenwerten der PANSS, der MADRS und den Chapman-Skalen (Pearson-Korrelationen). Bei den Chapman-Skalen wurden hierzu Scores verwendet, bei denen die Anzahl der als zutreffend angekreuzten Items an der Anzahl der insgesamt beantworteten Items relativiert wurde. Die Skalenwerte liegen also zwischen 0 und 1.

In der frühprodromalen Gruppe korrelierte die Positivskala der PANSS signifikant negativ mit der P300-Amplitude an Cz und Pz. Niedrigere P300-Amplituden an dieser Elektrode gingen also tendenziell einher mit vermehrter Positivsymptomatik. Die PANSS-Skala zur allgemeinen Psychopathologie korrelierte signifikant negativ mit der P300-Amplitude an T7. Bei der PANSS-Negativskala zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zu P300-Amplituden in der frühprodromalen Gruppe. Auch die Chapman-Skalen und die MADRS korrelierten nicht statistisch bedeutsam mit den Amplituden. Tabelle 8 fasst die Ergebnisse der korrelativen Untersuchungen zwischen den P300-Amplituden der Frühprodromalen und den psychopathologischen Ratings zusammen.

**Tabelle 8:** Pearson-Korrelationen für die frühprodromale Gruppe zwischen den P300-Amplituden an den Mittellinien-Elektroden und den temporalen Elektroden und den psychopathologischen Ratings der PANSS, MADRS und Chapman-Skalen

P300-Ampl.	PANSS			Chapman-Skalen				MADRS
	Positiv-sympt.	Negativ-sympt.	Allgem. Psycho-pathol.	Körperl. Anhed.	Soziale Anhed.	Mag. Denken	Wahn.-anomal.	Gesamt-score
Fz	-.27	.17	-.16	-.04	.00	-.06	.04	-.09
Cz	-.31*	.06	-.22	-.09	-.03	.00	.18	-.09
Pz	-.28*	.02	-.17	-.20	-.14	-.12	.09	.05
T7	-.22	.06	-.30*	-.05	.06	-.14	-.06	-.17
TP7	-.19	-.04	-.21	-.15	.03	-.05	-.05	-.10
P7	-.13	-.14	-.16	-.11	.06	-.12	.03	.06
T8	-.01	.07	-.15	-.15	-.02	-.10	.01	-.17
TP8	.06	.06	-.05	-.19	-.03	-.10	.02	-.06
P8	.07	.04	.07	-.23	-.18	-.07	.03	.16

\* p = .05

In der Gruppe der Spätprodromalen gab es dagegen signifikante Korrelationen zwischen der P300-Amplitude und einigen Chapman-Skalen (siehe Tabelle 9): Die Amplituden an T8 und TP8 korrelierten negativ mit der Skala der „Sozialen Anhedonie“. Die TP8-Amplitude korrelierte außerdem signifikant negativ mit „Magischem Denken“. An TP7 korrelierte die Amplitude negativ mit „Magischem Denken“. Von der Tendenz her war also eine geringere Amplitude mit einer höheren Ausprägung auf den Skalen assoziiert. An TP7 und P7 gab es eine signifikante Korrelation mit positivem Vorzeichen zwischen der P300-Amplitude und der Skala „Körperliche Anhedonie“. Demnach war hier eine höhere Amplitude mit einem höheren Score bei „Körperlicher Anhedonie“ assoziiert. Bei den Spätprodromalen gab es keine statistisch bedeutsamen korrelativen Zusammenhänge zwischen der P300-Amplitude und den Skalen der PANSS und der MADRS.

**Tabelle 9:** Pearson-Korrelationen für die spätprodromale Gruppe zwischen den P300-Amplituden an den Mittellinien-Elektroden und den temporalen Elektroden und den psychopathologischen Ratings der PANSS, MADRS und Chapman-Skalen

P300-Ampl.	PANSS			Chapman-Skalen				MADRS
	Positiv-sympt.	Negativ-sympt.	Allgem. Psycho-pathol.	Körperl. Anhed.	Soziale Anhed.	Mag. Denken	Wahrn.-anomal.	Gesamt-score
Fz	-.09	-.09	-.01	.19	-.04	-.14	-.05	.04
Cz	-.14	.12	.04	.10	-.24	-.09	-.01	.21
Pz	-.17	.05	-.12	.18	-.28	-.23	-.14	.11
T7	-.04	.02	-.06	.15	-.21	-.26	-.16	.05
TP7	-.01	.20	.04	.30*	-.18	-.34*	-.19	.20
P7	-.05	.09	-.09	.37*	.01	-.23	-.15	.07
T8	-.10	-.04	-.11	-.05	-.32*	-.24	-.12	.04
TP8	-.14	.03	-.13	.05	-.38*	-.32*	-.12	.09
P8	-.14	.11	-.12	.15	-.28	-.26	-.11	.06

\* p = .05

Bezüglich der P300-Latenzen gab es einige signifikante Zusammenhänge mit der Psychopathologie in der frühprodromalen Gruppe: Die PANSS-Skala zur Negativsymptomatik korrelierte positiv mit den Latenzen an Fz, Cz, Pz, T7, TP7 und T8. Die PANSS-Positivskala wies eine positive Korrelation mit der Fz-Latenz auf. Der MADRS-Score korrelierte positiv mit der Latenz an P8, und die Chapman-Skalen zur körperlichen und

sozialen Anhedonie standen in einem signifikant positiven Zusammenhang mit der Latenz an TP7. Eine längere P300-Latenz an diesen Elektrodenpositionen war also mit einem höheren Score auf den jeweiligen Skalen assoziiert. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

**Tabelle 10:** Pearson-Korrelationen für die frühprodromale Gruppe zwischen den P300-Latenzen an den Mittellinien-Elektroden und den temporalen Elektroden und den psychopathologischen Ratings der PANSS, MADRS und Chapman-Skalen

P300-Latenz	PANSS			Chapman-Skalen				MADRS
	Positiv-sympt.	Negativ-sympt.	Allgem. Psycho-pathol.	Körperl. Anhed.	Soziale Anhed.	Mag. Denken	Wahrn.-anomal.	Gesamt-score
Fz	.30*	.32*	.21	.13	-.04	.08	.15	.14
Cz	.07	.33*	.02	.08	.11	-.10	-.02	.18
Pz	-.02	.39**	.05	.14	.11	-.08	-.16	.18
T7	.12	.48**	-.05	.29	.16	-.09	-.03	.15
TP7	.05	.55**	.05	.41**	.37*	-.07	-.07	.11
P7	.15	.17	.12	.01	-.07	.09	.05	.05
T8	.00	.35*	.03	.15	.09	.01	-.09	.24
TP8	-.12	.21	.00	.19	.17	.11	-.06	.23
P8	-.02	.10	-.01	.13	.17	-.13	-.01	.36*

\* p = .05      \*\* p = .01

Bei den Spätprodromalen zeigten sich dagegen fast keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge zwischen den P300-Latenzen und der psychopathologischen Ratings. Lediglich die Chapman-Skalen „Magisches Denken“ und „Wahrnehmungsanomalien“ standen in einem negativen Zusammenhang mit der Latenz an T7. Tendenziell gingen also hier längere Latenzen mit niedrigeren Scores auf diesen Skalen einher. Die einzelnen Korrelationen hierzu sind in Tabelle 11 angegeben.

**Tabelle 11:** Pearson-Korrelationen für die spätprodromale Gruppe zwischen den P300-Latenzen an den Mittellinien-Elektroden und den temporalen Elektroden und den psychopathologischen Ratings der PANSS, MADRS und Chapman-Skalen

P300-Latenz	PANSS			Chapman-Skalen				MADRS
	Positiv-sympt.	Negativ-sympt.	Allgem. Psycho-pathol.	Körperl. Anhed.	Soziale Anhed.	Mag. Denken	Wahrn.-anomal.	Gesamt-score
Fz	-.01	-.05	-.10	-.06	-.12	.16	-.15	-.12
Cz	-.13	-.05	-.04	-.06	-.08	.16	-.12	-.04
Pz	-.02	-.21	-.07	.01	.13	.05	.00	-.13
T7	-.04	-.01	.10	.15	-.11	-.34*	-.30*	-.09
TP7	-.20	.03	.02	.02	.09	-.06	-.13	-.17
P7	-.27	-.07	-.01	-.30	.01	.19	.18	.00
T8	-.02	-.16	-.17	.10	-.15	.04	-.15	.00
TP8	-.01	-.08	-.07	.01	-.17	.08	-.19	.21
P8	-.04	-.08	-.09	-.17	-.16	.17	.02	.03

\*  $p = .05$

Es wurden auch Korrelationen zwischen den psychopathologischen Skalen und dem Differenzmaß der P300-Amplituden links- versus rechtstemporal berechnet (T7-T8, TP7-TP8, P7-P8). Da keine der Korrelationen Signifikanzniveau erreichte, werden die Ergebnisse hier nicht einzeln referiert.

### 7.1.8 Explorative Analyse klinischer Verlaufsdaten

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit liegen erste, vorläufige Informationen darüber vor, welche prodromalen Probanden sich über den bisherigen Beobachtungszeitraum deutlich klinisch verschlechtert bzw. eine manifeste Psychose entwickelt haben, und welche nicht. Diese klinischen Verlaufsdaten können weitere Anhaltspunkte darüber geben, ob die bei den Prodromalgruppen gefundenen elektrophysiologischen Auffälligkeiten tatsächlich als Vulnerabilitätsmarker einer Psychose angesehen werden können. Hierbei interessiert also in einer ersten, explorativen Datenanalyse, ob die Probanden mit markanter Symptomverschlechterung bzw. einem Übergang in eine manifeste Psychose ausgeprägtere Defizite in den elektrophysiologischen Maßen aufweisen als die anderen Probanden der beiden Prodromalgruppen, die (zumindest bisher noch) keine Psychose entwickelt haben.

Nach gesicherten Informationen kam es bis zum aktuellen Zeitpunkt bei zwölf prodromalen Patienten, je sechs in den beiden Prodromalgruppen (entspricht 12% der Prodromalpatienten), zu deutlichen Verschlechterungen der Symptomatik bzw. zum Ausbruch einer manifesten Psychose. Diese Patienten werden im Folgenden „Übergänge“ genannt. Der Zeitpunkt des Übergangs lag dabei zwischen fünf Wochen und zwei Jahren nach der Einschlussuntersuchung. In der frühprodromalen Gruppe bildeten zwei dieser Probanden eine präpsychotische Symptomatik aus, die den Kriterien der spätprodromalen Gruppe entspricht. Vier Probanden entwickelten eine Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis. Die sechs genannten Probanden der spätprodromalen Gruppe erkrankten ebenfalls an einer schizophrenen Psychose. Von den anderen Probanden der beiden Prodromalgruppen, hier als „Nicht-Übergänge“ bezeichnet, sind keine derartigen klinischen Verschlechterungen bekannt.

In der explorativen Analyse werden nun, für die beiden Prodromalgruppen getrennt, die P300-Amplituden (und weiter unten die MMN-Amplituden) der Übergänge und der Nicht-Übergänge verglichen. Da sich die P300-Latenzen zwischen den Prodromalgruppen und der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden, wird hier nicht weiter auf sie eingegangen. Analog zu den obigen Auswertungen werden die Amplituden an den drei Mittellinien-Elektroden und den drei linkstemporalen Elektroden referiert. Als Maß für die Amplituden-Lateralisierung wird für jeden Probanden die Differenz zwischen linker und rechter temporaler/temporoparietaler Elektrode (T7 minus T8, TP7 minus TP8, P7 minus P8) errechnet. Je höher der Differenzwert, umso stärker die (normale) Linkslateralisierung.

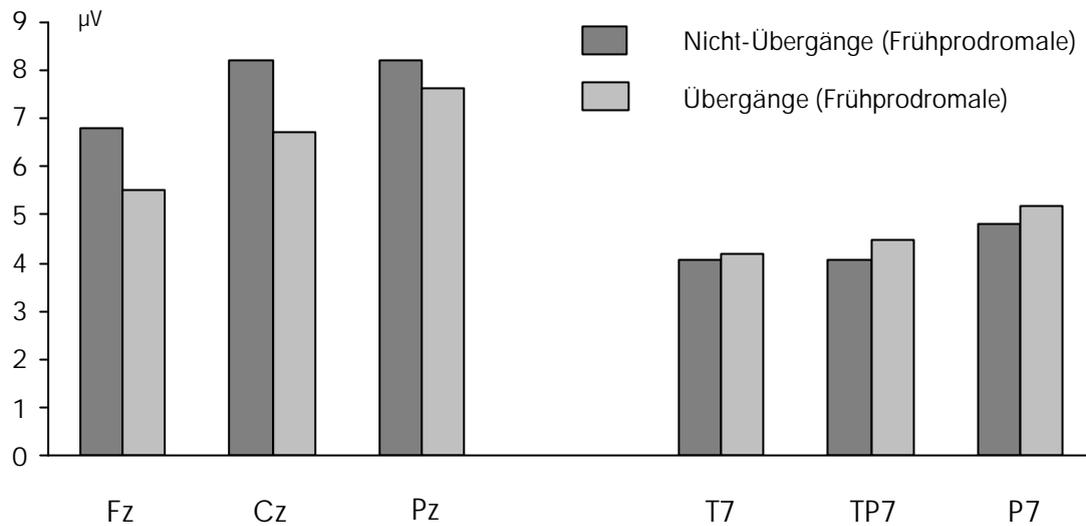
Tabelle 12 gibt die P300-Amplituden der Übergänge und Nicht-Übergänge aus der frühprodromalen Gruppe wieder. Aufgeführt sind ebenfalls die Ergebnisse der statistischen Tests zur Prüfung der Gruppenunterschiede. Wegen des geringen Stichprobenumfangs in der Gruppe der Übergänge und der damit verbundenen geringeren statistischen Power werden hier die p-Werte auch im Falle einer Nichtsignifikanz exakt wiedergegeben. Aufgrund der unterschiedlichen Stichprobenumfänge wurde der verteilungsfreie Mann-Whitney-U-Test verwendet (zweiseitige Signifikanztestung). Die Elektrodenpositionen konnten daher nicht wie in der Varianzanalyse zu einem Faktor zusammengefasst werden, sondern wurden einzeln getestet.

**Tabelle 12:** P300-Amplituden der Übergänge (N=6) und Nicht-Übergänge (N=44) aus der frühprodromalen Gruppe an den Mittellinien-Elektroden und den linkstemporalen Elektroden sowie Amplitudendifferenzen zwischen linken und rechten temporalen Elektroden. Mittelwerte (und Standardabweichungen). Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Unterschiedshypothese (Mann-Whitney-U-Test)

		Übergänge	Nicht-Übergänge	p
Mittellinien- Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	Fz	5.53 (4.86)	6.78 (3.94)	.53
	Cz	6.73 (4.77)	8.21 (4.30)	.67
	Pz	7.62 (2.95)	8.20 (3.46)	.63
Linkstemporale Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	T7	4.18 (2.13)	4.07 (1.75)	.99
	TP7	4.46 (1.61)	4.06 (1.71)	.49
	P7	5.19 (1.93)	4.80 (2.10)	.59
Amplituden- differenz ( $\mu\text{V}$ )	T7 - T8	0.92 (2.20)	0.19 (1.48)	.42
	TP7 - TP8	1.07 (2.32)	0.10 (1.97)	.61
	P7 - P8	0.63 (2.19)	0.16 (2.02)	.87

Wie aus Tabelle 12 ersichtlich, erreichte kein Gruppenunterschied Signifikanzniveau. In der frühprodromalen Gruppe unterschieden sich also die Amplituden an den Mittellinien-Elektroden und den linkstemporalen Elektroden nicht statistisch bedeutsam zwischen den Übergängen und Nicht-Übergängen. Auch die Amplitudendifferenz zwischen linken und rechten temporalen Elektroden als Maß für die Lateralisierung unterschied sich nicht signifikant. Allerdings lagen die Amplituden der Übergänge an den Mittellinien-Elektroden, speziell an Fz und Cz, deutlich niedriger als die der Nicht-Übergänge. In Abbildung 11, die die Ergebnisse für die Mittellinien- und die temporalen Elektroden als Balkendiagramm veranschaulicht, wird dies gut erkennbar.

**Abbildung 11:** P300-Amplituden der Übergänge und Nicht-Übergänge aus der frühprodromalen Gruppe an den Mittellinien-Elektroden und den linkstemporalen Elektroden



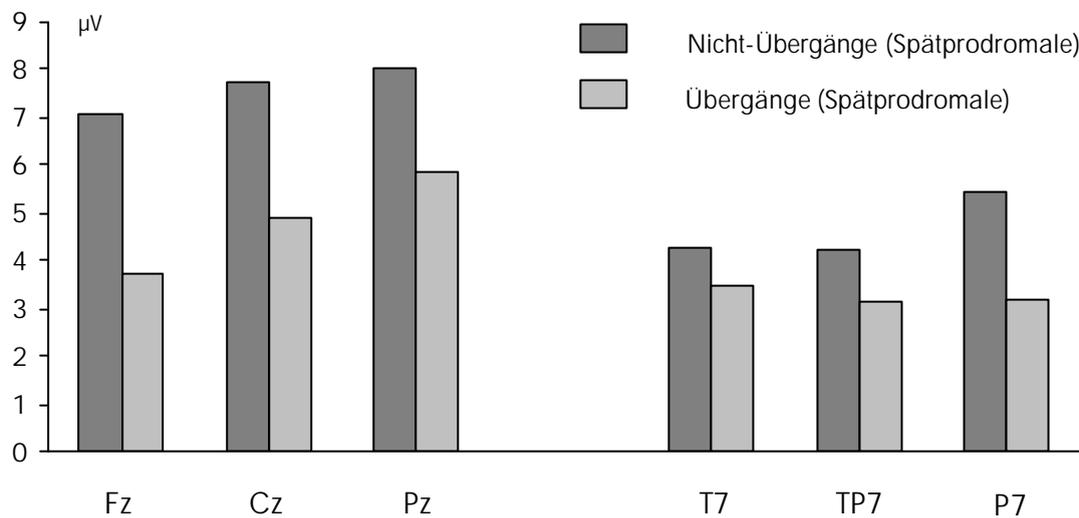
Die Ergebnisse der Datenauswertung zu den Übergängen versus Nicht-Übergängen für die spätprodromale Gruppe sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

**Tabelle 13:** P300-Amplituden der Übergänge (N=6) und Nicht-Übergänge (N=44) aus der spätprodromalen Gruppe an den Mittellinien-Elektroden und den linkstemporalen Elektroden sowie Amplitudendifferenzen zwischen linken und rechten temporalen Elektroden. Mittelwerte (und Standardabweichungen). Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Unterschiedshypothese (Mann-Whitney-U-Test)

		Übergänge	Nicht-Übergänge	p
Mittellinien- Amplitude (µV)	Fz	3.72 (2.18)	7.06 (3.52)	.02
	Cz	4.88 (3.98)	7.71 (3.84)	.15
	Pz	5.85 (2.25)	8.05 (3.16)	.12
Linkstemporale Amplitude (µV)	T7	3.46 (1.18)	4.28 (1.92)	.27
	TP7	3.13 (1.27)	4.25 (1.72)	.13
	P7	3.19 (1.36)	5.42 (2.09)	.01
Amplituden- differenz (µV)	T7 - T8	0.17 (1.36)	0.01 (1.36)	.81
	TP7 - TP8	-0.22 (1.65)	-0.21 (1.62)	.99
	P7 - P8	0.38 (1.37)	-0.28 (1.76)	.33

Hier ergibt sich ein anderes Bild als in der frühprodromalen Gruppe: An allen untersuchten Elektroden lagen die P300-Amplituden der Übergänge niedriger als die der Nicht-Übergänge. An Fz und P7 erreichten diese Amplitudenunterschiede Signifikanzniveau. Die Amplituden der Übergänge an Cz, Pz und TP7 waren im statistischen Sinne zumindest trendhaft reduziert. Die Amplitudendifferenz zwischen den linken und rechten temporalen Elektroden als Maß für die Lateralisierung unterschied sich dagegen nicht bedeutsam zwischen den Gruppen. In Abbildung 12 sind die Amplitudenunterschiede an den Mittellinien-Elektroden und den linkstemporalen Elektroden graphisch veranschaulicht.

**Abbildung 12:** P300-Amplituden der Übergänge und Nicht-Übergänge aus der spätprodromalen Gruppe an den Mittellinien-Elektroden und den linkstemporalen Elektroden

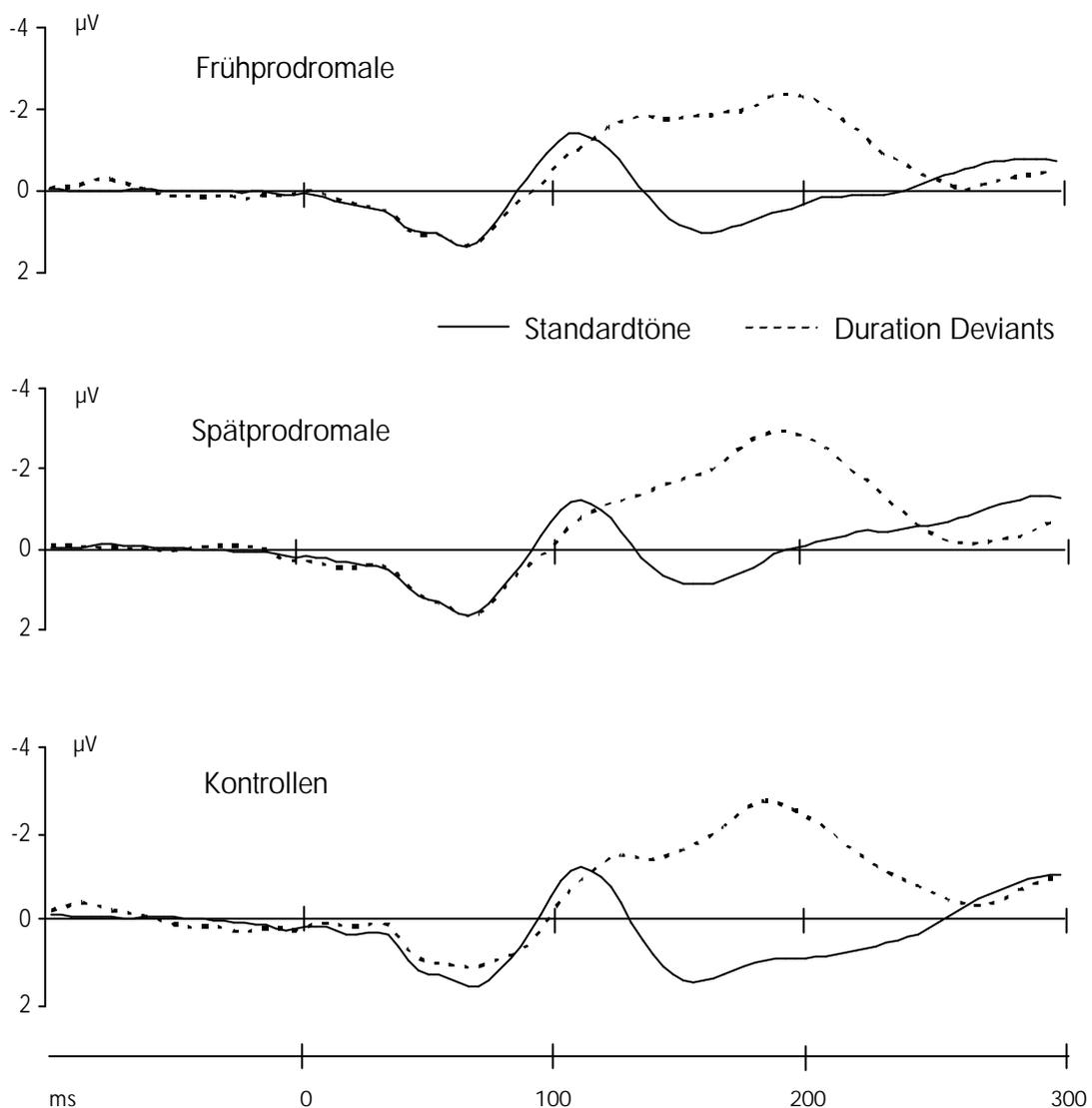


## 7.2 Mismatch Negativity

### 7.2.1 MMN bei Duration Deviants

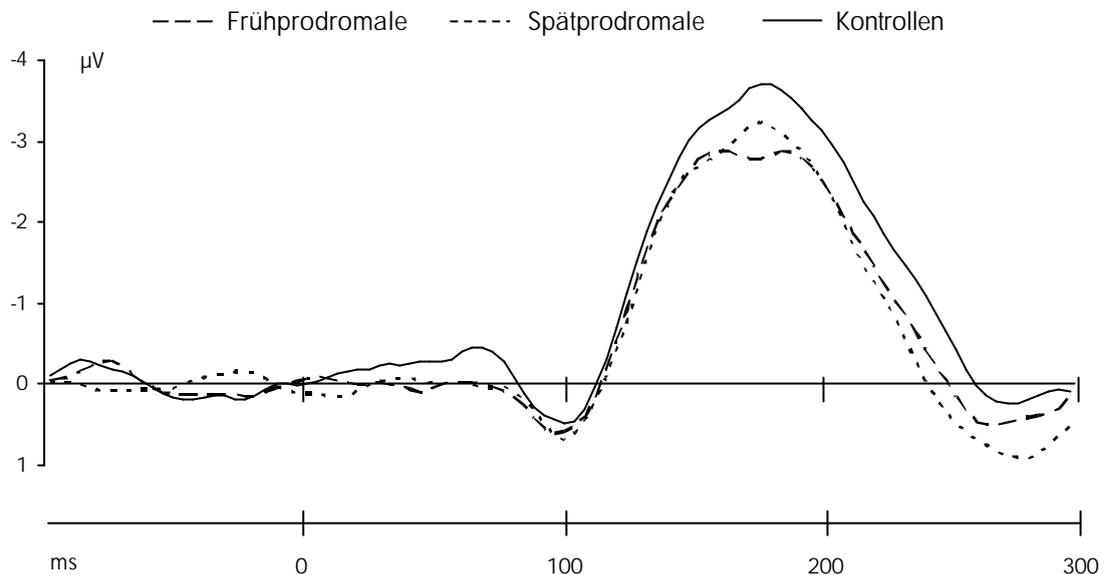
Die Grand Averages an Fz bei Präsentation des Standardtons (1000 Hz, 80 ms) und die Grand Averages bei Präsentation des kürzeren Tons (1000 Hz, 40 ms) sind in Abbildung 13 dargestellt.

**Abbildung 13:** Grand Averages der Frühprodromalen, Spätprodromalen und Kontrollen für die Standardtöne und Duration Deviants an Fz



Als weiterer Auswertungsschritt wurde für jeden Probanden eine Differenzwelle aus dem Average bei Duration Deviants abzüglich des Averages bei Standardtönen errechnet. Abbildung 14 gibt die gemittelten Differenzwellen der drei Gruppen im Vergleich wieder.

**Abbildung 14:** Grand Averages der Differenzwellen (abweichende Töne minus Standardtöne) für die Duration Deviants an Fz. Frühprodromale, Spätprodromale und Kontrollen

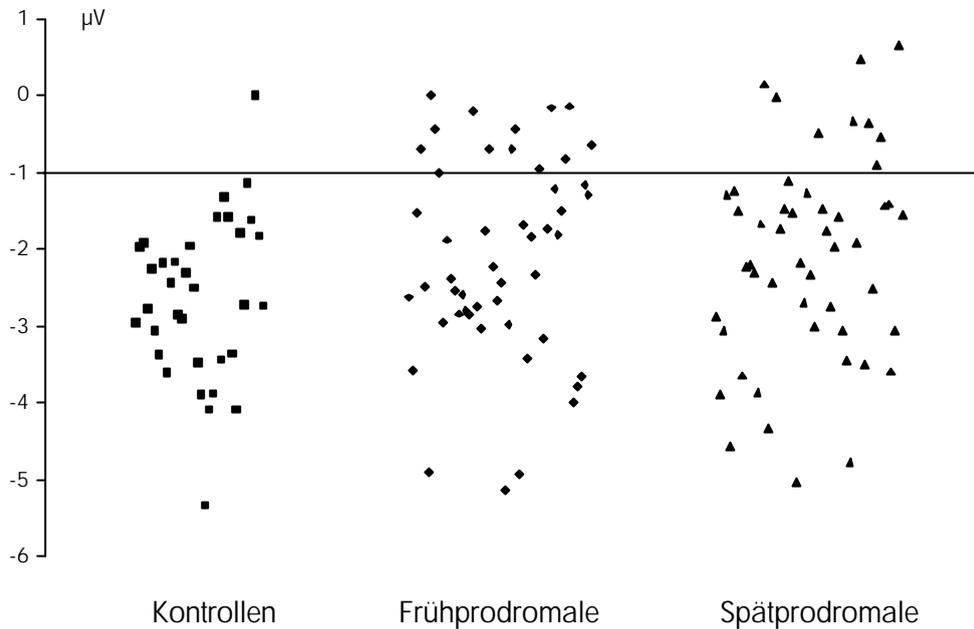


Statistisch getestet wurden die Gruppenunterschiede der Duration-MMN-Amplituden. Die MMN-Amplitude lag für die Frühprodromalgruppe bei  $-2.11 \mu\text{V}$  ( $\text{SD}=1.30$ ), für die Spätprodromalgruppe bei  $-2.09 \mu\text{V}$  ( $\text{SD}=1.35$ ). Die Kontrollgruppe erreichte einen deutlich höheren Mittelwert von  $-2.65 \mu\text{V}$  ( $\text{SD}=.99$ ).

Im t-Test, in den die Frühprodromalen und die Kontrollen als Gruppen eingingen, erwies sich dieser Mittelwertsunterschied als signifikant ( $t(80)=-2.1$ ,  $p=.02$ ). Auch die Spätprodromalen wiesen eine signifikant reduzierte MMN-Amplitude im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $t(82)=-2.2$ ,  $p=.02$ ) auf. Die Effektstärkenberechnung ergab, dass die MMN-Amplituden-Reduktionen bei beiden Prodromalgruppen in ihrer quantitativen Bedeutsamkeit als mittelgroße Effekte zu beschreiben sind (vgl. Bortz und Döring, 2001): Das Effektstärkenmaß  $d$  lag sowohl für die Frühprodromalen als auch für die Spätprodromalen bei  $.47$ .

Es stellte sich die Frage, ob diese deutlichen Unterschiede zwischen den Prodromalen und den Kontrollen auch auf der individuellen Ebene sichtbar sind, also ob sich die individuellen MMN-Amplituden zwischen den Gruppen stark überlappten oder die Gruppen gut separierbar waren. In Abbildung 15 ist hierzu ein Streudiagramm dargestellt, wobei jeder Datenpunkt eine individuelle, gemittelte MMN-Amplitude der Duration Deviants an Fz repräsentiert.

**Abbildung 15:** Streudiagramm mit den Verteilungen der individuellen Duration-MMN-Amplituden an Fz, getrennt für die Gruppe der Frühprodromalen, der Spätprodromalen und für die Kontrollgruppe

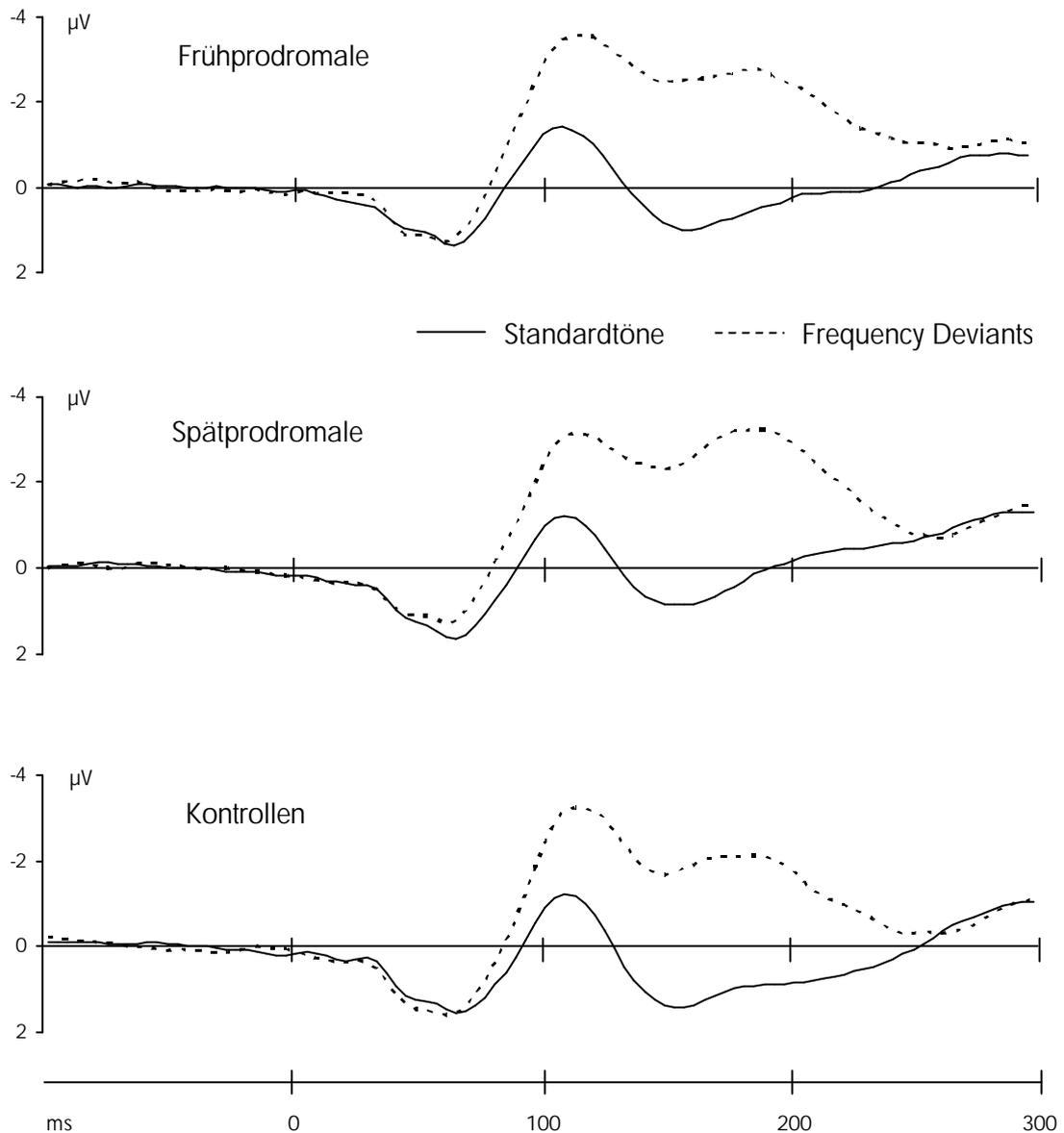


Das Streudiagramm zeigt, dass sich die Verteilungen der individuellen MMN-Amplituden für Duration Deviants im unteren (also kleineren) Amplitudenbereich deutlich zwischen den Gruppen unterscheiden. Zieht man bei  $-1 \mu\text{V}$  eine Grenze, wird diese Separierung besonders deutlich: Nur eine Kontrollperson wies eine mittlere MMN-Amplitude für Duration Deviants kleiner als  $-1 \mu\text{V}$  auf (dies entspricht 2,9% der Kontrollgruppe), alle anderen hatten eine größere negative Amplitude. Von den Frühprodromalen wiesen dagegen zwölf Probanden eine MMN-Amplitude unter  $-1 \mu\text{V}$  auf (dies entspricht 24,5%), von den Spätprodromalen neun Personen (18%).

## 7.2.2 MMN bei Frequency Deviants

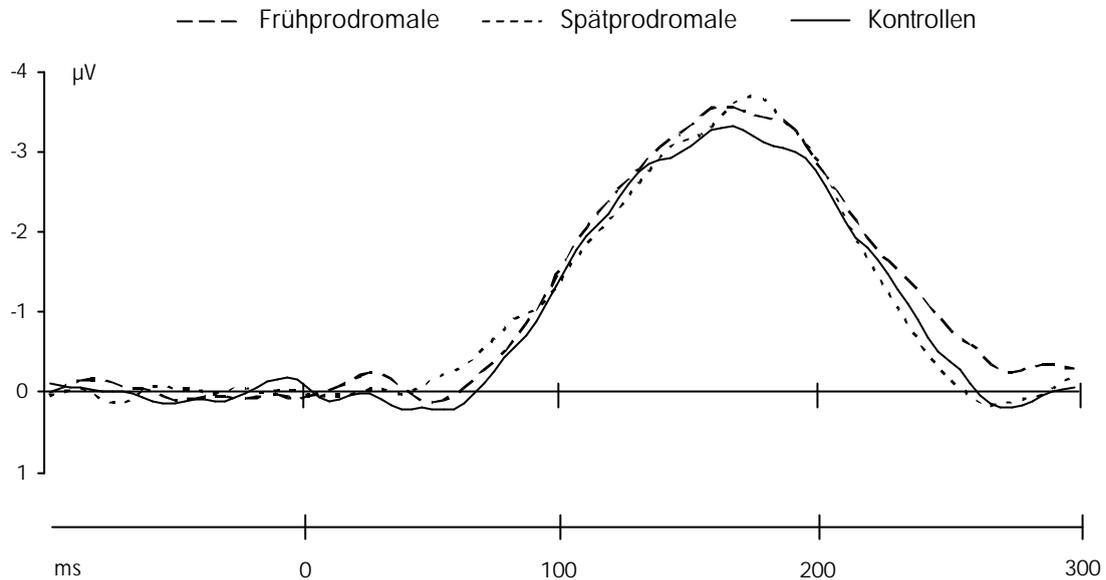
Abbildung 16 zeigt die gemittelten Potentialverläufe bei Präsentation des Standardtons und die gemittelten Verläufe bei Präsentation des Frequency Deviants.

**Abbildung 16:** Grand Averages der Frühprodromalen, Spätprodromalen und Kontrollen für die Standardtöne und Frequency Deviants an Fz



Aus diesen Potentialverläufen wurden die Differenzwellen (deviante Töne minus Standardtöne) für die Frequency Deviants an Fz gebildet. Diese sind in Abbildung 17 dargestellt.

**Abbildung 17:** Grand Averages der Differenzwellen (deviante Töne minus Standardtöne) für die Frequency Deviants an Fz. Frühprodromale, Spätprodromale und Kontrollen



Der Amplituden-Mittelwert der Frequency-MMN lag in der frühprodromalen Gruppe bei  $-2.67 \mu\text{V}$  ( $\text{SD}=1.45$ ), in der Kontrollgruppe bei  $-2.48 \mu\text{V}$  ( $\text{SD}=1.32$ ). Die mittlere MMN-Amplitude der Spätprodromalen lag bei  $-2,52 \mu\text{V}$  ( $\text{SD}=1.53$ ). Der t-Test zum Vergleich der Frühprodromalen mit den Kontrollen ergab, dass sich die Gruppen nicht signifikant in ihrer MMN-Amplitude unterschieden ( $t(81)=.62$ , n.s.). Auch die Amplituden-Mittelwerte der Spätprodromalen wichen nicht signifikant von denen der Kontrollen ab ( $t(82)=.15$ , n.s.).

### 7.2.3 Korrelationen mit der Psychopathologie

Mittels Pearson-Korrelationen wurden mögliche Zusammenhänge der MMN-Amplituden (Duration und Frequency Deviants) an Fz mit den psychopathologischen Variablen überprüft. Signifikante Zusammenhänge konnten dabei mit einer Ausnahme nicht gesichert werden. Lediglich die MMN-Amplitude bei Duration Deviants in der Gruppe der Spätprodromalen korrelierte signifikant positiv mit der Chapman-Skala „Magisches Denken“. Also waren tendenziell kleinere MMN-Amplituden mit einem höheren Score auf dieser Skala assoziiert. Für beide Prodromalgruppen sind sämtliche Korrelationsdaten zwischen den MMN-Amplituden und den psychopathologischen Ratings in Tabelle 14 dargestellt.

**Tabelle 14:** Pearson-Korrelationen zwischen den MMN-Amplituden der Duration und Frequency Deviants an Fz und den psychopathologischen Ratings der PANSS, MADRS und Chapman-Skalen, getrennt für die frühprodromale und die spätprodromale Gruppe

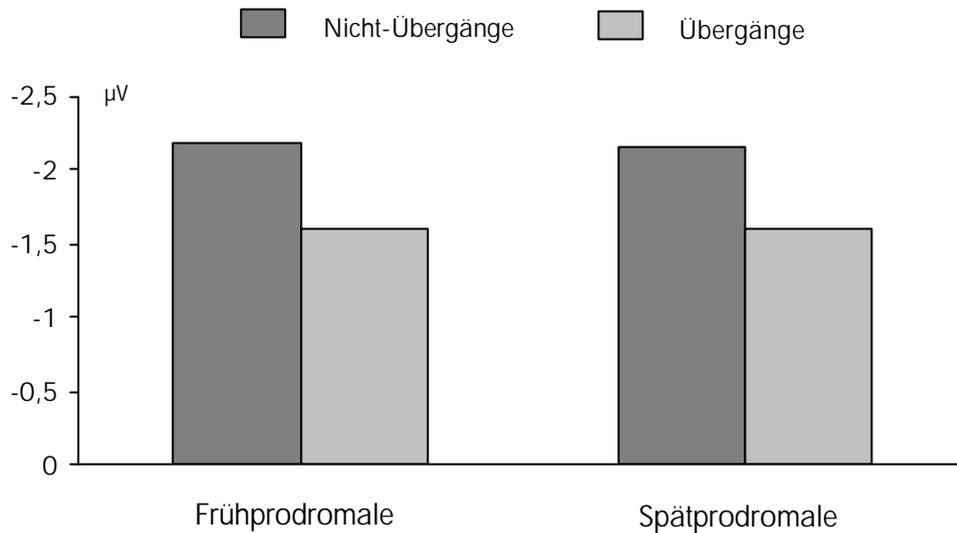
	PANSS			Chapman-Skalen				MADRS
	Positiv-sympt.	Negativ-sympt.	Allgem. Psycho-pathol.	Körperl. Anhed.	Soziale Anhed.	Mag. Denken	Wahrn.-anomal.	Gesamt-score
Frühprodromale								
Duration-MMN	-.01	.19	.07	.09	-.02	.09	.00	.11
Frequency-MMN	-.08	.17	.03	-.15	.00	-.12	.06	.07
Spätprodromale								
Duration-MMN	.17	-.08	-.13	.10	.14	.31*	.24	-.07
Frequency-MMN	-.07	-.23	.04	-.03	.10	.21	.18	.20

p = .05

#### 7.2.4 Explorative Analyse klinischer Verlaufsdaten

Als weitere explorative Datenanalyse wurden, wie bei den P300-Amplituden, auch bei der MMN-Amplitude bei Duration Deviants die vorläufigen klinischen Verlaufsdaten ausgewertet. Die MMN bei Frequency Deviants wird hier nicht berücksichtigt, da sich im Vergleich der Prodromalgruppen mit der Kontrollgruppe keine Auffälligkeiten zeigten. Analog zu den Auswertungen bei der P300 wird die mittlere Duration-MMN-Amplitude der sechs Übergänge pro Gruppe mit der der Nicht-Übergänge der jeweiligen Gruppe verglichen. Abbildung 18 stellt die Ergebnisse als Balkendiagramm graphisch dar.

**Abbildung 18:** Duration-MMN-Amplituden der Übergänge und Nicht-Übergänge aus der frühprodromalen und spätprodromalen Gruppe an Fz



Wie in Abbildung 18 deutlich wird, lag sowohl in der frühprodromalen (Übergänge: MW=-1.61 µV (SD=.97); Nicht-Übergänge: MW=-2.18 µV (SD=1.34)) als auch in der spätprodromalen Gruppe (Übergänge: MW=-1.60 µV (SD=1.49); Nicht-Übergänge: MW=-2.16 µV (SD=1.34)) die Duration-MMN-Amplitude bei den Übergängen deutlich niedriger als bei den Nicht-Übergängen. Allerdings erreichte diese Amplitudenreduktion in beiden Gruppen im Mann-Whitney-U-Test nicht das Signifikanzniveau (Frühprodromale: U=96, .33; Spätprodromale: U=107, .47).

## 8 Diskussion

Diese Studie ist eine der ersten überhaupt, die die P300 und MMN bei Prodromalpatienten untersucht. Zwar gibt es Vorbefunde dazu bei Hochrisikopersonen; bei so genannten frühprodromalen Probanden ohne klare psychotische Prodromalsymptomatik wurden diese Paradigmen jedoch noch nie untersucht, mit Ausnahme der MMN-Studie von Brockhaus-Dumke et al. (2005) mit negativem Befund. Auch eine ähnlich definierte spätprodromale Gruppe wurde bisher lediglich in einer Studie (Abstract von Bramon et al., 2004a) daraufhin untersucht, ebenfalls ohne signifikantes Ergebnis. Im P300-Paradigma zeigten sich in der vorliegenden Studie bei beiden Prodromalgruppen temporal Amplitudenauffälligkeiten; im MMN-Paradigma wurde bei beiden Gruppen eine reduzierte Amplitude bei Duration Deviants nachgewiesen. Dieser Befund lässt sich dahingehend interpretieren, dass bereits im prodromalen Stadium der Erkrankung die auditorische Verarbeitung gestört ist: Dies betrifft sowohl die späte, attentionale Verarbeitung mit der P300 als neurophysiologisches Korrelat, als auch die mit der MMN in Verbindung gebrachte präattentionale Verarbeitung.

Die vorliegende Arbeit belegt also erstmals P300- und MMN-Amplitudendefizite sowohl bei psychosefernen als auch bei psychosenahen Prodromalpatienten, und zwar mit großen Stichprobenumfängen und einer multizentrischen Datenerhebung. Erste explorative Analysen zu den bisherigen klinischen Verlaufsdaten unterstützen zumindest zum Teil diese querschnittlichen Befunde. Die Ergebnisse sind ein weiterer Beleg dafür, dass P300- und MMN-Defizite als Vulnerabilitätsindikatoren angesehen werden können. Sie lassen sich einreihen in eine Vielzahl von Studien zu neuroanatomischen, -psychologischen und anderen neurophysiologischen Auffälligkeiten nicht nur bei schizophrenen Patienten, sondern auch bei Hochrisikopersonen, die belegen, dass es sich bei der Schizophrenie um eine Hirnerkrankung handelt. Im Folgenden werden die Ergebnisse zur P300 und MMN ausführlich einzeln diskutiert.

### 8.1 Interpretation der Ergebnisse zur P300

#### 8.1.1 Performanz

Die spätprodromale Gruppe zeigte im P300-Paradigma eine signifikant verzögerte Reaktionszeit auf den seltenen Reiz im Vergleich zur Kontrollgruppe, die frühprodromale Gruppe dagegen nicht. Einige Arbeiten zur P300 in einem auditorischen Oddball-Paradigma finden verzögerte Reaktionen bei schizophrenen Patienten (z.B. Ford et al., 2000). Die Reaktionszeitverzögerung bei den Spätprodromalen könnte also dahingehend

interpretiert werden, dass im späten prodromalen Stadium bereits ähnliche Defizite in dieser einfachen Reaktionsaufgabe auftreten, wie sie zum Teil bei Schizophrenen berichtet werden.

### 8.1.2 Mittellinien-Amplituden

Weder die frühprodromale noch die spätprodromale Gruppe wies eine signifikante P300-Amplitudenreduktion an den Mittellinien-Elektroden auf. Die Hypothesen konnten also nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse sollen hier in die Befundlage aus dem Bereich der Schizotypie-Forschung, der genetischen Hochrisikoforschung und an schizophrenen Patienten eingeordnet werden. Studienbefunde an direkt vergleichbaren Probandengruppen mit ähnlichen Prodromalkriterien liegen, mit Ausnahme des Abstracts von Bramon et al. (2004a), bisher noch nicht vor.

Bei schizophrenen Patienten ist die P300-Amplitudenreduktion an den Mittellinien-Elektroden eines der am häufigsten replizierten Befunde (vgl. die Meta-Analysen von Jeon und Polich, 2003, und von Bramon et al., 2004c) und ist schon früh im Krankheitsverlauf zu beobachten (Ersterkrankten-Studien: Hirayasu et al., 1998a; Salisbury et al., 1998; Brown et al., 2002; Demiralp et al., 2002; Valkonen-Korhonen et al., 2003; Wang et al., 2003). Ein großer Teil der publizierten Studien an Probanden mit schizotyper Persönlichkeitsstörung (Niznikiewicz et al., 2000b; Mannan et al., 2001) bzw. mit schizotypen Persönlichkeitszügen (Klein et al., 1999; Kimble et al., 2000; Squires-Wheeler et al., 1997 für negative schizotype Züge) wiesen ebenfalls eine verringerte P300-Amplitude an der Mittellinie nach. Bramon et al. (2004a) berichten von trendhaft reduzierten Amplituden in einer Ultra-High-Risk-Gruppe nach den Kriterien der Melbournier Arbeitsgruppe. Auch Untersuchungen an Personen mit hohen Werten auf den Chapman-Skalen zur Erfassung bestimmter Schizotypie-Merkmale fanden mehrheitlich Amplitudenreduktionen, speziell bei Probanden mit hohen Ausprägungen auf den Anhedonie-Skalen (Simons, 1982; Miller et al., 1984; Josiassen et al., 1985; Nuchongsai et al., 1999). Bei gesunden erstgradigen Angehörigen schizophrener Patienten wurden in der überwiegenden Mehrzahl der Untersuchungen Amplitudenreduktionen an Mittellinien-Elektroden gefunden (vgl. Kapitel 3.3).

Die fehlenden Amplitudenunterschiede an den Mittellinien-Elektroden zwischen den Prodromalgruppen und der Kontrollgruppe in dieser Studie stehen somit im Gegensatz zur allgemeinen Befundlage. Allerdings gibt es in der genetischen Hochrisikoforschung (Schreiber et al., 1991; Friedman und Squires-Wheeler, 1994; Karoumi et al., 2000; Winterer et al., 2001) und bei schizotypen Persönlichkeitsstörungen (Condray und Steinhauer, 1992) auch negative Befunde diesbezüglich. In jedem Fall sprechen die

Ergebnisse der vorliegenden Studie eher gegen die Eignung der P300-Mittellinien-Amplitude als Vulnerabilitätsmarker.

Es gibt jedoch statistisch-methodische Aspekte, die diesen negativen Befund etwas relativieren könnten. Vergleicht man in Tabelle 5 und Tabelle 6 die Standardabweichungen der Amplituden, fällt auf, dass die Standardabweichungen im Verhältnis zum Amplitudenmittelwert an den Mittellinien-Elektroden, besonders an Fz und Cz, deutlich höher liegen als an den lateralen Elektroden. Durch diese höhere Innergruppenvarianz erreichen Zwischengruppen-Unterschiede weniger schnell statistische Bedeutsamkeit. Der Amplituden-Unterschied von immerhin fast einem Mikrovolt zwischen den beiden Prodromalgruppen und der Kontrollgruppe an Fz ist daher weit entfernt von einer Signifikanz, während ähnlich hohe Differenzen zwischen den Frühprodromalen und Kontrollen an den linken temporoparietalen Elektroden Signifikanzniveau erreichen.

Darüber hinaus ist es auch denkbar, dass die Versuchsdurchführung mit geschlossenen Augen generell suboptimal zum Aufdecken von Gruppenunterschieden war. Bei geschlossenen Augen treten im EEG oft stärkere Alpha-Wellen auf als bei offenen Augen. Obwohl sich durch die Mittelung der Einzeltrials die nicht stimuluskorrelierte, „zufällige“ Aktivität gegenseitig fast vollständig aufhebt (also auch die Alpha-Wellen), wäre es trotzdem möglich, dass die P300-Peaks durch die Alpha-Wellen leicht beeinflusst und Gruppenunterschiede durch diese zusätzliche Varianz weniger gut sichtbar wurden.

### 8.1.3 Temporale Amplituden

An den temporalen Elektrodenpositionen zeigten sich bei den beiden Prodromalgruppen etwas unterschiedliche Ergebnismuster. Die Frühprodromalen wiesen eine signifikant kleinere P300-Amplitude an den linken temporalen, speziell den temporoparietalen, Elektrodenpositionen auf als die Kontrollen. Die Hypothese des linkstemporalen Amplitudendefizits konnte damit bei der frühprodromalen Gruppe bestätigt werden. Der gefundene Effekt ist in Bezug auf seine Bedeutsamkeit als klein bis mittelgroß einzuschätzen. Allerdings zeigten die Frühprodromalen keine abnorme Links-Rechts-Asymmetrie der Amplituden. Auch in dieser Gruppe lagen die Amplituden wie in der Kontrollgruppe linksseitig höher als rechtsseitig; die angenommene Wechselwirkung Seite x Gruppe war nicht signifikant. Die Hypothese, dass die Frühprodromalen im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen eine eher rechts- als linkslateralisierte Amplitude aufweisen, konnte somit nicht bestätigt werden.

Bei den Spätprodromalen dagegen gab es gegenüber der Kontrollgruppe in der Varianzanalyse, die alle drei linkstemporalen Elektroden zusammenfasst, lediglich einen statistischen Trend Richtung Amplitudenreduktion. Allerdings ergaben die t-Tests für die einzelnen Elektrodenpositionen eine signifikant niedrigere Amplitude der Spätprodromalen an TP7 und eine trendhaft reduzierte Amplitude an P7. Die Hypothese eines linkstemporalen Amplitudendefizits konnte also für die Gruppe der Spätprodromalen eingeschränkt bestätigt werden. Bei den Spätprodromalen zeigte sich jedoch im Vergleich zu den Kontrollen eine abnorme Amplituden-Asymmetrie, was sich in der signifikanten Wechselwirkung Seite x Gruppe ausdrückte: Die Spätprodromalen wiesen rechts höhere Amplituden auf als links, während umgekehrt die Kontrollen, wie bereits beschrieben, links größere Amplituden hatten als rechts. Die Hypothese einer auffälligen Lateralisierung der Amplitude konnte also für die Spätprodromalen belegt werden. Quantitativ ist dieser Effekt als mittelgroß einzuschätzen.

Für beide Gruppen konnten somit temporale Auffälligkeiten der P300-Amplitude nachgewiesen werden: bei den Frühprodromalen in Form eines linkstemporalen Amplitudendefizits, bei den Spätprodromalen in Form einer abnormen Lateralisierung und ebenfalls (in eingeschränktem Umfang) eines Amplitudendefizits linkstemporal. Diese temporalen Gruppenunterschiede können auch nicht durch mögliche konfundierende Effekte motorischer Potentiale, generiert durch den Tastendruck als Reaktion auf den seltenen Reiz, erklärt werden. Zum einen wurde in diesem Paradigma die Reaktionshand nach der Hälfte der Trials gewechselt, wobei die Reihenfolge (linke oder rechte Hand zuerst) vollständig randomisiert zugeordnet wurde. Zum anderen lassen die Befunde von Salisbury et al. (2001) den Schluss zu, dass durch das Tastendruck-Paradigma und die damit verbundenen motorischen Potentiale „echte“ P300-Gruppenunterschiede eher im Gegenteil überdeckt und abgeschwächt werden können. Ein möglicher konfundierender Effekt der motorischen Potentiale würde also vielmehr gegen die in der Studie aufgestellten Hypothesen arbeiten.

Das Ergebnis dieser Studie steht im Einklang mit den vielfachen Befunden zu linkstemporalen Amplitudendefiziten/abnormen Lateralisierungen im Bereich des schizophrenen Krankheitspektrums. Bei schizophrenen Patienten wurden diese temporalen/temporo-parietalen Defizite mehrfach belegt (vgl. Kapitel 3.2.2). Die Befunde lassen auch die Vermutung zu, dass diese temporalen Auffälligkeiten, eher als die Amplitudenreduktion an der Mittellinie, spezifisch sind für Schizophrenie und beispielsweise nicht bei Depressiven (Salisbury et al., 1998; McCarley et al., 2002) oder Bipolaren (Salisbury et al., 1999) zu beobachten sind. In der genetischen Hochrisikoforschung konzentrieren sich die meisten Publikationen auf die Mittellinien-Elektroden; lediglich bei Winterer et al. (2003) wird eine verringerte

temporoparietale Amplitude bei gesunden Geschwistern schizophrener Patienten berichtet. In einer Untersuchung an Probanden mit schizotyper Persönlichkeitsstörung konnten Salisbury et al. (1996) temporoparietal eine unterschiedliche Lateralisierung der Amplitude zwischen den Schizotypen und den gesunden Kontrollprobanden nachweisen. Die Amplituden an den Mittellinien-Elektroden unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Klein et al. (1999) zeigten analog dazu veränderte Asymmetrien der Amplitude bei Probanden mit erhöhten Schizotypie-Werten. Die Ergebnisse dieser zwei Studien aus dem Schizotypie-Bereich stimmen somit gut mit den Ergebnissen der spätprodromalen Gruppe in der vorliegenden Arbeit überein. Diese Gruppe weist ja eine Nähe zur Schizotypie auf, da die attenuierten Symptome an die Positivsymptomatik der schizotypen Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV angelehnt sind.

Die Gruppe um McCarley postuliert aufgrund ihrer Ergebnisse an Ersterkrankten und Probanden mit schizotyper Persönlichkeitsstörung (Salisbury et al., 1996; Salisbury et al., 1998; McCarley et al., 2002), dass eine veränderte Lateralisierung bzw. ein linkstemporales Amplitudendefizit eventuell ein sensitiverer Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie ist als eine reduzierte Mittellinien-Amplitude. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten für diese Hypothese sprechen, da auch hier spezifische temporale Auffälligkeiten gefunden wurden, aber keine Amplitudendefizite an der Mittellinie. Interpretiert man die Ergebnisse vor dem Hintergrund des Phasenmodells des frühen Krankheitsverlaufs (vgl. Kapitel 2.2), können sie als Hinweis dafür gesehen werden, dass bereits in einem frühen Prodromalstadium spezifische P300-Auffälligkeiten im Sinne eines linkstemporalen Amplitudendefizits vorhanden sind. Diese Studie ist die erste überhaupt, die die P300 bei psychosefernen Probanden untersucht und ein P300-Amplitudendefizit nachweisen kann. Die Auffälligkeiten in der P300-Amplitude bei beiden prodromalen Gruppen sprechen für eine gestörte attentionale auditorische Informationsverarbeitung; nach Wickens et al. (1983) weist ein Amplitudendefizit auf eine gestörte Zuweisung von Aufmerksamkeitsressourcen auf einen aufgabenrelevanten Reiz hin. Die Ergebnisse liefern einen weiteren Beleg für die Trait-Eigenschaften der P300-Amplitude, speziell des linkstemporalen Defizits bzw. der abnormen temporalen Lateralisierung. Sie unterstützen die Hypothese, dass diese spezifischen P300-Amplitudenauffälligkeiten als ein sinnvoller Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie angesehen werden können.

#### 8.1.4 P300-Latenzen

Die Latenz ist der zweite wichtige Parameter der evozierten Potentiale und wird in vielen Schizophrenie-Studien referiert. Aufgrund dessen wurden auch für die vorliegende Arbeit zur vollständigeren Datenexploration die Hypothesen zu verzögerten P300-Latenzen in den prodromalen Gruppen formuliert. Diese Hypothesen konnten nicht bestätigt werden. Weder die frühprodromale noch die spätprodromale Gruppe wies signifikant längere P300-Latenzen an den Mittellinien-Elektroden und den lateralen Elektroden auf als die Kontrollgruppe.

Der negative Befund ist allerdings nicht ganz überraschend, da die Befundlage in verschiedenen Bereichen der Schizophrenie-Forschung diesbezüglich deutlich heterogener ist als bei den P300-Amplituden. In den beiden Meta-Analysen zur P300 bei schizophrenen Patienten wurden zwar auch signifikante Latenzverzögerungen belegt, aber mit geringeren Effektstärken als bei den Amplitudenreduktionen (Jeon und Polich, 2003; Bramon et al., 2004c). Jeon und Polich (2003) diskutieren auch eine höhere State-Abhängigkeit der Latenz im Vergleich zur Amplitudenreduktion, unter anderem da die Dauer der Erkrankung einen Einfluss auf die Höhe der Latenzverzögerung aufzuweisen scheint. Eine verzögerte Latenz bei Ersterkrankten wird nur von einer Arbeitsgruppe berichtet (Demiralp et al., 2002). Auch in den Schizotypie-Studien werden kaum Latenzunterschiede beschrieben (Ausnahme: Mannan et al., 2001). Bei Angehörigen schizophrener Patienten weisen Schreiber et al. (1991), Frangou et al. (1997), D'Amato et al. (1999) und Karoumi et al. (2000) Latenzverzögerungen nach. Die Mehrzahl der Studien findet jedoch auch hier keine Auffälligkeiten (vgl. Kapitel 3.3). In der Studie von Bramon et al. (2004a) bei Prodromalprobanden konnten ebenfalls keine Latenzunterschiede nachgewiesen werden.

Insgesamt lässt sich das negative Ergebnis der vorliegenden Arbeit somit recht gut in die uneinheitliche, aber doch überwiegend negative Befundlage speziell bei Risikogruppen einordnen. Diese Studie spricht also eher gegen die Annahme, dass auch P300-Latenzverzögerungen, ähnlich wie Auffälligkeiten der Amplitude, als Vulnerabilitätsindikatoren für Schizophrenie angesehen werden können. Kutas et al. (1977) postulieren, dass die P300-Latenz ein Maß für die Reizklassifikationsgeschwindigkeit ist. Demnach kann das Ergebnis dieser Studie als Hinweis darauf gedeutet werden, dass die Geschwindigkeit der Reizklassifikation bei Probanden mit frühen und späten Prodromalsymptomen nicht gestört ist.

### 8.1.5 Korrelationen mit der Psychopathologie

In Bezug auf die Korrelationen zwischen P300-Amplitude und -Latenz und den psychopathologischen Ratingskalen (PANSS, Chapman-Skalen und MADRS) ergab sich ein uneinheitliches Bild: Die beiden Prodromalgruppen zeigten darin keinerlei Übereinstimmung, und innerhalb der Gruppe der Spätprodromalen gab es unterschiedliche Ausrichtungen der Korrelationen. Das macht die korrelativen Ergebnisse schwer interpretierbar. Hier soll deshalb nur auf die wichtigsten Befunde eingegangen werden.

Zwischen der P300-Amplitude und der PANSS gab es in der frühprodromalen Gruppe signifikante negative Zusammenhänge an Cz und Pz (PANSS-Positivskala) sowie an T7 (Skala der allgemeinen Psychopathologie). Dies ließe sich im Sinne einer gewissen State-Abhängigkeit der P300-Amplitude deuten. Dagegen sprechen jedoch die durchweg nicht signifikanten Korrelationen zwischen den PANSS-Scores und der P300-Amplitude in der spätprodromalen Gruppe, was sich eher als Hinweis auf die Trait-Eigenschaften der Amplitude interpretieren lässt. Bei schizophrenen Patienten wurden fehlende Zusammenhänge diesbezüglich häufiger berichtet, z.B. von Blackwood et al. (1987), Stefansson und Jonsdottir (1996), D'Amato et al. (1999), Karoumi et al. (2000) und O'Donnell et al. (2004). Andere Studie dagegen konnten signifikante Korrelationen zwischen der Positivsymptomatik (Laurent et al., 1993; O'Donnell et al., 1993; Egan et al., 1994; Higashima et al., 2003) und der Negativsymptomatik (Pfefferbaum et al., 1989; Eikmeier et al., 1992; Strik et al., 1993; Juckel et al., 1996; Bruder et al., 2001) nachweisen. Aufgrund dieser teilweise positiven Vorbefunde wurden in der vorliegenden Studie signifikante negative Korrelationen zwischen der P300-Amplitude und der Positiv- und Negativskala der PANSS erwartet. Dies konnte allerdings nur an wenigen Elektrodenpositionen und ausschließlich in der frühprodromalen Gruppe bestätigt werden.

In der Literatur werden keine Zusammenhänge zwischen der PANSS und der P300-Latenz berichtet (negative Befunde z.B. bei Blackwood et al., 1987; Karoumi et al., 2000). Die durchweg nichtsignifikanten Korrelationen bei den Spätprodromalen lassen sich hierzu gut einordnen. Unerwartet viele signifikante Korrelationen fanden sich dagegen speziell zwischen der Latenz und der PANSS-Negativskala bei den Frühprodromalen, vor allem an den Mittellinien-Elektroden und linkstemporal. In dieser Gruppe scheint also die Latenz deutlich von der Ausprägung der Negativsymptomatik beeinflusst zu werden.

Die MADRS-Werte korrelierten (mit Ausnahme der P300-Latenz an P8) in beiden Prodromalgruppen nicht signifikant mit der P300 an den untersuchten Elektroden. Die

Depressivität scheint also in diesem Sample keinen modulierenden Einfluss auf die P300 zu haben.

Die P300 in der frühprodromalen Gruppe zeigte sich praktisch durchweg unabhängig von den Chapman-Skalen. Das Ausmaß der schizotypen Merkmale, die durch die Chapman-Skalen erfasst werden, scheint bei dieser Gruppe also nicht relevant für die P300 zu sein. Lediglich an TP7 gab es signifikante positive Korrelationen zwischen der Latenz und den beiden Anhedonie-Skalen. In der spätprodromalen Gruppe gab es mehrere signifikante korrelative Zusammenhänge zu den Chapman-Skalen an temporalen Elektrodenpositionen, allerdings mit sehr unklarem Muster, da sowohl positive als auch negative Korrelationen auftraten. Sie lassen sich deswegen kaum sinnvoll interpretieren. Nuchongsai et al. (1999) fanden sowohl bei Probanden mit hohen Chapman-Werten als auch bei Kontrollprobanden keine signifikanten Korrelationen zur P300-Amplitude, ebenso wenig Trestman et al. (1996) bei Probanden mit schizotyper Persönlichkeitsstörung. Aufgrund dieser negativen Vorbefunde wurden für diese Studie auch keine signifikanten Korrelationen zwischen P300-Amplitude und Chapman-Skalen erwartet.

### **8.1.6 Klinische Verlaufsdaten**

Bis zum aktuellen Zeitpunkt haben sich zwölf prodromale Patienten, je sechs in der früh- und spätprodromalen Gruppe, klinisch deutlich verschlechtert bzw. eine manifeste Psychose entwickelt. Die Übergangsrate liegt damit momentan bei zwölf Prozent. Da sich einige Probanden noch im 2-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum befinden, sind weitere Übergänge bis zum Ende dieses Zeitraums zu erwarten. Es lässt sich jedoch bereits jetzt sagen, dass die bisherige Übergangsrate das hier zugrunde gelegte Prodromalkonzept validiert. Die Probanden in den Prodromalgruppen wiesen ein massiv erhöhtes Psychoserisiko auf im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung mit einer Lebenszeitprävalenz von einem Prozent.

In Bezug auf die elektrophysiologischen Maße sind die Übergangsdaten insofern interessant, da sie zur Validierung des Konzepts der Vulnerabilitätsmarker beitragen können. Die prodromalen Gruppen weisen sich ja allein durch ein erhöhtes statistisches Psychoserisiko aufgrund von Symptomen bzw. Risikofaktoren aus; es sind jedoch auch viele Falsch-Positive in diesen Gruppen enthalten, also Probanden, die zeitlebens keine Psychose ausbilden werden. Anhand der vorläufigen klinischen Verlaufsdaten können dagegen erste Auswertungen spezifisch bei den Probanden vorgenommen werden, die in eine manifeste Psychose übergegangen sind und sich damit im Nachhinein als „echte“ prodromale Patienten (zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung) erwiesen haben. Die Frage ist also, ob

sich die in den Prodromalgruppen nachgewiesenen Auffälligkeiten in der P300-Amplitude (und der MMN-Amplitude, siehe weiter unten) noch verstärkt bei den Patienten manifestieren, die bis zum jetzigen Zeitpunkt eine Psychose entwickelt bzw. sich deutlich klinisch verschlechtert haben.

Die Ergebnisse der explorativen Analyse weisen zumindest teilweise in diese Richtung: In der spätprodromalen Gruppe lagen die P300-Amplituden der Übergänge durchweg niedriger als die der Nicht-Übergänge an den untersuchten Mittellinien- und temporalen Elektroden. Statistische Signifikanz erreichte diese Amplitudenreduktion an Fz und P7; ein statistischer Trend war an Cz, Pz und TP7 vorhanden. In der frühprodromalen Gruppe zeigten die Übergänge lediglich an den Mittellinien-Elektroden etwas niedrigere Amplituden als die Nicht-Übergänge; diese Unterschiede erreichten aber keine statistische Bedeutsamkeit. Zu beachten ist hierbei jedoch der geringe Stichprobenumfang in den Gruppen der Übergänge, der die statistische Power deutlich einschränkt. Interessanterweise weisen die Übergangsdaten darauf hin, dass nicht nur reduzierte linkstemporale Amplituden, sondern auch, anders als die prodromalen Gruppen insgesamt im Vergleich zu den Kontrollen, reduzierte Mittellinien-Amplituden (speziell an Fz) von Relevanz sein könnten.

Diese ersten Auswertungen ergeben somit insgesamt zwar ein heterogenes Bild, was angesichts der kleinen Übergangsstichproben und des vorläufigen Charakters der Daten auch zu erwarten ist. Die Ergebnisse unterstützen jedoch durchaus die Annahme, dass P300-Amplitudendefizite als Vulnerabilitätsindikatoren angesehen werden können. Demnach könnten diese elektrophysiologischen Auffälligkeiten im Rahmen eines mehrdimensionalen Risikoassessments tatsächlich als sinnvolle Prädiktoren eingesetzt werden. Die bisherigen Übergangsdaten unterstützen dagegen eher nicht die These, dass eine veränderte Lateralisierung der P300-Amplituden einen guten Vulnerabilitätsmarker darstellen könnte. Das Lateralitätsmaß, hier gemessen als Differenz zwischen linker und rechter temporaler Elektrode innerhalb einer Person, unterschied sich bei beiden Prodromalgruppen nicht zwischen den Übergängen und Nicht-Übergängen.

## 8.2 Interpretation der Ergebnisse zur MMN

### 8.2.1 MMN bei Duration Deviants

Sowohl die Gruppe der Frühprodromalen als auch die Gruppe der Spätprodromalen wies eine signifikant kleinere MMN-Amplitude bei Duration Deviants auf als die Kontrollgruppe. Die Hypothese des Amplitudendefizits konnte damit für beide Gruppen bestätigt werden. In Bezug auf die quantitative Bedeutsamkeit sind die Effekte bei beiden Prodromalgruppen als mittelgroß einzuschätzen.

In den Publikationen zur MMN bei Schizophrenie wird sehr konsistent eine verringerte Amplitude bei Duration Deviants berichtet (Überblick bei Rosburg et al., 2004; vgl. auch Kapitel 4.2). Im Bereich der genetischen Hochrisikoforschung gibt es nur zwei Studien zur Duration-MMN, deren Ergebnisse sich widersprechen: Michie et al. (2002) belegen eine reduzierte Amplitude bei gesunden Angehörigen, Bramon et al. (2004b) dagegen nicht. Zur MMN bei Duration Deviants und Schizotypie liegen keine Publikationen vor. Als einzige Studie bei psychopathologisch definierten Hochrisikopersonen ist die Untersuchung von Brockhaus-Dumke et al. (2005) zu nennen. Sie fanden bei Prodromalprobanden mit kognitiv-perzeptuellen Basisstörungen keine signifikanten Amplitudendefizite. Die vorliegende Studie ist also eine der ersten Untersuchungen überhaupt zur Duration-MMN bei Hochrisikoprobanden – und sie ist die erste, die signifikante Amplitudendefizite der Duration-MMN bei Probanden mit psychopathologisch definiertem Risiko nachweisen kann.

Die signifikante Amplitudenreduktion der Duration-MMN bei den beiden Prodromalgruppen in dieser Studie spricht für die Hypothese, dass es sich hierbei um einen Vulnerabilitätsmarker für Schizophrenie handelt (Michie et al., 2002). Wie im Scatterplot in Kapitel 7.2.1 dargestellt, weist ein Teil der Probanden aus beiden Prodromalgruppen eine besonders deutlich reduzierte MMN-Amplitude auf, die unterhalb der Amplituden sämtlicher Kontrollprobanden liegt. Man könnte nun vermuten, dass diese Extremgruppe eine besonders ausgeprägte Vulnerabilität besitzt. Diese Hypothese kann natürlich nur mit einer detaillierten längsschnittlichen Analyse geklärt werden. Die ersten, vorläufigen Daten zu den klinischen Verläufen weisen zumindest in diese Richtung: Sowohl in der frühprodromalen als auch in der spätprodromalen Gruppe lag die mittlere Duration-MMN-Amplitude der Übergänge deutlich unter der der Nicht-Übergänge. Dieser Unterschied erreichte jedoch in beiden Gruppen keine statistische Signifikanz; zu berücksichtigen ist hierbei allerdings wiederum der recht geringe Stichprobenumfang bei den Übergängen.

Interessant ist, dass das Amplitudendefizit bei den Frühprodromalen im gleichen Ausmaß vorhanden ist wie bei den Spätprodromalen. Nimmt man an, dass die Frühprodromalen tatsächlich noch „weiter entfernt“ sind von einer Psychose als die Spätprodromalen, sprechen die Befunde für ein Vorhandensein dieses MMN-Defizits bereits im frühen Prodromalverlauf. Die Mismatch Negativity wird mit dem echotischen Gedächtnis in Verbindung gebracht und gilt als Indikator für den Prozess der automatischen, präattentiven Devianzerkennung (Näätänen et al., 1978; Schröger, 1997). Die defizitäre Duration-MMN bei den Prodromalprobanden lässt sich also als Hinweis auf eine Störung dieser präattentiven Funktion interpretieren. Demnach scheint im prodromalen Stadium nicht nur die späte (indiziert durch die P300-Auffälligkeiten), sondern auch die frühe auditorische Informationsverarbeitung beeinträchtigt.

Die Tatsache, dass die MMN bei Frequency Deviants keine Unterschiede zwischen den Gruppen aufweist, könnte jedoch gegen eine generelle Beeinträchtigung des echotischen Gedächtnisses sprechen (allerdings gibt es auch alternative Erklärungen für den negativen Befund bei der Frequency-MMN, die in Kapitel 8.3.2 näher erläutert werden). Michie et al. (2000), die nur bei Duration Deviants, nicht aber bei Frequency Deviants Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten fanden, interpretieren ihr Ergebnis dahingehend, dass Schizophrene eine spezifische Störung der zeitabhängigen Verarbeitung aufweisen. Als weiteren Beleg für diese Hypothese lassen sich die Befunde zu Defiziten schizophrener Patienten bei zeitlichen Diskriminanzaufgaben verstehen (Rammsayer, 1990; Todd et al., 2003). Das Muster der Ergebnisse dieser Studie könnte analog dazu als Hinweis auf eine spezifische Störung in der Prozessierung zeitlicher Informationen bei den Prodromalpatienten gesehen werden.

### **8.2.2 MMN bei Frequency Deviants**

In Bezug auf die Frequency-MMN konnte die Hypothese einer reduzierten Amplitude bei den Früh- und Spätprodromalen nicht bestätigt werden. Für diesen negativen Befund und die Diskrepanz zum positiven Befund bei Duration Deviants sind unterschiedliche Erklärungen denkbar: Zum einen kann man auf der inhaltlichen Ebene interpretieren (wie bereits im vorherigen Kapitel kurz diskutiert), dass nur die automatische Verarbeitung zeitbezogener auditorischer Informationen bei den Prodromalprobanden gestört zu sein scheint und nicht die Verarbeitung frequenzbezogener Informationen. Demnach wäre die Frequency-MMN im Gegensatz zur Duration-MMN nicht als Indikator für ein erhöhtes Psychoserisiko geeignet. Neuroanatomisch gesehen ist diese Differenzierung durchaus plausibel, da die Generatoren der Frequency- und Duration-MMN gut voneinander separierbar sind (FrodL-Bauch et al.,

1997). Auch die Befundlage in der Schizophrenie-Forschung lässt diese Annahme zu: Während alle Schizophrenie-Studien zur MMN bei Duration Deviants Auffälligkeiten finden, gibt es zur MMN bei Frequency Deviants sowohl positive als auch negative Befunde (vgl. Kapitel 4.2). Das echotische Gedächtnis für frequenzbezogene Informationen scheint deshalb nach Auffassung von Michie et al. (2000) bei Schizophrenen weniger stark beeinträchtigt als das für zeitbezogene Informationen.

Insbesondere bei Ersterkrankten wurden mit einer Ausnahme (Javitt et al., 1995, Abstract) keine Amplitudendefizite bei der Frequency-MMN gefunden (Umbricht et al., 1997, Abstract; Salisbury et al., 2002; Valkonen-Korhonen et al., 2003). Schreiber et al. (1992) berichten nicht signifikante Amplitudenverringierungen bei Kindern schizophrener Patienten; Jessen et al. (2001) allerdings konnten eine signifikant reduzierte Amplitude bei Angehörigen ersten Grades nachweisen. Fernandez et al. (1999) und Nuchpongsai et al. (1999) berichten negative Befunde hierzu bei Probanden mit hohen Werten auf den Chapman-Skalen. Bei sozial zurückgezogenen Kindern (von den Autoren im weiteren Sinne als Risikofaktor für Schizophrenie verstanden) beobachteten Bar-Haim et al. (2003) signifikant verringerte Amplituden. Brockhaus-Dumke (2005) konnten keine statistisch bedeutsam reduzierte MMN-Amplitude bei Prodromalprobanden mit kognitiv-perzeptuellen Basisstörungen nachweisen. Die überwiegend negativen Befunde bei Ersterkrankten und Hochrisikopersonen könnten dahingehend interpretiert werden, dass sich dieses Defizit in der Verarbeitung frequenzbezogener Informationen erst im weiteren Krankheitsverlauf deutlicher ausbildet und deshalb eher weniger als Trait-Marker für Schizophrenie anzusehen ist (Salisbury et al., 2002). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit könnten für diese Annahme sprechen.

Zum anderen könnten die fehlenden Gruppenunterschiede der MMN-Amplitude bei Frequency Deviants in dieser Studie auf methodische Aspekte des Paradigmas zurückzuführen sein. Nach den Befunden von Kathmann et al. (1999) ist die MMN bei Frequency Deviants ein deutlich weniger reliables Maß als die MMN bei Duration Deviants. Eine mögliche Erklärung für den negativen Befund könnte demnach sein, dass es sich bei der Frequency-MMN wegen der geringeren Messgenauigkeit schlichtweg um ein weniger geeignetes Paradigma zur Erfassung von Gruppenunterschieden handelt.

Darüber hinaus wäre es denkbar, dass die Stimulus-Parameter im vorliegenden Frequency-MMN-Paradigma nicht ganz optimal gewählt wurden. Eventuell war der Frequenzunterschied zwischen Standardreiz und abweichendem Ton nicht groß genug. Javitt et al. (1999) konnten nachweisen, dass Unterschiede zwischen Schizophrenen und Kontrollen deutlicher sichtbar werden, je besser die beiden Töne unterscheidbar sind. Wie in der vorliegenden Studie

verwendeten sie einen 1000 Hz-Ton als Standardreiz. Die Deviants lagen bei Javitt et al. zwischen 1020 Hz und 4000 Hz; in der vorliegenden Studie wurde ein 1200 Hz-Deviant eingesetzt. Ein signifikanter Gruppenunterschied war zwar bei Javitt et al. auch schon bei dem 1200-Hz-Deviant vorhanden; größere Zwischengruppen-Effekte erbrachten jedoch die stärker abweichenden Deviants.

Möglicherweise war auch die Intervall-Länge zwischen den Stimulus-Onsets (SOA) suboptimal. Michie et al. (2000) stellen nach Sichtung der Studien zur Frequency-MMN fest, dass Untersuchungen, die SOA bis 300 ms verwendeten, häufiger signifikante Gruppenunterschiede fanden als Untersuchungen, die längere SOA benutzten. In der vorliegenden Untersuchung wurden SOA zwischen 350 ms und 650 ms eingesetzt; im Durchschnitt waren die SOA 500 ms lang. Zu den Hypothesen von Michie et al. (2000) muss allerdings einschränkend hinzugefügt werden, dass Javitt et al. (1998) und Shelley et al. (1999) in einem direkten Vergleich keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Länge der SOA und der Größe der Gruppenunterschiede finden konnten.

### **8.2.3 Korrelationen mit der Psychopathologie**

In dieser Studie fanden sich mit einer Ausnahme (eine positive Korrelation zwischen der Duration-MMN und der Chapman-Skala „Magisches Denken“) keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den MMN-Amplituden bei Duration und Frequency Deviants und den psychopathologischen Ratings. Aufgrund einiger Studien, die bei schizophrenen Patienten statistisch bedeutsame Korrelationen zur Negativsymptomatik finden konnten (Catts et al., 1995; Schall et al., 1999; Javitt et al., 2000; Salisbury et al., 2002), wurden für die vorliegende Studie am ehesten signifikante positive Korrelationen mit der Negativskala der PANSS erwartet; dies lies sich nicht bestätigen. Die praktisch durchweg negativen Ergebnisse der korrelativen Auswertungen ordnen sich vielmehr ein in die Reihe von Publikationen mit ebenfalls negativen Befunden diesbezüglich: Einen fehlenden Zusammenhang zur Positivsymptomatik berichten Catts et al. (1995), Alain et al. (1998) und Umbricht et al. (2003), zur Negativsymptomatik Shelley et al. (1991) und Alain et al. (1998). In ihrer Literaturübersicht kommen Rosburg et al. (2004) deshalb zu dem Schluss, dass die Psychopathologie eher wenig Einfluss auf die MMN zu haben scheint. Die Befunde dieser Studie unterstützen diese These. Die einzige Publikation, in der korrelative Zusammenhänge zwischen Chapman-Skalen und der MMN untersucht wurden, stammt von Nuchongsai et al. (1999). Sie fanden keine statistisch bedeutsamen Korrelationen.

### 8.3 Einschränkungen der Studie und Ausblick

Eine Stärke dieser Studie liegt in den recht großen Fallzahlen und in der multizentrischen Datenerhebung. Die Rekrutierung und Diagnostizierung der Probanden erfolgte durch unterschiedliche Mitarbeiter; es gab unterschiedliche Versuchsleiter und Räumlichkeiten. Die Validität der Ergebnisse liegt dadurch deutlich höher als bei einer unizentrischen Studie. Aufgrund des multizentrischen Ansatzes waren jedoch einer weiteren differentiellen Auswertung der gefundenen Effekte vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Risikofaktoren Grenzen gesetzt: Eine Untergruppenbildung (bspw. in Patienten mit und ohne genetisches Risiko oder in der spätprodromalen Gruppe in Patienten ausschließlich mit attenuierten Symptomen und Patienten mit BLIPS) zur besseren Vergleichbarkeit mit Publikationen aus dem Hochrisikobereich war wegen der Ungleichverteilung dieser Untergruppen über die Zentren nicht möglich; hierbei wäre es zu einer Konfundierung möglicher Zentrumseffekte mit den tatsächlichen Gruppenunterschieden gekommen.

Zur weiteren Validierung der Ergebnisse ist es sinnvoll, neben der gesunden Kontrollgruppe auch eine klinische Kontrollgruppe zu untersuchen. Dadurch ließe sich genauer einschätzen, wie spezifisch die gefundenen Defizite in den ereigniskorrelierten Potentialen für diese so genannten Prodromalprobanden sind. Eine strenge Prüfung wäre mit einer Kontrollgruppe gegeben, die ein möglichst ähnliches Beschwerdenprofil wie die Prodromalprobanden aufweist, aber nicht die Prodromalkriterien erfüllt. Eine solche Kontrollstichprobe wird momentan an der Bonner Universitätsklinik erhoben. Sie setzt sich aus Personen mit unspezifischen Symptomen zusammen, die die Cutoff-Werte der ERlraos-Checkliste überschreiten und deshalb an das Bonner Früherkennungszentrum des Kompetenznetzes Schizophrenie überwiesen wurden, dann aber in der ICC nicht die definierten Einschlusskriterien für eine der beiden Prodromalgruppen erfüllten.

Dieser Studie ist das Phasenmodell der frühen Krankheitsentwicklung zugrunde gelegt. Es wird angenommen, wie die Begriffswahl schon zeigt, dass die „Frühprodromalen“ noch weiter von der manifesten Psychose entfernt sind als die „Spätprodromalen“. Ob diese Annahme zutrifft und es sich tatsächlich um unterschiedliche Prodromalstadien handelt, kann nur im Längsschnitt untersucht werden. Bei der Interpretation der Befunde muss auch stets bedacht werden, dass in den so genannten Prodromalgruppen viele Falsch-Positive enthalten sind, also Personen, die zwar laut Definition ein erhöhtes Psychoserisiko haben, aber zeitlebens keine Psychose entwickeln werden.

Eine wichtige Limitierung dieser Studie liegt also in dem querschnittlichen Design. Es wurden zwar in einer explorativen Zusatzanalyse erste, vorläufige Daten zu den klinischen Verläufen

ausgewertet; die Ergebnisse hierzu können allerdings nur als grobe Anhaltspunkte für weitere Auswertungen verstanden werden, zumal aufgrund der bisher geringen Stichprobenumfänge (bezogen auf die Übergänge) die statistische Power der Tests limitiert ist. Die ersten Ergebnisse unterstützen jedoch durchaus zumindest tendenziell die Hauptbefunde dieser Studie zu den P300- und MMN-Amplitudendefiziten bei prodromalen Patienten. Sie geben auch Hinweise auf die mögliche Relevanz frontaler Elektrodenpositionen bei der P300. In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswertungen dazu auf Fz beschränkt; in nachfolgenden Studien sollten weitere frontale Elektroden in die Auswertung mit einbezogen werden.

Wenn die Verlaufsdaten aller Probanden über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren vorliegen, kann eine detaillierte Analyse weiteren Aufschluss darüber geben, ob die hier bei den Prodromalpatienten nachgewiesenen elektrophysiologischen Auffälligkeiten tatsächlich sinnvolle Vulnerabilitätsmarker darstellen. Erst mit einer solchen differenzierten längsschnittlichen Auswertung kann dann der genaue prädiktive Wert der gefundenen P300- und MMN-Defizite ermittelt werden. Hierbei geht es zum einen um die Frage der Sensitivität der Vulnerabilitätsindikatoren, also darum, ob die Probanden, die im Laufe des Beobachtungszeitraums eine manifeste Psychose entwickeln, in der Einschlussuntersuchung größere Auffälligkeiten in den evozierten Potentialen aufwiesen als die Probanden, die keine Psychose entwickeln. Zum anderen interessiert die Spezifität der Vorhersage, also ob die beschriebenen Auffälligkeiten in den evozierten Potentialen eine spätere Schizophrenie spezifisch vorhersagen, oder ob sie auch bei Probanden auftreten, die später eine andere psychiatrische Erkrankung ausbilden.

Im Rahmen des Kompetenznetzes Schizophrenie werden im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren auch elektrophysiologische Wiederholungsmessungen durchgeführt. Diese Follow-Up-Daten ermöglichen dann die Erfassung von Veränderungen in den erhobenen Parametern über die Zeit. Eine interessante Fragestellung wäre hierbei beispielsweise, ob sich die elektrophysiologischen Defizite bei Probanden, die eine Schizophrenie entwickeln, im Sinne eines neurodegenerativen Prozesses mit der Zeit weiter verstärken.

Auch in Anbetracht der oben genannten Limitierungen weisen die Ergebnisse dieser Studie in eine viel versprechende Richtung: Der Nachweis schizophrentypischer P300- und MMN-Amplitudendefizite bei den prodromalen Patienten ist ein weiterer Beleg dafür, dass diese elektrophysiologischen Auffälligkeiten sinnvolle Vulnerabilitätsmarker darstellen. Es scheint durchaus möglich, dass sie im Rahmen eines multidimensionalen Risiko-Assessments einen wichtigen Beitrag zur besseren Einschätzung des individuellen Risikos für eine schizophrene Erkrankung leisten können.

## 9 Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, von der immerhin ein Prozent der Bevölkerung betroffen ist. Eine Vielzahl von Befunden, beispielsweise aus dem Bereich der Neuroanatomie, sowie neuropsychologische und neurophysiologische Auffälligkeiten, sind ein Beleg dafür, dass es sich bei der Schizophrenie um eine Hirnerkrankung handelt. In den meisten Fällen geht der manifesten Psychose bereits eine längere prodromale Phase voraus; das heißt oft sind schon Jahre vorher unspezifische Symptome vorhanden, später kommen erste psychotische Anzeichen hinzu. Häufig kommt es auch schon im frühen Krankheitsstadium zu einer deutlichen Einschränkung der allgemeinen Funktionsfähigkeit und zu gravierenden sozialen Folgen. Die Dauer der unbehandelten Erkrankung ist dabei ein ungünstiger Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf.

Es wird daher versucht, Personen mit erhöhtem Psychoserisiko zu identifizieren, um dann möglichst frühzeitig intervenieren zu können. Ziel ist es, die Wahrscheinlichkeit für den Ausbruch einer manifesten Psychose zu reduzieren, bereits vorhandene Symptome zu mildern und negative Folgen der Erkrankung zu vermeiden. In mehreren Interventionsstudien an Hochrisikopersonen konnten bereits erste Erfolge in diese Richtung erzielt werden; die Forschung hierzu steht jedoch erst am Anfang. Größtes Problem des Frühinterventionsansatzes ist eine sensitive und zugleich ausreichend spezifische Identifikation von Hochrisikopersonen bzw. Personen, die sich im Prodromalstadium der Erkrankung befinden. Traditionelle biologische Risikofaktoren wie genetische Belastung und prä- und perinatale Komplikationen allein haben zu wenig prädiktiven Wert im Einzelfall; und auch die prodromalen Symptome sind oft eher unspezifisch. Langfristig wird daher ein multidimensionales Risikoassessment angestrebt, in dem neben biologischen Risikofaktoren und Prodromalsymptomen auch beispielsweise neuropsychologische und –physiologische Vulnerabilitätsindikatoren (messbare Anzeichen einer erhöhten Anfälligkeit für eine schizophrene Erkrankung) integriert sind.

Die Fragestellung der vorliegenden Studie war nun in diesem Zusammenhang, ob bei so genannten früh- bzw. spätprodromalen Personen schizophrenietypische elektrophysiologische Defizite nachweisbar sind, die als mögliche Vulnerabilitätsindikatoren gelten. Untersucht wurden zwei ereigniskorrelierte Potentiale: die P300 und die Mismatch Negativity. Die P300 ist ein positives Potential um 300 ms nach einem aufgabenrelevanten Reiz und wird mit der Zuweisung von Aufmerksamkeitsressourcen bzw. mit „Kontext-Updating“ des Arbeitsgedächtnisses in Verbindung gebracht. Als Mismatch Negativity (MMN) wird ein

negatives Unterschiedspotential bezeichnet, das durch seltene akustische Signale ausgelöst wird; die MMN gilt als elektrophysiologisches Korrelat der automatischen, präattentiven Devianzerkennung. P300- und MMN-Defizite sind bei schizophrenen Patienten robuste Befunde; sie konnten auch (im Falle der MMN in eingeschränktem Umfang) bei Personen mit erhöhtem genetischen Risiko und schizotypen Persönlichkeitsstörungen belegt werden. Dies ist jedoch eine der ersten Untersuchungen – insbesondere mit recht großem Stichprobenumfang – an Personen, die sich, so die Annahme, in einem frühen bzw. späten prodromalen Stadium befinden.

Die Arbeit entstand im Rahmen des Projektverbundes „Früherkennung und Frühintervention“ (Teilprojekt „Biologische Grundlagen des Erkrankungsrisikos“) des Kompetenznetzes Schizophrenie, einer vom Bundesministerium für Bildung und Forschung finanzierten Multicenter-Studie. Untersucht wurden 140 Probanden: 50 „frühprodromale“ Patienten, 50 „spätprodromale“ Patienten und 40 gesunde Kontrollen. Die frühprodromale Gruppe umfasste Probanden mit erhöhtem biologischen Psychoserisiko, verbunden mit einer generellen Funktionsminderung, und/oder Personen mit diskreten, vor allem subjektiv wahrnehmbaren kognitiven Störungen (Basisstörungen). In die spätprodromale Gruppe wurden Probanden mit attenuierten psychotischen Symptomen und/oder BLIPS (kurzen, begrenzten oder intermittierenden psychotischen Symptomen) eingeschlossen. Die P300 und die MMN wurden in zwei auditorischen Oddball-Paradigmen untersucht. Relevante Maße im P300-Paradigma waren die Amplituden und Latenzen an den Mittellinien-Elektroden und den temporalen Elektroden. Im MMN-Paradigma wurde die Amplitude an Fz gemessen, sowohl bei Tönen, die in der Frequenz vom Standardton abwichen (Frequency Deviants), als auch bei Tönen, die in der Dauer abwichen (Duration Deviants).

Die P300-Amplitude der frühprodromalen und der spätprodromalen Gruppe war im Vergleich zur Kontrollgruppe an den Mittellinien-Elektroden nicht signifikant erniedrigt. Linkstemporal dagegen fanden sich Auffälligkeiten: Die Frühprodromalen wiesen eine reduzierte linkstemporale Amplitude im Vergleich zu den Kontrollen auf, ebenso in eingeschränktem Umfang auch die Spätprodromalen. Bei den Spätprodromalen zeigte sich darüber hinaus in Form einer signifikanten Interaktion „Hemisphäre x Gruppe“ eine veränderte Lateralisierung mit eher rechts höheren Amplituden als links, während die Kontrollgruppe eher links höhere Amplituden als rechts aufwies. P300-Latenzverzögerungen konnten bei beiden Prodromalgruppen nicht nachgewiesen werden. Die MMN-Amplitude bei Duration Deviants fiel in beiden prodromalen Gruppen signifikant kleiner aus als in der

Kontrollgruppe. In Bezug auf die MMN-Amplitude bei Frequency Deviants gab es dagegen keine signifikanten Gruppenunterschiede.

In dieser Studie konnten damit erstmals P300- und MMN-Amplitudendefizite bei früh- und spätprodromalen Patienten nachgewiesen werden. Dies ist auch mit einer Ausnahme (eine MMN-Studie mit negativem Befund) die erste Studie überhaupt, die diese Paradigmen bei frühprodromalen Patienten untersucht. Da es sich um eine multizentrische Untersuchung mit großem Stichprobenumfang handelt, sind die Daten als recht valide anzusehen. Die Befunde deuten darauf hin, dass bei Prodromalpatienten, und zwar auch bereits im frühen prodromalen Stadium ohne spezifische psychotische Symptome, Defizite in der auditorischen Verarbeitung vorhanden sind. Diese beziehen sich dabei nicht nur auf die aufmerksamkeits-assoziierte (späte) Verarbeitungsphase mit der P300 als Indikator, sondern auch auf die frühe präattentive Verarbeitung zeitgebundener Informationen, repräsentiert durch die Duration-MMN. Der Nachweis eines signifikanten MMN-Defizits bei Duration Deviants in den beiden Prodromalgruppen ist dabei besonders bemerkenswert, da die spärliche Befundlage dazu bei anderen Hochrisikogruppen durchaus heterogen ist. Insgesamt sind diese Befunde auch ein weiterer Beleg dafür, dass es sich bei der Schizophrenie um eine Hirnerkrankung handelt, die schon lange vor Ausbruch der manifesten Krankheitssymptome ihren Anfang nimmt. Die Ergebnisse reihen sich damit ein in die zahlreichen Studien, die unter anderem neuroanatomische, -psychologische und andere neurophysiologische Auffälligkeiten bei Hochrisikopersonen nachweisen konnten.

Nach den Ergebnissen dieser Studie kommen also insbesondere linkstemporale Auffälligkeiten der P300-Amplitude und Amplitudendefizite der Duration MMN als mögliche Vulnerabilitätsindikatoren bei Personen mit Prodromalsymptomen in Frage. Erste, explorativ ausgewertete Daten zu den klinischen Verläufen der untersuchten Probanden, also wer von den Probanden bisher eine manifeste Psychose entwickelt hat und wer nicht, unterstützen zumindest teilweise den Befund dieser querschnittlichen Untersuchung. Sie geben auch Anhaltspunkte dafür, dass im P300-Paradigma darüber hinaus insbesondere weitere frontale Elektrodenpositionen von Bedeutung sein könnten. Dies sollte in einer Folgeuntersuchung stärker berücksichtigt werden. Erst eine vollständige und detaillierte Analyse der längsschnittlichen klinischen Daten lässt weitere Schlüsse über den tatsächlichen prädiktiven Wert dieser elektrophysiologischen Auffälligkeiten zu. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen jedoch diesbezüglich in eine viel versprechende Richtung. Demnach könnten die P300- und MMN-Paradigmen im Rahmen eines multidimensionalen Risiko-Assessments einen wichtigen Beitrag leisten zur Früherkennung schizophrener Erkrankungen.

## 10 Literaturverzeichnis

- Aaltonen, O., Niemi, P., Nyrke, T., & Tuhkanen, M. (1987). Event-related brain potentials and the perception of a phonetic continuum. *Biol Psychol*, 24(3), 197-207.
- Addington, J. (2003). The prodromal stage of psychotic illness: observation, detection or intervention? *J Psychiatry Neurosci*, 28(2), 93-07.
- Alain, C., Hargrave, R., & Woods, D. L. (1998). Processing of auditory stimuli during visual attention in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 44(11), 1151-1159.
- Alain, C., Woods, D. L., & Ogawa, K. H. (1994). Brain indices of automatic pattern processing. *Neuroreport*, 6(1), 140-144.
- Alho, K. (1995). Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear*, 16(1), 38-51.
- Alho, K., Woods, D. L., Algazi, A., & Näätänen, R. (1992). Intermodal selective attention. II. Effects of attentional load on processing of auditory and visual stimuli in central space. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 82(5), 356-368.
- Anderson, J. E., O'Donnell, B. F., McCarley, R. W. & Shenton, M. E. (1998). Progressive changes in schizophrenia: do they exist and what do they mean? *Restor Neurol Neurosci*, 12, 175-184.
- Bailer, J., Volz, M., Diener, C. & Rey, E.-R. (2004). Reliabilität und Validität der deutschsprachigen Schizotypie-Skalen von Chapman. *Z klin Psychol Psychother*, 33(1), 15-23.
- Baldeweg, T., Klugman, A., Gruzellier, J. H., & Hirsch, S. R. (2002). Impairment in frontal but not temporal components of mismatch negativity in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*, 43(2), 111-122.
- Bar-Haim, Y., Marshall, P. J., Fox, N. A., Schorr, E. A., & Gordon-Salant, S. (2003). Mismatch negativity in socially withdrawn children. *Biol Psychiatry*, 54(1), 17-24.
- Barta, P. E., Pearlson, G. D., Powers, R. E., Richards, S. S., & Tune, L. E. (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 147(11), 1457-1462.
- Begleiter, H., Porjesz, B., Bihari, B., & Kissin, B. (1984). Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science*, 225(4669), 1493-1496.

- Bell, R. Q. (1992). Multiple-risk cohorts and segmenting risk as solutions to the problem of false positives in risk for the major psychoses. *Psychiatry*, *55*(4), 370-381.
- Bharath, S., Gangadhar, B. N., & Janakiramaiah, N. (2000). P300 in family studies of schizophrenia: review and critique. *Int J Psychophysiol*, *38*(1), 43-54.
- Blackwood, D. (2000). P300, a state and a trait marker in schizophrenia. *Lancet*, *355*(9206), 771-772.
- Blackwood, D. H., Glabus, M. F., Dunan, J., O'Carroll, R. E., Muir, W. J., & Ebmeier, K. P. (1999). Altered cerebral perfusion measured by SPECT in relatives of patients with schizophrenia. Correlations with memory and P300. *Br J Psychiatry*, *175*, 357-366.
- Blackwood, D. H., Muir, W. J., Roxborough, H. M., Walker, M. R., Townshend, R., Glabus, M. F., & Wolff, S. (1994). "Schizoid" personality in childhood: auditory P300 and eye tracking responses at follow-up in adult life. *J Autism Dev Disord*, *24*(4), 487-500.
- Blackwood, D. H., St Clair, D. M., Muir, W. J., & Duffy, J. C. (1991). Auditory P300 and eye tracking dysfunction in schizophrenic pedigrees. *Arch Gen Psychiatry*, *48*(10), 899-909.
- Blackwood, D. H., Whalley, L. J., Christie, J. E., Blackburn, I. M., St Clair, D. M., & McInnes, A. (1987). Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry*, *150*, 154-160.
- Bleuler, E. (1911/1950). *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. New York: International University Press.
- Bortz, J. (1999). *Statistik für Sozialwissenschaftler*. (5. Auflage) Berlin: Springer.
- Bortz, J., & Döring, N. (2001). *Forschungsmethoden und Evaluation für Sozialwissenschaftler*. (2. Auflage) Berlin: Springer.
- Bramon, E., Broome, M., Wooley, J., Johns, L., Tabraham, P., Gafoor, R., Valmaggia, L., Shaikh, M., Murray, R., & McGuire, P. (2004a). The P300 wave in subjects at high risk for psychosis (Abstract). *Schizophr Res*, *67* (suppl), 40.
- Bramon, E., Croft, R. J., McDonald, C., Viridi, G. K., Gruzelier, J. G., Baldeweg, T., Sham, P. C., Frangou, S., & Murray, R. M. (2004b). Mismatch negativity in schizophrenia: a family study. *Schizophr Res*, *67*(1), 1-10.
- Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R. M., & Frangou, S. (2004c). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res*, *70*(2-3), 315-329.

- Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., Pukrop, R., Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., & Ruhrmann, S. (2005). Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, *73*, 297-310.
- Brown, K. J., Gonsalvez, C. J., Harris, A. W., Williams, L. M., & Gordon, E. (2002). Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, *113*(11), 1754-1763.
- Bruder, G. E., Kayser, J., Tenke, C. E., Friedman, M., Malaspina, D., & Gorman, J. M. (2001). Event-related potentials in schizophrenia during tonal and phonetic oddball tasks: relations to diagnostic subtype, symptom features and verbal memory. *Biol Psychiatry*, *50*(6), 447-452.
- Butcher, J. N., Dahlstrom, W. G., Graham, J. R., Tellegen, A., & Kraemer, B. (1989). *Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2: Manual for administration and scoring*. Minneapolis: University of Minnesota Press.
- Cannon, T. D., van Erp, T. G. M., Bearden, C. E., Loewy, R., Thompson, P., Toga, A., Huttunen, M. O., Keshavan, M. S., Seidman, L. J., & Tsuang, M. T. (2003). Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions. *Schizophr Bull*, *29*(4), 653-668.
- Catts, S. V., Shelley, A. M., Ward, P. B., Liebert, B., McConaghy, N., Andrews, S., & Michie, P. T. (1995). Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *152*(2), 213-219.
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Kwapil, T. R. (1995). Scales for the measurement of schizotypy. In A. Raine & T. Lenzen & S. A. Mednick (Eds.), *Schizotypal personality* (pp. 79-106). New York: Cambridge University Press.
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., Kwapil, T. R., Eckblad, M., & Zinser, M. C. (1994). Putatively Psychosis-Prone Subjects 10 Years Later. *J Abnorm Psychol*, *103*(2), 171-183.
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., Numbers, J. S., Edell, W. S., Carpenter, B. N., & Beckfield, D. (1984). Impulsive nonconformity as a trait contributing to the prediction of psychotic-like and schizotypal symptoms. *J Nerv Ment Dis*, *172*(11), 681-691.
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1976). Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol*, *85*(4), 374-382.
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1978). Body-image aberration in Schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, *87*(4), 399-407.

- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2. ed.). Hillsdale: Lawrence Erlbaum.
- Condray, R., & Steinhauer, S. R. (1992). Schizotypal personality disorder in individuals with and without schizophrenic relatives: similarities and contrasts in neurocognitive and clinical functioning. *Schizophr Res*, 7(1), 33-41.
- Conrad, K. (1958). *Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns*. Stuttgart, New York: Thieme.
- Cornblatt, B. A. (2002). The New York high risk project to the Hillside recognition and prevention (RAP) program. *Am J Med Genet*, 114(8), 956-66.
- Cowan, N. (1984). On short and long auditory stores. *Psychol Bull*, 96(2), 341-370.
- D'Amato, T., Karoumi, B., Rosenfeld, F., Saoud, M., Brunon, A. M., & Dalery, J. (1999). Vulnérabilité à la schizophrénie. II: Nature familiale des anomalies des potentiels évoqués endogènes auditifs. *Encephale*, 25(4), 288-295.
- Demiralp, T., Uçok, A., Devrim, M., Isoglu-Alkac, U., Tecer, A., & Polich, J. (2002). N2 and P3 components of event-related potential in first-episode schizophrenic patients: scalp topography, medication, and latency effects. *Psychiatry Res*, 111(2-3), 167-179.
- Desmedt, J. E. (1980). P300 in serial tasks: an essential post-decision closure mechanism. *Prog Brain Res*, 54, 682-686.
- Dickey, C. C., McCarley, R. W., & Shenton, M. E. (2002). The brain in schizotypal personality disorder: a review of structural MRI and CT findings. *Harv Rev Psychiatry*, 10(1), 1-15.
- Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt, M. H. (1991). *Weltgesundheitsorganisation, Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern: Huber.
- Docherty, J. P., Van Kammen, D. P., Siris, S. G., & Marder, S. R. (1978). Stages of onset of schizophrenic psychosis. *Am J Psychiatry*, 135, 420-426.
- Donchin, E., & Coles, M. G. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav. Brain Sci.*, 11, 357-374.
- Eckblad, M., & Chapman, L. J. (1983). Magical ideation as an indicator of schizotypy. *J Consult Clin Psychol*, 51(2), 215-225.
- Egan, M. F., Duncan, C. C., Suddath, R. L., Kirch, D. G., Mirsky, A. F., & Wyatt, R. J. (1994). Event-related potential abnormalities correlate with structural brain

- alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 11(3), 259-271.
- Eikmeier, G., Lodemann, E., Zerbin, D., & Gastpar, M. (1992). P300, clinical symptoms, and neuropsychological parameters in acute and remitted schizophrenia: a preliminary report. *Biol Psychiatry*, 31(10), 1065-1069.
- Erlenmeyer-Kimling, L. (2000). Neurobehavioral deficits in offspring of schizophrenic parents: liability indicators and predictors of illness. *Am J Med Genet*, 97(1), 65-71.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Adamo, U. H., Rock, D., Roberts, S. A., Bassett, A. S., Squires-Wheeler, E., Cornblatt, B. A., Endicott, J., Pape, S., & Gottesman, II. (1997). The New York High-Risk Project. Prevalence and comorbidity of axis I disorders in offspring of schizophrenic parents at 25-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry*, 54(12), 1096-1102.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S. A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., Adamo, U. H., & Gottesman, II. (2000). Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry*, 157(9), 1416-1422.
- Fabiani, M., Gratton, G., Karis, D., & Donchin, E. (1987). The definition, identification, and reliability of measurement of the P300 component of the event-related potential. In P. K. Ackles & J. R. Jennings & M. G. Coles (Eds.), *Advances in psychophysiology* (Vol. 2, pp. 1-78). Greenwich, CT: JAI Press.
- Faux, S. F., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Shenton, M. E., Pollak, S. D., Penhune, V., Mondrow, E., Marcy, B., Peterson, A., Horvath, T., & et al. (1993). P300 topographic asymmetries are present in unmedicated schizophrenics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 88(1), 32-41.
- Fernandez, L. O. L., Keller, J., Giese-Davis, J. E., Hicks, B. D., Klein, D. N., & Miller, G. A. (1999). Converging evidence for a cognitive anomaly in early psychopathology. *Psychophysiology*, 36, 511-521.
- Fish, B. (1984). Characteristics and sequelae of the neurointegrative disorder in infants at risk for schizophrenia: 1952-1982. In N. F. Watt & E. J. Anthony & L. C. Wynne & J. Rolf (Eds.), *Children at risk for schizophrenia: a longitudinal perspective* (pp. 423-439). New York: Cambridge University Press.
- Ford, J. M. (1999). Schizophrenia: The broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, 36, 667-682.

- Ford, J. M., Mathalon, D. H., White, P. M., & Pfefferbaum, A. (2000). Left temporal deficit of P300 in patients with schizophrenia: effects of task. *Int J Psychophysiol*, *38*(1), 71-79.
- Ford, J. M., Roth, W. T., Menon, V., & Pfefferbaum, A. (1999). Failures of automatic and strategic processing in schizophrenia: comparisons of event-related brain potential and startle blink modification. *Schizophr Res*, *37*(2), 149-163.
- Frangou, S., Sharma, T., Alarcon, G., Sigmudsson, T., Takei, N., Binnie, C., & Murray, R. M. (1997). The Maudsley Family Study, II: Endogenous event-related potentials in familial schizophrenia. *Schizophr Res*, *23*(1), 45-53.
- Friedman, D., & Squires-Wheeler, E. (1994). Event-related potentials (ERPs) as indicators of risk for schizophrenia. *Schizophr Bull*, *20*(1), 63-74.
- Friedman, D., Squires-Wheeler, E., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1995). Subjects at risk for psychopathology from the New York High Risk Project: ERPs during adolescence and clinical outcomes in young adulthood. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, *44*, 379-386.
- Friedman, D., Vaughan, H. G., Jr., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1982). Cognitive brain potentials in children at risk for schizophrenia: preliminary findings. *Schizophr Bull*, *8*(3), 514-531.
- Frodl-Bauch, T., Gallinat, J., Meisenzahl, E. M., Möller, H. J., & Hegerl, U. (1999). P300 subcomponents reflect different aspects of psychopathology in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *45*(1), 116-126.
- Frodl-Bauch, T., Kathmann, N., Möller, H. J., & Hegerl, U. (1997). Dipole localization and test-retest reliability of frequency and duration mismatch negativity generator processes. *Brain Topogr*, *10*(1), 3-8.
- Gerez, M., & Tello, A. (1995). Selected quantitative EEG (QEEG) and event-related potential (ERP) variables as discriminators for positive and negative schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *38*(1), 34-49.
- Giard, M. H., Perrin, F., Pernier, J., & Bouchet, P. (1990). Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology*, *27*(6), 627-640.
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). More clues on "latent" schizophrenia point to developmental origins. *Am J Psychiatry*, *152*(12), 1701-1703.

- Goodin, D. S., Squires, K. C., Henderson, B. H., & Starr, A. (1978). Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 44(4), 447-458.
- Gottesman, I. I. (1993). *Schizophrenie. Ursachen, Diagnosen und Verlaufsformen*. Heidelberg: Spektrum.
- Gottesman, I. I., McGuffin, P., & Farmer, A. E. (1987). Clinical genetics as clues to the "real" genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time). *Schizophr Bull*, 13(1), 23-47.
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 55(4), 468-484.
- Gross, G., Huber, G., Klosterkötter, J., & Linz, M. (1987). *Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen (BSABS: Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms)*. Berlin: Springer.
- Häfner, H., Löffler, W., Maurer, K., Riecher-Rössler, A., & Stein, A. (1999). *IRAOS. Interview für die retrospektive Erfassung des Erkrankungsbeginns und -verlaufs bei Schizophrenie und anderen Psychosen*. Bern: Hans Huber.
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., an der Heiden, W., Munk-Jorgensen, P., Hambrecht, M., & Riecher-Rössler, A. (1998). The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 33(8), 380-386.
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., Bustamante, S., an der Heiden, W., Riecher-Rössler, A., & Nowotny, B. (1995). Onset and early course of schizophrenia. In H. Häfner & W. F. Gattaz (Eds.), *Search for the Causes of Schizophrenia* (Vol. III). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Häfner, H., Maurer, K., Ruhrmann, S., Bechdolf, A., Klosterkötter, J., Wagner, M., Maier, W., Bottlender, R., Möller, H. J., Gaebel, W., & Wölwer, W. (2004). Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254(2), 117-128.
- Halgren, E., Baudena, P., Clarke, J. M., Heit, G., Liegeois, C., Chauvel, P., & Musolino, A. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 94(3), 191-220.
- Hari, R., Hamalainen, M., Ilmoniemi, R., Kaukoranta, E., Reinikainen, K., Salminen, J., Alho, K., Naatanen, R., & Sams, M. (1984). Responses of the primary auditory cortex to

- pitch changes in a sequence of tone pips: neuromagnetic recordings in man. *Neurosci Lett*, 50(1-3), 127-132.
- Harrison, P. J. (1999). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 593-624.
- Havermans, R., Honig, A., Vuurman, E. F., Krabbendam, L., Wilmink, J., Lamers, T., Verheecke, C. J., Jolles, J., Romme, M. A., & van Praag, H. M. (1999). A controlled study of temporal lobe structure volumes and P300 responses in schizophrenic patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophr Res*, 38(2-3), 151-158.
- Hegerl, U., Juckel, G., Müller-Schubert, A., Pietzcker, A., & Gaebel, W. (1995). Schizophrenics with small P300: a subgroup with a neurodevelopmental disturbance and a high risk for tardive dyskinesia? *Acta Psychiatr Scand*, 91(2), 120-125.
- Heidrich, A., & Strik, W. K. (1997). Auditory P300 topography and neuropsychological test performance: evidence for left hemispheric dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 41(3), 327-335.
- Heinrichs, R., & Zakzanis, K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
- Helgason, L. (1990). Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand*, 81(3), 231-235.
- Higashima, M., Nagasawa, T., Kawasaki, Y., Oka, T., Sakai, N., Tsukada, T., & Koshino, Y. (2003). Auditory P300 amplitude as a state marker for positive symptoms in schizophrenia: cross-sectional and retrospective longitudinal studies. *Schizophr Res*, 59(2-3), 147-157.
- Hirayasu, Y., Asato, N., Ohta, H., Hokama, H., Arakaki, H., & Ogura, C. (1998a). Abnormalities of auditory event-related potentials in schizophrenia prior to treatment. *Biol Psychiatry*, 43(4), 244-253.
- Hirayasu, Y., Potts, G. F., O'Donnell, B. F., Kwon, J. S., Arakaki, H., Akdag, S. J., Levitt, J. J., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (1998b). Auditory mismatch negativity in schizophrenia: topographic evaluation with a high-density recording montage. *Am J Psychiatry*, 155(9), 1281-1284.
- Hjorth, B. (1975). An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 39(5), 526-530.

- Hoffman, L. D., & Polich, J. (1999). P300, handedness, and corpus callosal size: gender, modality, and task. *Int J Psychophysiol*, 31(2), 163-174.
- Huber, G. (1966). Reine Defektsyndrome und Basisstadien endogener Psychosen. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 34, 409-426.
- Huber, G. (1986). Psychiatrische Aspekte des Basisstörungskonzepts. In L. Süllwold & G. Huber (Eds.), *Schizophrene Basisstörungen* (pp. 39-143). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Huber, G. (1995). Prodrome der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 63(4), 131-138.
- Humphreys, M. S., Johnstone, E. C., MacMillan, J. F., & Taylor, P. J. (1992). Dangerous behaviour preceding first admissions for schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 161, 501-505.
- Ilan, A. B., & Polich, J. (1999). P300 and response time from a manual Stroop task. *Clin Neurophysiol*, 110(2), 367-373.
- Ito, J., Yamao, S., Fukuda, H., Mimori, Y., & Nakamura, S. (1990). The P300 event-related potentials in dementia of the Alzheimer type. Correlations between P300 and monoamine metabolites. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 77(3), 174-178.
- Iwanami, A., Kato, N., Kasai, K., Kamio, S., Furukawa, S., Fukuda, M., Nakagome, K., Araki, T., Okajima, Y., Isono, H., & Kamijima, K. (2002). P300 amplitude over temporal regions in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252(1), 1-7.
- Jausovec, N., & Jausovec, K. (2000). Correlations between ERP parameters and intelligence: a reconsideration. *Biol Psychol*, 55(2), 137-154.
- Javitt, D. C. (2000). Intracortical mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Audiol Neurootol*, 5(3-4), 207-215.
- Javitt, D. C., Doneshka, P., Zylberman, I., Ritter, W., & Vaughan, H. G., Jr. (1993). Impairment of early cortical processing in schizophrenia: an event-related potential confirmation study. *Biol Psychiatry*, 33(7), 513-519.
- Javitt, D. C., Grochowski, S., Shelley, A. M., & Ritter, W. (1998). Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability, and interstimulus/interdeviant interval. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108(2), 143-153.
- Javitt, D. C., Shelley, A. M., Grochowski, S., & Lieberman, J. A. (1995). Mismatch negativity (MMN) in first episodic and chronic schizophrenic subjects (Abstract). *Schizophr Res*, 15 (suppl), 179.

- Javitt, D. C., Steinschneider, M., Schroeder, C. E., & Arezzo, J. C. (1996). Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(21), 11962-11967.
- Jeon, Y. W., & Polich, J. (2001). P300 asymmetry in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, *104*(1), 61-74.
- Jeon, Y.-W., & Polich, J. (2003). Meta-analysis of P300 and schizophrenia: Patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, *40*, 684-701.
- Jessen, F., Fries, T., Kucharski, C., Nishimura, T., Hoenig, K., Maier, W., Falkai, P., & Heun, R. (2001). Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*, *309*(3), 185-188.
- Johnson, R., Jr. (1993). On the neural generators of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiology*, *30*(1), 90-97.
- Johnstone, E. C., Crow, T. J., Johnson, A. L. & McMillan, J. F. (1986). The Northwick Park study of first episodes of schizophrenia: I. Presentation of the illness and problems relating to admission. *Br J Psychiatry*, *148*, 115-120.
- Johnstone, E. C., Lawrie, S. M., & Cosway, R. (2002). What does the Edinburgh high-risk study tell us about schizophrenia? *Am J Med Genet*, *114*(8), 906-912.
- Jones, P. B. (2002). Risk factors for schizophrenia in childhood and youth. In H. Häfner (Ed.), *Risk and Protective Factors in Schizophrenia: Towards a Conceptual Model of the Disease Process* (pp. 141-162). Darmstadt: Steinkopff.
- Josiassen, R. C., Shagass, C., Roemer, R. A., & Straumanis, J. J. (1985). Attention-related effects on somatosensory evoked potentials in college students at high risk for psychopathology. *J Abnorm Psychol*, *94*(4), 507-518.
- Juckel, G., Müller-Schubert, A., Gaebel, W., & Hegerl, U. (1996). Residual symptoms and P300 in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Res*, *65*(1), 23-32.
- Karayanidis, F., Andrews, S., Ward, P. B., & Michie, P. T. (1995). ERP indices of auditory selective attention in aging and Parkinson's disease. *Psychophysiology*, *32*(4), 335-350.
- Karniski, W., & Blair, R. C. (1989). Topographical and temporal stability of the P300. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *72*(5), 373-383.

- Karoumi, B., Laurent, A., Rosenfeld, F., Rochet, T., Brunon, A. M., Dalery, J., d'Amato, T., & Saoud, M. (2000). Alteration of event related potentials in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr Res*, *41*(2), 325-334.
- Kasai, K., Okazawa, K., Nakagome, K., Hiramatsu, K., Hata, A., Fukuda, M., Honda, M., Miyauchi, M., & Matsushita, M. (1999). Mismatch negativity and N2b attenuation as an indicator for dysfunction of the preattentive and controlled processing for deviance detection in schizophrenia: a topographic event-related potential study. *Schizophr Res*, *35*(2), 141-156.
- Kathmann, N., Frodl-Bauch, T., & Hegerl, U. (1999). Stability of the mismatch negativity under different stimulus and attention conditions. *Clin Neurophysiol*, *110*(2), 317-323.
- Kathmann, N., Wagner, M., Rendtorff, N., & Engel, R. R. (1995). Delayed peak latency of the mismatch negativity in schizophrenics and alcoholics. *Biol Psychiatry*, *37*(10), 754-757.
- Katsanis, J., Iacono, W. G., McGue, M. K., & Carlson, S. R. (1997). P300 event-related potential heritability in monozygotic and dizygotic twins. *Psychophysiology*, *34*(1), 47-58.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, *13*(2), 261-276.
- Kendler, K. S. (1985). Diagnostic approaches to schizotypal personality disorder: a historical perspective. *Schizophr Bull*, *11*(4), 538-553.
- Kendler, K. S., Lieberman, J. A., & Walsh, D. (1989). The Structured Interview for Schizotypy (SIS): a preliminary report. *Schizophr Bull*, *15*(4), 559-571.
- Kidogami, Y., Yoneda, H., Asaba, H., & Sakai, T. (1991). P300 in first degree relatives of schizophrenics. *Schizophr Res*, *6*(1), 9-13.
- Kim, M. S., Kang, S. S., Youn, T., Kang, D. H., Kim, J. J., & Kwon, J. S. (2003). Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *123*(2), 109-123.
- Kimble, M., Lyons, M., O'Donnell, B., Nestor, P., Niznikiewicz, M., & Toomey, R. (2000). The effect of family status and schizotypy on electrophysiologic measures of attention and semantic processing. *Biol Psychiatry*, *47*(5), 402-412.
- Kircher, T. T., Rapp, A., Grodd, W., Buchkremer, G., Weiskopf, N., Lutzenberger, W., Ackermann, H., & Mathiak, K. (2004). Mismatch negativity responses in

- schizophrenia: a combined fMRI and whole-head MEG study. *Am J Psychiatry*, 161(2), 294-304.
- Kirino, E., & Inoue, R. (1999). The relationship of mismatch negativity to quantitative EEG and morphological findings in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 33(5), 445-456.
- Kirrane, R. M. & Sievers, L. J. (2000). New perspectives on schizotypal personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 2(1), 62-66.
- Klein, C., Berg, P., Rockstroh, B., & Andresen, B. (1999). Topography of the auditory P300 in schizotypal personality. *Biol Psychiatry*, 45(12), 1612-1621.
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry*, 58(2), 158-164.
- Köhn, D., Niedersteberg, A., Wieneke, A., Bechdorf, A., Pukrop, R., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Maier, W., & Klosterkötter, J. (2004). Frühverlauf schizophrener Ersterkrankungen mit langer Dauer der unbehandelten Erkrankung - eine vergleichende Studie. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 72(2), 88-92.
- Kreitschmann-Andermahr, I., Rosburg, T., Meier, T., Volz, H. P., Nowak, H., & Sauer, H. (1999). Impaired sensory processing in male patients with schizophrenia: a magnetoencephalographic study of auditory mismatch detection. *Schizophr Res*, 35(2), 121-129.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Pepple, J. R., Lyons, M. J., Tsuang, M T. & Faraone, S. V. (1994). Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies. *Schizophr Bull*, 20(1), 103-119.
- Kutas, M., McCarthy, G., & Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197(4305), 792-795.
- Kutcher, S. P., Blackwood, D. H., Gaskell, D. F., Muir, W. J., & St Clair, D. M. (1989). Auditory P300 does not differentiate borderline personality disorder from schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry*, 26(8), 766-774.
- Kutcher, S. P., Blackwood, D. H., St Clair, D., Gaskell, D. F., & Muir, W. J. (1987). Auditory P300 in borderline personality disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44(7), 645-650.
- Laurent, A., Biloa-Tang, M., Bougerol, T., Duly, D., Anchisi, A., Bosson, J., Pellat, J., d'Amato, T., & Dalery, J. (2000). Executive/attentional performance and measures of schizotypy in patients with schizophrenia an in their nonpsychotic first-degree relatives. *Schizophr Res*, 46(269-283).

- Laurent, A., Garcia-Larrea, L., Dalery, J., Terra, J. L., D'Amato, T., Marie-Cardine, M., & Mauguiere, F. (1993). [The P 300 potential in schizophrenia]. *Encephale*, 19(3), 221-227.
- Lawrie, S. M., Whalley, H., Kestelman, J. N., Abukmeil, S. S., Byrne, M., Hodges, A., Rimmington, J. E., Best, J. J., Owens, D. G., & Johnstone, E. C. (1999). Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet*, 353(9146), 30-33.
- Lee, K. H., & Williams, L. M. (2000). Eye movement dysfunction as a biological marker of risk for schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, 34 (suppl), S91-1000.
- Lehrl, S. (1977). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)*. Erlangen: Dr. med. D. Straube.
- Levit, R. A., Sutton, S., & Zubin, J. (1973). Evoked potential correlates of information processing in psychiatric patients. *Psychol Med*, 3(4), 487-494.
- Liebenthal, E., Ellingson, M. L., Spanaki, M. V., Prieto, T. E., Ropella, K. M., & Binder, J. R. (2003). Simultaneous ERP and fMRI of the auditory cortex in a passive oddball paradigm. *Neuroimage*, 19, 1395-1404.
- Lieberman, J. A. (1999). Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*, 46(6), 729-739.
- Loebel, A. D., Lieberman, J. A., Alvir, J. M., Mayerhoff, D. I., Geisler, S. H., & Szymanski, S. R. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 149(9), 1183-1188.
- Maier, W., Cornblatt, B. A., & Merikangas, K. (2003). Transition to schizophrenia and related disorders: toward a taxonomy of risk. *Schizophr Bull*, 29(4), 693-701.
- Mannan, R., Hiramatsu, K., Hokama, H., & Ohta, H. (2001). Abnormalities of auditory event-related potentials in students with schizotypal personality disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 55, 451-457.
- Mantysalo, S., & Näätänen, R. (1987). Duration of a neuronal trace of an auditory stimulus as indicated by event-related potentials. *Biol Psychiatry*, 24, 183-195.
- March, L., Cienfuegos, A., Goldbloom, L., Ritter, W., Cowan, N., & Javitt, D. C. (1999). Normal time course of auditory recognition in schizophrenia, despite impaired precision of the auditory sensory ("echoic") memory code. *J Abnorm Psychol*, 108(1), 69-75.

- Mathalon, D. H., Ford, J. M., & Pfefferbaum, A. (2000). Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biol Psychiatry*, 47(5), 434-449.
- Mayer-Gross, W. (1932). Die Schizophrenie. Die Klinik. In O. Bumke (Ed.), *Handbuch der Geisteskrankheiten* (Vol. IX, Spez. Teil V, pp. 293-578). Berlin: Springer.
- McCarley, R. W., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Yurgelun-Todd, D. A., Tohen, M., Zarate, C., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & Shenton, M. E. (2002). Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59(4), 321-331.
- McCarley, R. W., Shenton, M. E., O'Donnell, B. F., Faux, S. F., Kikinis, R., Nestor, P. G., & Jolesz, F. A. (1993). Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 50(3), 190-197.
- McCarthy, G., & Donchin, E. (1981). A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, 211(4477), 77-80.
- McCarthy, G., Luby, M., Gore, J., & Goldman-Rakic, P. (1997). Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. *J Neurophysiol*, 77(3), 1630-1634.
- McDowell, J. E., & Clementz, B. A. (2001). Behavioral and brain imaging studies of saccadic performance in schizophrenia. *Biol Psychol*, 57(1-3), 5-22.
- McGlashan, T. H., Miller, T. J., & Woods, S. W. (2001). Pre-onset detection and intervention research in schizophrenia psychoses: current estimates of benefit and risk. *Schizophr Bull*, 27(4), 563-570.
- McGorry, P. D., Edwards, J., Mihalopoulos, C., Harrigan, S. M., & Jackson, H. J. (1996). EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull*, 22(2), 305-326.
- McGorry, P. D., Yung, A. R., & Phillips, L. J. (2003). The "close-in" or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull*, 29(4), 771-790.
- McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S., Cosgrave, E. M., Germano, D., Bravin, J., McDonald, T., Blair, A., Adlard, S., & Jackson, H. (2002). Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of

- progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 59(10), 921-928.
- Mednick, S. A., Parnas, J., & Schulsinger, F. (1987). The Copenhagen High-Risk Project, 1962-86. *Schizophr Bull*, 13(3), 485-495.
- Meehl, P. E. (1962). Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *Am Psychol*, 17, 827-838.
- Meisenzahl, E. M., Frodl, T., Müller, D., Schmitt, G., Gallinat, J., Zetsche, T., Marcuse, A., Juckel, G., Leinsinger, G., Hahn, K., Möller, H. J., & Hegerl, U. (2004). Superior temporal gyrus and P300 in schizophrenia: a combined ERP/structural magnetic resonance imaging investigation. *J Psychiatr Res*, 38(2), 153-162.
- Menon, V., Ford, J. M., Lim, K. O., Glover, G. H., & Pfefferbaum, A. (1997). Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport*, 8(14), 3029-3037.
- Meyer, T., Drüke, B. & Hautzinger, M. (2000). Hypomane Persönlichkeit – psychometrische Evaluation und erste Ergebnisse zur Validität der deutschen Version der Chapman-Skala. *Z klin Psychol Psychother*, 29(1), 35-42.
- Michie, P. T., Budd, T. W., Todd, J., Rock, D., Wichmann, H., Box, J., & Jablensky, A. V. (2000). Duration and frequency mismatch negativity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 111(6), 1054-1065.
- Michie, P. T., Innes-Brown, H., Todd, J., & Jablensky, A. V. (2002). Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 52(7), 749-758.
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Woods, S. W., Stein, K., Driesen, N., Corcoran, C. M., Hoffman, R., & Davidson, L. (1999). Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q*, 70(4), 273-287.
- Miller, G. A., Simons, R. F., & Lang, P. J. (1984). Electrocortical measures of information processing deficit in anhedonia. *Ann N Y Acad Sci*, 425, 598-602.
- Milovan, D. L., Baribeau, J., Roth, R. M., & Stip, E. (2004). ERP study of pre-attentive auditory processing in treatment-refractory schizophrenia. *Brain Cogn*, 55(2), 355-357.
- Mirsky, A. F., Kugelmass, S., Ingraham, L. J., Frenkel, E., & Nathan, M. (1995). Overview and summary: twenty-five-year followup of high-risk children. *Schizophr Bull*, 21(2), 227-239.

- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, *134*, 382-389.
- Morrison, A. P., French, P., Walford, L., Lewis, S. W., Kilcommons, A., Green, J., Parker, S., & Bentall, R. P. (2004). Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, *185*, 291-297.
- Morstyn, R., Duffy, F. H., & McCarley, R. W. (1983). Altered P300 topography in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *40*(7), 729-734.
- Muir, W. J., St Clair, D. M., & Blackwood, D. H. (1991). Long-latency auditory event-related potentials in schizophrenia and in bipolar and unipolar affective disorder. *Psychol Med*, *21*(4), 867-879.
- Müller, M. J., Himmerich, H., Kienzle, B., & Szegedi, A. (2003). Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS). *J Affect Disord*, *77*, 255-260.
- Näätänen, R. (2003). Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *Int J Psychophysiol*, *48*(2), 179-188.
- Näätänen, R., & Alho, K. (1995). Mismatch negativity to change in complex spectrotemporal sound pattern: a new way to study neural learning in the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, *44*, 179-184.
- Näätänen, R., & Gaillard, A. W. (1983). The orienting reflex and the N2 deflection of the event-related potential (ERP). In A. W. Gaillard & W. Ritter (Eds.), *Tutorials in event-related potential research: Endogenous components* (pp. 119-141). Amsterdam: North-Holland.
- Näätänen, R., Gaillard, A. W., & Mantysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)*, *42*(4), 313-329.
- Näätänen, R., Paavilainen, P., & Reinikainen, K. (1989). Do event-related potentials to infrequent decrements in duration of auditory stimuli demonstrate a memory trace in man? *Neurosci Lett*, *107*(1-3), 347-352.
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Tiitinen, H., Jiang, D., & Alho, K. (1993). Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology*, *30*(5), 436-450.
- Näätänen, R., & Picton, T. (1986). N2 and automatic versus controlled processes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, *38*, 169-186.

- Näätänen, R., & Picton, T. (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, *24*(4), 375-425.
- Näätänen, R., & Winkler, I. (1999). The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull*, *125*(6), 826-859.
- Nagasawa, T., Kamiya, T., Kawasaki, Y., Higashima, M., Urata, K., Sakai, N., & Koshino, Y. (1999). The relationship between auditory ERP and neuropsychological assessments in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*, *34*(3), 267-274.
- Nieman, D. H., Koelman, J. H., Linszen, D. H., Bour, L. J., Dingemans, P. M., & Ongerboer de Visser, B. W. (2002). Clinical and neuropsychological correlates of the P300 in schizophrenia. *Schizophr Res*, *55*(1-2), 105-113.
- Niznikiewicz, M., Donnino, R., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Iosifescu, D. V., O'Donnell, B., Levitt, J., & Shenton, M. E. (2000a). Abnormal angular gyrus asymmetry in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *157*(3), 428-437.
- Niznikiewicz, M. A., Voglmaier, M. M., Shenton, M. E., Dickey, C. C., Seidman, L. J., Teh, E., Van Rhoads, R., & McCarley, R. W. (2000b). Lateralized P3 deficit in schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry*, *48*(7), 702-705.
- Nuchpongsai, P., Arakaki, H., Langman, P., & Ogura, C. (1999). N2 and P3b components of the event-related potential in students at risk for psychosis. *Psychiatry Res*, *88*(2), 131-141.
- Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). A heuristic vulnerability-stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull*, *10*, 300-312.
- Oades, R. D., Dittmann-Balcar, A., Zerbin, D., & Grzella, I. (1997). Impaired attention-dependent augmentation of MMN in nonparanoid vs paranoid schizophrenic patients: a comparison with obsessive-compulsive disorder and healthy subjects. *Biol Psychiatry*, *41*(12), 1196-1210.
- O'Donnell, B. F., Hokama, H., McCarley, R. W., Smith, R. S., Salisbury, D. F., Mondrow, E., Nestor, P. G., & Shenton, M. E. (1994). Auditory ERPs to non-target stimuli in schizophrenia: relationship to probability, task-demands, and target ERPs. *Int J Psychophysiol*, *17*(3), 219-231.
- O'Donnell, B. F., McCarley, R. W., Potts, G. F., Salisbury, D. F., Nestor, P. G., Hirayasu, Y., Niznikiewicz, M. A., Barnard, J., Shen, Z. J., Weinstein, D. M., Bookstein, F. L., &

- Shenton, M. E. (1999). Identification of neural circuits underlying P300 abnormalities in schizophrenia. *Psychophysiology*, *36*(3), 388-398.
- O'Donnell, B. F., Shenton, M. E., McCarley, R. W., Faux, S. F., Smith, R. S., Salisbury, D. F., Nestor, P. G., Pollak, S. D., Kikinis, R., & Jolesz, F. A. (1993). The auditory N2 component in schizophrenia: relationship to MRI temporal lobe gray matter and to other ERP abnormalities. *Biol Psychiatry*, *34*(1-2), 26-40.
- O'Donnell, B. F., Vohs, J. L., Hetrick, W. P., Carroll, C. A., & Shekhar, A. (2004). Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Psychophysiol*, *53*(1), 45-55.
- Ogura, C., Hirano, K., Nageishi, Y., Takeshita, S., Fukao, K., Hokama, H., Ohta, H., & Arakaki, H. (1994). Deviate P200 and P300 in non-patient college students with high scores on the schizophrenia scale of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI). *Int J Psychophysiol*, *16*(1), 89-97.
- Ogura, C., Nageishi, Y., Omura, F., Fukao, K., Ohta, H., Kishimoto, A., & Matsubayashi, M. (1993). N200 component of event-related potentials in depression. *Biol Psychiatry*, *33*(10), 720-726.
- Öhmann, A. (1992). Orienting and attention: Preferred preattentive processing of potentially phobic stimuli. In B. A. Campell & R. Richardson & H. Hayne (Eds.), *Attention and information processing in infants and adults: Perspectives from human and animal research* (pp. 263-295). Hillsdale: Erlbaum.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Opitz, B., Rinne, T., Mecklinger, A., von Cramon, D. Y., & Schröger, E. (2002). Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage*, *15*(1), 167-174.
- Paavilainen, P., Karlsson, M. L., Reinikainen, K., & Näätänen, R. (1989). Mismatch negativity to change in spatial location of an auditory stimulus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *73*(2), 129-141.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P., Wood, S. D., Suckling, J., Phillips, L. J., Yung, A. R., Bullmore, E. T., Brewer, W., Soulsby, B., Desmond, P. & McGuire, P. K. (2000). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, *36*, 281-288.

- Parnas, J. (1999). From predisposition to psychosis: progression of symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, *99 Suppl. 395*, 20-29.
- Parnas, J., Schulsinger, F., Schulsinger, H., Mednick, S. A., & Teasdale, T. W. (1982). Behavioral precursors of schizophrenia spectrum. A prospective study. *Arch Gen Psychiatry*, *39*(6), 658-664.
- Pekkonen, E., Jousmaki, V., Kononen, M., Reinikainen, K., & Partanen, J. (1994). Auditory sensory memory impairment in Alzheimer's disease: an event-related potential study. *Neuroreport*, *5*(18), 2537-2540.
- Pekkonen, E., Jousmaki, V., Reinikainen, K., & Partanen, J. (1995a). Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *95*(1), 47-52.
- Pekkonen, E., Rinne, T., & Näätänen, R. (1995b). Variability and replicability of the mismatch negativity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *96*(6), 546-554.
- Perkins, D. O. (2004). Evaluating and treating the prodromal stage of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, *6*(4), 289-95.
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., White, P. M., & Roth, W. T. (1989). P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, *46*(11), 1035-1044.
- Pfefferbaum, A., Wenegrat, B. G., Ford, J. M., Roth, W. T., & Kopell, B. S. (1984). Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *59*(2), 104-124.
- Phillips, L. J., Yung, A. R., & McGorry, P. D. (2000). Identification of young people at risk of psychosis: validation of Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic intake criteria. *Aust N Z J Psychiatry*, *34 Suppl*, S164-169.
- Pierson, A., Jouvent, R., Quintin, P., Perez-Diaz, F., & Leboyer, M. (2000). Information processing deficits in relatives of manic depressive patients. *Psychol Med*, *30*(3), 545-555.
- Polich, J. (1990). Probability and inter-stimulus interval effects on the P300 from auditory stimuli. *Int J Psychophysiol*, *10*(2), 163-170.
- Polich, J., & Burns, T. (1987). P300 from identical twins. *Neuropsychologia*, *25*(1B), 299-304.
- Polich, J., Pollock, V. E., & Bloom, F. E. (1994). Meta-analysis of P300 amplitude from males at risk for alcoholism. *Psychol Bull*, *115*(1), 55-73.

- Posner, M. (1975). In M. Gazzaniga & C. Blakemoore (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 441-480). New York: Academic Press.
- Raine, A. (1991). The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull*, 17(4), 555-564.
- Rammsayer, T. (1990). Temporal discrimination in schizophrenia and affective disorders: evidence for a dopamine-dependent internal clock. *Int J Neurosci*, 53(2-4), 111-120.
- Rodriguez, H. S., Corral, M., & Cadaveira, F. (1998). Mismatch negativity in young children of alcoholics from high density families. *Alcohol Clin Exp Res*, 22(6), 1363-1368.
- Rogers, T. D., & Deary, I. (1991). The P300 component of the auditory event-related potential in monozygotic and dizygotic twins. *Acta Psychiatr Scand*, 83(5), 412-416.
- Rosburg, T., Kreitschmann-Andermahr, I., & Sauer, H. (2004). Die Mismatch-Negativität (MMN) in der Schizophrenieforschung. Ein Indikator früher Störungen der akustischen Informationsverarbeitung. *Nervenarzt*, 75(7), 633-641.
- Röschke, J., Mann, K., Wagner, M., Grozinger, M., Fell, J., & Frank, C. (1996). An approach to single trial analysis of event-related potentials based on signal detection theory. *Int J Psychophysiol*, 22(3), 155-162.
- Roth, W. T., & Cannon, E. H. (1972). Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 27(4), 466-471.
- Roxborough, H., Muir, W. J., Blackwood, D. H., Walker, M. T., & Blackburn, I. M. (1993). Neuropsychological and P300 abnormalities in schizophrenics and their relatives. *Psychol Med*, 23(2), 305-314.
- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., & Klosterkötter, J. (2003). Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 36 Suppl 3 S162-167.
- Saitoh, O., Niwa, S., Hiramatsu, K., Kameyama, T., Rymar, K., & Itoh, K. (1984). Abnormalities in late positive components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 19(3), 293-303.
- Salisbury, D. F., O'Donnell, B. F., McCarley, R. W., Nestor, P. G., Faux, S. F., & Smith, R. S. (1994). Parametric manipulations of auditory stimuli differentially affect P3 amplitude in schizophrenics and controls. *Psychophysiology*, 31(1), 29-36.
- Salisbury, D. F., Rutherford, B., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2001). Button-pressing affects P300 amplitude and scalp topography. *Clin Neurophysiol*, 112, 1676-1684.

- Salisbury, D. F., Shenton, M. E., Griggs, C. B., Bonner-Jackson, A., & McCarley, R. W. (2002). Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *59*(8), 686-694.
- Salisbury, D. F., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (1999). P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biol Psychiatry*, *45*(1), 98-106.
- Salisbury, D. F., Shenton, M. E., Sherwood, A. R., Fischer, I. A., Yurgelun-Todd, D. A., Tohen, M., & McCarley, R. W. (1998). First-episode schizophrenic psychosis differs from first-episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe. *Arch Gen Psychiatry*, *55*, 173-180.
- Salisbury, D. F., Voglmaier, M. M., Seidman, L. J., & McCarley, R. W. (1996). Topographic abnormalities of P3 in schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry*, *40*(3), 165-172.
- Sams, M., Hari, R., Rif, J., & Knuutila, J. (1993). The human auditory sensory memory trace persists about 10 sec: Neuromagnetic evidence. *J Cogn Neurosci*, *5*, 363-370.
- Sams, M., Kaukoranta, E., Hamalainen, M., & Näätänen, R. (1991). Cortical activity elicited by changes in auditory stimuli: different sources for the magnetic N100m and mismatch responses. *Psychophysiology*, *28*(1), 21-29.
- Sams, M., Paavilainen, P., Alho, K., & Näätänen, R. (1985). Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *62*(6), 437-448.
- Sandman, C. A., & Patterson, J. V. (2000). The auditory event-related potential is a stable and reliable measure in elderly subjects over a 3 year period. *Clin Neurophysiol*, *111*(8), 1427-1437.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., & Zaudig, M. (1996). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- Sato, Y., Yabe, H., Todd, J., Michie, P., Shinozaki, N., Sutoh, T., Hiruma, T., Nashida, T., Matsuoka, T., & Kaneko, S. (2003). Impairment in activation of a frontal attention-switch mechanism in schizophrenic patients. *Biol Psychol*, *62*(1), 49-63.
- Schall, U., Catts, S. V., Karayanidis, F., & Ward, P. B. (1999). Auditory event-related potential indices of fronto-temporal information processing in schizophrenia syndromes: valid outcome prediction of clozapine therapy in a three-year follow-up. *Int J Neuropsychopharmacol*, *2*(2), 83-93.

- Scherg, M., Vajsar, J., & Picton, T. (1989). A source analysis of the late human auditory evoked potentials. *J Cogn Neurosci*, 1, 336-355.
- Schreiber, H., Stolz-Born, G., Kornhuber, H. H., & Born, J. (1992). Event-related potential correlates of impaired selective attention in children at high risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 32(8), 634-651.
- Schreiber, H., Stolz-Born, G., Rothmeier, J., Kornhuber, A., Kornhuber, H. H., & Born, J. (1991). Endogenous event-related brain potentials and psychometric performance in children at risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 30(2), 177-189.
- Schröger, E. (1997). On the detection of auditory deviations: a pre-attentive activation model. *Psychophysiology*, 34(3), 245-257.
- Schröger, E., Näätänen, R., & Paavilainen, P. (1992). Event-related potentials reveal how non-attended complex sound patterns are represented by the human brain. *Neurosci Lett*, 146(2), 183-186.
- Schultze-Lutter, F. (2004). Prediction of psychosis is necessary and possible. In C. McDonald & K. Schultz & R. Murray & P. Wright (Eds.), *Schizophrenia: Challenging the Orthodox* (pp. 81-90). London, New York: Taylor & Francis.
- Segalowitz, S. J., & Barnes, K. L. (1993). The reliability of ERP components in the auditory oddball paradigm. *Psychophysiology*, 30(5), 451-459.
- Seidman, L. J. (1990). The neuropsychology of schizophrenia: a neurodevelopmental and case study approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2(3), 301-312.
- Seidman, L. J., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., Goodman, J. M., Kremen, W. S., Toomey, R., Tourville, J., Kennedy, D., Makris, N., Caviness, V. S., & Tsuang, M. T. (1999). Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry*, 46(7), 941-954.
- Shelley, A. M., Silipo, G., & Javitt, D. C. (1999). Diminished responsiveness of ERPs in schizophrenic subjects to changes in auditory stimulation parameters: implications for theories of cortical dysfunction. *Schizophr Res*, 37(1), 65-79.
- Shelley, A. M., Ward, P. B., Catts, S. V., Michie, P. T., Andrews, S., & McConaghy, N. (1991). Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 30(10), 1059-1062.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, C. C. & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49(1-2), 1-52.

- Shenton, M. E., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Pollak, S. D., LeMay, M., Wible, C. G., Hokama, H., Martin, J., Metcalf, D., Coleman, M., & et al. (1992). Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med*, *327*(9), 604-612.
- Shiffrin, R. M., & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing. II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychol Review*, *84*, 127-190.
- Shinozaki, N., Yabe, H., Sato, Y., Hiruma, T., Sutoh, T., Nashida, T., Matsuoka, T., & Kaneko, S. (2002). The difference in Mismatch negativity between the acute and post-acute phase of schizophrenia. *Biol Psychol*, *59*(2), 105-119.
- Shutara, Y., Koga, Y., Fujita, K., Takeuchi, H., Mochida, M., & Takemasa, K. (1996). An event-related potential study on the impairment of automatic processing of auditory input in schizophrenia. *Brain Topogr*, *8*(3), 285-289.
- Simons, R. F. (1982). Physical anhedonia and future psychopathology: an electrocortical continuity? *Psychophysiology*, *19*(4), 433-441.
- Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J., Appels, M.C., Kahn, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, *71*(2-3), 285-295.
- Soltani, M., & Knight, R. T. (2000). Neural origins of the P300. *Crit Rev Neurobiol*, *14*(3-4), 199-224.
- Souza, V. B., Muir, W. J., Walker, M. T., Glabus, M. F., Roxborough, H. M., Sharp, C. W., Dunan, J. R., & Blackwood, D. H. (1995). Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry*, *37*(5), 300-310.
- Squires, K. C., Wickens, C., Squires, N. K., & Donchin, E. (1976). The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science*, *193*(4258), 1142-1146.
- Squires-Wheeler, E., Friedman, D., Amminger, G. P., Skodol, A., Looser-Ott, S., Roberts, S., Pape, K., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1997). Negative and positive dimensions of schizotypal personality disorder. *J Personal Disord*, *11*(3), 285-300.
- Stefansson, S. B., & Jonsdottir, T. J. (1996). Auditory event-related potentials, auditory digit span, and clinical symptoms in chronic schizophrenic men on neuroleptic medication. *Biol Psychiatry*, *40*(1), 19-27.

- Strik, W. K., Dierks, T., & Maurer, K. (1993). Amplitudes of auditory P300 in remitted and residual schizophrenics: correlations with clinical features. *Neuropsychobiology*, 27(1), 54-60.
- Strik, W. K., Ruchow, M., Abele, S., Fallgatter, A. J., & Mueller, T. J. (1998). Distinct neurophysiological mechanisms for manic and cycloid psychoses: evidence from a P300 study on manic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 98(6), 459-466.
- Tervaniemi, M., Lehtokoski, A., Sinkkonen, J., Virtanen, J., Ilmoniemi, R. J., & Näätänen, R. (1999). Test-retest reliability of mismatch negativity for duration, frequency and intensity changes. *Clin Neurophysiol*, 110(8), 1388-1393.
- Tervaniemi, M., Saarinen, J., Paavilainen, P., Danilova, N., & Näätänen, R. (1994). Temporal integration of auditory information in sensory memory as reflected by the mismatch negativity. *Biol Psychol*, 38(2-3), 157-167.
- Todd, J., Michie, P., & Jablensky, A. V. (2003). Association between reduced duration mismatch negativity (MMN) and raised temporal discrimination thresholds in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 114(11), 2061-2070.
- Towey, J. P., Tenke, C. E., Bruder, G. E., Leite, P., Friedman, D., Liebowitz, M., & Hollander, E. (1994). Brain event-related potential correlates of overfocused attention in obsessive-compulsive disorder. *Psychophysiology*, 31(6), 535-543.
- Trestman, R. L., Horvath, T., Kalus, O., Peterson, A. E., Coccaro, E., Mitropoulou, V., Apter, S., Davidson, M., & Siever, L. J. (1996). Event-related potentials in schizotypal personality disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8(1), 33-40.
- Tsuang, M. T., Stone, W. S., & Faraone, S. V. (2002). Understanding predisposition to schizophrenia: toward intervention and prevention. *Can J Psychiatry*, 47(6), 518-526.
- Tsuang, M. T., Stone, W. S., Gamma, F., & Faraone, S. V. (2003). Schizotaxia: current status and future directions. *Curr Psychiatry Rep*, 5(2), 128-134.
- Turetsky, B. I., Cannon, T. D., & Gur, R. E. (2000). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: III. Deficits in unaffected siblings of schizophrenic probands. *Biol Psychiatry*, 47(5), 380-390.
- Turetsky, B. I., Colbath, E. A., & Gur, R. E. (1998a). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: I. Physiological evidence for gender and subtype specific differences in regional pathology. *Biol Psychiatry*, 43(2), 84-96.

- Turetsky, B. I., Colbath, E. A., & Gur, R. E. (1998b). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: II. Longitudinal stability and relationship to symptom change. *Biol Psychiatry*, *43*(1), 31-39.
- Umbricht, D., Javitt, D., Bates, J., Pollak, S. D., Lieberman, J. A., & Kane, J. (1997). Auditory event-related potentials (ERP) in first episode and chronic schizophrenia (Abstract). *Biol Psychiatry*, *41* (suppl), 46S.
- Umbricht, D., Javitt, D., Novak, G., Bates, J., Pollack, S., Lieberman, J., & Kane, J. (1998). Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *44*(8), 716-725.
- Umbricht, D., Koller, R., Schmid, L., Skrabo, A., Grubel, C., Huber, T., & Stassen, H. (2003). How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biol Psychiatry*, *53*(12), 1120-1131.
- Umbricht, D., Schmid, L., Koller, R., Vollenweider, F. X., Hell, D., & Javitt, D. C. (2000). Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(12), 1139-1147.
- Valkonen-Korhonen, M., Purhonen, M., Tarkka, I. M., Sipila, P., Partanen, J., Karhu, J., & Lehtonen, J. (2003). Altered auditory processing in acutely psychotic never-medicated first-episode patients. *Brain Res Cogn Brain Res*, *17*(3), 747-758.
- van der Stelt, O., Frye, J., Lieberman, J. A., & Belger, A. (2004). Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *61*(3), 237-248.
- van der Stelt, O., Gunning, W. B., Snel, J., & Kok, A. (1997). No electrocortical evidence of automatic mismatch dysfunction in children of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, *21*(4), 569-575.
- Vilela, C., Vallet, M., Salazar, J., Tabares, R., Selva, G., Valanza, V., & Leal, C. (1999). P300 en esquizofrenia y trastorno bipolar. Correlatos neuropsicológicos y clínicos. *Rev Neurol*, *28*(6), 608-612.
- Wang, J., Hirayasu, Y., Hiramatsu, K., Hokama, H., Miyazato, H., & Ogura, C. (2003). Increased rate of P300 latency prolongation with age in drug-naive and first episode schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, *114*(11), 2029-2035.
- Warner, R. (2001). The prevention of schizophrenia: what interventions are safe and effective? *Schizophr Bull*, *27*(4), 551-562.

- Watt, N. F. (1978). Patterns of childhood social development in adult schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 35(2), 160-165.
- Weinberger, D. R. (1994). Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder: a review of the concept. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia* (pp. 293-323). London: Blackwood Press.
- Weir, N., Fiaschi, K., & Machin, D. (1998). The distribution and latency of the auditory P300 in schizophrenia and depression. *Schizophr Res*, 31(2-3), 151-158.
- Weisbrod, M., Hill, H., Niethammer, R., & Sauer, H. (1999). Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. *Biol Psychiatry*, 46(5), 721-725.
- Weisbrod, M., Winkler, S., Maier, S., Hill, H., Thomas, C., & Spitzer, M. (1997). Left lateralized P300 amplitude deficit in schizophrenic patients depends on pitch disparity. *Biol Psychiatry*, 41(5), 541-549.
- Wible, C. G., Kubicki, M., Yoo, S. S., Kacher, D. F., Salisbury, D. F., Anderson, M. C., Shenton, M. E., Hirayasu, Y., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & McCarley, R. W. (2001). A functional magnetic resonance imaging study of auditory mismatch in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158(6), 938-943.
- Wickens, C., Kramer, A., Vanasse, L., & Donchin, E. (1983). Performance of concurrent tasks: A psychophysiological analysis of the reciprocity of information-processing resources. *Science*, 221, 1080-1082.
- Winkler, I., Tervaniemi, M., Schröger, E., Wolff, C., & Näätänen, R. (1998). Preattentive processing of auditory spatial information in humans. *Neurosci Lett*, 242(1), 49-52.
- Winterer, G., Egan, M. F., Raedler, T., Coppola, R., & Weinberger, D. R. (2001). Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50(6), 407-417.
- Winterer, G., Egan, M. F., Raedler, T., Sanchez, C., Jones, D. W., Coppola, R., & Weinberger, D. R. (2003). P300 and genetic risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60(11), 1158-1167.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydic, T. (1997). *SKID-I und SKID-II, Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I und Achse II*. Göttingen: Hogrefe.
- Woldorff, M. G., Hackley, S. A., & Hillyard, S. A. (1991). The effects of channel-selective attention on the mismatch negativity wave elicited by deviant tones. *Psychophysiology*, 28(1), 30-42.

- Wölwer, W., Buchkremer, G., Häfner, H., Klosterkötter, J., Maier, W., Möller, H. J., & Gaebel, W. (2003). German research network on schizophrenia-bridging the gap between research and care. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 253(6), 321-329.
- Woods, S. W., Breier, A., Zipursky, R. B., Perkins, D. O., Addington, J., Miller, T. J., Hawkins, K. A., Marquez, E., Lindborg, S. R., Tohen, M., & McGlashan, T. H. (2003). Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome. *Biol Psychiatry*, 54(4), 453-464.
- Wright, I., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P., David, A., Murray, R., & Bullmore, E. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157, 16-25.
- Youn, T., Park, H. J., Kim, J. J., Kim, M. S., & Kwon, J. S. (2003). Altered hemispheric asymmetry and positive symptoms in schizophrenia: equivalent current dipole of auditory mismatch negativity. *Schizophr Res*, 59(2-3), 253-260.
- Yung, A. R., McGorry, P. D., McFarlane, C. A., & Patton, G. C. (1995). The PACE Clinic: Development of a clinical service for young people at high risk of psychosis. *Aust Psychiatry*, 3, 345-349.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., McGorry, P. D., McFarlane, C. A., Francey, S., Harrigan, S., Patton, G. C., & Jackson, H. J. (1998). Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 172(33), 14-20.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., & McGorry, P. D. (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*, 60(1), 21-32.
- Zhang, X. L., Cohen, H. L., Porjesz, B., & Begleiter, H. (2001). Mismatch negativity in subjects at high risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 25(3), 330-337.
- Zipursky, R. B., Lim, D. O., Sullivan, E. V., Brown, B. W. & Pfefferbaum, A. (1992). Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 49,195-205.
- Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability - a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86(2), 103-126.

## Anhang

Checkliste ERiraos

# Checkliste ERI<sub>RAOS</sub>

- Fragebogen -

## KENNEN SIE DAS AUCH ?

Hier finden Sie Beschreibungen verschiedener Schwierigkeiten, welche die seelische Gesundheit belasten können.

Bitte füllen Sie die Checkliste ERI<sub>RAOS</sub> aus!

Sie können die Checkliste auch für einen Ihnen nahestehenden Menschen mitnehmen, von dem Sie annehmen, daß er von solchen Schwierigkeiten betroffen ist und möglicherweise Unterstützung benötigt.

**A** Bitte überprüfen Sie bei den folgenden Aussagen 1-13, ob diese **in den vergangenen 6 Monaten** auf Sie zugetroffen haben!

Ja, trifft auf mich zu!  
® Bitte ankreuzen!

- |    |  |   |
|----|--|---|
| 1  | • Sie sind schweigsamer geworden und ziehen sich lieber zurück, als mit anderen etwas zu unternehmen.  | ? |
| 2  | • Sie sind eher unsicher oder schüchtern anderen gegenüber.  | ? |
| 3  | • Ihre Stimmung war über Wochen hinweg eher bedrückt, traurig oder verzweifelt.  | ? |
| 4  | • Sie schlafen schlechter als gewöhnlich - z.B. haben Sie Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen oder wachen früher auf als sonst oder Sie essen mit viel mehr oder mit viel weniger Appetit als normalerweise. | ? |
| 5  | • Ihre Bewegungen, Ihr Denken und Sprechen sind merklich langsamer geworden.   | ? |
| 6  | • Ihre Ausdauer und Motivation in Schule, Ausbildung oder Arbeit und bei Freizeitunternehmungen haben auffällig nachgelassen.  | ? |
| 7  | • Sie achten weniger als früher auf Ihre persönlichen Bedürfnisse oder Ihre Gesundheit, Ernährung, Körperhygiene, Kleidung, Ordnung im persönlichen Wohnbereich.   | ? |
| 8  | • Sie sind häufig nervös, unruhig oder angespannt.   | ? |
| 9  | • Sie haben im Vergleich zu früher häufiger Streit und Diskussionen mit Angehörigen, Freunden oder anderen Personen.   | ? |
| 10 | • Ihre Gedanken geraten in Ihrem Kopf manchmal durcheinander.  | ? |
| 11 | • Sie haben häufiger als früher den Eindruck, daß andere Sie hereinlegen, ausnutzen oder betrügen wollen.  | ? |

Auf der Rückseite finden Sie weitere Aussagen und Informationen zur Auswertung!

In den  
vergangenen 6 Monaten?

Ja, trifft auf mich zu!  
® Bitte ankreuzen

- |           |   |   |
|-----------|---|---|
| <b>12</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Sie haben zunehmend den Eindruck, daß bestimmte Vorkommnisse im Alltag (z.B. Hinweise und Botschaften aus Ihrer Umwelt) mit Ihnen persönlich zu tun haben oder nur für Sie bestimmt sind.</li></ul> | ? |
| <b>13</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ihre gewohnte Umgebung kommt Ihnen manchmal unwirklich oder fremdartig vor (z.B. besonders eindrucksvoll, ergreifend, bedrohlich).</li></ul>  | ? |

**B** Bitte überprüfen Sie bei den folgenden Aussagen **14-17**, ob diese schon irgendwann einmal im Leben auf Sie zugetroffen haben!

- |           |   |   |
|-----------|---|---|
| <b>14</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Sie nahmen schon manchmal Geräusche oder Farben in Ihrer Umwelt ungewohnt intensiv oder deutlich wahr. Manchmal erschienen Ihnen Dinge oder Menschen äußerlich z.B. in ihrer Form oder Größe verändert.</li></ul> | ? |
| <b>15</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ihre Gedanken wurden schon manchmal von anderen plötzlich auftretenden Gedanken unterbrochen oder gestört.</li></ul>  | ? |
| <b>16</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Sie fühlten sich phasenweise ganz besonders beobachtet, verfolgt oder durch etwas bedroht.</li></ul>  | ? |
| <b>17</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Sie sahen, hörten, schmeckten oder rochen schon einmal Dinge, die andere nicht bemerken konnten.</li></ul>  | ? |

### Auswertung

- Ihre Kreuzchen befinden sich ausschließlich in Teil A?:  
Sie haben dort *mindestens* 3 Kreuzchen bei den Aussagen 1-13 gesetzt? ? \*
- Ihre Kreuzchen befinden sich sowohl in Teil A als auch in Teil B?:  
Sie haben dort *mindestens* 1 Kreuzchen bei den Aussagen 1-13 gesetzt *und außerdem* *mindestens* 1 Kreuzchen bei den Aussagen 14-17? ? \*
- Ihre Kreuzchen befinden sich ausschließlich in Teil B?:  
Sie haben dort *beide* Aussagen 14 und 15 angekreuzt *oder* *mindestens* eine Aussage 16 oder 17? ? \*

**\* Dann nehmen Sie Kontakt mit uns auf - wir informieren und beraten Sie gerne vertraulich!**  
**Je früher man sich informiert, desto einfacher lassen sich Schwierigkeiten beheben!**  
**Senden Sie bitte diesen Fragebogen ausgefüllt und mit Ihrem Absender versehen an folgende Adresse - oder rufen Sie uns an.**

Stempel

Ihr Absender

Name:

Geburtstag:

Straße:

PLZ/ Wohnort:

Telefon:

E-Mail: