

Die Auswirkung einer kognitiven Remediation auf
elektrophysiologische Kennwerte des Oddball-Paradigmas und
neuropsychologische Testleistungen bei Patienten mit Schizophrenie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie im

Fachbereich G der

Bergischen Universität Wuppertal



vorgelegt von

Daniela Kariofillis

Wuppertal 2014

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20140804-100320-3

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3A468-20140804-100320-3>]

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich während meiner Promotion unterstützt und begleitet haben.

Mein erster Dank gilt Frau Prof. Gudrun Sartory für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und die intensive wissenschaftliche Betreuung des Projekts sowie der Dissertation. Herrn PD Dr. Bernhard Müller danke ich für seine sachkundigen und hilfreichen Ratschläge bei der Durchführung und Auswertung der Studie. Ein besonderer Dank gilt Christian Kärgel, der mich in das komplexe Thema der EEG-Datenverarbeitung und -analyse eingeführt hat und mir zu jeder Zeit mit kompetentem Rat zur Seite stand. Ferner bedanke ich mich bei allen, die an der Studie mitgewirkt haben, hier ist insbesondere Magdalena Breitkopf und ihre wertvolle Unterstützung bei den administrativen Aufgaben zu nennen.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Cousine Tatjana von Szymerowski für ihr akribisches Korrekturlesen der zahlreichen Kapitel. Weiterhin möchte ich mich bei meinem Lebensgefährten Stefan Hermann bedanken, der mich immer wieder aufgemuntert und für die erforderliche Abwechslung gesorgt hat. Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich während meines gesamten Studiums wie auch bei meiner Promotion sowohl moralisch als auch tatkräftig unterstützt und bei aufkommenden Zweifeln bestärkt haben. Ihnen sei die vorliegende Arbeit von ganzem Herzen gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Einleitung	1
1 Theoretischer Hintergrund.....	4
1.1 Diagnosegeschichte und Beschreibung der Schizophrenie	4
1.1.1 Dementia Praecox und die Entwicklung des Schizophrenie-Begriffs.....	4
1.1.2 Symptome ersten und zweiten Ranges	5
1.1.3 Dichotomiemodelle.....	6
1.1.4 Ein dimensionaler Ansatz.....	6
1.1.5 Aktuelle Klassifikation der Schizophrenie	6
1.1.6 Beschreibung der Symptome	8
1.1.7 Subtypen der Schizophrenie	9
1.2 Komorbide Krankheiten der Schizophrenie.....	10
1.3 Erkrankungsalter und Verlauf der Schizophrenie	11
1.4 Demographische Befunde bei Schizophrenie	12
1.5 Vulnerabilitäts-Stressmodell.....	12
1.6 Psychosoziale Risikofaktoren.....	13
1.7 Biologische Befunde.....	13
1.7.1 Genetische Risikofaktoren	13
1.7.2 Prä- und perinatale Risikofaktoren	14
1.7.3 Biochemische Abweichungen	15
1.7.4 Medikamentöse Behandlung.....	16
1.8 Neuroanatomische Veränderungen und funktionelle Einflussfaktoren.....	17
1.8.1 Ventrikelvergrößerung und Reduktion des Hirnvolumens.....	17
1.8.2 Veränderungen im Temporallappen.....	18
1.8.3 Veränderungen im Frontallappen.....	18
1.8.4 Weiße Substanz	19
1.8.5 Medikamentöser Einfluss auf die neuroanatomischen Veränderungen.....	20
1.8.6 Zusammenfassung.....	20
1.9 Hirnentwicklungsstörung vs. neurodegenerative progressive Erkrankung.....	21
1.10 Neuropsychologie bei Schizophrenie	23
1.10.1 Allgemeine Beeinträchtigung vs. spezifisches kognitives Defizit	23
1.10.2 Aufmerksamkeit.....	25
1.10.2.1 Neuronale Korrelate der Aufmerksamkeit	26
1.10.2.2 Defizite in der Aufmerksamkeit bei Schizophrenie	26
1.10.3 Verarbeitungsgeschwindigkeit	28
1.10.4 Exekutive Funktionen	29
1.10.4.1 Defizite in den Exekutiven Funktionen bei Patienten mit Schizophrenie	29
1.10.5 Gedächtnis	31
1.10.5.1 Das Modell multipler Gedächtnissysteme von Squire (1987).....	32
1.10.5.2 Beteiligte Hirnstrukturen	33

1.10.5.3	Defizite im Gedächtnis und Lernen bei Schizophrenie	33
1.10.6	Das Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley (1986)	34
1.10.7	Zusammenhang zu morphologischen Veränderungen und pathophysiologischen Mechanismen	37
1.10.8	Veränderung vs. Stabilität	38
1.10.9	Zusammenhang mit klinischen Symptomen	40
1.10.10	Kritische Wertung der Befunde	44
1.11	Das EEG	45
1.11.1	Biologische und technische Grundlagen des EEG	46
1.11.2	Signalaufbereitung	47
1.11.2.1	Differenzverstärker	47
1.11.2.2	Filterung	47
1.11.2.3	Artefakte	48
1.12	Ereigniskorrelierte Potentiale	48
1.12.1	Das Oddball-Paradigma	49
1.12.2	Die Vertex-Komponenten	50
1.12.3	Der N1-P2 Komplex	51
1.12.4	Die N2	51
1.12.5	Die P300	52
1.12.5.1	Context-Updating-Theory	53
1.12.5.2	Einflussfaktoren auf die P300	54
1.12.5.3	Neuronale Generatoren	56
1.12.5.4	Biologische und genetische Einflussfaktoren auf die P300	57
1.12.5.5	Zusammenhang zwischen der P300 und neuropsychologischen Testleistungen	57
1.13	Befunde zu Kennwerten des Oddball-Paradigmas bei Patienten mit Schizophrenie	58
1.13.1	N1, P2, N2	58
1.13.2	P300	61
1.13.2.1	Verringerte Amplitude und verzögerte Latenz	61
1.13.2.2	Zusammenhang der P300 mit neuronalen Befunden und klinischen Symptomen bei Schizophrenie	62
1.13.2.3	Zusammenhang zwischen der P300 und neuropsychologischen Defiziten bei Schizophrenie	66
1.13.2.4	Einfluss von Neuroleptika auf die P300 bei Patienten mit Schizophrenie	67
1.13.2.5	P300: Endophenotyp, Trait- oder State Marker bei Schizophrenie	67
1.14	Kognitive Remediation	70
1.14.1	Befunde zu therapeutengeleiteter kognitiver Remediation bei Patienten mit Schizophrenie	71
1.14.2	Befunde zu computerisierten Remediationsprogrammen bei Schizophrenie	72
1.14.3	Auditorisch-perzeptuelles Training	77
1.14.4	Neuronale Korrelate der kognitiven Veränderungen	78
1.15	Fragestellung und Ziel der Untersuchung	78
2	Methoden	80
2.1	Stichprobe	80
2.1.1	Zusammensetzung	80
2.1.2	Rekrutierung	80

2.1.3	Einschlusskriterien	81
2.2	Untersuchungsdesign	81
2.3	Untersuchungsablauf	82
2.4	Remediationstraining	83
2.4.1	Auditives Aufmerksamkeitstraining	83
2.4.2	Visuell-räumliches Aufmerksamkeitstraining	85
2.5	Messinstrumente	87
2.5.1	Erhebung der allgemeinen Daten	88
2.5.2	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)	88
2.5.3	Neuropsychologische Untersuchung	90
2.5.3.1	Textreproduktion	90
2.5.3.2	Trail Making Test A und B (TMT-A, TMT-B)	90
2.5.3.3	Zahlen-Symbol-Test (ZST)	91
2.5.3.4	Buchstaben-Zahlen-Test (BZT)	92
2.5.3.5	Der lexikalische Wortflüssigkeitstest	93
2.5.3.6	Zahlenspanne (Digit Span)	94
2.5.4	Die klinischen Maße	94
2.5.4.1	SKID-I Strukturiertes Klinisches Interview	94
2.5.4.2	Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	95
2.5.4.3	Global Assessment of Functioning (GAF)	98
2.5.4.4	Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS)	99
2.5.4.5	Mini-DIPS	100
2.5.5	Erhebung der EEG Daten	101
2.5.5.1	Versuchsablauf und Oddball-Paradigma	101
2.5.5.2	EEG-Ableitung	101
2.5.5.3	Gerätetechnik	102
2.5.5.4	Datenvorverarbeitung	103
2.6	Verwendete Verfahren der Datenanalyse	106
3	Ergebnisse	108
3.1	Prüfung auf Normalverteilung und Varianzhomogenität	108
3.2	Unterschiede zwischen der gesamten Patientengruppe und der gesunden Kontrollgruppe zum 1. Messzeitpunkt	109
3.2.1	Soziodemographische Daten – Geschlecht und Alter	109
3.2.2	Soziodemographische Daten – Ausbildung	109
3.2.3	Neuropsychologische Testleistungen	110
3.2.4	Kennwerte im Oddball-Paradigma	114
3.2.4.1	Verhaltensdaten	114
3.2.4.2	Die N1	115
3.2.4.3	Die P2	116
3.2.4.4	Die N2	118
3.2.4.5	Die P300	120
3.3	Vergleich der drei Behandlungsgruppen zum MZ 1	123
3.3.1	Soziodemographische Daten – Geschlecht und Alter	123
3.3.2	Soziodemographische Daten – Ausbildung	124
3.3.3	Allgemeines Intelligenzniveau	125

3.3.4	Klinische Daten	126
3.3.5	Neuropsychologische Testleistungen	129
3.3.6	Kennwerte und Verhaltensdaten im Oddball-Paradigma	131
3.4	Effekte der drei Trainingsbedingungen	134
3.4.1	Effekte auf die elektrophysiologischen Parameter	134
3.4.1.1	Verhaltensdaten im Oddballparadigma	135
3.4.1.2	N1 – Vergleich der Messzeitpunkte 1 und 2	136
3.4.1.3	N1 – Vergleich der Messzeitpunkte 2 und 3	139
3.4.1.4	P2 – Vergleich der Messzeitpunkte 1 und 2	142
3.4.1.5	P2 – Vergleich der Messzeitpunkte 2 und 3	145
3.4.1.6	N2 – Vergleich der Messzeitpunkte 1 und 2	148
3.4.1.7	N2 – Vergleich der Messzeitpunkte 2 und 3	151
3.4.1.8	P300 – Vergleich der Messzeitpunkte 1 und 2	154
3.4.1.9	P300 – Vergleich der Messzeitpunkte 2 und 3	158
3.4.2	Effekte auf die neuropsychologischen Parameter	160
3.4.1	Effekte auf die klinischen Parameter	163
3.5	Zusammenhänge zwischen der Elektrophysiologie und den klinischen sowie neuropsychologischen Variablen zum MZ1	165
3.5.1	Signifikante Korrelationen zwischen der Neuropsychologie und der N1	165
3.5.2	Signifikante Korrelationen zwischen den klinischen Daten und der P2	166
3.5.3	Signifikante Korrelationen zwischen der Neuropsychologie und der P2	166
3.5.4	Signifikante Korrelationen zwischen klinischen Daten und der N2	167
3.5.5	Signifikante Korrelationen zwischen der Neuropsychologie und der N2	168
3.5.1	Signifikante Korrelationen zwischen den klinischen Daten und der P300	169
3.5.2	Signifikante Korrelationen zwischen der Neuropsychologie und der P300	170
4	Diskussion	172
4.1	Unterschiede zwischen der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe – Soziodemographische Daten	172
4.2	Unterschiede zwischen der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe – Neuropsychologie	173
4.3	Unterschiede zwischen der Patienten und der gesunden Kontrollgruppe – Elektrophysiologie	174
4.4	Effekte der Trainingsbedingungen	178
4.4.1	Verhaltensdaten	178
4.4.2	Effekte des Trainings auf die N1, P2 und N2	178
4.4.3	Effekte des Trainings auf die P300	181
4.4.4	Effekte des Trainings auf die Neuropsychologie	183
4.4.5	Beziehung zwischen der P300 und der Neuropsychologie	185
4.4.6	Effekte des Trainings auf die klinische Symptomatik	186
4.5	Zusammenhänge zwischen der Elektrophysiologie und den klinischen sowie neuropsychologischen Daten	187
4.5.1	Signifikante Korrelationen zwischen N1, P2, N2 und den Klinischen Daten	187
4.5.2	Signifikante Korrelationen zwischen der P300 und den klinischen Daten	188
4.5.3	Korrelationen zwischen N1, P2, und N2 und der Neuropsychologie	189
4.5.4	Signifikante Korrelationen zwischen der P300 und der Neuropsychologie	190
4.6	Kritik und Ausblick	191

5	Zusammenfassung	193
6	Literaturverzeichnis.....	195
7	Anhang	230
7.1	Test zur Prüfung auf Normalverteilung.....	230
7.2	Test auf Homogenität der Fehlervarianzen (Levenè Test).....	234
7.3	ANOVAS (Neuropsychologie x MZ x Bedingung) ohne signifikante Ergebnisse	242
7.4	Korrelationen	243

Abkürzungsverzeichnis

A	Amplitude
AAT	Auditives Aufmerksamkeitstraining
APA	American Psychiatric Association
BZT	Buchstaben-Zahlen-Test
CET	Cognitive Enhancement Therapy
df	degree of freedom
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	Diffusions-Tensor Bildgebung
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
d	Effektstärke
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EOG	Elektrooculogramm
EP	Evozierte Potentiale
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FA	Fraktionale Anisotropie
FAS	Lexikalischer Wortflüssigkeitstest (Buchstabenset: FAS)
GABA	Gammaaminobuttersäure
H	Häufigkeit
Hz	Herz
ICD-10	International Classification of Diseases
IQ	Intelligenzquotient
ISI	Interstimulus Intervall
L	Latenz
LORETA	low resolution electromagnetic tomography
LSD	Lysergsäurediäthylamid
M	Mittelwert
Md	mittlere Effektstärke
Max	Maximum
Min	Minimum
MMN	Mismatch Negativity
ms	Millisekunde
MZ	Messzeitpunkt
MTL	Medialer Temporallappen (MTL)
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor N-5-Hydroxytryptamin (5 HT)
MZ	Messzeitpunkt
N	Stichprobenumfang bzw. Probandenzahl

NP	Neuropsychologie
NPT	Neuropsychologische Testbatterie
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PSES	Pooled standardized effect size
r	Korrelationskoeffizient
R ²	Determinationskoeffizient
ROI	Region of Interest
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SD	Standardabweichung
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SPM	Statistical parametric mapping
STG	Superiorer Temporalgyrus
TAU	Treatment As Usal
TMT-A	Trail Making Test, Version A
TMT-B	Trail Making Test, Version B
TTI	Intervall zwischen den aufeinanderfolgenden Targetreizen
TDI	Thought Disorder Index
VAT	Visuelles Aufmerksamkeitstraining
VBM	Voxelbasierte Morphometrie Techniken
WAIS-R	Wechsler Adult Intellingent Scale-Revised
WMS	Wechsler Memory Scale
ZST	Zahlen-Symbol-Test

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Symptomeinteilung nach Kurt Schneider (1946), angelehnt an Wittchen & Hoyer (2011).....	5
Tabelle 2:	Klassifikation nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003)	7
Tabelle 3	Schizophrenie Subtypen vereinfacht nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003).....	10
Tabelle 4:	Krankheitsrisiko bei Verwandten von Schizophrenen Patienten (aus Sartory, 2007; nach Riley et al., 2003)	14
Tabelle 5:	Tabellarischer Überblick der Metaanalysen zu Aufmerksamkeitsdefiziten	27
Tabelle 6:	Tabellarischer Überblick der Metaanalysen zur Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patienten mit Schizophrenie	29
Tabelle 7:	Tabellarischer Überblick über die Metaanalysen hinsichtlich der exekutiven Funktionen bei Schizophrenie-Patienten	31
Tabelle 8	Tabellarischer Überblick über die Metaanalysen zum verbalen Gedächtnis bei Patienten mit Schizophrenie.....	34
Tabelle 9:	Überblick über die Metaanalysen zu den Defiziten im Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenie - Patienten	37
Tabelle 10:	Zusammenstellung der zuvor zitierten Studien über Veränderungen in der Neuropsychologie über die Zeit.....	40
Tabelle 11:	Metaanalysen über den Zusammenhang zwischen Neuropsychologie (NP) und klinischen Symptomen	42
Tabelle 12:	Tabellarischer Überblick der Studien zum Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und neuropsychologischen Testleistungen	43
Tabelle 13:	Tabellarischer Überblick über die Befunde zur N1, P2, N2.....	60
Tabelle 14:	Metaanalysen zu Unterschieden in der P300 zwischen schizophrenen Patienten	62
Tabelle 15:	Studienübersicht zum Zusammenhang zwischen P300, neuronalen Substraten und klinischen Symptomen	65
Tabelle 16:	Tabellarische Übersicht der Studien zur P300 als möglicher Endophenotyp.....	69
Tabelle 17:	Überblick über die Metaanalysen zur kognitiven Remediation bei Patienten mit Schizophrenie.....	76
Tabelle 18:	Einschlusskriterien Patienten und gesunde Kontrollprobanden	81
Tabelle 19:	Erhobene Maße in der Untersuchung, getrennt nach den Gruppen	87
Tabelle 20:	Erhobene neuropsychologische Maße für beide Gruppen	88
Tabelle 21:	Normdaten des MWTB	89
Tabelle 22:	Items der PANSS Positiv- und Negativskala	96
Tabelle 23:	Globalskala der PANSS	96
Tabelle 24:	Umwandlung der Rohwerte in die Perzentil- Rangwerte der PANSS und dessen Bedeutung (nach Kay et. al., 1987).....	97
Tabelle 25:	Geschlecht und Alter der gesamten Patienten- und gesunden Kontrollgruppe	109
Tabelle 26:	Bildungsdaten der gesamten Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe.....	109
Tabelle 27:	Neuropsychologie der gesamten Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe.....	110
Tabelle 28:	Univariate einfaktorielle Varianzanalyse und Welch-Test zur Überprüfung der Mittelwertunterschiede auf Signifikanz	111
Tabelle 29:	Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweite der Verhaltensdaten	115
Tabelle 30:	Deskriptive Statistik der N1	115
Tabelle 31:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (N1).....	116
Tabelle 32:	Deskriptive Statistik (P2)	117
Tabelle 33:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (P2).....	117
Tabelle 34:	Deskriptive Statistik (N2)	118
Tabelle 35:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (N2 Amplitude).....	119

Tabelle 36:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (N2 Latenz).....	120
Tabelle 37:	Deskriptive Statistik (P300)	121
Tabelle 38:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (P300 Amplitude).....	121
Tabelle 39:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (P300 Latenz)	122
Tabelle 40:	Überblick über die Geschlechterverteilung in den drei Patientengruppen	123
Tabelle 41:	Altersstruktur der Patientengruppe(n)	124
Tabelle 42:	Tabellarische Darstellung der höchsten Schulabschlüsse der drei Patientengruppen	124
Tabelle 43:	Tabellarischer Überblick über die erlernten Berufe der drei Patientengruppen	125
Tabelle 44:	Tabellarischer Überblick über die Bildungsjahre der Patientengruppen	125
Tabelle 45:	Allgemeines Intelligenzniveau der Patientengruppen	126
Tabelle 46:	Diagnosen der Patienten	126
Tabelle 47:	Tabellarische Darstellung des Erkrankungsalters und der -dauer	127
Tabelle 48:	Tabellarischer Überblick über die psychopharmakologische Behandlung der Patienten....	128
Tabelle 49:	Symptomratings und Funktionsskalen	129
Tabelle 50:	Neuropsychologische Testleistungen der Patientengruppen	130
Tabelle 51:	MANOVA über die drei Patientengruppen zum ersten MZ	131
Tabelle 52:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden und Latenzen der elektrophysiologischen Kennwerte zum 1. MZ.....	132
Tabelle 53:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte zum 1. MZ.....	133
Tabelle 54:	Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweite der Verhaltensdaten	133
Tabelle 55:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Verhaltensdaten (1. und 2. MZ)	135
Tabelle 56:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (Verhaltensdaten 1. und 2.MZ).....	135
Tabelle 57:	Mittelwerte und Standardabweichungen der Verhaltensdaten (2. und 3. MZ)	136
Tabelle 58:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (Verhaltensdaten 2. und 3. MZ).....	136
Tabelle 59:	Mittelwerte und Standardabweichungen der N1 Amplitude (1. und 2. MZ).....	137
Tabelle 60:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N1 Amplitude (1. und 2. MZ)	137
Tabelle 61:	Mittelwerte und Standardabweichungen der N1 Latenz (1. und 2. MZ).....	138
Tabelle 62:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N1 Latenz (1. und 2. MZ)	138
Tabelle 63:	Mittelwerte und Standardabweichungen der N1 Amplitude (2. und 3. MZ).....	139
Tabelle 64:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N1 Amplitude (2. und 3. MZ)	140
Tabelle 65:	Mittelwerte und Standardabweichungen der N1 Latenz (2. und 3. MZ).....	140
Tabelle 66:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N1 Latenz (2. und 3. MZ)	140
Tabelle 67:	Mittelwerte und Standardabweichungen der P2 Amplitude (1. und 2. MZ).....	142
Tabelle 68:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der P2 Amplitude (1. und 2. MZ)	143
Tabelle 69:	Mittelwerte und Standardabweichungen der P2 Latenz (1. und 2. MZ)	143
Tabelle 70:	Tests der Inner- und Zwischensubjektfaktoren der P2 Latenz (1. und 2. MZ)	144
Tabelle 71:	Mittelwerte und Standardabweichungen der P2 Amplitude (2. und 3. MZ).....	145
Tabelle 72:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der P2 Amplitude (2. und 3. MZ)	146
Tabelle 73:	Mittelwerte und Standardabweichungen der P2 Latenz (2. und 3. MZ)	146
Tabelle 74:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der P2 Latenz (2. und 3. MZ).....	147
Tabelle 75:	Mittelwerte und Standardabweichungen der N2 Amplitude (1. und 2. MZ).....	148
Tabelle 76:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N2 Amplitude (1. und 2. MZ)	149
Tabelle 77:	Mittelwerte und Standardabweichungen der N2 Latenz (1. und 2. MZ).....	150
Tabelle 78:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N2 Latenz (1. und 2. MZ)	151
Tabelle 79:	Mittelwerte und Standardabweichungen der N2 Amplitude (2. und 3. MZ).....	151

Tabelle 80:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N2 Amplitude (2. und 3. MZ)	152
Tabelle 81:	Mittelwerte und Standardabweichungen der N2 Latenz (2. und 3. MZ)	153
Tabelle 82:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N2 Latenz (2. und 3. MZ)	154
Tabelle 83:	Mittelwerte und Standardabweichungen der P300 Amplitude (1. und 2. MZ)	154
Tabelle 84:	Tests der Inner- und Zwischensubjektfaktoren der P300 Amplitude (1. und 2. MZ)	155
Tabelle 85:	Mittelwerte und Standardabweichungen der P300 Latenz (1. und 2. MZ)	156
Tabelle 86:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der P300 Latenz (1 und 2. MZ).....	157
Tabelle 87:	Mittelwerte und Standardabweichungen der P300 Amplitude (2. und 3. MZ)	158
Tabelle 88:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der P300 Amplitude (2 und 3. MZ)	159
Tabelle 89:	Mittelwerte und Standardabweichungen der P300 Latenz (2. und 3. MZ)	159
Tabelle 90:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der P300 Latenz (2 und 3. MZ).....	160
Tabelle 91:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (Neuropsychologie)	160
Tabelle 92:	Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (klinische Daten).....	163
Tabelle 93:	Signifikante Korrelationen zwischen der NP und der P2	167
Tabelle 94:	Signifikante Korrelationen zwischen der N2 und der NP	169
Tabelle 95:	Signifikante Korrelationen zwischen der P300 und den klinischen Daten.....	170
Tabelle 96:	Signif. Korrelationen zwischen der NP und der P300	170
Tabelle 97:	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest	230
Tabelle 98:	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest	231
Tabelle 99:	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest	232
Tabelle 100:	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest	233
Tabelle 101:	Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (Elektrophysiologie MZ1).....	234
Tabelle 102:	Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (Neuropsychologie MZ1)	235
Tabelle 103:	Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (N1, MZ1 und MZ2)	236
Tabelle 104:	Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (P2, MZ1 und MZ2)	236
Tabelle 105:	Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (N2, MZ1 und MZ2)	237
Tabelle 106:	Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (P300, MZ1 und MZ2)	237
Tabelle 107:	Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (N1, MZ2 und MZ3)	238
Tabelle 108:	Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (P2, MZ2 und MZ3)	238
Tabelle 109:	Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (N2, MZ2 und MZ3)	239
Tabelle 110:	Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (P300, MZ2 und MZ3)	239
Tabelle 111:	Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (1. MZ).....	240
Tabelle 112:	Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (1. und 2. MZ).....	241
Tabelle 113:	Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (1. und 2. MZ).....	242
Tabelle 114:	Anovas (Neuropsychologie x MZ x Bedingung)	242
Tabelle 115:	Korrelationen zwischen der P300 und den klinischen Variablen (1.MZ)	243
Tabelle 116:	Korrelationen zwischen der P300 und der Neuropsychologie (1.MZ)	244
Tabelle 117:	Korrelationen zwischen der N1 und den demographischen	245
Tabelle 118:	Korrelationen zwischen der N1 und der Neuropsychologie (1.MZ).....	246
Tabelle 119:	Korrelationen zwischen der P2 und den demographischen	247
Tabelle 120:	Korrelationen zwischen der P2 und der Neuropsychologie (1.MZ)	248
Tabelle 121:	Korrelationen zwischen der N2 und den klinischen Variablen (1.MZ).....	249
Tabelle 122:	Korrelationen zwischen der N2 und der Neuropsychologie (1.MZ).....	250

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Koronarschnitt des Gehirns mit bei Schizophrenie veränderten Arealen (in Anlehnung an Sartory, 2007).....	19
Abbildung 2:	Modell multipler Langzeitgedächtnisse (angelehnt an Squire, 1987).....	32
Abbildung 3:	Individualisiertes EKP, für häufige sowie für seltene Töne, modifiziert.....	50
Abbildung 4:	Graphische Darstellung der Context-Updating-Theory,	54
Abbildung 5:	Effektstärken (Cohen's d) für die Bereiche Kognition,.....	75
Abbildung 6:	Graphische Darstellung des Untersuchungsdesigns	82
Abbildung 7:	Exemplarisch die Ausgaben des Trainingsprogramms AudioLog; Gleich oder verschieden (Lautstärke (rechts) und Tonhöhe (links)).....	84
Abbildung 8:	Exemplarisch die Ausgaben des Trainingsprogramms AudioLog; Sequenzen (hoch und tief) und Sequenzen (laut und leise)	85
Abbildung 9:	Exemplarisch aus Cogpack die Übung „Vergleiche“ und aus Petra Rigling Rehaservice die Übung „Postkarten“	86
Abbildung 10:	Exemplarisch aus den Übungen „Gleiche Muster finden“ und „Fälschungen“ der LernReha-Software	87
Abbildung 11:	Elektrodenpositionen- und Widerstände einer Versuchsperson im Impedanztest.....	102
Abbildung 12:	Darstellung des erfassten Frequenzspektrums.....	104
Abbildung 13:	Signifikante Mittelwertunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.....	112
Abbildung 14:	Signifikante Mittelwertunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.....	112
Abbildung 15:	Signifikante Mittelwertunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.....	113
Abbildung 16:	Signifikante Mittelwertunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe.....	113
Abbildung 17:	Graphische Darstellung des Grand Averages der Patienten- und Kontrollgruppe.....	114
Abbildung 18:	Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der N1 Amplitude zwischen Patienten und Kontrollprobanden	116
Abbildung 19:	Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P2 Amplitude	118
Abbildung 20:	Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der N2 Amplitude	119
Abbildung 21:	Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der N2 Latenz	120
Abbildung 22:	Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P300 Amplitude mit eingezeichnetem Standardfehler.....	122
Abbildung 23:	Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P300 Latenz	123
Abbildung 24:	Graphische Darstellung des Grand Average auf Pz	134
Abbildung 25:	Graphische Darstellung der Mittelwerte der N1 Latenz getrennt für die drei Trainingsbedingungen (alle drei Elektrodenpositionen zusammengenommen).....	139
Abbildung 26:	Graphische Darstellung der Mittelwerte der N1 Latenz getrennt für die drei Trainingsbedingungen (2. und 3. MZ)	141
Abbildung 27:	Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der N1 Latenz, getrennt für Bedingung und Elektrode.....	142
Abbildung 28:	Graphische Darstellung der Mittelwerte der P2 Latenz getrennt für die drei Trainingsbedingungen	144
Abbildung 29:	Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P2 Latenz, getrennt für Bedingung und Elektrodenposition.....	145
Abbildung 30:	Graphische Darstellung der Mittelwerte der P2 Latenz getrennt für die drei Trainingsbedingungen (2. und 3. MZ)	147
Abbildung 31:	Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P2 Latenz, getrennt für Bedingung und Elektrodenposition (MZ2 und MZ3).....	148
Abbildung 32:	Graphische Darstellung der Mittelwerte der N2 Amplitude getrennt für die drei Trainingsbedingungen	149
Abbildung 33:	Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der N2 Amplitude, getrennt für Bedingung und Elektrodenposition.....	150

Abbildung 34: Graphische Darstellung der Mittelwerte der N2 Amplitude getrennt für die drei Trainingsbedingungen (2. und 3.MZ)	152
Abbildung 35: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der N2 Amplitude, getrennt für Bedingung und Elektrodenposition (1. und 2. MZ)	153
Abbildung 36: Graphische Darstellung der Mittelwerte der P300 Amplitude getrennt für die drei Trainingsbedingungen	155
Abbildung 37: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P300 Amplitude, getrennt für Bedingung und Elektrodenposition	156
Abbildung 38: Graphische Darstellung der Mittelwerte der P300 Latenz getrennt für die drei Trainingsbedingungen	157
Abbildung 39: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P300 Amplitude, getrennt für Bedingung und Elektrodenposition	158
Abbildung 40: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der Geschichtenreproduktion mit den Werten der entsprechenden Inner- und Zwischensubjekteffekte (Tabellen rechts)	161
Abbildung 41: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede im TM -A und TMT-B mit den Werten der entsprechenden Inner- und Zwischensubjekteffekte (Tabellen rechts)	162
Abbildung 42: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede im ZST mit den Werten der entsprechenden Inner- und Zwischensubjekteffekte (Tabelle rechts)	162
Abbildung 43: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede im Zahlennachsprechen rückwärts mit den Werten der entsprechenden Inner- und Zwischensubjekteffekte (Tabelle rechts)	163
Abbildung 44: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in den drei PANSS Skalen, mit den Werten der entsprechenden Inner- und Zwischensubjekteffekte (Tabellen rechts)	164
Abbildung 45: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in den drei PANSS Skalen, mit den Werten der entsprechenden Inner- und Zwischensubjekteffekte (Tabellen rechts)	165
Abbildung 46: Signifikante Korrelationen zwischen der P2 mit der SOFAS und der PANSS	166
Abbildung 47: Signifikante Korrelationen zwischen der N2 und der PANSS	168
Abbildung 48: Signifikante Korrelation zwischen der N2 und dem ZST sowie dem Test Zahlennachsprechen rückwärts	169
Abbildung 49: Graphische Darstellung der Korrelationen zwischen der P300 Amplitude (μ V) und der NP	171

Einleitung

*Etwas Fremdartiges wird in mir lebendig.
Problem ist, dass ich tue, ohne zu denken.
Ich kann nicht klar denken, nicht richtig.
Mein Kopf ist nicht klar.
Ich kann nicht erfassen, wie meine Gedanken gedacht
werden.
Als wenn sich in mir ein Eigenleben entwickelt.
Wie durch einen Schleier gehorche ich und gleichzeitig
ergreift mich Panik
(aus Windmüller. 2007)*

Die Schizophrenie ist eine komplexe und schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, die das Erleben und Verhalten der betroffenen Personen stark bestimmt. Sie stellt ein sehr heterogenes Krankheitsbild dar, welches gekennzeichnet ist durch Unterschiede in der Symptomatik und einem kaum vorhersagbaren Krankheitsverlauf bzw. -ausgang. Zu den charakteristischen Symptomen zählt eine Störung des Realitätsbezugs, die sich in Halluzinationen und Wahn äußert sowie Defizite in der Affektivität und des Denkablaufs. In der Folge haben die Betroffenen Schwierigkeiten bei der Erfüllung alltäglicher Anforderungen und sind beeinträchtigt in ihrer allgemeinen Gesellschaftsfähigkeit (u.a. Aubin, 2009). Bei Erwachsenen wird die Schizophrenie weltweit mit einer Prävalenz von 0,5 bis 1,5% (Saß, Wittchen, Zaudig, Houben, 2003) angegeben.

Die Beeinträchtigung neuropsychologischer bzw. kognitiver Funktionen stellt ein zentrales Merkmal der Schizophrenie dar. Ihre vorhersagende Bedeutung für das spätere psychosoziale und berufliche Funktionsniveau konnte in verschiedenen Verlaufsstudien bestätigt werden (z.B. Milev, Beng-Choon & Arndt, 2005; Shamsi et al., 2011). Die Untersuchung dieser Defizite und dessen Modifikation sind also unverzichtbare Bestandteile für eine erfolgreiche Behandlung und Resozialisierung der an Schizophrenie erkrankten Patienten. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass bestimmte neuropsychologische Funktionsbereiche besonders betroffen sind. Hierzu zählen vor allem das verbale Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und die exekutiven Funktionen (z.B. Lepore, Borelli, Patella, Ventriglio & Bellomo, 2009). Weiterhin wurde deutlich, dass diese Leistungseinbußen bereits vor Ausbruch der Krankheit sowie unabhängig von der Medikation auftreten und auch nach Abklingen der klinischen Symptomatik weiter bestehen (z.B. Cannon et al., 2003, Medalia & Choi, 2009). Ferner

sind sie in abgeschwächter Form auch bei nicht-symptomatischen nahen Verwandten von Schizophrenie-Patienten zu finden (z.B. Snitz, McDonald & Carter, 2006).

Allerdings beschränken sich die Leistungsdefizite bei Schizophrenie nicht nur auf die höheren kognitiven Domänen, sondern erstrecken sich auch auf die grundlegende sensorische Informationsverarbeitung, wie mit Hilfe evozierter Potentiale festgestellt wurde. Ereigniskorrelierte Potentiale repräsentieren die elektrische Reaktion des Gehirns auf einen bestimmten Reiz oder ein Ereignis. Je nach experimenteller Anordnung können bestimmte Potentialkomponenten identifiziert werden, die sich als hoch reproduzierbar erwiesen haben. Für die vorliegende Fragestellung von Bedeutung ist die P300, mit ihren vorgeschalteten Komponenten (N1, P2, N2), welche bei der Darbietung von Reizen, die von häufig vorgegebenen Standardreizen abweichen, evoziert wird (Oddball-Paradigma). Sie gilt als wichtiges Korrelat kognitiver Prozesse, vor allem der Aufmerksamkeitsleistung sowie des Arbeitsgedächtnisses (Turetsky et al., 2007). In der Literatur herrscht weitgehend Einigkeit darüber, dass die P300 Amplitude bei Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe reduziert und ihre Latenz verlängert ist (u.a. Jeon & Polich, 2003; Bramon, Rabe-Hesketh, Sham, Murray & Frangou, 2004).

Um den Beeinträchtigungen in den kognitiven Funktionen entgegen zu steuern, wurden verschiedene kognitive Remediationstrainings entwickelt und eingesetzt. Eine Grundannahme des kognitiven Trainings beruht darauf, dass ein ständiges Üben kognitiver Funktionen zu einer Verbesserung dieser führt und dadurch auch die Bewältigung der alltäglichen Aufgaben und die Kompetenz zur selbstständigen Lebensführung modifiziert und erleichtert. Die Effektivität eines computerbasierten kognitiven Remediationstrainings auf ein breites Spektrum kognitiver Funktionen und elektrophysiologischer Kennwerte ist nicht abschließend geklärt, die Mehrzahl der Untersuchungen berichten von einem mittleren Effekt auf die kognitiven Leistungen, wobei eine Generalisierung der Auswirkungen auf eine verbesserte Alltagstauglichkeit begrenzt ist (u.a. Wykes, Huddy, Cellard, McGurk & Czobor, 2011). Inwieweit sich ein solches Training auf die elektrophysiologischen Korrelate der kognitiven Prozesse auswirkt, wurde bislang kaum überprüft und ist daher Gegenstand der hiesigen Untersuchung.

In der vorliegenden Dissertation wird die Auswirkung eines akustischen und visuellen Remediationstrainings auf die Kennwerte des Oddball-Paradigmas (N1, P2, N2, P300), die kognitiven Leistungen und die klinische Symptomatik einer schizophrenen

Patientengruppe untersucht. Die Datenerhebung fand im Rahmen einer, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten, Dual-Center Studie statt. Sie trägt den Titel: „Die Auswirkung kognitiver Remediation auf Kennwerte ereigniskorrelierter Potentiale bei Schizophrenie“. Die Studie wurde seitens der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Essen als forschungsethisch unbedenklich erklärt. Zunächst werden die relevanten theoretischen Grundannahmen und Modelle vorgestellt. Daraufhin erfolgt ein Überblick über die aktuelle Befundlage bzgl. der Veränderungen in den elektrophysiologischen Kennwerten, der Neuropsychologie und den klinischen Symptomen bei Schizophrenie-Patienten sowie über die Auswirkung kognitiver Remediationstrainings auf die zuvor genannten Variablen. Aus diesen Befunden heraus werden dann die Hypothesen entwickelt und schließlich überprüft.

1 Theoretischer Hintergrund

1.1 Diagnosegeschichte und Beschreibung der Schizophrenie

Das Krankheitsbild der Schizophrenie ist bereits seit dem Altertum bekannt und wurde in früheren Zeiten mit Begriffen wie, „Wahnsinn“ oder „Irresein“ umschrieben. Es fungierte als eine Art „Mülleimerkategorie“, in die alle Personen eingeordnet wurden, die sich sonderbar verhielten (vgl. Comer, 2008). Sprachlich leitet sich der Begriff „Schizophrenie“ aus dem griechischen schizo (spalten) und phren (Zwerchfell, Geist, Gemüt) ab (Dorsch, 1994), woraus die Übersetzung „Geistesspaltung“ entstand. Die Erkrankung der Schizophrenie in ihrer Gesamtheit zu verstehen ist bis heute eine große wissenschaftliche Herausforderung. Grund dafür ist vor allem ihre Heterogenität hinsichtlich interindividueller Unterschiede sowie intraindividuelle Veränderungen über die Zeit. Überdies gab es in der über 100 Jahre bestehenden Geschichte der Schizophrenie immer wieder widersprüchliche Theorievorstellungen in Bezug auf Symptome, mögliche Ursachen, Verlauf und Behandlung, Themen, die auch heute noch kontrovers diskutiert werden und zum Teil mit großen gesellschaftlichen Vorurteilen behaftet sind. Mit diesem Kapitel soll zunächst ein kurzer Überblick über die Erkrankung und ihre geschichtliche Entwicklung gegeben werden, anschließend wird die aktuelle Klassifikation der Symptomatik beschrieben.

1.1.1 Dementia Praecox und die Entwicklung des Schizophrenie-Begriffs

Das Krankheitsbild der Schizophrenie wurde erstmals von den Psychiatern *Emil Kraepelin (1856-1926)* und *Eugen Bleuler (1857-1939)* beschrieben. Kraepelin verwendete 1893 den Begriff der „Dementia Praecox“. Damit charakterisierte er zwei Kernaspekte der Erkrankung, den frühen Beginn und den fortschreitenden, geistigen Verfall bis hin zur "Verblödung". Er ging also von einer schlechten Prognose sowie mangelnder Beeinflussbarkeit der Erkrankung aus. Der Schweizer Psychiater Eugen Bleuler verwendete im Jahre 1911 erstmalig den Begriff der „Schizophrenie“. Im Gegensatz zu Kraepelin glaubte er weder an den frühen Beginn der Störung, noch an den fortschreitenden Verlauf. Maßgeblich für ihn war eine gemeinsame Psychopathologie, die sich in einer Auflösung des Zusammenhangs zwischen Denken, Affekt und Erleben äußerte. In Folge dessen fasste er die klinischen Bilder der "Dementia Praecox" unter der Bezeichnung "Gruppe der Schizophrenien" zusammen. Beide Autoren gingen von einer körperlichen Ursache der Erkrankung aus. Sie

unterschieden charakteristische und andauernde Grundsymptome bzw. primäre Symptome, die notwendigerweise vorhanden sein mussten, von sekundären bzw. vorübergehenden oder wechselnden Begleitsymptomen. Den Kern der Erkrankung verdeutlichte Bleuler in seinem metaphorischen Konzept der „zerrissenen Assoziationen“, die ursächlich für weitere Symptome sein sollten und damit eines der bedeutendsten primären Symptome darstellte.

1.1.2 Symptome ersten und zweiten Ranges

Aufgrund klinischer Beobachtungen traf der deutsche Psychiater *Kurt Schneider* (1946) die Unterscheidung zwischen Symptomen „ersten und zweiten Ranges“. Die Symptome „ersten Ranges“ sollten spezifisch für die Schizophrenie sein und damit die Grundlage für die Diagnosestellung bieten. Im Gegensatz dazu wurde unter den Symptomen „zweiten Ranges“ weniger spezifische Auffälligkeiten zusammengefasst. In der unten stehenden Tabelle ist die Symptomeinteilung nach Schneider dargestellt.

Tabelle 1: Symptomeinteilung nach Kurt Schneider (1946), angelehnt an Wittchen & Hoyer (2011)

Symptome ersten Ranges	Symptome zweiten Ranges
Akustische Halluzinationen	Assoziationsstörung
Dialogische, kommentierende, imperative Stimmen	Affektivitätsstörung
Gedankenentzug, -eingung, -lautwerden, -ausbreitung	Autismus, Ambitendenz
Leibhalluzinationen	Ambivalenz
Leibliche Beeinflussungserlebnisse	Akzessorische Symptome
Ich-Störungen	Katatone und hebephrene Symptome
Willensbeeinflussung	Sonstige akustische, optische, olfaktorische, gustatorische Halluzinationen
Wahnwahrnehmungen	Einfache Wahnphänomene und Wahneinfälle
	Einfache Eigenbeziehung

1.1.3 Dichotomiemodelle

Vor allem die Entwicklung von Messskalen für die Symptome und die darauf aufbauenden faktorenanalytischen Untersuchungen von *Nancy Andreasen (1982)* führten zur Unterscheidung von zwei Faktoren bei der Schizophrenie. Ein Faktor wird als „positive Symptome“ bezeichnet und umfasst Wahn sowie Halluzinationen. Der zweite Faktor stellt die „negativen Symptome“ dar, hierzu zählen vor allem Sprach- und Affektverarmung, Verlangsamung, Aktivitätsminderung und sozialer Rückzug. Beide Faktoren werden noch heute für die Diagnostik herangezogen, wobei den positiven Symptomen nach wie vor ein höherer Stellenwert zugesprochen wird, nicht zuletzt, weil sie eindeutiger zu diagnostizieren sind.

Tim Crow (1985) entwickelte das Konzept der „Typ I“ und Typ II“ Schizophrenie. Typ I sollte hauptsächlich durch positive Symptome und Typ II vor allem durch negative Symptome gekennzeichnet sein. Beide Typen sollten sich außerdem hinsichtlich Ätiopathologie, Verlauf und Prognose unterscheiden. Ergänzend zu früheren Beschreibungen der Schizophrenie konzentrierten sich beide dichotomen Einteilungen auch auf das Konzept der Negativsymptomatik.

1.1.4 Ein dimensionaler Ansatz

Im Rahmen der Studien zur Positiv- und Negativsymptomatik entwickelte *Peter F. Liddle (1987, 1995)* den „Dimensionalen Ansatz“ der Schizophrenie. Das bislang postulierte dichotome Modell wurde durch ein drittes unabhängiges Symptomcluster ergänzt, dem „Desorganisationssyndrom“. Dieses umfasst, neben dem desorganisierten Sprechen und Verhalten, formale Denkstörungen, Ablenkbarkeit und Orientierungsstörungen. Zahlreiche Untersuchungen und Metaanalysen bestätigen die Existenz dieser dritten Dimension (*Andreasen, Arndt, Alliger, Miller, Flaum, 1995; Grube, Bilder & Goldman, 1998, Müller, Sartory, Bender, 2004*). Mit Hilfe neuropsychologischer und neuroradiologischer Untersuchungen stellte er außerdem fest, dass die drei Syndrome mit einer Dysfunktion unterschiedlicher Hirnareale in Verbindung stehen.

1.1.5 Aktuelle Klassifikation der Schizophrenie

Die zurzeit wichtigsten und international gebräuchlichsten Diagnosesysteme sind die International Classification of Diseases, das ICD-10 (*Dilling, Mombour, Schmidt Schulte-Markwort, 2011*) von der Weltgesundheitsorganisation und das DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) der American Psychiatric Association (APA) in der vierten Textrevision von 2003. Beide Klassifikationssysteme enthalten Symptome,

die bereits in der Vergangenheit von Kraepelin, Bleuler und Schneider beschrieben wurden. Im Gegensatz zu den früheren Konzepten fußen sie auf einer deutlich höheren empirischen Evidenz. Seit der Einführung der Vorgängerversion (DSM-III) kann die Schizophrenie, trotz ihrer Heterogenität, in etwa mit derselben Reliabilität diagnostiziert werden wie andere psychische Störungen (vgl. Lincoln, 2006). Voraussetzung dafür ist die Erfüllung exakt definierter Kriterien. Zur Klassifizierung der Symptomatik werden vor allem die Skalen von Andreasen (Scale for the Assessment of Positive Symptoms, 1984; Scale for the Assessment of Negative Symptoms, 1983) und die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) von Kay et al. (1986) sowie die BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale, Overall & Gorham, 1976) verwendet.

In der folgenden Tabelle werden ausschließlich die Kriterien nach DSM-IV-TR (Saß, 2003) dargestellt, da sie als Grundlage für die Diagnosestellung in der vorliegenden Dissertation herangezogen wurden.

Tabelle 2: Klassifikation nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003)

A Charakteristische Symptome: Mindestens zwei der folgenden Kriterien (jedes bestehend für einen Zeitraum von 1 Monat) :

- (1) Wahn
- (2) Halluzinationen
- (3) desorganisierte Sprechweise
- (4) grob desorganisiertes oder katatonies Verhalten
- (5) negative Symptome

Beachte: Nur ein Kriterium A-Symptom ist erforderlich, wenn der Wahn bizarr ist oder wenn die Halluzinationen aus einer Stimme bestehen, die einen fortlaufenden Kommentar über das Verhalten oder die Gedanken des Betroffenen abgibt, oder wenn zwei oder mehrere Stimmen sich miteinander unterhalten.

B Soziale/berufliche Leistungseinbußen: Für eine bedeutende Zeitspanne seit Beginn der Störung sind eine oder mehrere Funktionsbereiche wie Arbeit, zwischenmenschliche Beziehungen oder Selbstfürsorge deutlich unter dem Niveau, das vor Beginn erreicht wurde (oder falls der Beginn in der Kindheit oder Adoleszenz liegt, wird das zu erwartende Niveau der zwischenmenschlichen, geistigen oder beruflichen Leistungen nicht erreicht).

C Dauer: Zeichen des Störungsbildes halten für mindestens 6 Monate an. Diese 6-monatige Periode muss mindestens 1 Monat lang Symptome umfassen, die das Kriterium A (d. h. floride Symptome) erfüllen, und kann Perioden mit prodromalen oder residualen Symptomen einschließen. Während dieser prodromalen oder residualen Perioden können sich die Zeichen des Störungsbildes auch durch ausschließlich negative Symptome oder zwei oder mehrere Symptome manifestieren, die im Kriterium A aufgelistet und in einer abgeschwächten Form vorhanden sind (z. B. seltsame Überzeugungen, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse).

D Ausschluss von Schizoaffektiver und Affektiver Störung: Eine Schizoaffektive Störung und eine affektive Störung mit psychotischen Merkmalen wurden ausgeschlossen, da entweder (1) keine Episode einer Major Depression, manische oder gemischte Episode gemeinsam mit den floriden Symptomen vorgekommen ist; oder (2) falls affektive Episoden während der floriden Symptome aufgetreten sind, war ihre Gesamtdauer im Vergleich zur Dauer der floriden und residualen Perioden kurz.

E Ausschluss von Substanzeinfluss/medizinischem Krankheitsfaktor: Das Störungsbild geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z. B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.

F Beziehung zu einer Tiefgreifenden Entwicklungsstörung: Bei Vorgeschichte mit Autistischer Störung oder einer anderen Tiefgreifenden Entwicklungsstörung wird die zusätzliche Diagnose einer Schizophrenie nur dann gestellt, wenn mindestens einen Monat lang (oder weniger, falls erfolgreich behandelt) gleichzeitig ausgeprägte Wahnphänomene oder Halluzinationen vorhanden sind.

1.1.6 Beschreibung der Symptome

Im Folgenden werden die charakteristischen Symptome der Schizophrenie, angelehnt an Saß und Kollegen (2003), beschrieben. Die Symptome (1) bis (4) werden häufig unter den positiven bzw. floriden Symptomen zusammengefasst, da sie dem „normalen Erleben“ hinzukommen bzw. das „Aufblühen“ der Erkrankung und damit die eigentliche Krankheitsepisode darstellen.

(1) *Wahn / Inhaltliche Denkstörungen*: Wahnphänomene sind objektiv falsche Überzeugungen, die sich in einer Veränderung des Realitätsbewusstseins zeigen und mit Fehldeutungen von Wahrnehmungen und Erfahrungen einhergehen. Es gibt eine große Anzahl von Wahnhaltungen (u.a. körperbezogener Wahn, religiöser Wahn, Größenwahn). Die häufigsten sind der Verfolgungswahn (Der Betroffene glaubt, er werde verfolgt, betrogen, ausspioniert etc.) und der Beziehungswahn (Die Person bezieht bestimmte Gesten, Kommentare, Liedertexte oder andere Hinweise aus der Umgebung auf sich). Der „bizarre Wahn“ umfasst Inhalte, die deutlich unglaubwürdig und nicht aus dem gewöhnlichen Leben ableitbar sind (z.B. die Überzeugung, eine Schlange würde im eigenen Körper leben). Aber auch die Symptome ersten Ranges nach Schneider (siehe Kap. 1.1.2), wie „Gedankenentzug“ (Überzeugung, dass durch irgendeine äußere Kraft Gedanken „gestohlen“ werden, „Gedankeneingebung“ (fremde Gedanken werden eingegeben), „Gedankenausbreitung“ (eigene Gedanken werden von anderen gelesen, mitgehört) oder der „Kontrollwahn“ bzw. das „Gefühl des Gemachten“ (die Überzeugung, Handlungen würden durch eine äußere Macht gesteuert), zählen zu den bizarren Wahnhaltungen.

(2) *Halluzinationen/Trugwahrnehmungen*: Halluzinationen sind Sinneswahrnehmungen, die nicht durch externe Stimuli erzeugt werden, mit der subjektiven Qualität einer realen Wahrnehmung. Sie können alle Sinnesmodalitäten betreffen. Am häufigsten und charakteristischsten bei Schizophrenie sind die akustischen Halluzinationen. Hierzu zählen vor allem kommentierende, sich unterhaltende oder auch befehlende Stimmen, die vertraut oder fremd sein können.

(3) *Formale Denkstörungen*: Die formalen Denkstörungen äußern sich in einer desorganisierten Sprechweise, charakterisiert durch Umständlichkeit, Vorbeireden, loses Assoziieren, Sprunghaftigkeit bis hin zur Zerfahrenheit. Der Betroffene hat also Schwierigkeiten, seine Gedanken so zu organisieren, dass sein Gegenüber ihm folgen kann.

- (4) *Grob desorganisiertes oder katatonies Verhalten*: Das desorganisierte Verhalten gehört zwar zu den auffälligen Symptomen, tritt aber vergleichsweise selten auf. Die Handlungen wirken oft ungerichtet, sinnlos oder bizzar. Es kann zu Schwierigkeiten bei der Durchführung alltäglicher Handlungen kommen, wie die Zubereitung von Malzeiten oder der Vernachlässigung oder Veränderung der äußeren Erscheinung. Auch plötzlich eintretende Gefühlsveränderungen von kindlicher Albernheit bis hin zu unvorhersehbarer Erregung können auftreten. Die katatonen Symptome (Stupor, Haltungstereotypien, wächserne Biagsamkeit etc.) werden mittlerweile nur noch selten beobachtet.
- (5) *Negative Symptome*: Die negativen Symptome umfassen die Affektverflachung, Alogie und Willensschwäche. Letztere stellt eine Störung der willentlichen Initiierung, Aufrechterhaltung und Steuerung der eigenen Gedanken, des Verhaltens, der Motorik und der Sprache dar. Die Patienten sind oft ambivalent und haben Schwierigkeiten bei der Entscheidungsfindung. Die Alogie (Sprachverarmung) äußert sich in einer verlängerten Antwortlatenz und kurzen, kargen Erwiderungen. Ein verflachter Affekt ist häufig zu beobachten und zeigt sich in einem bewegungs- und teilnahmslosen Gesichtsausdruck. Es wird insgesamt kaum Blickkontakt aufgenommen und die Körpersprache ist deutlich eingeschränkt. Weitere negative Symptome sind die Anhedonie (Unfähigkeit Lust und Freude an angenehmen Aktivitäten zu finden), verminderte Aktivität, Lethargie, Antriebsschwäche, Selbstvernachlässigung und sozialer Rückzug (vgl. Lincoln, 2006).

1.1.7 Subtypen der Schizophrenie

Die Diagnose eines Subtypus der Schizophrenie leitet sich aus der, zum Zeitpunkt der Untersuchung, vorherrschenden Symptomatik ab. Häufig lässt sich im Laufe der Erkrankung ein Wechsel oder eine Kombination der Symptome beobachten. Angelehnt an Kraepelins Unterteilung der „Dementia Praecox“ in den hebephrenen, katatonen und paranoiden Typus“ werden nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003) fünf Subtypen unterschieden, die in der folgenden Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 3 Schizophrenie Subtypen vereinfacht nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003)

Typen	Beschreibung
Desorganisierter Typus (295.30)	Vor allem desorganisierte Sprechweise, desorganisiertes Verhalten, verflachter oder inadäquater Affekt.
Katatoner Typus (295.10)	Hauptsächlich psychomotorische Störungen, wie motorische Unbeweglichkeit bis hinzu katatonem Stupor, übermäßige motorische Aktivierung, Negativismus, Mutismus oder merkwürdige Willkürbewegungen.
Paranoider Typus (295.20)	Vordergründig sind starke Beschäftigung mit einem oder mehreren Wahnphänomenen und häufig akustische Halluzinationen.
Undifferenzierter Typus (295.90)	Wenn die Klassifizierung in die anderen Subtypen nicht möglich ist, die allgemeinen Kriterien der Schizophrenie aber erfüllt sind.
Residualer Typus (295.60)	Wenn noch Hinweise auf die Störung vorhanden sind, aber ausgeprägte positive Symptome fehlen.

1.2 Komorbide Krankheiten der Schizophrenie

Die Schizophrenie weist grundsätzlich eine hohe Komorbidität auf. Besonders stark verbreitet sind substanzbezogene Störungen, vor allem Alkohol-, Tabak- und Cannabiskonsum. Man vermutet, dass Cannabiskonsum, bei entsprechender Veranlagung, zum Ausbruch der Schizophrenie führt (Barnes, Mutsatsa, Hutton, Watt & Joyce, 2006), sowie einen Risikofaktor für die Entwicklung der Schizophrenie und für einen früheren Beginn der Erkrankung darstellt (Ongur, Nageishi, Matsubayashi, Omura, Kishimoto, Shimokochi, 2009). Alkohol und Tabak werden vermutlich konsumiert, um den Symptomen der Erkrankung und den Nebenwirkungen der Medikamente entgegen zu wirken, wobei sie die Effektivität der Medikamente reduzieren (Green, Tohen, Hamer, Strakowski, Lieberman, Glick & Scott Clark, 2004) Der erhöhte Tabakkonsum steht im Zusammenhang mit der erhöhten Mortalität der Erkrankten (Ziedonis et al., 2008). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass mindestens 43% aller Schizophrenie-Patienten unter komorbiden Angststörungen leiden (Cosoff & Hafner, 1998). Darüber hinaus zeigt ein Überblicksartikel von Siris (1991) eine durchschnittliche Komorbidität von ca. 25% zu ausgeprägten Depressionssymptomen. Weiterhin zeigen Betroffene eine, im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung, erhöhte Suizidrate (Hawton, Sutton, Haw, Sinclair, &

Deeks, 2005), haben ein fast doppelt so hohes Mortalitätsrisiko (Saha, Chant, Welhalm, Mc Grath, 2007), verminderte berufliche Möglichkeiten und erhebliche Einschränkungen in der Lebensqualität (Matsui, Sumiyoshi, Arai, Higuchi, Kurachi, 2008).

1.3 Erkrankungsalter und Verlauf der Schizophrenie

Der Krankheitsbeginn liegt in den meisten Fällen zwischen dem 15. und 54. Lebensjahr, wobei drei Viertel aller Schizophrenien, geschlechtsunabhängig, zwischen dem 15. und dem 30. Lebensjahr erstmalig auftreten. Männer erkranken im Durchschnitt mit etwa 24,5 Jahre, Frauen durchschnittlich 3-4 Jahre später. Die Mehrzahl der Betroffenen (etwa 73%) zeigt eine im Durchschnitt fünf Jahre anhaltende Prodromalphase mit Symptomen, die der Negativsymptomatik entsprechen (Häfner, Maurer, Löffler & Nowotny, 1996). Die Krankheit kann in selteneren Fällen aber auch plötzlich auftreten, mit dem direkten Ausbruch einer floriden Episode. Früheinsetzende Schizophrenie gilt als schwerwiegender und zeigt im Vergleich zu der später einsetzenden Erkrankung mehr Auffälligkeiten in der Entwicklung, vor allem im Bereich der Motorik, Sprache und der sozialen Interaktion (Nicholson et al. 2000). Hinsichtlich des weiteren Verlaufs und Ausgang der schizophrenen Symptomatik zeigen sich große interindividuelle Unterschiede. Die Variabilität reicht von ungünstigen Verläufen mit häufigen Hospitalisierungen auf der einen, bis hin zur vollständigen und stabilen Remission auf der anderen Seite. Dennoch lassen sich, trotz der großen Individualität, bestimmte Muster feststellen; entweder plötzlich oder nach einer prodromalen Phase kommt es zu den charakteristischen akuten Symptomen, die der Positivsymptomatik. Nach Rückgang dieser Symptome zeigen sich bei über 50% nochmals negative Symptome. Diese können sich nach wiederholten akuten Episoden weiterhin verschlimmern. Laut einer Untersuchung von Shepherd, Watt, Falloon und Smeeton (1989) zeigen etwa 13% der Betroffenen eine Vollremission und keine weiteren Episoden. Bei ungefähr 30% treten weitere Episoden ohne weitere Einschränkungen zwischen den Phasen und bei 10% mehrere Episoden ohne Rückkehr zur Normalität auf. Die Mehrheit von ca. 47% erleidet mehrere Episoden mit zunehmenden negativen Symptomen. In der wissenschaftlichen Literatur ist die Befundlage hinsichtlich des langfristigen Krankheitsverlaufs jedoch sehr unterschiedlich, so dass eine präzise Vorhersage nicht möglich ist. So kommen andere Autoren zu abweichenden prognostischen Einteilungen, was auch auf methodische Unterschiede in der Datenerhebung zurück zu führen ist.

1.4 Demographische Befunde bei Schizophrenie

Frühere Untersuchungen zeigen eine Häufigkeitsrate im Schwankungsbereich zwischen 1.4 und 3.9/1000 und eine Lebenszeitprävalenz zwischen 0.5% und 1% (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994). Eine Metaanalyse, die 55 publizierte Studien aus 33 Ländern der Jahre zwischen 1965 und 2001 umfasst, kam auf eine durchschnittliche jährliche Inzidenzrate von 15.2/100000 (McGrath, Saha, Welham, El Saadi, MacCauley & Chant, 2004). Nach Saha, Chant, Welham und McGrath, J. (2005) liegt das Risiko irgendwann im Laufe des Lebens eine solche Krankheit zu entwickeln im Mittel bei etwa 0.7%.

Verschiedene Studien beschreiben ein gehäuftes Auftreten der Schizophrenie in der unteren sozialen Schicht, doch weisen die meisten Untersuchungen darauf hin, dass diese Häufung schizophrener Erkrankungen durch einen sozialen Abstieg der Patienten, bedingt durch die Erkrankung, erklärt werden kann. Im Einklang mit dieser Beobachtung, zeigte eine prospektive Studie von Häfner, Löffler, Maurer, Hambrecht und An der Heiden (1999), dass die mit der Schizophrenie in Verbindung stehenden intellektuellen Beeinträchtigungen entsprechend der „social-drift-Hypothese“ zum sozialen und wirtschaftlichen Abstieg führen.

1.5 Vulnerabilitäts-Stressmodell

Der aktuelle Forschungsstand weist auf eine multifaktorielle Verursachung der Schizophrenie hin, bei der viele unterschiedliche Faktoren jeweils einen kleinen Beitrag zur Entstehung der Störung leisten. Man geht von einer Interaktion mehrerer Mechanismen aus, die sowohl genetische als auch Umweltfaktoren mit einbezieht.

Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell, ursprünglich entwickelt von Zubin und Spring (1977), versucht diese unterschiedlichen Faktoren zu integrieren. Hiernach ist der Ausbruch einer akuten psychotischen Episode das Resultat einer additiven Verknüpfung zwischen einer gegebenen Bereitschaft (Vulnerabilität oder Verletzlichkeit) und zusätzlicher Belastung (Stress), bei gleichzeitigem Fehlen von adäquaten Bewältigungsmöglichkeiten (Coping). Bei der Vulnerabilität handelt es sich um eine überwiegend genetisch vermittelte oder perinatal erworbene Prädisposition, die die Schwelle bestimmt, bei der die betroffene Person unter Belastung einen psychotischen Zusammenbruch erleidet. Bei einer hohen Vulnerabilität und damit einer niedrigen Schwelle, wie sie bei der Schizophrenie angenommen wird, kann bereits eine geringfügige Belastung eine solche Krise auslösen. Als Vulnerabilitätsfaktoren gelten u.a. eine abnorme Hirnstruktur und damit im Zusammenhang stehende Störungen der

Wahrnehmung und Aufmerksamkeit, Beeinträchtigungen in der Informationsverarbeitung und den Gedächtnisfunktionen. Als Stressoren gelten vor allem ein kritikbetontes oder emotional überengagiertes Familienklima („High expressed emotion“) sowie belastende Lebensereignisse. Sinnvolle Bewältigungsstrategien, adäquates Problemlöseverhalten in der Familie, unterstützende soziale Interventionen oder antipsychotische Medikation können als protektive Faktoren gesehen werden.

Insgesamt hilft das Vulnerabilitäts-Stress-Modell dabei die Prozesse zu verstehen, welche dem Ausbruch einer psychotischen Episode vorausgehen und es dient als Grundlage verschiedener Behandlungspläne mit denen versucht wird, die Vulnerabilität der Patienten herabzusetzen, die Stressoren möglichst auf ein Minimum zu reduzieren und adäquate Coping-Strategien zu entwickeln. Im Folgenden sind die verschiedenen Faktoren, die möglicherweise zur Entwicklung einer Schizophrenie beitragen, dargestellt.

1.6 Psychosoziale Risikofaktoren

Belastende Lebensereignisse zählen zu den am besten untersuchten psychosozialen Risikofaktoren (z.B. Norman & Malla, 1993). Sie tragen sowohl zum Ausbruch einer ersten Episode als auch zu Rückfällen in die Erkrankung bei. In diesem Zusammenhang ist besonders der Einfluss dysfunktionaler Familienbeziehungen hervorzuheben. Eine detaillierte Untersuchung der Interaktionsstile von Familien ergab, dass eine starke Gefühlsbetonung, sowohl negativ (nörgeln, häufige Kritik, Feindseligkeit) als auch positiv (ängstliche Besorgnis), die Rückfallrate vervierfachte (Nomura et al., 2005). Diese Art des Interaktionsstils wird als „high expressed emotion“ bezeichnet und dessen Einfluss konnte in vielen Ländern repliziert werden. Ein sachlicher, reservierter Umgang mit dem Patienten, bezeichnet als „low expressed emotion“, erwies sich hingegen als heilsam.

1.7 Biologische Befunde

Die Untersuchungen zu den biologischen Aspekten der Schizophrenie konnten einen großen Beitrag für das Verständnis ihrer Entstehung leisten und zogen eine Veränderung in der Behandlung der Erkrankung nach sich.

1.7.1 Genetische Risikofaktoren

Bereits Kraepelin hatte auf eine familiäre Häufung der Erkrankung hingewiesen. Zahlreiche Familien- und Zwillingsuntersuchungen konnten diese Annahme bestätigen. Eine von Sartory (2007) zitierte Studie von Riley, Asherson und McGuffin (2003) beispielsweise zeigt, dass die Häufigkeit der schizophrenen Erkrankung mit Nähe der

Verwandtschaft immer weiter zunimmt. Die Untersuchungsergebnisse können der unten stehenden Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Krankheitsrisiko bei Verwandten von Schizophrenen Patienten
(aus Sartory, 2007; nach Riley et al., 2003)

Art der Verwandtschaft		Lebenszeitrisiko in Prozent
ersten Grades	Eltern	5.6
	Geschwister	1.1
	monozygote Zwillinge	43.0-5.0
	dizygote Zwillinge	4.1-9.0
	Geschwister bei einem erkrankten Elternteil	16.7
	Kinder	12.9
	Kinder mit beiden Eltern erkrankt	46.3
zweiten Grades	Halbgeschwister	4.2
	Tanten, Onkel	2.4
	Nichten, Neffen	3
	Enkel	3.7
dritten Grades	Kusinen, Vettern	2.4

Auch die in der Vergangenheit durchgeführten Adoptionsstudien konnten den genetischen Einfluss auf die Entwicklung der Schizophrenie klar belegen und geben gleichzeitig einen Einblick in die Bedeutung der Umweltfaktoren für die Erkrankung. In einer, ebenfalls von Sartory (2007), zitierten Nachuntersuchung von Kendler und Gutenber (1984), in der ausschließlich Personen mit einer Schizophrenie oder schizotypischen Persönlichkeit berücksichtigt wurden, zeigte sich, dass etwa 13,3% der biologischen Eltern erkrankt waren und nur 1,3% der Adoptiveltern. Diese Befunde stützen die These der genetischen Vererbung. Es ist allerdings bis heute noch nicht gelungen die molekulargenetischen Mechanismen, die hinter der genetischen Übertragung stecken, vollständig aufzuklären. Die Komplexität der schizophrenen Erkrankung lässt aber eine multifaktorielle polygenetische Übertragung vermuten, bei der eine Reihe von Genen in der Interaktion mit Umweltfaktoren entscheidend sind.

1.7.2 Prä- und perinatale Risikofaktoren

Einige Studien konnten zeigen, dass Geburtenkomplikationen das Erkrankungsrisiko für die Nachkommen ungefähr verdoppeln. Die hypoxische Ischämie während oder

unmittelbar nach der Geburt zählt zu den häufigsten Komplikationen (Byrne, Agerbo, Bennedsen, Eaton & Mortensen, 2007). Zu den mehrfach replizierten Faktoren zählen außerdem Infektionen oder Unterernährung im zweiten Schwangerschaftstrimenon (u.a. Meyer et. al., 2007).

Insgesamt sollte man die Ergebnisse zu den prä- und perinatalen Komplikationen jedoch kritisch betrachten, da die Mehrheit der Betroffenen keine Schizophrenie entwickelte und bei nur wenigen an Schizophrenie erkrankten solche Faktoren nachgewiesen werden konnten.

1.7.3 Biochemische Abweichungen

Die Grundlage biochemischer Modelle bietet nach wie vor die klassische „Dopaminhypothese“ (Carlsson, 1967), die eine generelle Überaktivität dopaminerger Neurone postuliert. Die Beobachtung, dass ausschließlich die Positivsymptomatik therapeutisch gut auf die klassischen Neuroleptika mit einer hohen D-2-Rezeptoraffinität anspricht (u.a. Zakzanis & Hansen, 1998), die negativen Symptome und kognitiven Störungen hingegen eher durch atypische Neuroleptika (u.a. Weinberger, 1987), ohne diese Affinität verbessert werden können, führte zu einer Modifizierung der Hypothese. Es wird ein Ungleichgewicht des dopaminergen Systems angenommen, welches sich regional unterscheidet. Zum einen zeigt sich im mesolimbischen System eine dopaminerge Überaktivität (Überstimulation der D2-Rezeptoren), die mit der Positivsymptomatik assoziiert ist und zum anderen eine dopaminerge Unterfunktion (Unterstimulation D1-Rezeptoren) im mesokortikalen System, das hauptsächlich vom Mittelhirn in präfrontale Hirnregionen projiziert. Diese Unterfunktion im präfrontalen Kortex wird häufig mit der Negativsymptomatik und den kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht (u.a. Weinberger, 1987).

Neuere Untersuchungen nehmen ein generelles Ungleichgewicht zwischen den verschiedenen Transmittersystemen an, die miteinander interagieren. So wird das dopaminerge System beispielsweise vom Glutamatsystem gehemmt. Glutamat ist einer der wichtigsten erregenden Transmitter, vor allem in den limbischen Kernen, im Neokortex, im Striatum und im Hippocampus, Regionen, die die erste kortikale Reizanalyse und Steuerung des Kurzzeitgedächtnisses sowie emotionaler Vorgänge und des Antriebs zur Aufgabe haben (vgl. Wittchen & Hoyer, 2006). Dabei handelt es sich um Funktionen, die bei der Schizophrenie häufig defizitär sind. Olney und Farber (1995) vermuten eine Unterfunktion des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors (NMDA-Rezeptor), möglicherweise hervorgerufen durch die in Kap. 1.7.2 beschriebenen prä- und

perinatalen Komplikationen bzw. durch genetische Defekte der beiden beteiligten Transmittersysteme (Gammaaminobuttersäure (GABA) und Dopamin), die eine verringerte Glutamat-Neurotransmission zur Folge hat. Mit der Pubertät kommt es außerdem zu einer Reifung der exzitatorischen dopaminergen Neuronenverbindungen zum Kortex, wodurch es zu einer Übererregung des Kortex und einer Degeneration von NMDA-Rezeptortragenden und GABAergen Neuronen kommen soll. Dieser Befund könnte eine Erklärung dafür liefern, warum die Schizophrenie meist erst im jungen Erwachsenenalter auftritt.

Desweiteren wird die Bedeutung des Serotonins bzw. 5-Hydroxytryptamin (5-HT) im Zusammenhang mit der Schizophrenie diskutiert, basierend auf einer Zufallsentdeckung der psychodelischen Wirkung von LSD (Lysergsäurediäthylamid) durch den Pharmakologen Albert Hoffmann (1943). Nach Meltzer (1991) führt die, für Schizophrenie typische, verstärkte Serotonin- Ausschüttung zu einer vermehrten Stimulation der 5-HT-Rezeptoren und ist damit ursächlich für die psychotische Symptomatik. Atypische Neuroleptika wirken im Allgemeinen als Antagonisten an Serotonin-2A Rezeptoren und können damit zur Besserung der klinischen Symptomatik beitragen. Weiterhin zeigte sich hinsichtlich der serotonergen Rezeptoreigenschaften eine erhöhte 5-HT_{1A}-Rezeptordichte im präfrontalen Kortex und bei gleichzeitig verminderter Dichte von 5-HT₂-Rezeptoren im Temporallappen (Hashimoto et al. 1991).

1.7.4 Medikamentöse Behandlung

Aufgrund der bekannten Stoffwechselstörung des Gehirns bei Schizophrenie-Patienten, welche verschiedene Transmittsysteme umfasst, werden entsprechende Psychopharmaka verabreicht. Hierzu zählen insbesondere die typischen (1. Generation) und atypischen (2. Generation) Neuroleptika. Vorrangiges Ziel einer solchen Behandlung ist die Normalisierung der autonomen Hypererregung. Zu diesem Zweck werden die Medikamente sowohl für die akute Behandlung als auch zur Rückfallprophylaxe eingesetzt. Die beiden Arten von Neuroleptika unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wirkungsweise und damit auch bzgl. ihrer Nebenwirkungen. Die klassischen (typischen) Neuroleptika (z.B. Haldol) wirken ausschließlich auf die Positivsymptomatik über eine Blockade der D₂-Rezeptoren im limbischen System. Als Nebenwirkungen treten vor allem extrapyramidal-motorische Symptome, wie Früh- und Spätdyskinesien oder das Parkinsonoid (Rigor, Tremor, Akinesie) auf. Den neueren, atypischen Neuroleptika (z.B. Zyprexa, Aabilify) wird ein selektiver Einfluss auf die D₂-Rezeptoren nachgesagt, eine Blockade der Serotoninrezeptoren sowie die Stimulation von NMDA-Rezeptoren. Sie

werden in der Behandlung positiver und negativer Symptome eingesetzt. Je nach Art des atypischen Neuroleptikums treten z.T. unterschiedliche Nebenwirkungen auf. Z.B.: die negative Beeinflussung des Prolaktinspiegels, des Zucker- und Fettstoffwechsels (Gewichtszunahme) und der sexuellen Funktionen. Weiterhin unterscheidet man die Neuroleptika hinsichtlich ihrer Potenz (Maß für die antipsychotische Wirkung einer Substanz), von niedrigpotent (z.B. Prometazin), über mittelpotent (z.B. Chlorpromazin) bis hin zu hochpotent (z.B. Haloperidol). Bei den klassischen Neuroleptika besteht ein enger positiver Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der antipsychotischen Wirkung und den extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen. (Vgl. Wittchen & Hoyer, 2006).

1.8 Neuroanatomische Veränderungen und funktionelle Einflussfaktoren

Emil Kraepelin und andere namhafte Wissenschaftler seiner Zeit hatten bereits auf hirmorphologische Veränderungen als Grundlage für die „Dementia Praecox“ hingewiesen. In den 1920igern wurden dann mittels pneumoencephalographischen Studien Volumenreduktionen im Gehirn schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden festgestellt (Jacobi und Winkler, 1927). Dank dem Einsatz bildgebender Verfahren wie der Computer- oder der Kernspintomographie konnten einige Ergebnisse früherer post-mortem Untersuchungen bestätigt, sowie konsistente, metaanalytisch gestützte Befunde zu hirmorphologischen Veränderungen von schizophrenen Psychosen ermittelt werden. Die damit im Zusammenhang stehenden nachfolgenden Ausführungen orientieren sich weitgehend an einem Übersichtsartikel von Keshavan, Tandon, Boutros und Nasrallah (2008).

1.8.1 Ventrikelvergrößerung und Reduktion des Hirnvolumens

Zahlreiche Metaanalysen und systematische Reviews struktureller MRI Studien, welche eine ‚region of interest (ROI‘) Analyse durchführten, deuten auf eine generelle Reduktion des Hirnvolumens bzw. der grauen Substanz und einem vergrößerten Ventrikel-Volumen hin (u.a. Daniel, Goldberg, Gibbons & Weinberger, 1991; Wright, Rabe-Hesketh, Woodruff, David, Murray, & Bullmore, 2000; Stehen, McClure, Hamer, & Lieberman 2006; Levit, Bobrow, Lucia, Srinivasan, 2010). Entgegen vorheriger Annahmen kamen verschiedene Studien zu dem Ergebnis, dass die Ventrikel-Vergrößerung nicht im Zusammenhang steht mit der Erkrankungsdauer, der Einnahme von Antipsychotika oder der Hospitalisierung. Stattdessen stellten Bornstein, Schwarzkopf, Olson und Nasrallah (1992) fest, dass Patienten mit vergrößerten Ventrikeln eher negative als positive Schizophrenie Symptome zeigen, eine schlechtere

prämorbid soziale Anpassung aufweisen, zu schweren kognitiven Störungen und zu einer schwächeren Reaktion auf herkömmliche Antipsychotika tendieren. Die verminderte graue Substanz zeigt sich vorwiegend in verschiedenen Strukturen des Temporallappens, insbesondere im Amygdala/Hippocampalkomplex (u.a. Lawrie & Abukmeil, 1998), dem präfrontalen Kortex (Gur et al., 2000) sowie dem Thalamus (Konick & Friedman, 2001), dem anterioren Cingulum (Baiano, David, Versace, Churchill, Balestrieri & Brambilla, 2007) wie auch im Corpus Callosum (Woodruff, McManus, David, 1995; Arnone, McIntosh, Tan, Ebmeier, 2008). Sowohl für das Hirn- als auch für das Ventrikelvolumen zeigen sich niedrige bis moderate Effektstärken von .25, respektive .49 (Wright et al., 2000).

1.8.2 Veränderungen im Temporallappen

Im Zusammenhang mit dem Temporallappen wurde die reduzierte graue Substanz vorrangig im linken, medialen Bereich und im linken Superioren Temporalgyrus (STG), einschließlich des Planum temporale sowie der Heschl'schen Querwindung (primäre Hörrinde) gefunden (Hirayasu Y. et al., 2000; Honea, Crow, Passingham, Mackay, 2005). Diese Strukturen zählen zum auditorischen Kortex und sind an der Verarbeitung akustischer Reize beteiligt. Die STG Volumenreduktion korreliert mit positiven Symptomen und die Volumenreduktion im medialen Temporallappen (MTL) mit Beeinträchtigungen des Gedächtnisses (Antonova et al., 2004).

1.8.3 Veränderungen im Frontallappen

Die Volumenreduktion des Frontallappens betrifft vor allem die graue Substanz des dorsolateralen präfrontalen Kortex (Wright et al., 2000). Zudem zeigt sich eine Volumenreduktion des Neuropils, welches die Synapsen, Axone und Dendriten umfasst und damit zu einer verringerten neuronalen Vernetzung führt (Falkai & Vogele, 2002). Zusätzlich hat man in verschiedenen Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) eine verminderte Durchblutung präfrontaler Strukturen festgestellt, die mit dem Begriff der „Hypofrontalität“ umschrieben wird (Berman & Meyer-Lindenberg, 2004). So zeigt zum Beispiel eine funktionelle transkraniale Doppler-Sonographiestudie von Schüpbach, Rickenbach, Baumgartner und Hell (2006) bei schizophrenen Patienten eine verringerte Durchblutung der Arteria cerebri media, die vor allem fronto-laterale kortikale Hirnstrukturen versorgt, im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden während einer mentalen Planungsaufgabe. Eine Metaanalyse von Hill, Mann, Laws, Stephenson, Nimmo-Smith und McKenna. (2004) hingegen zeigte moderate Effektstärken, sowohl für eine erhöhte (.42) als auch für eine

verminderte (.55) Aktivierung präfrontaler Strukturen bei schizophrenen Patienten. Eine mögliche Ursache für die inkonsistente Befundlage liegt in der Verwendung unterschiedlicher neurokognitiver Paradigmen. Die präfrontalen Defizite im Zusammenhang mit der Kontextverarbeitung wurden ausschließlich bei schizophrenen Patienten bereits zu Beginn der Erkrankung gefunden. Sie stehen im Zusammenhang mit Symptomen der Desorganisation (McDonald, 2005).

1.8.4 Weiße Substanz

Des Weiteren werden Volumenreduktionen der weißen Substanz vor allem im Bereich des Corpus Callosum gefunden (Woodruff, McManus & David, 1995, Arnone et al., 2008). Mit Hilfe der Diffusions-Tensor Bildgebung (DTI) kann die neuronale Konnektivität über die fraktionale Anisotropie gemessen werden (FA). Dabei wird die Diffusion von Wasser entlang der Axone ermittelt. Verschiedene DTI Studien haben eine reduzierte FA bei Schizophrenie in Teilen der weißen Substanz, im Corpus Callosum, im Cingulum, arcuate Fasciculus und im uncinatus Fasciculus gefunden (z.B. Kubicki, 2007). Allerdings sind die Befunde in diesem Zusammenhang inkonsistent, zumal die Methode des DTI hinsichtlich der Myelin-Integrität begrenzt ist (Kubicki, 2005). Die generellen Veränderungen in der weißen Substanz wurden ebenfalls bei Verwandten von schizophrenen Patienten sowie bei Bipolarstörungen berichtet (Cannon, 1998, McIntosh, 2006). Sie scheinen im Zusammenhang zu stehen mit den kognitiven Beeinträchtigungen (Kubicki, 2007).

Abbildung 1 zeigt einige Hirnareale, die bei Patienten mit Schizophrenie verändert sind.

□

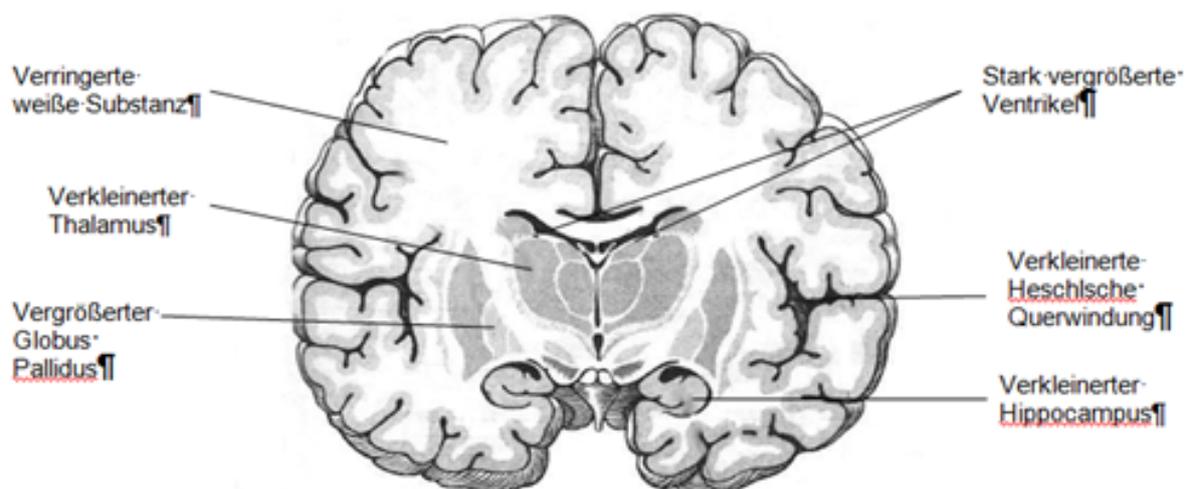


Abbildung 1: Koronschnitt des Gehirns mit bei Schizophrenie veränderten Arealen (in Anlehnung an Sartory, 2007)

Bora und Kollegen (2011) untersuchten erstmalig in ihrer 79 Studien umfassenden voxelbasierten Metaanalyse beides; Defizite in der grauen als auch in der weißen Substanz. Im Ergebnis berichteten sie von einer Überlappung der strukturellen Veränderungen beider Substanzarten in bilateral anterior kortikalen sowie limbischen und subkortikalen Arealen als auch von Anomalien in Bereichen der weißen Substanz, welche die vorgenannten Strukturen sowohl innerhalb als auch zwischen den Hemisphären verbinden. Eine Meta-Regressionsanalyse zeigte, dass die strukturellen Anomalien starker ausgeprägt waren beim männlichen Geschlecht, längerer Krankheitsdauer und vorwiegend negativen Symptomen.

1.8.5 Medikamentöser Einfluss auf die neuroanatomischen Veränderungen

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass neuroanatomische Veränderungen infolge der Medikation entstehen. Einige dieser Veränderungen scheinen aber weitgehend unbeeinflusst zu sein von der Medikation und auch von der Erkrankungsdauer. Metaanalysen, die den Vergleich zwischen erstmanifestierten Patienten mit gesunden Kontrollprobanden zum Inhalt haben, zeigten eine Volumenreduktion des gesamten Gehirns und des Hippocampus in der Patientengruppe (Stehen et al., 2006; Vita, De Peri & Silenzi, 2006). Ein früher Krankheitsbeginn scheint im Zusammenhang zu stehen mit einer stärker ausgeprägten Veränderung derselben Strukturen (Kyriakopoulos & Frangou, 2007). Laut einem Überblicksartikel von Kyriakopoulos und Frangou (2009) zeigen sich die Anomalien in Strukturen der weißen Substanz bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung und auch bei nicht-medizierten Patienten mit Schizophrenie. Die Volumenzunahme der Basalganglien hingegen scheint assoziiert zu sein mit der Einnahme typischer Neuroleptika (Chakos et al., 1994), eine Volumenreduktion derselben mit atypischen Neuroleptika (Corson, Nopoulos, Miller, Arndt & Andreasen 1999). Liebermann und Kollegen (2005) fanden in einer Längsschnittuntersuchung über zwei Jahre von Schizophrenie-Ersterkrankten einen Zusammenhang zwischen Haloperidol mit einer signifikanten Reduktion der grauen Substanz, während Olanzapin einen solchen Zusammenhang nicht aufwies. Allerdings konnte nicht abschließend geklärt werden, ob dieses Ergebnis auf eine mögliche Neurotoxizität des Haloperidols oder eines neuroprotektiven Effekts des Olanzapins zurück zu führen ist.

1.8.6 Zusammenfassung

Aus den geschilderten Befunden lässt sich schließen, dass es sich bei der Schizophrenie um eine Erkrankung des zentralen Nervensystems mit fronto-temporalem Schwerpunkt handelt. Manche Autoren weisen allerdings daraufhin, dass die

gefundenen hirnanatomischen- und strukturellen Veränderungen im Vergleich zur Schwere der schizophrenen Symptomatik eher geringfügig ausgeprägt sind. Zudem konnten einige dieser Befunde nicht konsistent über alle Untersuchungen hinweg repliziert werden. So zeigte eine Metaanalyse von Davidson und Heinrichs (2003) keine oder eine nur geringfügige Reduktion von Frontal- und Temporallappen Schizophrenie-Erkrankter im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die beschriebenen Anomalien können also nicht zwangsläufig als spezifisch für die Schizophrenie gesehen werden, da sie zum einen nicht bei allen Erkrankten auftreten und zum anderen auch bei Personen gefunden wurden, die keine Schizophrenie entwickelten oder eine andere psychische Störung aufwiesen. In wie weit die strukturellen Veränderungen beeinflusst sind durch Variablen wie die Erkrankungsdauer oder der antipsychotischen Medikation ist noch weitgehend ungeklärt, aufgrund sehr heterogener Befunde.

1.9 Hirnentwicklungsstörung vs. neurodegenerative progressive Erkrankung

Aufgrund neuropathologischer, histologischer und bildgebender Untersuchungen kamen einige Forscher Mitte bis Ende der 80iger Jahre zu dem Schluss, dass die auftretenden Veränderungen in den Gehirnen schizophrener Patienten auf eine gestörte *Hirnentwicklung* zurückzuführen seien. Seither gelangt die Schizophrenie als *neurodegenerative* Erkrankung, wie sie von Kraepelin postuliert wurde, immer weiter in die Kritik. Die zuvor geschilderten pränatalen Risikofaktoren, wie Infektionen oder Unterernährung während der Hirnreifung, werden mit einer gestörten Zellmigration in Verbindung gebracht. So machen Kovelmann und Scheibel (1984), später auch Casanova und Rothberg (2002), auf eine Orientierungsstörung von Pyramidenzellen im Hippocampus aufmerksam. Zusätzlich beschrieben Jakob und Beckmann (1986) neuronale Organisationsstörungen im entorhinalen Kortex. Beide Anomalien werden im Zusammenhang mit einer intrauterinen Reifungsstörung des Gehirns gesehen. Des Weiteren konnte an Tiermodellen gezeigt werden, dass entwicklungsgeschichtlich frühe Läsionen im Bereich des temperolimbischen Kortex zur Störung der dopaminergen Neurotransmission führten, nicht aber im Erwachsenenalter (Heinz et al., 1999). Dieser Befund lässt darauf schließen, dass die Beschreibung eines gestörten Dopaminhaushalts bei Schizophrenie (siehe 1.7.3) ebenfalls auf eine frühe Störung dieser Region zurückzuführen ist. Aufgrund dieser Beobachtungen postulierten Weinberger wie auch Murrey und Lewis im Jahr 1987 die Hypothese einer neurobiologischen Entwicklungsstörung als pathophysiologische Grundlage schizophrener Psychosen, wonach die Gehirnreifung während der Ontogenese durch

schädliche Einflüssen (z.B. Noxen) gestört wird. Die daraus resultierende Migrationstörung der Neuronen soll dann im weiteren Verlauf zu Unregelmäßigkeiten in der Vernetzung innerhalb des temporolimbischen Kortex und zur Beeinträchtigung seiner Konnektivität zum präfrontalen Kortex führen (z.B. Falkai, Vogelely & Meyer, 2001). In einer MRT-Studie von Pantelis und Kollegen (2003) wurde gezeigt, dass die Personen mit prodromalen Symptomen, die später psychotisch wurden, weniger graue Substanz im frontalen und temporalen Kortex im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden aufwiesen, also schon vor dem Ausbruch der Erkrankung. Außerdem gibt es, entgegen klassisch degenerativer Erkrankungen wie zum Beispiel der Alzheimer Krankheit, keine konsistenten Befunde für einen Neuronenverlust bei Schizophrenie. Auch zeigen sich keine typischen Anzeichen für einen entzündlichen Abbauprozess (Falkai, Honer, David, Bogerts, Majtenyi & Bayer, 1999). Wie vorher beschrieben, geht das reduzierte Volumen wahrscheinlich auf eine verringerte Dichte des Neuropils zurück, also auf eine Verminderung der lokalen Nervenfasersätze (Selemon & Goldman-Rakic, 1998; Selemon, Selemon, Rajkowska & Goldman-Rakic (1999). Die daraus resultierende reduzierte Konnektivität der dendritischen Verbindungen führte zur Formulierung der „Diskonnektivitätshypothese“ (Friston, 1999). Eine Studie von Reif und Kollegen (2006) liefert, neben der Störung der synaptischen Mechanismen, Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Neuroneogenese, die einen Regenerationsmechanismus für das ausgereifte Gehirn darstellt. Allerdings mehren sich, neben den zuvor geschilderten Erkenntnissen, die eine zugrunde liegende Hirnentwicklungsstörung vermuten lassen, seit Beginn des 21. Jhdts zudem Befunde, die auf einen progredienten Verlust der grauen Substanz, vor allem in frontotemporalen Regionen hinweisen (u.a. Salisbury, Kuroki, Kasai, Shenton & McCarley, 2007).

Zusammenfassend spricht die Mehrheit der Befunde für eine Hirnentwicklungsstörung als Ursache für die Schizophrenie, die sowohl die Hirnreifung als auch ihre Aufrechterhaltung umfasst. Die beobachtete, z.T. fortschreitende Volumenreduktion der grauen Substanz könnte hervorgerufen sein durch die gestörten Regenerationsprozesse.

1.10 Neuropsychologie bei Schizophrenie

Es dauerte einige Zeit bis die zentrale Rolle der kognitiven Beeinträchtigungen im klinischen Bild der Schizophrenie allgemein akzeptiert wurde. Aktuell geht man von der gesicherten Erkenntnis aus, dass Patienten mit Schizophrenie in zahlreichen neuropsychologischen Testverfahren signifikant schlechter abschneiden als eine gesunde Kontrollgruppe. So konnte in einigen vergleichenden Untersuchungen gezeigt werden, dass die schizophrene Patientengruppe in den verschiedenen Funktionsbereichen, Leistungsminderungen im Umfang von .4 bis 2.0 Standardabweichungen aufweisen (Keefe et al., 2006; Schüpbach, Harris, Keshavan & Sweeney, 2007; Wölwer et al., 2008). In einer Metaanalyse von Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone und Seidman (2009) wurde von mittel bis großen Beeinträchtigungen schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden über 10 kognitive Funktionsbereiche, mit mittleren Effektstärken von -.64 bis -1.20, berichtet. Eine medikamentöse Behandlung als Ursache für die kognitiven Leistungseinbußen kann weitgehend ausgeschlossen werden, da sie sowohl bei Neuroleptika-naiven Patienten (z.B. Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt & Andreasen, 1999; Hill, Beers, Kmiec, Keshavan & Sweeney, 2004), als auch bei Ersterkrankungen (Bilder et al. 2000) und auch schon prämorbid (Cannon, Tarrant, Hattunen, & Jones, 2003) auftreten. Ferner konnten einige Studien zeigen, dass diese Defizite auch bei gesunden Angehörigen schizophrener Patienten und deren Zwillingen zu finden sind (Snitz, MacDonald & Carter, 2006; Delawalla et al., 2006; Heydebrand, 2006), was eindeutig für eine genetische Beteiligung spricht. Nach Sevik und Kollegen (2011) hat das Arbeitsgedächtnis den scheinbar größten familiären Einfluss über alle in der Untersuchung genutzten neuropsychologischen und neurophysiologischen Parameter (MMN / P300) hinweg. Die Defizite vor allem im Bereich der Aufmerksamkeit und den exekutiven Funktionen (Müller, Sartory & Bender, 2004; Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti & Clare, 2005, Lepore, Borelli, Patella, Ventriglio & Bellomo, 2009; Sevik et al., 2011) werden im Zusammenhang mit morphologischen, strukturellen und neurophysiologischen (ERP') Veränderungen in einzelnen Hirnregionen gesehen, die über bildgebende Verfahren zum Teil dargestellt werden können.

1.10.1 Allgemeine Beeinträchtigung vs. spezifisches kognitives Defizit

Es wird bis heute kontrovers diskutiert, ob es sich bei den kognitiven Defiziten um eine allgemeine Beeinträchtigung globaler Funktionsbereiche handelt, oder ob einige Bereiche eher selektiv, im Sinne einer spezifischen Leistungsminderung, betroffen sind

(u.a. Dickinson et al., 2004). In diesem Zusammenhang gilt es zu berücksichtigen, dass kognitive Defizite in nahezu jeder messbaren Domäne gefunden wurden, von den einfachen sensorischen und wahrnehmungsbezogenen Funktionen (u.a. Butler et al., 2007, Leitman et al., 2007) über die vor-bewusste Informationsverarbeitung, gemessen über die Mismatch Negativity (z.B. Umbricht & Krljesb. 2005) oder die P300 (siehe Kap. 1.13.2), zu den höheren Kognitionen, wie die selektive Aufmerksamkeit und Daueraufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis, verbales und non-verbales episodisches Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie Problemlösungsprozesse (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Dickinson, Ramsey & Gold, 2007; Stefanopoulou, Manhoran, Landau, Geddes, Goodwin & Frangou, 2009). Einen weiteren Beleg für die Annahme einer generell zugrunde liegenden Beeinträchtigung lieferte eine Studie von Keefe und Kollegen (2006). Hier wurden die Daten von knapp 1500 Schizophrenie-Patienten verwendet, die hinsichtlich der traditionellen neuropsychologischen Parameter (Verarbeitungsgeschwindigkeit, Daueraufmerksamkeit, verbales-/ Arbeitsgedächtnis und logisches Denken) untersucht wurden. Im Ergebnis zeigte sich eine signifikante Interkorrelation der verschiedenen Testscores. Die gefundenen Interkorrelationen der kognitiven Leistungen konnten in einer Metaanalyse von Dickinson und Kollegen (2007) bestätigt werden.

Neben dieser scheinbar generellen Beeinträchtigung kognitiver Funktionen bei Schizophrenie deuten einige Untersuchungen daraufhin, dass bestimmte Bereiche stärker betroffen sind als andere. So zeigen manche Studien die deutlichsten Einbußen in den Bereichen des verbalen Gedächtnisses (u. a. Müller, Sartory & Bender, 2004; Lautenbacher & Möser, 2004) und den exekutiven Funktionen (u.a. Bilder et al, 2000; Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001). In einem systematischen Rückblick von Reichenberg und Harvey (2007), der verschiedene Metaanalysen von 1989 - 2007 zusammenfassend evaluiert hat, wird dem episodischen Gedächtnis und den exekutiven Funktionen eine zentrale Rolle zugeschrieben. Auch in einer Metaanalyse von Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti und Clare (2005) zeigten die schizophrenen Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant schlechtere Leistungen in allen gemessenen kognitiven Funktionsbereichen (IQ, Gedächtnis, Sprache, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit). Hinsichtlich des Gedächtnisses waren diese Unterschiede am größten, im Bezug auf den IQ am geringsten. Die Autoren betonen aber vor allem die signifikante Heterogenität der Ergebnisse über die verschiedenen Studien. Die Ursache dafür sehen sie speziell in der lückenhaften Datenbeschreibung, den unterschiedlichen Gruppengrößen von Patienten- und Kontrollprobanden, dem Ungleichgewicht zwischen Männern und Frauen und der fehlenden Homogenität der

Patientenstichproben (stationär, ambulant, Ersterkrankungsalter, Medikation, sozioökonomischer Status, Therapien etc.) In der Folge kann man davon ausgehen, dass die einzelnen Studien untereinander nur bedingt vergleichbar sind.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Mehrheit der Befunde auf eine generelle neuropsychologische Beeinträchtigung schließen lässt, anstatt auf eine isolierte kognitive Störung, wie sie häufiger bei neurologischen Patienten gefunden wird, bei denen zu meist eine umgrenzte Hirnläsion vorliegt. Allerdings scheinen spezifische Bereiche stärker betroffen zu sein, auf die im Nachfolgenden, nach einer kurzen Beschreibung der einzelnen Funktionsbereiche, genauer eingegangen wird.

1.10.2 Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeit ist sowohl ein komplexes als auch ein zentrales Thema in der kognitiven Psychologie. Allerdings existiert bis heute keine einheitliche konsensfähige Definition von Aufmerksamkeit. Eine intakte Aufmerksamkeitsleistung ist eine wichtige Voraussetzung für die Bewältigung alltäglicher Anforderungen. Überall dort, wo wir es nicht mit hoch überlernten Automatismen zu tun haben, ist eine konzentrierte Kontrolle unseres Handelns, im Sinne von fokussierter Aufmerksamkeit, erforderlich.

Basierend auf den Aufmerksamkeitsmodellen von Posner (1971, 1987) sowie Van Zomeren und Brouwer (1994) wird der Aufmerksamkeitsprozess aktuell nicht mehr als eine einheitliche Funktion verstanden, sondern es wird zwischen *Aufmerksamkeitsintensität* und *–selektivität* unterschieden (Amelang & Schmid-Atzert, 2006). Die *Aufmerksamkeitsintensität* umfasst das Konzept der „Alertness“ (basale Wachheit bzw. Ansprechbarkeit auf Reize) und der „Sustained Attention“, die sich wiederum aus der Daueraufmerksamkeit (fokussierte oder geteilte Aufmerksamkeit über längere Zeit) und der Vigilanz (Beachtung seltener Reize über längere Zeit) zusammensetzt. Die *Aufmerksamkeitselektivität* gliedert sich in die Komponenten der „selektiven bzw. gerichteten“ und der „geteilten“ Aufmerksamkeit. Die selektive Aufmerksamkeit ist die Fokussierung auf relevante Reize bei gleichzeitiger Unterdrückung von Störreizen und ist somit gleichzusetzen mit dem Begriff der Konzentrationsfähigkeit. Mit der so genannten geteilten Aufmerksamkeit wird die Fähigkeit umschrieben, gleichzeitig auf mindestens zwei Reize zu achten oder adäquat auf diese zu reagieren. Tests zur Messung der Aufmerksamkeit unterscheiden sich vor allem darin, welche kritischen Reize unter welchen Bedingungen dargeboten werden. Die Bedingungen sind ausschlaggebend dafür, welche Art der Aufmerksamkeit gemessen wird.

1.10.2.1 Neuronale Korrelate der Aufmerksamkeit

Wie die verschiedenen Komponenten des Aufmerksamkeitsprozesses vermuten lassen, können nicht bestimmte isolierte Hirnareale in die Verantwortung für dessen Funktionieren gezogen werden, sondern es scheint sich hierbei eher um ein Zusammenspiel verschiedener Strukturen, wie dem präfrontalen Kortex, dem limbischen System und bestimmter Hirnstammregionen zu handeln. So wird die selektive Aufmerksamkeit im Wesentlichen gewährleistet durch den präfrontalen Kortex, der für die Zielsetzung verantwortlich ist, dem parietalen Kortex für den Vergleich neu ankommender Reize, und den Basalganglien, die für die Auswahl adäquater Reaktionen zuständig sind (Schmidt & Schaible, 2006). Auch scheinen hirmorphologische Anomalien der thalamischen, frontalen und inferior-parietalen Areale mit Beeinträchtigungen der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit einherzugehen, wie sie häufig bei schizophrenen Patienten zu finden sind (Salgado-Pineda et al., 2003).

1.10.2.2 Defizite in der Aufmerksamkeit bei Schizophrenie

Wie zuvor angedeutet, können mit den neuropsychologischen Testverfahren immer nur bestimmte Teilaspekte der Aufmerksamkeit untersucht werden. Bei den schizophrenen Patienten zeigt sich, je nach Testkonzeption, eine Störung verschiedener Aufmerksamkeitsparameter. Dazu zählen vor allem die geteilte und die fokussierte Aufmerksamkeit (Müller et al., 2004; Lautenbacher & Möser, 2004) sowie die Daueraufmerksamkeit (z.B. Elvevag & Goldberg, 2000). Die Patienten haben insgesamt Probleme, die Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum, sowohl bei hoher (Daueraufmerksamkeit) als auch bei niedriger Reizfrequenz (Vigilanz), aufrecht zu erhalten.

Hinsichtlich der Vigilanz bzw. Daueraufmerksamkeit, gemessen über den computergestützten in einigen unterschiedlichen Versionen erhältlichen „Continuous Performance Test“ (CPT; Cornblatt, Risch, Faris, Friedman & Erlenmeyer-Kimling, 1988), berichteten Heinrichs und Zakzanis (1998) in ihrer Metaanalyse von großen Leistungsunterschieden zwischen der Schizophrenie- und der gesunden Kontrollgruppe ($d = 1.16$). In der Metaanalyse von Dickinson et al. (2007) wurden verschiedene Versionen des CPT mit eingeschlossen, mit dem Resultat einer mittleren bis großen Effektstärke ($d = .66 - 1.13$).

In der Literatur finden sich drei Metaanalysen (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Dickinson et al. 2007; Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone & Seidman, 2009) die sich mit den Aufmerksamkeitsdefiziten, gemessen über den Trail Making Test, Version A (TMT-

A) (siehe Kap. 2.5.3.2) befassen. Bei diesem Test sollen Zahlen so schnell wie möglich aufsteigend miteinander verbunden werden. Während die erste Metaanalyse chronische Schizophrenie-Patienten mittleren Alters einbezog, konzentrierten sich Mesholam-Gately (2009) auf die erstmanifestierten Patienten. Alle drei Untersuchungen zeigen eine verminderte Aufmerksamkeitsleistung bei den Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, die im Mittel weniger als eine Standardabweichung beträgt. Auch scheint das Aufmerksamkeitsdefizit einen stabilen Vulnerabilitätsfaktor darzustellen, da es sowohl in der Remissionsphase (Nuechterlein, 1986) als auch bei Kindern schizophren-erkrankter Patienten (Cornblatt & Erlenmeyer-Kimling, 1985) gefunden wurde. Aufgrund dieser Befunde kamen manche Autoren zu dem Schluss, dass die Aufmerksamkeitsstörung das fundamentale kognitive Defizit der Schizophrenie darstelle, welches ein adäquates Funktionieren des Arbeitsgedächtnisses und der exekutiven Funktionen verhindere. Allerdings konnte man sich nicht darüber einigen durch welche Faktoren das Aufmerksamkeitsdefizit im Speziellen charakterisiert wird. Die untenstehende Tabelle bietet einen Überblick über die zuvor zitierten Metaanalysen. Die Effektstärken sind durch die Standardisierte mittlere Differenz (SMD) zwischen der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer Testleistungen dargestellt. Eine negative SMD bedeutet, dass die Patienten schlechter abschnitten als die Kontrollprobanden. Tabelle 5 liefert eine Zusammenstellung wichtiger Metaanalysen bzgl. der Aufmerksamkeitsdefizite bei Schizophrenie.

Tabelle 5: Tabellarischer Überblick der Metaanalysen zu Aufmerksamkeitsdefiziten bei Patienten mit Schizophrenie

Autoren (Jahr)	Studienanzahl Stichprobe (N)	Zeitraum	Effektstärken (Cohens d) Standardisierte mittlere Differenz (SMD)
Heinrichs & Zakzanis (1998)	204	1980 - 1997	Continuous Performance Test (gesamt): SMD = -1.16 Trail Making Test A: SMD = -.70
Dickinson et al. (2007)	40 N = 1961 (Pat.) N = 1444 (kontr.)	1990 - 2007	Continuous Performance Test: SMD = -.66 (abweichender Stimulus) SMD = -.86 (identische Paare) Trail Making Test A: SMD = -.88
Mesholam-Gately et al. (2009)	47 N = 2204 (Pat.) N = 2775 (Kontr.)	1994 - 2007	Trail Making Test A : SMD= -.80

1.10.3 Verarbeitungsgeschwindigkeit

Die Verarbeitungsgeschwindigkeit beschreibt die Schnelligkeit, in der verschiedene kognitive Operationen durchgeführt werden können. Sie spielt eine bedeutende Rolle bei den höheren kognitiven Prozessen, wie der Aufmerksamkeit oder solchen, die in den folgenden Kapiteln beschrieben werden. Nach heutigem Stand der Forschung existiert keine Verbindung der Verarbeitungsgeschwindigkeit mit spezifischen neuroanatomischen Strukturen im Gehirn.

Häufig wird der Zahlen-Symbol-Test zur Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit herangezogen. Bei diesem Papier-Bleistift-Verfahren müssen Symbole nach einer bestimmten Vorgabe, Zahlen zugeordnet werden. Wie bereits eine Metaanalyse von Henry & Crawford (2005) zeigte, berichteten zahlreiche weitere Untersuchungen von einem großen Leistungsunterschied im Zahlen-Symbol-Test (Siehe Kap.: 2.5.3.3) zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden. Dickinson und Kollegen (2007) verglichen in ihrer Metaanalyse den Zahlen-Symbol-Test mit anderen prominenten neuropsychologischen Messverfahren und dessen zugrunde liegenden Konstrukte (Tests zur Messung des verbalen Gedächtnisses, der exekutiven Funktionen und des Arbeitsgedächtnisses). Dazu wurden wieder die Leistungen einer schizophrenen Patientengruppe mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Das Ergebnis zeigte die größten Unterschiede in der neuropsychologischen Leistung im Zahlen-Symbol-Test (SMD = -1.57). Daraus folgerten die Autoren, dass dieser Test die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit am besten widerspiegelt. Auch Mesholam-Gately und Kollegen (2009) fanden in ihrer Metaanalyse die größte Effektstärke von SMD = -1.59 im Zusammenhang mit dem Zahlen-Symbol-Test.

Aufgrund dieser Befunde wurde von einigen Autoren die Verarbeitungsgeschwindigkeit als Basis für die neuropsychologische Leistung angesehen. Damit konform stellte sich in einer Studie von Keefe und Kollegen (2006) der Zahlen-Symbol-Test als der beste Prädiktor für die gesamte kognitive Leistungsfähigkeit heraus. Untenstehende Tabelle gibt einen Überblick über wichtige metaanalytische Ergebnisse zum Zahlen-Symbol-Test.

Tabelle 6: Tabellarischer Überblick der Metaanalysen zur Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patienten mit Schizophrenie

Autoren (Jahr)	Studienanzahl Stichprobe (N)	Zeitraum	Effektstärken (Cohens d) Standardisierte mittlere Differenz (SMD)
Henry & Crawford (2005)	84 N = 2947 (Pat.) N = 2469 (Kontr.)	1981 - 2002	Zahlen-Symbol-Test: SMD = -1.46
Dickinson et al. (2007)	40 N = 1961 (Pat.) N = 1444 (Kontr.)	1990 - 2007	Zahlen-Symbol-Test: SMD = 1.57
Mesholam-Gately et al. (2009)	47 N = 2204 (Pat.) N = 2775 (Kontr.)	1994 - 2007	Zahlen-Symbol-Test: SMD = 1.59

1.10.4 Exekutive Funktionen

Unter dem Begriff „Exekutive Funktionen“ werden Regulations- und Kontrollmechanismen zusammengefasst, die ein zielorientiertes und situationsangepasstes Handeln ermöglichen. Sie umfassen die bewusstseinsnahe Steuerung und Zielüberwachung komplexer, nicht automatisierter Verhaltensweisen, bei denen es gilt, mehrere kognitive Aspekte zu koordinieren. Das exekutive System wurde von Goldman-Rakic, Cools & Srivastava (1996) als ein ‚supervisory controlling system‘ beschrieben. Nach Smith & Jonides (1999) werden fünf Mechanismen exekutiver Kontrolle unterschieden: die Aufmerksamkeitssteuerung, die zeitliche Ablauforganisation von Prozessen bei komplexen Aufgaben, Planung von Teilschritten in Hinblick auf ein übergeordnetes Ziel, Monitoring (Überprüfen und Aktualisieren) und das Kodieren von Inhalten des Arbeitsgedächtnisses nach Ort und Zeit. Eine große Anzahl von Autoren setzen die exekutiven Funktionen mit Prozessen des Arbeitsgedächtnisses gleich. So weisen die Komponenten, die unter dem Begriff der Exekutiven Funktionen zusammengefasst werden, große Ähnlichkeiten mit dem Konzept der „Zentralen Exekutive“ des Arbeitsgedächtnissmodells von Baddeley auf (siehe 1.10.6). Eine weitere Gemeinsamkeit ist die Assoziation zu neurokognitiven Aktivitäten, die im präfrontalen Kortex lokalisiert sind (z.B. Green, 1998; Pashler, 2000).

1.10.4.1 Defizite in den Exekutiven Funktionen bei Patienten mit Schizophrenie

Die untersuchten Bereiche der exekutiven Funktionen bei Patienten mit Schizophrenie umfassten hauptsächlich Problemlösungsprozesse, Handlungsinitiierung und Inhibition sowie die mentale Flexibilität und sind in der Literatur vielfach dokumentiert (Silver, Feldmann, Bilker & Gur, 2003; Müller et. al. 2004). Zur Messung dieser unterschied-

lichen Parameter werden verschiedene neuropsychologische Tests verwendet, zu deren Bewältigung neben den kognitiven Basisprozessen auch eine Form der exekutiven Kontrolle erforderlich ist (Palmer & Heaton, 2000).

Ein wichtiger Test in diesem Zusammenhang ist der Wortflüssigkeitstest, welcher den „Ideenfluss“ und damit das so genannte divergente Denken misst. Die Aufgabe besteht darin, innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben zu nennen (formlexikalische Wortflüssigkeit), oder solche, die einer bestimmten Kategorie zugehörig sind (semantische Wortflüssigkeit). In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass Schizophrenie-Patienten signifikant weniger Wörter produzieren als eine gesunde Kontrollgruppe. So berichteten Heinrichs und Zakzanis (1998) in ihrer Metaanalyse für die gesamte Wortflüssigkeit bei Patienten mit Schizophrenie eine mittlere Effektstärke von $d = 1.15$. Mesholam-Gately und Kollegen (2009) fanden eine mittlere Effektstärke für die lexikalische ($SMD = -.86$) und eine größere mittlere Effektstärke für die semantische Wortflüssigkeit ($SMD = -1.24$). Die Metaanalyse von Dickinson et al. (2007) erbrachte in der semantischen Wortflüssigkeit eine Effektstärke von $SMD = 1.41$ und in der lexikalischen von $SMD = -.83$. Insgesamt scheinen die Defizite in der semantischen Wortflüssigkeit bei den Schizophrenie-Patienten größer zu sein.

Zur Überprüfung der kognitiven Flexibilität wird häufig der Teil B des Trail-Making Tests, Version B (TMT-B) verwendet. Hierbei sollen in alternierender Reihenfolge Buchstaben und Zahlen mit einander verbunden werden. Wie einige Metaanalysen deutlich machen konnten, zeigen die Schizophrenie-Patienten auch hier deutliche Defizite im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe mit mittlere Effektstärke zwischen $d = .80$ und $d = .91$ (u.a. Heinrichs & Zakzanis, 1998; Dickinson et al., 2007; Mesholam-Gately et al, 2009).

Der Wisconsin Card Sorting Test (WSCT) von Berg (1948) gilt ebenfalls als ein sensitives Maß für exekutive Funktionsleistungen (Wiedl, Wienöbst, Schöttke, Green & Nuechterlein, 2001) Alternativ zum herkömmlichen Statustest wird das „dynamische Testen“, bei dem Feedback oder Denkhilfen des Versuchsleiters mit in den Testprozess integriert werden, diskutiert (Guthke, Beckmann & Wiedl, 2003). Die Probanden bekommen vier Karten vorgelegt, die sich in Farbe, Form und Anzahl der abgebildeten Elemente unterscheiden. Sie werden angewiesen, eine fünfte Karte einer dieser vier Zielkarten zuzuordnen. Das Kriterium (Farbe, Form oder Elementanzahl), nach dem die Karte zugeordnet werden soll, wird nicht bekannt gegeben. Ausgewertet werden die Anzahl der richtig zugeordneten Karten, die Anzahl der Fehler sowie die der Perseverationen (Beharren auf einer Kategorie, die geändert werden sollte). Im Ergebnis erkennen die schizophrenen Patienten hierbei weniger Kategorien und machen vor allem mehr perseverative Fehler als

gesunde Kontrollprobanden. So zeigten Heinrichs und Zakzanis (1998), Henry und Crawford (2005) sowie Dickinson und Kollegen (2007) eine mittlere Effektstärke von $SMD = -.88$, $SMD = -1.06$, und $SMD = -1.00$ für die Kategorien. Hinsichtlich der Perseverationen fanden Henry und Crawford (2005) eine mittlere Effektstärke von $SMD = -.98$, Dickinson und Kollegen (2007) von $SMD = -.81$ sowie Mesholam-Gately und Kollegen (2009) von $-.83$. In Tabelle 7 sind die zuvor beschriebenen metaanalytischen Befunde zu den Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen dargestellt.

Tabelle 7: Tabellarischer Überblick über die Metaanalysen hinsichtlich der exekutiven Funktionen bei Schizophrenie-Patienten

Autoren (Jahr)	Studienanzahl Stichprobe (N)	Zeitraum	Effektstärken (Cohens d) Standardisierte mittlere Differenz (SMD)
Heinrichs & Zakzanis (1998)	204	1980 - 1997	Trail Making Test B: $SMD = -.80$ Wisconsin Card Sorting Test: $SMD = -.88$ (gesamt) Wortflüssigkeit (gesamt): $SMD = 1.15$
Henry & Crawford, 2005	84 N = 2947 (Pat.) N = 2469 (Kontr)	1981-2002	Wisconsin Card Sorting Test: Perseverationen: $SMD = -.98$ Richtige Kategorien: $SMD = -1.06$
Dickinson et al. (2007)	40 N = 1961 (Pat.) N = 1444 (Kontr.)	1990 - 2007	Wisconsin Card Sorting Test: Perseverationen: $SMD = -.81$ Richtige Kategorien: $SMD = -1.00$ Trail-Making-Test B: $SMD = -.92$ Semantische Wortflüssigkeit: $SMD = -1.41$ Lexikalische Wortflüssigkeit: $SMD = -.83$
Mesholam-Gately et al. (2009)	47 N = 2204 (Pat.) N = 2775 (Kontr.)	1994 - 2007	Trail-Making-Test B: $SMD = -.91$ Wisconsin Card Sorting Test: Perseverationen: $SMD = -.83$ Semantische Wortflüssigkeit: $SMD = -1.24$ Lexikalische Wortflüssigkeit: $SMD = -.86$

1.10.5 Gedächtnis

Das Gedächtnis ist von fundamentaler Bedeutung für unser alltägliches Funktionieren. Lebensgeschichtliche Erfahrungen, erworbenes Wissen und die Entwicklung von Fähigkeiten bilden die Grundlage für Verhalten und Identität. In der Psychologie wird das Gedächtnis nicht als eine universelle Einheit verstanden, sondern es werden verschiedene Speichersysteme unterschieden, die sich sowohl hinsichtlich gespeicherter Inhalte als auch hinsichtlich der zeitlichen Dauer der Speicherung voneinander unterscheiden (Engelkamp & Zimmer, 2006). Die verschiedenen Speichersysteme sind in neuronalen Netzwerken miteinander verbunden, sodass sie letztlich für den Menschen eine funktionale Einheit bilden.

1.10.5.1 Das Modell multipler Gedächtnissysteme von Squire (1987)

Das von Squire entwickelte Modell multipler Gedächtnissysteme unterscheidet verschiedene Verläufe der Gedächtnisspeicherung. Im Ultrakurzzeitgedächtnis werden die sensorischen Reize zur Erkennung für wenige 100 Millisekunden gespeichert. Um Verständnis, Lernen und Schlussfolgern zu ermöglichen, erfolgt dann die Speicherung der Informationen für wenige Sekunden im Arbeitsgedächtnis. Anschließend werden diese Informationen entweder vergessen oder in das Langzeitgedächtnis übernommen. Hier werden im Wesentlichen ein deklaratives (explizites) und ein non-deklaratives (implizites) Gedächtnissystem unterschieden. Das non-deklarative Gedächtnissystem umfasst das prozedurale Gedächtnis, welches neue Fertigkeiten und Verhaltensänderungen, motorische, perzeptuelle und kognitive Fertigkeiten, nicht-assoziatives Lernen, Priming-Effekte oder Ergebnisse aus Konditionierungsprozessen abspeichert, ohne dass diese bewusst werden müssen. Das deklarative Gedächtnissystem umfasst gezielt abrufbare Gedächtnisinhalte und gliedert sich in das episodische Gedächtnis für autobiographische, nach Ort und Zeit definierte Erinnerungen und das semantische System für sogenanntes Weltwissen. Die folgende Abbildung veranschaulicht das zuvor beschriebene Modell.

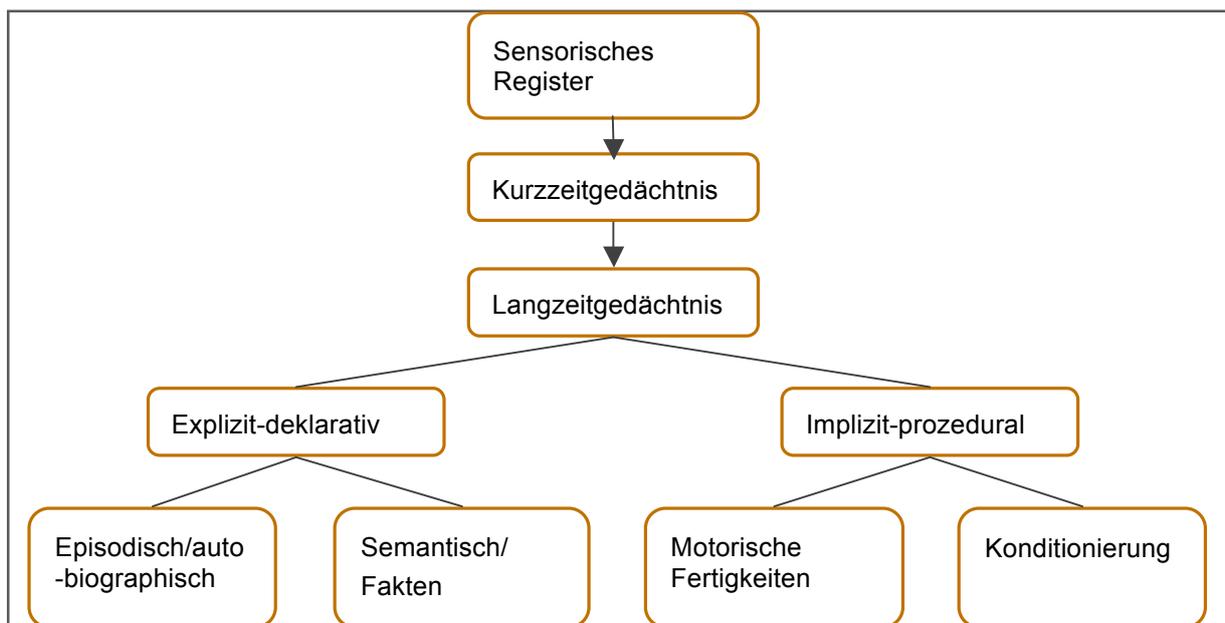


Abbildung 2: Modell multipler Langzeitgedächtnisse (angelehnt an Squire, 1987)

1.10.5.2 Beteiligte Hirnstrukturen

Grundsätzlich sind sehr viele Hirnstrukturen an den Gedächtnisprozessen beteiligt. Der mediale Temporallappen, und hier vor allem der Hippocampus und die Amygdala, sind dabei von zentraler Bedeutung. Untersuchungen mit Patienten, die eine bilaterale Schädigung des medialen Temporallappens aufweisen, konnten dessen Bedeutung für die Gedächtnisbildung belegen (Daum & Schugens, 2002). Eine Untersuchung von Dolan (2002) zeigte, dass die emotionale Reizverarbeitung vor allem der Amygdala zugesprochen werden kann. Aber auch das Zwischenhirn mit seinen Strukturen, wie dem Thalamus, Hypothalamus, Mamillarkörper und Fornix, scheint für die Erinnerungsfunktion wichtig zu sein (Engelkamp & Zimmer, 2006). In verschiedenen fMRI Studien konnte außerdem eine Aktivität des präfrontalen Kortex während des Enkodierens und des Abrufens nachgewiesen werden (z.B. Petrides, 2002). Bei der Enkodierung verbaler Informationen sind vor allem der dorsolaterale präfrontale Kortex und (Golby et al. 2001) und der linke mediale Temporallappen (Casasanto et al., 2002) aktiv. Aufgrund dieser Beobachtungen wird der präfrontale Kortex häufig als neuronales Substrat des Arbeitsgedächtnisses beschrieben.

1.10.5.3 Defizite im Gedächtnis und Lernen bei Schizophrenie

Neben den Defiziten im Arbeitsgedächtnis gilt die Störung anderer Gedächtnissysteme ebenfalls als gesichert (Albert, Kunst & Lautenbacher, 2006). Besonders auffällig ist die Beeinträchtigung des deklarativen Langzeitgedächtnisses (Cirillo & Seidman, 2003). Diese Annahme passt zu dem Befund, dass vorrangig das verbale Gedächtnis gestört ist (Müller et al. 2004). Zur Erfassung des verbalen Gedächtnisses werden häufig Wortlisten verwendet, die zunächst gelernt und dann, entweder unmittelbar oder verzögert, wieder gegeben werden sollen. Die Metaanalysen von Heinrichs und Zakzanis (1998), Aleman, Hijman, De Haan und Kahn (1999), Dickinson und Kollegen (2007) sowie Mesholam-Gately und Kollegen (2009) fanden konsistent eine starke Beeinträchtigung des unmittelbaren und verzögerten verbalen Abrufs. Cirillo und Seidman (2003) sehen die Ursache dieses Defizits aber grundsätzlich nicht im Wiederauffinden der Informationen, sondern eher im Erlernen bzw. Speichern des Materials. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe behielten die Schizophrenie-Patienten 10-20% weniger des zuvor gelernten Materials. Im Gegensatz dazu zeigte die Metaanalyse von Aleman und Kollegen (1999), dass die Defizite im freien Wiedererinnern größer sind als beim Wiedererkennen.

Die Befunde zum impliziten Gedächtnis sind sehr unterschiedlich. Die Mehrzahl der Studien berichtet über eine erhaltene Funktion in diesem Bereich (z.B. McKenna, Clare & Baddeley, 1995). Exner, Boucsein, Degner und Irle (2006) hingegen fanden bei schizophren-erkrankten Patienten häufig Schwierigkeiten beim Erlernen motorischer Sequenzen (Blockspanne: das Wiederholen vorgegebener Tippfolgen), was wiederum für eine Beeinträchtigung im prozeduralen Gedächtnis spricht. Tabelle 8 zeigt eine Auflistung der zuvor zitierten metaanalytischen Befunde.

Tabelle 8 Tabellarischer Überblick über die Metaanalysen zum verbalen Gedächtnis bei Patienten mit Schizophrenie

Autoren (Jahr)	Studienanzahl Stichprobe (N)	Zeitraum	Effektstärken (Cohens d) Standardisierte mittlere Differenz (SMD), Md = mittlere Effektstärke
Heinrichs & Zakzanis (1998)	204	1980 - 1997	Verzögerter, freier Abruf SMD = -.90 Unmittelbarer, freier Abruf SMD = -1.41
Aleman et al. (1999)	70	1975 - 1998	Verzögerter, freier Abruf Md = 1.20 Unmittelbarer, freier Abruf Md = 1.22 Wiedererkennen: Md = .64
Dickinson et al. (2007)	40 N = 1961 (Pat.) N = 1444 (Kontr.)	1990 - 2007	Verzögerter, freier Abruf SMD = -1.09 Unmittelbarer, freier Abruf SMD = -1.25
Mesholam-Gately et al. (2009)	47 N = 2204 (Pat.) N = 2775 (Kontr.)	1994 - 2007	Verzögerter, freier Abruf SMD = -.85 Unmittelbarer, freier Abruf SMD = -1.20

1.10.6 Das Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley (1986)

Aufgrund der großen Ähnlichkeiten des Arbeitsgedächtnisses mit den exekutiven Funktionen wird diese Form des Gedächtnisses nicht im Zusammenhang mit den übrigen Gedächtnisfunktionen besprochen, sondern separat abgehandelt.

Nach Baddeley (1996) handelt es sich bei dem Arbeitsgedächtnis eher um eine grundlegende Komponente kognitiver Leistungen, wie Lernen, Schlussfolgern etc., als um ein isoliertes, abgekoppeltes System. Der wohl prominenteste Unterschied zu den anderen Gedächtnissystemen, die für eine längere Zeitspanne konzipiert sind, liegt in

der nur vorübergehenden Nützlichkeit. Baddeley ging davon aus, dass ein einheitliches Kurzzeitgedächtnis, wie es in den Mehrspeichermodellen postuliert wurde, nicht richtig sei. Er konnte in zahlreichen Untersuchungen zeigen, dass eine parallele Ausführung von Aufgaben nur dann möglich ist, wenn diese unterschiedlichen Typs sind. Er folgerte daraus, dass visuell-räumliche und sprachliche Informationen nicht in derselben Struktur verarbeitet werden können und entwickelte daraufhin ein Arbeitsgedächtnismodell, welches kein einheitliches System darstellt, sondern in mehrere parallel arbeitende Komponenten unterteilt werden kann, bestehend aus zwei Kurzzeitspeichern, einem verbalen (*Phonologische Schleife*) und einem visuell-räumlichen (*visuell-räumlicher Notizblock*) und einer Aufmerksamkeitskomponente, der *zentralen Exekutive*. Die *phonologische Schleife* speichert sprachliche Informationen für etwa zwei Sekunden. Danach zerfällt die Information und kann nicht mehr abgerufen werden, wenn sie nicht aufgefrischt wird. Es werden so viele Informationen gehalten, wie man in dieser Zeit memorieren kann. Der Umfang ist also nicht auf die Gedächtnisspanne von sieben Elementen (+/- 2) beschränkt. Der *visuell-räumliche Notizblock* ist für die vorübergehende Speicherung von räumlichen und visuellen Informationen verantwortlich und weist ebenfalls eine begrenzte Kapazität auf. Die *zentrale Exekutive* ist ein Aufmerksamkeitssystem ohne eigenen Speicher. Sie kontrolliert und koordiniert die beiden Hilfssysteme, indem sie die Aufmerksamkeit fokussiert oder zwischen Anforderungen aufteilt, welche gleichzeitig an den Organismus gestellt werden. Zudem steht sie in enger Verbindung zum Langzeitgedächtnis, um dort beispielsweise die bereits erlernten kognitiven Werkzeuge zur Bewältigung der Anforderungen abzurufen. Das Arbeitsgedächtnismodell wird im Allgemeinen als Schnittstelle zwischen Wahrnehmung und Aufmerksamkeit, Langzeitgedächtnis, kognitiver Kontrolle und Handlungsplanung angesiedelt (Miyake & Shah, 1999).

Defizite im Arbeitsgedächtnis gelten als wesentliches neuropsychologisches Merkmal von Kognitionsstörungen in der Schizophrenie, begünstigt durch seine Abhängigkeit von den Funktionen des präfrontalen Kortex (Goldman-Rakic, 1994). So konnte eine Studie die Hypofrontalität bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe, feststellen (Glahn et al., 2005). Bei der Diagnostik sollte beachtet werden, dass die verschiedenen neuropsychologischen Tests, je nach Konzeption, unterschiedliche Komponenten des Arbeitsgedächtnisses erfassen, wie Aufmerksamkeitsleistungen, Speicherfunktionen oder Prozesse der zentralen Exekutive (Pukrop et al., 2003). Schizophrene Patienten zeigen im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden signifikant schlechtere Leistungen, sowohl im Bezug auf das verbale Arbeitsgedächtnis (z.B. Conklin, Curtis,

Katsanis, Lacono, 2000), das visuell räumliche Gedächtnis (u.a. Leiderman & Strejilewich, 2004, Li Zhao et al., 2011) als auch im Zusammenhang mit der zentralen Exekutive (u.a. Leiderman & Strejilewich 2004).

Zur Messung der Leistungsfähigkeit des verbalen Arbeitsgedächtnisses von Patienten mit Schizophrenie wird häufig die Zahlenspanne rückwärts (siehe Kap. 2.5.3.6) aus dem Wechsler Intelligenztest (Tewes, 1991) eingesetzt, welche das Halten und Manipulieren von Informationen erfordert und somit Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis stellt. Hierbei bekommen die Probanden die Aufgabe einer vorgeschalteten Zahlenfolge rückwärts wiederzugeben. Verschiedene Metaanalysen (u. a. Heinrichs & Zakzanis, 1998; Aleman et al., 1999; Dickinson et al., 2007 & Mesholam-Gately et al., 2009) zeigen für die „Rückwärts“-Bedingung der Zahlenmerkspanne moderate bis schwere Defizite, bei mittleren Effektgrößen zwischen .61 und .86.

Ein weiterer prominenter Test zur Erfassung des verbalen Arbeitsgedächtnisses ist der sogenannte Buchstaben-Zahlen-Test (siehe Kap. 2.5.3.4). Hierbei soll eine vorgeschaltete Reihe von alternierenden Buchstaben und Zahlen, aufsteigend und nach Zahlen und Buchstaben geordnet, wiedergegeben werden. Dickinson et al. (2007) berichten in diesem Zusammenhang von einer mittleren standardisierten Differenz zu den gesunden Kontrollprobanden von $SMD = -.85$.

Eine quantitative Metaanalyse von Lee und Park (2005) konnte zeigen, dass die Defizite im Arbeitsgedächtnis in allen Untersuchungen, unabhängig von der angewendeten Methodik, einschließlich des Testmaterials und von der Dauer der Testung, vorhanden sind. Die Befunde zum visuospatialen Arbeitsgedächtnis waren hier konsistenter und robuster als die zum verbalen Arbeitsgedächtnis. Der Übersichtsartikel von Reichenberg und Harvey (2007) zeigt allerdings, dass die Unterschiede zwischen den Schizophrenie - Patienten und den gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich des Arbeitsgedächtnisses weniger stark ausgeprägt sind als in den übrigen Gedächtnisfunktionen. Trotz der zum Teil selektiven Erforschung der einzelnen Komponenten des Arbeitsgedächtnisses spricht man insgesamt immer noch von einem generellen Arbeitsgedächtnisdefizit. Tabelle 9 beinhaltet eine Aufstellung der zuvor zitierten Metaanalysen hinsichtlich der Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenie Patienten.

Tabelle 9: Überblick über die Metaanalysen zu den Defiziten im Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenie - Patienten

Autoren (Jahr)	Studienanzahl Stichprobe (N)	Zeitraum	Effektstärken (Cohens d) Standardisierte mittlere Differenz (SMD)
Heinrichs & Zakzanis (1998)	204	1980 - 1997	Zahlenspanne rückwärts: SMD = -.61
Aleman (1999)	70	1975 - 1998	Zahlenspanne rückwärts: SMD = -.82
Lee & Park (2005)	600	1980 - 2004	Visuospatiales Arbeitsgedächtnis (verschiedene Methoden): SMD = -.98 Verbales Arbeitsgedächtnis (verschiedene Methoden): SMD = -1.01
Dickinson et al. (2007)	40 N = 1961 (Pat.) N = 1444 (Kontr.)	1990 - 2007	Zahlenspanne rückwärts: SMD = -.86 Buchstaben-Zahlen-Test: SMD = -.85
Mesholam-Gately et al. (2009)	47 N = 2204 (Pat.) N = 2775 (Kontr.)	1994 - 2007	Zahlenspanne rückwärts: SMD = -.79

1.10.7 Zusammenhang zu morphologischen Veränderungen und pathophysiologischen Mechanismen

Als relativ gesichert gilt der Zusammenhang zwischen einem breiten Spektrum kognitiver Defizite und dem reduzierten Volumen der *grauen Substanz* (u.a. Antonova et al, 2005; Lawyer et al., 2006). Eine Vielzahl von Studien, die den Wisconsin Card Sorting Test oder den Continuous Performance Test verwendet haben, fand eine starke Reduzierung der dorsolateralen präfrontalen Aktivität bei schizophrenen Patienten (z.B. Barch, 2005; Glahn et. al., 2005). Auch eine Studie von Rüsçh und Kollegen (2007) konnte zeigen, dass die graue Substanz im dorsolateralen Kortex reduziert und mit schwachen exekutiven Funktionen korreliert ist. Je schwächer die Patienten in den Tests waren, desto weniger graue Substanz war in diesem Bereich vorhanden. Außerdem deuten einige neuere Untersuchungen auf eine Verbindung zwischen den kognitiven Defiziten und der *weißen Substanz* hin (u.a. Antonova et al., 2005; Szeszko, 2008). Neben der zuvor beschriebenen und mehrfach replizierten *Hypofrontalität* bei verschiedenen Gedächtnis- und Aufmerksamkeitstests sowie bei Aufgaben zu exekutiven Funktionen, konnte in anderen Untersuchungen gezeigt werden, dass schizophrene Patienten, sowohl eine reduzierte hippocampale Aktivität beim Enkodieren sowie beim Abruf (Jessen et al., 2003; Weiss et al., 2003), als auch eine abnormal

erhöhte frontale Aktivität bei einer Worterinnerungsaufgabe aufweisen (z.B. Ragland et al., 2003). Aufgrund der bekannten reziproken Konnektivität präfrontaler Regionen mit dem Hippocampus und anderen Hirnregionen scheint es also wichtig zu sein, die einzelnen Bereiche nicht länger isoliert zu betrachten, sondern die Interaktion zwischen temporalen und frontalen Strukturen im Zusammenhang zu sehen (Ragland, Yoon, Minzenberg & Carter, 2007).

1.10.8 Veränderung vs. Stabilität

Weiterhin wird diskutiert, ob sich die kognitiven Leistungen über die Zeit verändern, also einem progredienten Verlauf folgen, oder ob die neuropsychologischen Funktionen über die Zeit stabil bleiben. Diesen beiden Möglichkeiten liegen die in Kap. 1.9 beschriebenen kontroverse Ansichten (neurogenerative progressive Erkrankung vs. neuronale Entwicklungsstörung) zugrunde. Neben dieser Debatte um den Ursprung der Erkrankung gibt es ein wachsendes Interesse durch Verbesserung der kognitiven Leistungen, mit Hilfe von Psychopharmaka oder kognitiven Rehabilitationsmaßnahmen, funktionale Fähigkeiten der Patienten zu modifizieren. Es ist also wichtig herauszufinden, welche kognitiven Defizite schwer oder gar nicht veränderbar sind und welche besonders gut auf die verschiedenen Interventionsmaßnahmen ansprechen. Im Folgenden werden nun die jüngeren Befunde zu dieser Thematik dargestellt.

Im Gegensatz zu einigen Querschnittstudien, in denen Leistungsunterschiede zwischen prodromalen, erstmanifestierten und chronisch schizophrenen Patienten dargestellt werden konnten (Sobizack et al. 1999), zeigte sich in den meisten Langzeitstudien kein intraindividuellem Leistungsabfall über die Krankheitsdauer. In einigen dieser Untersuchungen konnte bereits bei Krankheitseintritt ein reduziertes kognitives Funktionsniveau festgestellt werden. So zeigte eine Studie von Cervellione, Burdick, Cottone, Rhinewine und Kumra (2007) eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einem frühen Ausbruch der Schizophrenie - im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe - zum ersten Messzeitpunkt und auch 13 Monate später. Außerdem fanden sie eine ebenfalls stabile Beziehung zwischen diesen Defiziten und ihren sozialen und persönlichen Fähigkeiten. Wie ein Überblicksartikel von Goldberg, Hyde, Kleinman und Weinberger (1993) verdeutlicht, konnte auch in verschiedenen Kohortenstudien mit chronisch schizophrenen Patienten kein signifikanter Abfall der Leistungen beobachtet werden. Hoff und Kollegen (1999) berichteten in ihren Längsschnittuntersuchungen von einer weitgehend stabilen kognitiven Performanz in verschiedenen neurokognitiven Tests innerhalb von 4 bis 5 und 10 Jahren (Hoff, Svetina,

Shields, Stewart & DeLisi, 2005) nach dem ersten Auftreten einer schizophrenen Episode. Szöke, Tandafir, Dupont, Meary, Schürhoff und Leboyer (2008) fassten in ihrer Metaanalyse 53 Langzeitstudien aus den Jahren 2003 – 2006 zusammen, bei denen die Ergebnisse neuropsychologischer Tests einer Patientengruppe mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen und jede Variable separat analysiert wurde. Es wurden die typischen Konstrukte Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und Gedächtnis erfasst. Zwischen den beiden Messzeitpunkten sollte mindestens ein Monat liegen, um den Übungseffekt möglichst klein zu halten. Außerdem durfte kein kognitives Training stattgefunden haben. Im Ergebnis zeigten sich bei den meisten Tests signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistungen in beiden Gruppen, bei dem semantisch verbalen Wortflüssigkeitstest blieben sie hingegen jeweils konstant. Die größten Veränderungen zeigten sich in den Gedächtnistests. Als mögliche Moderatorvariable wurde vor allem eine Veränderung in der Medikation hervorgehoben.

Zusammenfassend deuten die Befunde auf eine stabile kognitive Leistung hin, in dem Sinne, dass diese sich im Laufe der Erkrankung nicht weiter verschlechtert. Damit wirken sie der Theorie über eine degenerative Erkrankung entgegen und stützen stattdessen die Annahme einer, der Schizophrenie zugrunde liegenden Hirnentwicklungsstörung. Die zum Teil berichteten leichten Verbesserungen der kognitiven Fähigkeit könnten, neben der Behandlung mit atypischen Neuroleptika, als Folge von Trainingseffekten in Erscheinung treten (Szöke et al., 2008) und lassen die Möglichkeit zu, durch spezielle Interventionen, Erfolge hinsichtlich der kognitiven Funktionen erzielen zu können. Die zuvor zitierten Studien sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 10: Zusammenstellung der zuvor zitierten Studien über Veränderungen in der Neuropsychologie über die Zeit

Studie (Datum)	Methode	Ergebnisse
Sobizack et al. (1999)	Querschnittsuntersuchung; 66 Patienten mit einer ersten Episode einer Schizophrenie (ES), 49 chronifizierte Schizophrenie-Patienten (CS), 40 gesunde Kontrollprobanden; Messung von Gedächtnisfunktionen, Sprach- und kognitive Flexibilität	Signifikant schlechtere Leistungen in allen Domänen beider Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. ES zeigen die meisten Beeinträchtigungen visuell- motorischen Funktionen und Aufmerksamkeit. Abstraktion/Flexibilität bei CS im Vgl. zu ES
Cervellione (2007)	Längsschnittuntersuchung; 26 Pat., mit einer ersten psychotischen Episode im Alter von 18 Jahren (EOS) und 26 gesunde Kontrollprobanden (HC); Neuropsychologische Testbatterie; 2. MZ nach 13 Monaten	Verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei EOS im Vergleich zu HC zum ersten MZ und auch 13 Monate später. Stabile Beziehung zwischen diesen Defiziten und ihren sozialen und persönlichen Fähigkeiten.
Hoff et al. (1999)	Längsschnittuntersuchung; 42 ersthospitalisierte Schizophrenie-Patienten, 16 gesunde Kontrollen; neuropsychologische Testbatterie; jährliche Messung bis 5 Jahre Krankheitsdauer	Patienten liegen bei allen Messungen ein bis zwei Standardabweichungen unter den gesunden Kontrollen.
Hoff et al. (2005)	Längsschnittuntersuchung (Follow-Up); 21 Schizophrenie-Patienten, 8 gesunde Kontrollen	Patienten liegen bei allen Messungen ein bis zwei Standardabweichungen unter den gesunden Kontrollen.
Szöke et al. (2008)	Metaanalyse; 53 Langzeitstudien aus 2003 – 2006; Neuropsychologische Testbatterie; Vgl. zwischen schizophrenen Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe; mind. ein Monat zwischen den beiden Messzeitpunkten	Signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistungen in beiden Gruppen in den meisten Tests, bei dem semantisch verbalen Wortflüssigkeitstest, größte Veränderungen in den Gedächtnistests.

1.10.9 Zusammenhang mit klinischen Symptomen

Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen den kognitiven Defiziten und den klinischen Symptomen ist vor allem im Hinblick auf eine optimale Behandlung der Betroffenen von großem Interesse. Zudem konnten verschiedene Studien (z.B. Savilla, Kettler & Galletly, 2008) zeigen, dass beide Aspekte einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der schizophrenen Patienten nehmen. Nachfolgend werden nun die aktuellen, zum Teil kontroversen Befunde dargestellt.

Einige Studien postulieren eine stärkere Beeinträchtigung von Aufmerksamkeitsaspekten und exekutiven Funktionen in Verbindung mit der Negativsymptomatik und, in geringerer Form, mit Symptomen der Desorganisation. Eine signifikante Beziehung zur Positivsymptomatik hingegen konnte meistens nicht belegt werden (Basso, Nasrallah, Olson & Bornstein, 1998). Eine Metaanalyse von Nieuwenstein, Aleman und De Haan (2001) betont vor allem den Zusammenhang zwischen den negativen Symptomen und den exekutiven Funktionen. Auch Beeinträchtigungen in verbalen Gedächtnisleistungen wurden häufig in Verbindung mit der Negativsymptomatik berichtet (Moritz, Heeren, Andresen & Krausz, 2001; Bozikas, Kosmidis & Kioperlidou, 2004). Müller und Kollegen (2004) weisen auf einen Zusammenhang der Negativsymptomatik mit den exekutiven Funktionen hin. In Ergänzung zu den vorherigen Annahmen postulieren sie außerdem eine Assoziation der Defizite im verbalen Gedächtnis mit Symptomen der Desorganisation. Kravariti, Dixon, Frith, Murray und McGuire (2005) fanden ebenfalls, dass Patienten mit verstärkter desorganisierter Symptomatik im Vergleich zu Patienten mit dominierender Negativsymptomatik schlechter im verbalen Wortflüssigkeitstest abschneiden als Ausdruck einer Leistungsminderung in den exekutiven Funktionen. Eine multiple Regressionsanalyse mit den neuropsychologischen Werten als abhängige und den klinischen Faktorscores als unabhängige Variablen erbrachten lediglich ein signifikantes Ergebnis für die Desorganisationsdimension. Ventura, Thames, Wood, Guzik und Helleman (2010) verglichen in ihrer Metaanalyse die Beziehung zwischen der Neuropsychologie und den Symptomen der Realitätsverzerrung mit der Beziehung zwischen den neuropsychologischen Leistungen und der Desorganisation. Hier zeigte sich ein schwacher Zusammenhang für die Realitätsverzerrung ($r = -.04$; $p = .03$) und eine moderate Korrelation ($r = -.23$; $p < .01$) für die Desorganisation mit verschiedenen neurokognitiven Domänen. In Tabelle 11 sind die beiden Metaanalysen dargestellt.

Tabelle 11: Metaanalysen über den Zusammenhang zwischen Neuropsychologie (NP) und klinischen Symptomen

Autoren (Jahr)	Studienanzahl Stichprobe (N)	Zeitraum	Ergebnisse
Nieuwenstein (2001)	16	1980 - 1999	Negativsymptome & Desorganisation mit WCST-PE r=.27 & r=.25, respektive, Ps<.01 Negativsymptomatik mit CPT (r=-.31, P<.01)
Ventura et al. (2010)	104 N = 8015	1985 - 2008	Zusammenhang Realitätsverzerrung mit NP (r = -.04; p = .03) Zusammenhang Desorganisation mit NP (r = -.23; p<.01)

Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass viele der zuvor aufgezeigten Beobachtungen auf Querschnittuntersuchungen beruhen, die lediglich die Darstellung eines korrelativen Zusammenhangs zu einem bestimmten Zeitpunkt ermöglichen. In einer Langzeitstudie von Bell und Mishara (2006) wurde der Verlauf negativer Symptome im Zusammenhang mit neurokognitiven Veränderungen über sechs Monate beobachtet. Im Ergebnis konnte keine Abhängigkeit der kognitiven Leistungen von einer Verschlechterung oder Verbesserung der Negativsymptomatik festgestellt werden. Auch Hughes und Kollegen (2003) fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Verlauf von Positiv- und Negativsymptomen und neuropsychologischen Leistungen. Schüpbach, Harris, Keshavan und Sweeney (2007) konnten hingegen bei ersterkrankten schizophrenen Patienten nachweisen, dass die frühzeitige Verbesserung der Negativsymptomatik mit einer verbesserten kognitiven Leistung in einem Follow-up nach zwei Jahren in Verbindung steht. In einer Nachuntersuchung (Schüpbach et al., 2007) konnte dieses Ergebnis bestätigt werden. Die Verbesserung der Negativsymptomatik war signifikant mit der durchschnittlichen Denkleistung (ohne verbales Lernen) über die gesamte Follow-up Zeit assoziiert. Die frühe Veränderung der desorganisierten oder der psychotischen Symptome zeigte hingegen keine signifikanten Befunde. Allerdings führte umgekehrt die Verbesserung der kognitiven Leistung zu einer Verminderung der negativen und der psychotischen Symptomatik im Follow-up. Außerdem waren die Symptome zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht signifikant korreliert mit der kognitiven Leistung. In einer Untersuchung von Wölwer und Kollegen (2008) stellte sich der TMT B als der beste Prädiktor für den klinischen Verlauf der Schizophrenie, u.a. gemessen über die Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS) und die Global Assessment of Functioning (GAF) heraus. Laut Wölwer misst dieser Test vorwiegend

komplexe Aufmerksamkeitsparameter und die Verarbeitungsgeschwindigkeit, kognitive Aspekte, die bereits Keefe und Kollegen (2006) als prädiktiv für die schizophrene Entwicklung gesehen haben. Die zitierten Studien können Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12: Tabellarischer Überblick der Studien zum Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und neuropsychologischen Testleistungen

Studie (Datum)	Methode	Ergebnisse
Bell und Mishara (2006)	Langzeitstudie; 267 stabile Schizophrenie- Patienten; Verlauf negativer Symptome im Zusammenhang mit neurokognitiven Veränderungen über sechs Monate beobachtet.	Kognitive Leistungen sind unabhängig von der Negativsymptomatik
Hughes et al. (2003)	Längsschnittstudie; 62 Schizophrenie- Patienten; Messung der Veränderungen über die PANSS und neuropsychologische Testbatterie über sechs Monate	Kein Zusammenhang zwischen dem Verlauf von Positiv- und Negativsymptomen und neuropsychologischen Leistungen
Schüpbach et al. (2004)	32 Erstmanifestierte Schizophrenie- Patienten, ohne Medikation; Erhebung klinischer und neuropsychologischer Veränderungen über zwei Jahre.	Die frühzeitige Verbesserung der Negativsymptomatik steht mit einer verbesserten kognitiven Leistung in Verbindung
Schüpbach et al. (2007)	43 Patienten mit Schizophrenie; Erhebung neuropsychologischer und klinischer Daten nach 5 Wochen, 6, 12, 24 Monaten	Die Verbesserung der Negativsymptomatik war signif. mit der Denkleistung (ohne verbales Lernen) korreliert. Die Verbesserung der kognitiven Leistung führte zu einer Verminderung der negativen und der psychotischen Symptomatik.
Wölwer et al. (2008)	125 Erstmanifestierte Patienten; Erhebung der neuropsychologischen und klinischen Daten über ein Jahr.	TMT B stellte sich als der beste Prädiktor für den klinischen Verlauf der Schizophrenie heraus.

Zusammenfassend scheinen die neuropsychologischen Defizite also eher mit der Desorganisation und mit Symptomen der Negativsymptomatik assoziiert zu sein und stehen in keiner Beziehung zu Symptomen der Positivsymptomatik. Betrachtet man die Entwicklung der kognitiven Leistungen und die der klinischen Symptome über die Zeit, so zeigt sich in vielen Untersuchungen kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Aspekten. Die Ergebnisse von Wölwer und Kollegen (2008) sowie Keefe und Kollegen (2006) hingegen leiten dazu an, möglichst früh mit einer Therapie der negativen Symptome zu beginnen, um eine Verschlechterung der kognitiven Leistungen verhindern

oder minimieren zu können. Hier sollte man vor allem auf die Möglichkeiten der Psychotherapie setzen, da der Erfolg einer medikamentösen Therapie auf diese Form der Symptomatik vergleichsweise gering ist (u.a. Schüpbach, Hill, Sanders, Hell, Keshavan, & Sweeney, 2004). Die frühzeitige Optimierung neuropsychologischer Funktionen ist wiederum von klinischer Bedeutung, da sie sich positiv sowohl auf die negative Symptomatik, als auch auf die positiven Symptome auswirkt und damit letztendlich einen großen Einfluss auf das psychosoziale Funktionieren nimmt. Des Weiteren erlauben uns solche Untersuchungen eine genauere Prognose hinsichtlich symptomatischer und kognitiver Prognose bei ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie.

1.10.10 Kritische Wertung der Befunde

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen sind die neurokognitiven Einschränkungen der schizophrenen Patientengruppe mäßig schwer bis schwer einzustufen. Fast alle Patienten mit Schizophrenie zeigen im Vergleich zu dem Niveau, das man ohne Erkrankung hätte erwarten können, einen Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit. Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass die Schizophrenie-Patienten in allen vorgenannten Auffälligkeiten starke inter- und intraindividuelle Unterschiede aufweisen. Die Ursachen für diese Variabilität sind jedoch bis heute nicht abschließend geklärt. Zudem werden die kognitiven Funktionsstörungen zwar bei der Mehrheit der untersuchten Patienten gefunden, aber eben nicht bei allen (Keefe, Eesley & Poe, 2005).

Weiterhin ist nicht eindeutig klar, in wie weit die zuvor beschriebenen kognitiven Beeinträchtigungen spezifisch sind für die schizophrene Erkrankung. Es wäre möglich, dass sie ein zugrunde liegendes Merkmal von psychotischen Erkrankungen im Allgemeinen darstellen. In einer Studie von Smith, Bartch und Csernansky (2009) wurden die kognitiven Leistungen hinsichtlich Arbeitsgedächtnis, episodisches Gedächtnis und exekutive Funktionen von Patienten mit Schizophrenie, schizoaffektiver Störung und Bipolarstörung mit psychotischen Symptomen und einer gesunden Kontrollgruppe miteinander verglichen. Im Mittel unterschieden sich die Patientengruppen nicht signifikant hinsichtlich der Leistung in den neuropsychologischen Tests, der Psychopathologie und dessen Beziehung zu den kognitiven Funktionen. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme eines Kontinuums von der Bipolarstörung mit psychotischen Symptomen über die schizoaffektive Störung hin zur Schizophrenie (u.a. Lake & Hurwitz, 2007).

Man sollte weiterhin bedenken, dass die traditionellen neuropsychologischen Messverfahren möglicherweise eher einen zugrunde liegenden generellen kognitiven „Fähigkeitsfaktor“ messen, als dass sie eine authentische Aussage über spezifische Defizite treffen können. So konnte in einer Studie von Dickinson, Ragland, Gold und Gur (2008), die die kognitiven Leistungen einer gesunden Kontrollgruppe mit einer schizophrenen Patientengruppe verglichen hat, gezeigt werden, dass knapp über 60% der Defizite in der kognitiven Leistung durch einen generellen kognitiven „Fähigkeitsfaktor“, dem „deficit g“, vermittelt wurden. Lediglich das verbale Gedächtnis und die Verarbeitungsgeschwindigkeit hatten einen direkten, wenn auch geringen Einfluss auf die Leistung. Dieses generalisierte Defizit kann als Funktion der Limitation herkömmlicher neuropsychologischer Tests gesehen werden und damit deren Validität hinsichtlich einer spezifischen Interpretation neuropsychologischer Testergebnisse bei Schizophrenie in Frage stellen. Alternativ könnten die Defizite aber auch eine fundamentale Manifestation der Schizophrenie mit einer generellen neuropsychologischen Basis darstellen.

1.11 Das EEG

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist eine gängige, nicht invasive Methode, zur Registrierung der elektrischen Hirnaktivität, mittels Aufzeichnung der Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche. Es wird in der psychophysiologischen Forschung häufig eingesetzt zur Klärung des Zusammenhangs zwischen neurologischen Prozessen des Gehirns und dem Verhalten. Neben der Untersuchung kognitiver Prozesse im gesunden Gehirn stellt es außerdem eine Möglichkeit dar, pathologische Veränderungen desselben festzustellen.

1875 konnte Richard Caton erstmalig elektrische Hirnaktivität an der Hirnrinde bei Kaninchen und Affen registrieren. Er zeigte, dass eine Reizung der Retina, über einen Lichtblitz, zu einer veränderten elektrischen Aktivität im Okzipitallappen führte. Die elektrische Hirnaktivität beim Menschen wurde Anfang der 20iger Jahre erstmals von dem deutschen Nervenarzt Hans Berger registriert. Er legte damit die Grundlage für die klinische und experimentelle Anwendung des EEG. 1929 veröffentlichte er seine Arbeit „Über das Elektroenzephalogramm des Menschen“ (Berger, 1929).

Die Vorteile des EEG gegenüber anderen Methoden (z.B. bildgebende Verfahren) liegen in der präzisen zeitlichen Auflösung. Es liefert eine direkte Echtzeit-Abbildung neuronaler Aktivität, mit einer Auflösung im Millisekunden-Bereich (vgl. Nunez & Srinivasan, 2006). Es ist also gut geeignet, um die sehr schnell ablaufenden

informationsverarbeitenden Prozesse, die die Grundlage kognitiver Funktionen darstellen, zu untersuchen. Nachteilig hingegen ist die schwierige Lokalisierung des anatomischen Ursprungs der Spannungsschwankungen, die allerdings mit Hilfe mathematisch-statistischer Berechnung und mit der Ergänzung bildgebender Verfahren verbessert werden konnte.

1.11.1 Biologische und technische Grundlagen des EEG

Es herrscht heute weitgehend Einigkeit darüber, dass das EEG auf der postsynaptischen neuronalen Aktivität beruht (vgl. Nunez & Srinivasan, 2006). Es werden hauptsächlich die erregenden Potentiale zwischen den subsynaptischen und postsynaptischen Membranen der Pyramidenzellen registriert. Die inhibitorischen synaptischen Potentiale sowie die Aktionspotentiale spielen eine untergeordnete Rolle. Erstere weisen deutlich kleinere extrazelluläre Ströme auf. Letztere treten zu ungeordnet auf und klingen zu schnell wieder ab (vgl. Schmidt & Schaible, 2006). Neben der Frequenz (Anzahl der Schwingungen pro Sekunde, gemessen in Hertz) und der Amplitude (Höhe der Spannung, gemessen in Mikrovolt), sind auch die Häufigkeit und die zeitliche Abfolge der Ausschläge von großer Bedeutung (vgl. Birbaumer & Schmidt, 1991). Da die Amplitude von EEG-Signalen mit zunehmender Entfernung von der Quelle immer weiter abnimmt, kann die ungefähre Herkunft der Wellen bestimmt werden, indem man die Amplitude der EEG Signale, die simultan an mehreren Stellen abgeleitet werden, miteinander vergleicht.

Die EEG-Wellen können auf unterschiedliche Art und Weise mit Hilfe von, auf der Kopfhaut angebrachten, gesinterten Silber/Silberchlorid-Elektroden ermittelt, verstärkt und kontinuierlich aufgezeichnet werden. Diese sind weitgehend unbeeinflusst von der Polarisierung der Elektroden.

Die EEG-Wellenmuster im Spontan- bzw. Ruhe-EEG, werden, auf der Grundlage der Untersuchungen von Berger (1929), in verschiedene Frequenzbänder unterteilt (Alpha-, Beta-, Theta- und Delta-Wellen). Diese sind assoziiert mit bestimmten Bewusstseins- oder hirnpathologischen Zuständen.

Bei der Erforschung kognitiver Prozesse hingegen ist das Interesse auf solche EEG-Wellen gerichtet, die mit einem Ereignis in Verbindung stehen. Sie treten als Antwort auf eine sensorische oder motorische Reizung auf, oder stehen im Zusammenhang mit einem kognitiven Prozess. Diese Potentialschwankungen werden als ereigniskorrelierte (EKP) oder evozierte Potentiale (EP) bezeichnet.

1.11.2 Signalaufbereitung

Die elektrische Aktivität an der Schädeloberfläche liegt zwischen 1 und $100\mu\text{V}$. Sie ist damit vergleichsweise schwach ausgeprägt. Insofern ist es notwendig die EEG Signale vor der Weiterverarbeitung zu verstärken und etwaige Artefakte mit Hilfe von Filtern zu reduzieren.

1.11.2.1 Differenzverstärker

Der EEG Verstärker arbeitet in der Regel nach dem Prinzip des Differenzverstärkers, um die Störsignale und Überlagerungen hochamplitudiger elektrischer Einflüsse zu unterdrücken, die auf beide Elektroden einwirken.

Es wird der Unterschied zwischen den Potentialen zweier Elektroden gemessen. Bei der unipolaren Ableitung wird eine Elektrode an einem Zielort mit hoher Aktivität platziert und die andere an einem Ort mit niedriger Aktivität (indifferente Elektrode), zum Beispiel am Ohrfläppchen. Bei der bipolaren Ableitung wird das Signal zwischen zwei aktiven Elektroden gemessen (vgl. Schandry, 1981). Mit der Verstärkung der Differenz zwischen zwei Eingangssignalen werden also Artefakte (durch Störsignale und Überlagerungen hochamplitudiger elektrischer Einflüsse), die auf beide Elektroden einwirken, unterdrückt.

1.11.2.2 Filterung

Um weitere Störsignale zu unterdrücken sind EEG-Geräte, neben den Bandpass- und Bandsperre-Filtern, mit Hoch- und Tiefpassfiltern ausgestattet. Nur die Frequenzen innerhalb eines definierten Spektrums können passieren. Die Filterung dient der gezielten Analyse bestimmter Frequenzbänder des EEG Signals. D.h. mit der Festlegung der Filter werden die interessierenden Frequenzbänder definiert.

Mit der sogenannten Zeitkonstante wird die untere Grenzfrequenz bzw. kleinste Frequenz festgelegt, die von dem Verstärker noch übertragen werden kann. Je größer die Zeitkonstante, desto ungedämpfter werden langsam veränderliche Signale an den Polygraphen übermittelt. Ein Verstärker mit Zeitkonstante wirkt also wie ein Hochpass-Filter, der hohe Frequenzanteile ungehindert durchlässt, niedrig frequente Anteile jedoch dämpft. Im Gegensatz zu den Hochpassfiltern werden die Tiefpassfilter eingesetzt, um den Frequenzbereich wahlweise nach oben hin zu begrenzen. Mit ihrer Hilfe werden z.B. die Störsignale (50Hz) aus der Umgebung von Netzleitungen herausgefiltert. Je weiter die Signale von dem festgelegten Grenzwert entfernt sind, umso stärker werden sie gedämpft (vgl. Schandry, 1981).

1.11.2.3 Artefakte

Aufgrund der geringen Signalstärke und der damit verbundenen hohen Verstärkung wird das EEG wiederum anfällig für verschiedene Artefakte. Neben den zuvor beschriebenen Störeinflüssen zählen vor allem die Augenbewegungen zu den stärksten Artefaktquellen. Lid- und Augenbewegungen können eine Potentialverschiebung von mehreren hundert Mikrovolt verursachen. Sie zeigen sich in der Registrierkurve als einzelne, hohe und steile Spitzen bzw. als breitere, hohe Wellen. Es kann also sinnvoll sein, den Probanden vor der Untersuchung einige Male blinzeln und währenddessen auf ein Fixationskreuz schauen zu lassen. Außerdem ist eine simultane Ableitung des Elektrokulogramms (EOG) von großer Wichtigkeit. Muskelpotentiale, Pulsationsschwankungen, EKG-Einstreuungen und Hautpotentiale können weitere Artefakte darstellen. Eine möglichst entspannte Körperhaltung, die richtige Platzierung der Elektroden und die Kontrolle der Umgebungsbedingungen führen zu einer Reduktion der Störquellen (vgl. Schandry, R., 1981).

1.12 Ereigniskorrelierte Potentiale

Die Erhebung der ereigniskorrelierten Potentiale (EKP) ist eine der prominentesten Methoden, um den Informationsfluss im lebenden Gehirn zu erfassen. Auf dieser Grundlage werden sowohl die Aufnahme und die Verarbeitung sensorischer Informationen als auch höhere Prozesse, wie die selektive Aufmerksamkeit, Gedächtnis, semantisches Verständnis und andere Arten von kognitiver Aktivität untersucht. Ein EKP definiert sich über seine Polarität (positiv vs. negativ), der Latenz, der Ausbreitung im Kortex und seiner Assoziation zu bestimmten experimentellen Variablen bzw. psychischen Vorgängen. Es wird anhand dieser Kriterien in verschiedene Komponenten unterteilt. Je nachdem, mit welcher Latenz eine Komponente nach einem Ereignis im EEG auftritt, kann man diese verschiedenen Gehirnbereichen zuordnen. Frühe Komponenten (0–10ms) werden dem Hirnstamm zugeordnet, mittlere Komponenten (10 - 100ms) den primären Projektionsarealen des Neokortex und späte oder langsame Komponenten (ab 100ms) der Großhirnrinde selbst. Im Gegensatz zu den primären (exogene) Potentialen, die im Latenzbereich unter 100ms liegen und vor allem abhängig sind von den physikalischen Reizeigenschaften, sind die sekundären (endogenen) Potentiale, ab 100ms, neben der physikalischen Charakteristik des Reizes, beeinflusst durch mentale Veränderungen und spiegeln somit psychologische Prozesse wieder (Vgl. Birbaumer & Schmidt, 2006). Zu den am besten untersuchten und prominentesten späten endogenen Komponenten zählen die Mismatch Negativity (MMN), die P300 und die N400 (Duncan et al., 2009).

Wie zuvor beschrieben, steht ein EKP im engen zeitlichen Zusammenhang zu einem physiologischen oder mentalen Ereignis und wird mit Hilfe des EEG's über den entsprechenden Kortexarealen abgeleitet. Das Problem ist dessen Herausfilterung aus der ständig vorhandenen Hintergrundaktivität (Spontan-EEG), welche die deutlich kleineren Amplituden der EKP als „Rauschen“ überlagert. Um die niedrig amplitudigen EKPs hervorzuheben, müssen die Signale durch wiederholte, identische Reizung aufsummiert werden. Durch diese additive Überlagerung der Reizantwort wird das Nutzsignal verstärkt, die ereignisunabhängigen Anteile des EEG (das Spontan-EEG bzw. Rauschen) hingegen bleiben gleich oder werden verringert. Um die Originalgröße des EKP's zu erhalten wird anschließend das arithmetische Mittel der summierten Kurven gebildet. (Vgl. Birbaumer & Schmidt, 2006).

1.12.1 Das Oddball-Paradigma

Zur Erhebung eines EKP' wird häufig das sogenannte Oddball-Paradigma verwendet. Innerhalb einer Serie gleichbleibender (standard) Stimuli werden, in randomisierter Weise, seltene handlungsrelevante (target) Reize dargeboten, auf die per Knopfdruck reagiert werden soll. Voraussetzung für die erfolgreiche Bewältigung des Oddball-Paradigmas sind die sensorische Repräsentation der Stimuli, deren Klassifikation, die Aufmerksamkeitszuwendung, eine angemessene Verarbeitungsgeschwindigkeit, die Auswahl der Reaktion und eine motorische Antwort. Abbildung 3 zeigt in einer schematischen Darstellung ein reizbezogenes EKP mit den typischen positiven (P) und negativen (N) Auslenkungen, in Abhängigkeit von der Darbietungshäufigkeit der Töne. Die Bezeichnung der Potentialgipfel erfolgt entweder nach der typischen Gipfellatenz der Komponenten in Millisekunden (P100, N100, P200, N200, P300) oder nach der Reihenfolge ihres Auftretens (P1, N1, P2, N2, P3).

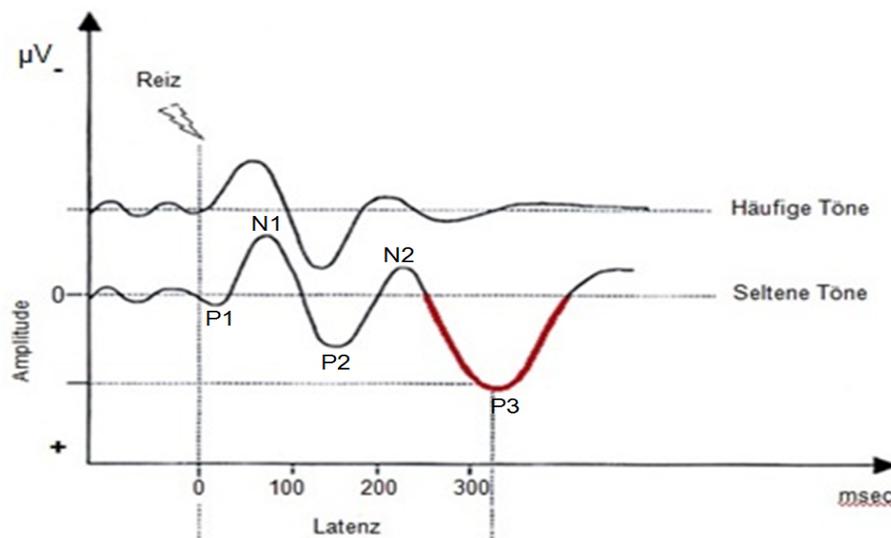


Abbildung 3: Individualisiertes EKP, für häufige sowie für seltene Töne, modifiziert nach Hegerl (1998). Die rote Markierung stellt die P300 Amplitude dar

1.12.2 Die Vertex-Komponenten

Die, der aufgabenbezogenen P300, vorgeschalteten Komponenten P1, N1 und P2 werden als Vertex-Potentiale bezeichnet. Diese enthalten noch Anteile, die nicht mit psychologischen Veränderungen variieren, sondern durch die physikalische Eigenschaft des Reizes beeinflusst sind. Sie werden aber bereits durch Aufmerksamkeitsprozesse modelliert. Die *P1* reflektiert das Öffnen einer Schleuse ("Gating") zu der betreffenden Lokation (Luck, Woodman & Vogel, 2000). Je größer ihre Amplitude desto weiter steht die Schleuse offen. Die *N1* reflektiert die genauere Erfassung eines Reizes und tritt automatisch nach der Darbietung eines unerwarteten Stimulus auf. Sie ist die erste EKP-Komponente, deren Ausprägung durch den Grad der selektiven Aufmerksamkeit beeinflusst wird (Hillyard, Hink, Schwent & Picton, 1973; Hansen & Hillyard, 1980). Sie stellt eine Orientierungsreaktion und einen sogenannten "matching Prozess" (ob der neue Stimulus zum vorherigen passt) dar. Beide Komponenten (P1: 80-200ms, N1: 90-200ms nach Reizeintritt) werden häufig im Zusammenhang mit der Lichtkegelmetapher aus der Aufmerksamkeitsforschung berichtet und reflektieren somit räumliche Aufmerksamkeitsprozesse (Luck, Heinze, Mangun & Hillyard, 1990). Üblicherweise wird in Experimenten ein räumlicher Stimulus dargeboten, gefolgt von einem weiteren Reiz, auf den auf einfache Weise reagiert werden soll. Sind die Positionen der beiden Reize identisch, resultiert eine deutlich schnellere Reaktion sowie ein vergrößerte P1 und N1 Amplitude über den okzipitalen Elektroden. Die N1 Amplitude ist maximal über den fronto- oder zentrozentralen Ableitungsorten.

1.12.3 Der N1-P2 Komplex

Häufig wird die akustisch evozierte N1 mit der nachfolgenden P2 Komponente zum N1-P2 Komplex zusammengefasst, welcher eine deutliche Lautstärkeabhängigkeit von dargebotenen Tönen zeigt. Tremblay, Kraus, McGee, Ponton und Otis (2001) berichteten eine Erhöhung der beiden Amplituden nach einem auditorischen Training. In einem Überblicksartikel von Crowley und Colrain (2004) wurde die Unabhängigkeit der P2 von der N1 Komponente hervorgehoben. Sie reagiert, ähnlich wie die P300, sensitiv auf abweichende (visuelle) Reizeigenschaften bei aufmerksamkeitsfordernden Aufgaben, tritt etwa 150-250ms nach Reizdarbietung auf und ist am prominentesten über der Elektrode Cz. In einer Untersuchung von Freunberger, Klimiesch, Doppelmayr und Holler (2007) zeigte die P2 im Vergleich zur N1 und P1, die größten Amplitudenunterschiede in Abhängigkeit von der Darbietung des visuellen Standard- oder abweichenden Zielreizes, mit einer Erhöhung der Amplitude bei Darbietung eines abweichenden Reizes. Es wird vermutet, dass die P2 in Diskriminationsparadigmen eine Rolle spielt bei der Klassifikation der Stimuli (siehe Crowley & Colrain, 2004). Weiterhin lokalisierten die Autoren die Generatoren für die P2 in parietal-okzipitalen Regionen. Eine Untersuchung von Tong, Melara und Rao (2009) fand eine erhöhte P2 Amplitude sowohl auf den Standard als auch auf den abweichenden Ton nach einem Tondiskriminierungstraining (eine Woche und neun Wochen später) sowie eine positive Korrelation zwischen der Erhöhung der Amplitude und der Reaktionszeit bei der Reizdiskrimination. Shahi, Roberts, Pantev, Trainor und Ross (2005) berichten von einer höheren P2 Amplitude bei Musikern als bei nicht-Musikern und eine Erhöhung der Amplitude mit wachsender Spektralkomplexität vorwiegend in der Musiker Gruppe. Für die N1 wurden diese Effekte nicht gefunden.

1.12.4 Die N2

Die N2 ist eine negative Potentialkomponente, welche etwa 200 bis 350ms bei Abweichungen eines Reizes von einer Erwartung, also einer Verletzung des internen Situationsmodells, auftritt und ist typischerweise gebunden an eine zugewandte Aufmerksamkeit (Ritter & Gaillard, 2000). Sie steht im engen Zusammenhang mit der P300, so dass in früheren Untersuchungen häufiger von dem P2-P3 Komplex gesprochen wurde. Die N2 wird in Untersuchungen häufig über das visuelle Oddball-Paradigma erhoben (Folstein & Van Petten, 2008). Sie verändert sich mit Variationen im Interstimulus-Intervall (ISI); Bei einem größeren Zeitintervall zwischen zwei Stimuli ist die Amplitude reduziert und die Latenz vergrößert. Die N2 ist außerdem negativ korreliert mit der Auftretenswahrscheinlichkeit des Stimulus. Auch ist die N2 Amplitude erhöht und die

Latenz kürzer, wenn der Unterschied zwischen Standard- und abweichenden Stimulus größer ist. (Näätänen, Sams, Järvilehto, & Soininen, 1980). Die N2 kann auch ohne die nachfolgende P3 auftreten, wenn die Probanden im Oddball-Paradigma die Aufgabe bekommen, die Stimulussequenz zu ignorieren. Sie besteht aus drei Subkomponenten, der N2a/ Mismatch negativity (MMN) einer negativen Komponente, welche automatisch evoziert wird bei jeglicher Art von Veränderung auditorischer Stimulation, auch bei abgewandter Aufmerksamkeit. Die N2b ist etwas später als die N2a und entsteht, wenn Veränderungen in der physikalischen Reizeigenschaft aufgabenrelevant sind. Die N2c steht im Zusammenhang mit der Klassifizierung ungleicher Stimuli (Sur & Sinha, 2009).

Laut einem Überblicksartikel von Folstein und Van Petten (2007) ist die anteriore N2 assoziiert mit kognitiver Kontrolle, der Reizneuheit und sequentiell "matching" und sollte somit in zwei Subkomponenten untergliedert werden, wobei eine Unterkomponente mit der kognitiven Kontrolle und eine weitere mit dem "mismatch" assoziiert ist. Die visuelle, aufmerksamkeitsbezogene Oddball N2 hat, nach den Autoren, ihre Verbreitung in posterioren Hirnregionen.

1.12.5 Die P300

Die P300 wurde erstmals von Sutton, Baren, Zubin und John (1965) mit einer Latenz von 300ms berichtet und zählt seither zu den am besten untersuchten Komponenten ereigniskorrelierter Potentiale. Sie gilt als wichtiges Korrelat kognitiver Prozesse, vor allem der Aufmerksamkeitsleistung sowie des Arbeitsgedächtnisses, welche in der Theorie 'Context-Updating' (siehe Kap. 1.12.5.1) zusammengefasst sind (Turetsky, Calkins, Light, Olincy, Radant & Swerdlow, 2007). Wie beispielsweise der Übersichtsartikel von Duncan und Kollegen (2009) zeigt, wird die P300 sowohl bei Gesunden als auch bei neurologischen bzw. psychischen Erkrankungen als ein Solches untersucht. Bei der klassischen P300 (P3, P3b) handelt es sich um eine große, breite und positive Komponente, die mehr als 300ms (bis zu 900ms) nach Eintritt eines seltenen, aufgabenrelevanten und bedeutungsvollen Stimulus evoziert wird (siehe Linden, 2005). Sie ist gekoppelt an eine bewusste Aufmerksamkeitsleistung. Bei auditorisch evozierten Potentialen zeigt sie in den meisten Untersuchungen ihre stärkste Ausprägung im zentro-parietalen Ableitungsbereich (u.a. Ritter, Simson & Vaughan, 1972). Ein seltener aber *nicht* aufgabenrelevanter Stimulus evoziert ebenfalls eine solche positive Komponente, diese wird als P3a bezeichnet. Der Unterschied zur P3(b) liegt in der kürzeren Latenz von 250-300ms. (Squires, Squires, & Hillyard, 1975). Sie ist an den fronto-zentralen Elektroden am prominentesten und hauptsächlich Ausdruck der

Reizneuheit. Die genaue Beziehung zwischen diesen beiden Teilkomponenten ist nicht abschließend geklärt und wird weiterhin diskutiert (siehe Polich, 2007).

Laut Posner (1975) reflektiert die P300 Amplitude attentionale Prozesse, die in ihrer Kapazität limitiert sind. Mit dem Einsatz von Dual-Task Paradigmen als Sekundäraufgaben, bei denen die Probanden auf seltene Reize achten sollten, konnte gezeigt werden, dass die P300 Amplitude in dem Maße reduziert ist, wie eine gleichzeitig ausgeführte Primäraufgabe schwieriger wurde. Diese Beobachtung lässt den Schluss zu, dass die für die Sekundäraufgabe zur Verfügung stehende kognitive Ressource reduziert wird, weil die Bewältigung der Primäraufgabe zusätzliche Verarbeitungskapazität beansprucht.

In einer Untersuchung von Mathalon, Ford und Pfefferbaum (2000) zeigte sich eine hohe Test-Retest-Reliabilität für die P300 Amplitude, erhoben über das Oddball-Paradigma sowohl bei Gesunden ($r = .86$ - $r = .93$) als auch in der schizophrenen Patientengruppe ($r = .82$ - $r = .87$). Ähnliche gute Ergebnisse lieferte eine Untersuchung von Simons, Sambeth, Krabbendam, Pfeifer und van Os (2011). Sie berichten von einer Test-Retest-Reliabilität für die P300 Amplitude in der Patientengruppe (psychotische Störung) über die Mittellinien Elektroden von $r = .77$ - $r = .85$ und in der gesunden Kontrollgruppe von $r = .77$ - $r = .74$. Hinsichtlich der P300 Latenz berichteten sie von einer mäßigen Konsistenz, bei einer Test-Retest-Reliabilität von $r = .52$ - $r = .61$ in der Patientengruppe und zwischen $r = .34$ (Fz) - $r = .61$ in der gesunden Kontrollgruppe.

1.12.5.1 Context-Updating-Theory

Nach Donchin (1981) reflektiert die P300 die neuronale Aktivität, die der Revision mentaler Repräsentation, induziert durch neu eintreffende Stimuli, zugrunde liegt. Sobald ein neuer Reiz eintritt, wird ein aufmerksamkeitsbasierter Vergleichsprozess initiiert, bei dem entschieden wird, ob sich der neue Reiz von dem vorherigen, im Arbeitsgedächtnis gespeicherten Reiz, unterscheidet (Oddball-Paradigma). Ist der neue Reiz gleich, wird das aktuelle mentale Modell bzw. Schema beibehalten und es kommt lediglich zu sensorisch evozierten Potentialen, wie der N100, der P200 oder der N200. Unterscheidet sich der neue Reiz von den vorherigen, steuern Aufmerksamkeitsprozesse eine Veränderung bzw. ein 'updating' der Stimulusrepräsentation, und gleichzeitig wird die P300 generiert. Es sind also sowohl Aufmerksamkeits- als auch Arbeitsgedächtnisprozesse (das Behalten der Reizeigenschaften um einen Abgleich zu ermöglichen) in den Vorgang involviert. Mit der Abbildung 4 ist die Context-Updating-Theorie schematisch illustriert.

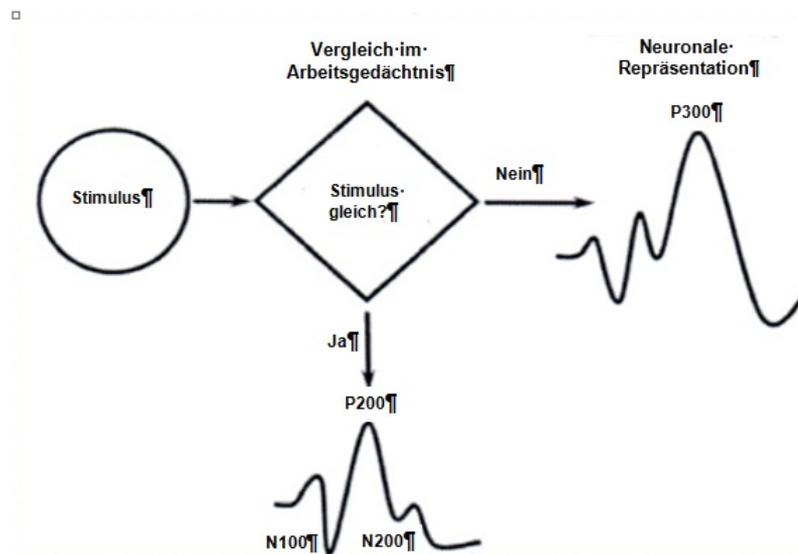


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Context-Updating-Theorie, modifiziert nach Polich (2003)

Die Context-Updating-Theorie lässt sich ableiten aus zahlreichen Untersuchungen, die Variationen im Oddball-Paradigma beinhalten und damit Einfluss auf die Amplitude sowie auf die Latenz der P300 nehmen. Im Folgenden sind einige dieser Befunde dargestellt.

1.12.5.2 Einflussfaktoren auf die P300

In einer Untersuchung von Duncan-Johnson und Donchin (1977) zeigte sich, dass die P300 Amplitude umso größer war, je geringer die Auftretenswahrscheinlichkeit für den handlungsrelevanten Stimulus schien, d.h. je seltener er dargeboten wurde (siehe auch Abb. 3). Ferner ist die P300 beeinflusst durch die erwartete Abfolge der präsentierten Stimuli (Squires, Wickens, Squires & Donchin, 1976). Die Autoren zeigten, dass die Wiederholung der gleichen Stimulussequenzen assoziiert ist mit einer reduzierten Amplitude. Wurde die Abfolge der Stimuli verändert, zeigte sich wieder eine Erhöhung derselben. Diese Ergebnisse könnten im Sinne eines antizipatorischen Effekts gewertet werden. Je unwahrscheinlicher das Auftreten eines abweichenden Stimulus scheint, umso deutlicher weicht er dann von der Erwartung ab. Die Größe der P300 Amplitude steht außerdem im Zusammenhang mit der Zeit, die zwischen den dargebotenen Stimuli liegt, dem Inter-Stimulus-Intervall (ISI) und dem Intervall zwischen den aufeinanderfolgenden Targetreizen (TTI). Die Darbietung bei kürzeren ISI (u.a. Woods & Courchesne, 1986) oder kürzerer TTI (Fitzgerald & Picton, 1984) produziert kleinere P300 Amplituden. Bei ISI größer als 6 sec wird der Einfluss der Auftretenswahrscheinlichkeit

auf die Amplitude deutlich geringer (Polich, 1990a/b). Liegt das TTI bei mind. 6-8 sec, hat die Auftretenswahrscheinlichkeit keinerlei Bedeutung mehr für die Amplitude (u.a. Gonsalvez & Polich, 2002). Die P300 ist außerdem beeinflusst durch die Salienz des Zielreizes an sich, seinem Belohnungswert oder seiner Bedeutung (Yeung & Sanfey, 2004). Die wichtigste Variable für das Evozieren der P300 ist aber die Aufmerksamkeitszuwendung. So konnten beispielsweise Hillyard und Kollegen (1971) sowie Duncan-Johnson und Donchin (1977) zeigen, dass solche Stimuli, die normalerweise die P300 evozieren, bei abgewandter Aufmerksamkeit ihre Funktion (Ausbildung der P300) nicht mehr erfüllen..

Die P300 *Latenz* scheint einen Index für die Klassifikationsgeschwindigkeit eines Reizes darzustellen, welche proportional zu dessen Erkennung und Evaluation ist (Kutas, McCarthy & Donchin, 1977; Magliero, Bashore, Coles & Donchin, 1984). Stimulus- und Aufgabenanforderungen beeinflussen die Verbindung zwischen P300 Latenz und Antwortzeit. Aber die Stärke dieser Verbindung variiert über die Vereinbarkeit zwischen Stimulus und Reizantwort (McCarthy & Donchin, 1981). Verleger (1997) zeigte in seinem Übersichtsartikel, dass die P300 Latenz sensitiv ist zu beidem, stimulus- und antwortbezogenen Prozessen. Diese Erkenntnis lässt die Möglichkeit zu, dass die P300 aus der neuronalen Verknüpfung zwischen der Reizwahrnehmung und der Antwort auf dieses Ereignis entsteht (Verleger, Görgern & Jaskowski, 2005). Ferner sind individuelle Unterschiede in der P300 Latenz korreliert mit mentaler Funktionsgeschwindigkeit; kürzere Latenzen sind assoziiert mit einer höheren kognitiven Leistungsfähigkeit (Polich, Howard & Starr, 1983; Emmerson, Dustman, Shearer & Turner, 1989).

Zusammenfassend zeigen die zitierten Befunde, dass eine verstärkte Aufmerksamkeitszuwendung, längere ISI sowie TTI, eine größere Ungewissheit über das Eintreten des relevanten Reizes und dessen Bedeutsamkeit eine Erhöhung der P300 Amplitude zur Folge haben. Es existieren also, im Sinne der Context-Updating Theorie, verschiedene Anzeichen dafür, dass die P300 erst nach der Evaluation eines Reizes auftritt und sie damit den Endpunkt der Reizbewertung darstellt (Donchin et al. 1978). Einen weiteren Hinweis dafür liefert die Proportionalität der P300 Latenz zur Stimulus-Evaluationszeit und ihre Sensitivität für aufgabenbezogene Anforderungen, wobei sie weitgehend unberührt bleibt von Variablen, die mit der Reaktionsauswahl bzw. -zeit assoziiert sind (z.B. Magliero et al., 1984).

1.12.5.3 Neuronale Generatoren

Obwohl es seit knapp über 30 Jahren zahlreiche Untersuchungen gibt, die sich mit der Entstehung der P300 beschäftigt haben, sind die neuronalen Generatoren noch immer nicht genau definiert (siehe Linden & David, 2005). Zu ihrer Bestimmung wurden, neben dem EEG, auch intrakranielle Ableitungen bei neurologischen Patienten (Halgren, Squires & Wilson, 1980; Smith, Halgren, Sokolik, Baudena, Musolino, Liegeois-Chauvel, & Chauvel, 1990) oder solchen mit gut charakterisierten Hirnläsionen durchgeführt (Knight, Scabini, Woods & Clayworth, 1989; Polich & Squire, 1993). Die Tatsache, dass die P300 simultan über einem großen Bereich des Kortex mit der gleichen Latenz abgeleitet werden kann (Soltani & Knight, 2000), lässt entweder vermuten, dass sie durch multiple, weitgehend unabhängige Generatoren erzeugt wird, oder dass sie ein zentral integriertes System mit weit verbreiteten Verbindungen und Auswirkungen über das gesamte Gehirn repräsentiert (Pineda, 1989; Nieuwenhuis & Hui, 2005). Zwar scheint der Hippocampus, der superiore temporale Sulcus, der ventrolaterale prefrontale Kortex und wahrscheinlich auch der intraparietale Sulcus (Kiss, Dashieff & Lordeon, 1989; Halgren et al., 1995, 1998) an der Generation der P300 beteiligt zu sein, allerdings stehen nur Läsionen in temporal-parietalen Regionen mit einer reduzierten P300 Amplitude in Verbindung, insbesondere für auditive (Knight et al., 1989) und somatosensorische Zielreize (Yamaguchi & Knight, 1991, 1992). Läsionen im Bereich des Hippocampus, der Amygdala sowie im Thalamus haben hingegen keinen Einfluss auf die P300 (Polich & Squire, 1993). In ereigniskorrelierten fMRT Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl die visuellen als auch die auditiven handlungsrelevanten Zielreize eine Aktivierung in Arealen um die Sylvian Fissur, einschließlich des supramarginalen Gyrus, des inferioren und des mittel frontalen Gyrus und der Insula, der Mittellinie Areale, einschließlich des anterioren und posterioren Cingulate und der supplementarischen Motorareale verursachen (u.a. McCarthy, Luby, Gore & Goldman-Rakic, 1997; Linden et al., 1999). Sensorisch spezifische Aktivierung wurde im auditorischen Kortex für auditive Stimulation und im Okzipitalkortex für visuelle Stimulation gefunden (Linden et al., 1999; Yoshiura et al., 1999). Die fMRT basierten "Sorce-Modells" bestätigen den wichtigen Beitrag des supramarginal Gyrus für die auditive (Menon, Ford, Lim, Glover & Pfefferbaum, 1997) und visuelle (Bledowski et al., 2004) P30. Ein Vergleich zwischen fMRI und "low resolution electromagnetic tomography (LORETA)", der simultan erworbenen EEG Daten für das auditive Oddball Paradigma, ergab einen hohen Grad an Übereinstimmung, vor allem für tempoparietale Verbindungen, der Insula, dem inferioren und rechten mittel frontal Gyrus und der frontalen Mittellinien Areale (Mulert et al., 2004).

Zusammenfassend scheinen die neuronalen Generatoren der P300 vorwiegend in den tempoparietalen Regionen zu liegen, Bereiche, die zumindest teilweise defizitär im Sinne eines Volumenverlustes bei Schizophrenie sind.

1.12.5.4 Biologische und genetische Einflussfaktoren auf die P300

Die P300 ist beeinflusst durch natürlich auftretende Veränderungen in der allgemeinen Erregung (Arousal), sowohl tonisch als auch phasisch (Kok, 1990, 1997). Solche Variationen können spontan auftreten, als Folge von Umgebungsvariablen, oder sind auf individuelle Unterschiede zurückzuführen (Polich & Kok, 1995). Auch zirkadiane und andere saisonale Rhythmen nehmen Einfluss auf die P300 (Deldin, Duncan & Miller, 1994), sowie Müdigkeit und Training (Yagi, Coburn, Estes & Arruda, 1999). Aber auch der häufige Gebrauch von Drogen, das Alter, das Geschlecht, der Intelligenzquotient (IQ), die Händigkeit und einige Persönlichkeitsvariablen haben eine modifizierende Wirkung auf die P300 (Kujala & Näätänen, 2003). Monozygote Zwillingspaare weisen deutlich ähnlichere P300 Charakteristika auf als dizygote Zwillingspaare (u.a. Katsanis, Iacono, McGue & Carlson, 1997). Metaanalysen berichten von einer Erblichkeit dieser Merkmale von 60% (van Beisterveldt & van Baal, 2002) bis 69% (Hall et al., 2006).

1.12.5.5 Zusammenhang zwischen der P300 und neuropsychologischen Testleistungen

Hinsichtlich der Beziehung zwischen der P300 Amplitude und ihrer Latenz zu den neuropsychologischen Testleistungen im Allgemeinen (bei gesunden Probanden), zeigen sich unterschiedliche bzw. zum Teil auch widersprüchliche Ergebnisse. Konsistent zu den weitgehend akzeptierten Theorievorstellungen über die neuropsychologischen Mechanismen, basierend auf der Context-Updating Theorie, wonach die P300 sowohl Aufmerksamkeits- als auch Arbeitsgedächtnisdefizite reflektiert (u.a. Polich & Kok, 1995; Magliero, Bashore, Coles & Donchin, 1984), fanden einige Untersuchungen einen direkten Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Funktionen und der P300 Amplitude sowie eine negative Korrelation zwischen den neuropsychologischen Funktionen und der P300 Latenz (z.B. Polich, Howard & Starr, 1983; Walhovd & Fjell, 2003). Andere Untersuchungen konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen den kognitiven Leistungen und der P300 Latenz zeigen. Diese Untersuchungen beinhalten aber typischerweise komplexere Aufgaben, die dem Arbeitsgedächtnis bzw. den Exekutiven Funktionen mehr Leistung abverlangen (Polich, 1998, 2007). Wieder andere Untersuchungen berichten ausschließlich von einem Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Testleistungen und der P300 Latenz

(z.B. Polich et al., 1983; Wright et al., 2002) oder einer teils negativen Korrelation zwischen der P300 Amplitude/-Latenz und den allgemeinen kognitiven Fähigkeiten. In diesem Zusammenhang wird vermutet, dass die intelligenteren Probanden der Analyse und Planung mehr Zeit widmen und dadurch eine größere Latenz aufweisen. (u.a. Houlian, Steinmark & Campbell, 1998; McGarry-Roberts, Stelmack & Campbell, 1992). Die insgesamt eher inkonsistente Befundlage scheint in der Verwendung unterschiedlicher Testverfahren begründet zu sein.

1.13 Befunde zu Kennwerten des Oddball-Paradigmas bei Patienten mit Schizophrenie

Schizophrene Patienten zeigen Abweichungen verschiedener elektrophysiologischer Maße. Die folgenden Abschnitte liefern einen kurzen Überblick über relativ konsistent berichtete Veränderungen. Der Fokus soll dabei auf der P300 liegen, da ihr im Zusammenhang mit der Schizophrenie bislang die größte Bedeutung beigemessen wurde.

1.13.1 N1, P2, N2

In einer Untersuchung von Ford, Csernansky, Faustman, Roth und Pfefferbaum (1994) zeigte sich eine verringerte N1, N2 bei den Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden im auditiven Oddball-Paradigma. Im visuellen Oddball-Paradigma war hingegen nur die N2 in der Patientengruppe verringert. Kessler und Steinberg (1989) berichteten von einer signifikanten Reduktion der N1 Komponente und einer tendenziellen Reduktion der P2 und N2 Komponenten bei nicht-medizierten chronischen Schizophrenie-Patienten. In einer Untersuchung von O'Donnell und Kollegen (1994) bekamen die Probanden (medizierte Schizophrenie-Patienten und gesunde Kontrollprobanden) entweder die Aufgabe ein Buch zu lesen, während die Töne im Oddball-Paradigma präsentiert wurden, oder diese zu zählen. Hier zeigte sich eine verminderte N1 Amplitude in allen Bedingungen in der Patientengruppe. In der Lesebedingung zeigte sich eine erhöhte P2 Latenz und Amplitude. Dieser aufgabenbezogene Effekt war größer bei den Kontrollprobanden. Die N2 und P300 Amplitude waren in der Patientengruppe vermindert. Javitt, Doneshka und Ritter (1995) berichteten von einer verminderten N2 und P3 Amplitude bei chronifizierten Schizophrenie-Patienten während eines auditorischen Oddball-Paradigmas im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

Auch neuere Untersuchungen unterstützen die zuvor zitierten Befunde weitgehend. So untersuchten beispielsweise Salisbury, Collins, Robert und McCarley (2010)

ersthospitalisierte und chronische Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer N1 und P2 über das aktive auditorische Oddball-Paradigma. Beide Komponenten waren in beiden klinischen Gruppen signifikant vermindert. Die Autoren schlossen daraus, dass die Veränderungen in den Kennwerten variabel für die schizophrene Erkrankung sind und nicht unbedingt einen stabilen Endophenotypen darstellen.

Aufgrund zum Teil kontroverser Befunde hinsichtlich der P2 Amplitude in dem auditorischen Oddball-Paradigma bei Schizophrenie fassten Ferreira-Santos, Silveira, Almeida, Palha, Barbosa und Marques-Teixeira (2012) vorherige Studien (20) in einer systematischen Metaanalyse zusammen und untersuchten sie hinsichtlich der P2 Latenz und Amplitude für den Standard- sowie den abweichenden Ton. Im Ergebnis zeigte sich eine verminderte P2 Amplitude bzgl. des Standardtons ($d = -.36$) und eine vergrößerte P2 Amplitude für den abweichenden Ton ($d = .48$) bei den Patienten. Ein ähnlicher Effekt zeigte sich hinsichtlich der P2 Latenz; verkürzt für den Standardton ($d = -.32$) und länger für den abweichenden Ton ($d = .42$) in der Patientengruppe.

Rosburg, Boutros und Ford (2007) setzten sich in ihrem Überblicksartikel kritisch mit der veränderten N1 bei Schizophrenie-Patienten auseinander. Zu diesem Zweck bezogen sie Studien (1971 - 2007) mit passivem (passives Zuhören, passives Oddball-Paradigma) und aktivem Design (aktives Oddball-Paradigma) in die Studie mit ein. Sie stellten die Vermutung an, dass das Ausmaß einer reduzierten N1 bei Schizophrenie beeinflusst ist durch experimentelle, klinische und Personenvariablen. Tatsächlich fanden sie eine konsistentere Reduktion der Amplitude bei einem Interstimulus-Intervall (ISI) $< 1s$, als in Studien mit kürzer gewählten Intervallen. Eine Erhöhung der Amplitude unter Aufmerksamkeitszuwendung blieb bei den Patienten mit Schizophrenie häufig aus, gleichzeitig war die N1 Amplitude häufig auch reduziert bei abgewandter Aufmerksamkeit. So dass man davon ausgehen kann, dass sowohl die endo- als auch die exogene Komponente durch die Schizophrenie beeinflusst sind. Die Amplitude ist konsistenter reduziert in medizierten als in nicht-medizierten Patienten, eine Reduktion der Amplitude als Folge der antipsychotischen Medikation wurde allerdings nur in zwei von sieben Studien berichtet. Der Zusammenhang zwischen der N1-Reduktion und der klinischen Symptomatik war generell schwach. Die Amplitudenreduktion wurde auch bei Verwandten ersten Grades gefunden. Eine Zusammenstellung der zuvor zitierten Befunde findet sich in unten stehender Tabelle.

Tabelle 13: Tabellarischer Überblick über die Befunde zur N1, P2, N2

Studie (Datum)	Methode	Ergebnisse
Ford et al. (1994)	30 Schizophrenie-Patienten, 30 gesunde Kontrollprobanden; auditives und visuelles Oddball-Paradigma	Verringerte N1, N2 und P3 bei den Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden im auditiven Oddball-Paradigma. Im visuellen Oddball-Paradigma war hingegen nur die N2 in der Patientengruppe verringert.
Kessler und Steinberg (1989)	20 nicht-medizierte chronischen Schizophrenie-Patienten, 10 gesunde Kontrollprobanden; Darbietung von gleichen Tönen	Signifikante Reduktion der N1 Komponente und einer tendenziellen Reduktion der P2 und N2 Komponenten
O'Donnell et al (1994)	20 medizierte, chronische Schizophrenie-Patienten und 20 gesunde Kontrollprobanden; Lesebedingung vs. Auditives Oddball-Paradigma	Verminderte N1 Amplitude in allen Bedingungen in der Patientengruppe. In der Lesebedingung zeigte sich eine erhöhte P2 Latenz und Amplitude (größerer Effekt bei den Kontrollen). Die N2 und P3 Amplitude waren in der Patientengruppe vermindert.
Javitt et al. (1995)	20 medizierte, chronische Schizophrenie-Patienten, 11 nicht-medizierte und 20 gesunde Kontrollprobanden; auditorischen Oddball-Paradigmas	Verminderte N2 und P3 Amplitude bei chronifizierten Schizophrenie-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.
Salisbury et al. (2010)	110 ersthospitalisierte und 109 chronische Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu 108 gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich ihrer N1 und P2 über das auditorische Oddball-Paradigma.	N1 und P2 waren in beiden Patientengruppen signifikant vermindert.
Ferreira-Santos et al. (2012)	Metaanalyse (1964 - 2010); 20 Studien; P2 Latenz & Amplitude für Standard- sowie den abweichenden Ton im Oddball-Paradigma im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden	Verminderte P2 Amplitude bzgl. des Standardtons ($d = -.36$), vergrößerte P2 Amplitude für den abweichenden Ton ($d = .48$) P2 Latenz; verkürzt für den Standardton ($d = -.32$) und länger für den abweichenden Ton ($d = .42$) bei den Patienten
Rosburg et al. (2007)	Überblicksartikel (1971 - 2007); N1 im passiven (passives Zuhören, passives Oddball-Paradigma) und aktiven Design (aktives Oddball-Paradigma); Schizophrenie Patienten	Konsistentere Reduktion der Amplitude bei einem ISI $< 1s$, Keine Erhöhung der Amplitude bei Aufmerksamkeitszuwendung (Schizophrenie). Konsistentere Reduktion bei medizierten als bei nicht-medizierten Patienten. Zusammenhang zwischen der N1-Reduktion und der klinischen Symptomatik generell schwach. Die Amplitudenreduktion wurde auch bei Verwandten ersten Grades gefunden

Zusammenfassend sprechen die Befunde für eine reduzierte N1 und N2 Amplitude sowohl für chronifizierte als auch für neuerkrankte Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, vorwiegend während eines auditorischen Oddball-Paradigmas. Die P2 Amplitude hingegen zeigte sich in einigen Untersuchungen, im Zusammenhang mit dem abweichenden Ton im Oddball-Paradigma, erhöht.

1.13.2 P300

Hinsichtlich der P300 Veränderungen bei Schizophrenie existieren zahlreiche und häufig replizierte Studien, die nachfolgend, auszugsweise dargestellt sind.

1.13.2.1 Verringerte Amplitude und verzögerte Latenz

Roth und Cannon (1972) berichteten erstmals von einer reduzierten P300 Amplitude bei Patienten mit Schizophrenie. In ihrer Untersuchung wurde den 21 Schizophrenie-Patienten sowie den 21 gesunden Kontrollprobanden eine 10-minütigen Abfolge von gleichen und unterschiedlichen Frequenzen auditorischer Stimuli dargeboten. Hierbei zeigte sich eine deutlich größere P300 Amplitude auf den abweichenden Stimulus in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Patientengruppe ($p < .0003$).

Dieser Befund wurde dann fortlaufend und weitgehend konsistent repliziert und um Befunde zu einer verzögerten Latenz erweitert (u.a. Duncan, Morihisa, Fawcett & Kirch, 1987; Ford, 1999; Jeon & Polich; 2003, van der Stelt, Fryer, Liebermann & Belger, 2004; Kirihaara et al., 2009; Shin et al., 2010; Sevik et al., 2011; Simons, Sambeth, Krabbendam, Pfeifer, van Os & Riedel, 2011; Liu et al., 2011). Bereits Duncan und Kollegen (1987) konnten zeigen, dass die reduzierte P300 Amplitude signifikant ist für auditorische, nicht aber für visuelle Stimuli.

Eine Metaanalyse von Jeon und Polich (2003) berichtete hinsichtlich der P300 Amplituden- und Latenzunterschiede zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden über durchschnittliche Effektstärken von $d = .74$ für die P300 Amplitude und von $d = .56$ für die Latenz über alle Studien und Bedingungen hinweg, wobei die Effektstärke für die Latenz mit der Krankheitsdauer abnahm. Die Autoren stellten die Vermutung an, dass sich die P300 Latenz mit zunehmendem Alter der schizophrenen Patientengruppe, aufgrund der (medikamentösen) Behandlung, normalisiere. Ferner wiesen sie daraufhin, dass eine Verlängerung der Latenz mit zunehmendem Alter normal sei, so dass sich die gesunde Kontrollgruppe der Patientengruppe auf natürliche Weise angleiche. Ferner zeigte sich, dass die Effektstärken der P300 Amplitude für den paranoiden Typus größer waren als für jeden anderen Subtypus. Geschlecht, Bildungsgrad, Stimulus und Aufgabenvariablen hatten ebenfalls einen Einfluss auf die Effektstärken, sowohl der P300 Amplitude als auch der Latenz. Die Schwere der Symptomatik oder die antipsychotische Medikation zeigten keinen Zusammenhang mit den Effektstärken der P300 Amplitude.

Eine 46 Studien umfassende Metaanalyse von Bramon und Kollegen (2004) zeigten hinsichtlich der P300 Unterschiede zwischen der schizophrenen Patienten- und der

gesunden Kontrollgruppe Effektstärken von PSES = .85 für die Amplitude und PSES = -.57 für die Latenz. Die Effektstärken wurden hier nicht signifikant beeinflusst durch Variationen in den verwendeten Filtern, der Aufgabenschwierigkeit, Medikation oder der Krankheitsdauer. In einer Untersuchung von Mori, Kurosu, Hiroyama und Niwa (2007) wurde ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der P300 Latenz und dem Alter sowohl in der schizophrenen Patientengruppe als auch in der gesunden Kontrollgruppe gefunden. Das Ausmaß der Latenzverlängerung korreliert hier signifikant positiv mit der Erkrankungsdauer und ist stärker ausgeprägt bei weiblichen als bei männlichen Patienten. Hinsichtlich der P300 Amplitude zeigten sich keine signifikanten Korrelationen mit der Erkrankungsdauer oder dem Alter.

Zusammenfassend scheinen die Befunde zur reduzierten Amplitude und einer verzögerten Latenz der P300 bei Schizophrenie gut gesichert. Hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren auf die P300, wie der Erkrankungsdauer, dem Alter, Geschlecht, Subtypus etc., sind die Daten allerdings noch uneinheitlich. In der unten stehenden Tabelle sind die beiden zuvor beschriebenen Metaanalysen nochmals dargestellt.

Tabelle 14: Metaanalysen zu Unterschieden in der P300 zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden

Autoren (Jahr)	Studienanzahl Stichprobe (N)	Zeitraum	Mittlere Effektstärken (Cohens d oder pooled standardised (PSES))
Jeon & Polich, 2003	291	1966 -1999	P300 Amplitude Md = .74 P300 Latenz Md = .56 Abnahme der Effektstärken bzgl. der Latenz mit der Erkrankungsdauer Effektstärken der Amplitude für den paranoiden Typus am größten Einfluss von Geschlecht, Bildungsgrad, Stimulus und Aufgabenvariable auf die Effektstärken
Bramon et al., 2004	49 N = 1443 Pat. N = 1251 Kontrollen	1994 - 2003	P300 Amplitude PSES = .85 P300 Latenz PSES = -.57 Kein signif. Einfluss auf die Effektstärken durch Variationen in den verwendeten Filtern, der Aufgabenschwierigkeit, Medikation oder der Krankheitsdauer

1.13.2.2 Zusammenhang der P300 mit neuronalen Befunden und klinischen Symptomen bei Schizophrenie

Die bereits in Kapitel 1.13.2.1 beschriebene Reduktion der P300 Amplitude scheint im Zusammenhang zu stehen mit der beobachteten fronto-temporalen Hirnatrophie bei

Patienten mit Schizophrenie. In einer Untersuchung von McCarley und Kollegen (2002) war unter der Vielfalt von Generatoren der P300 bei erkrankten Patienten mit Schizophrenie das Volumen des linken superior-posterioren Temporalgyrus (STG), der das Planum Temporale enthält, signifikant mit der P300-Amplitudenminderung am linkstemporalen Ableitungsort korreliert. Es zeigte sich ein verringertes Volumen der grauen Substanz des linken STG bei Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden bzw. Patienten mit einer affektiven Psychose (15,4% respektive 11,0%) und des Planum Temporale (21,0%) im Vergleich zu beiden Gruppen sowie ein reduziertes Volumen der Heschl'schen Querwindung im Vergleich zur gesunden Kontroll- und Schizoaffektiven Gruppe (14,6% respektive 21,1%).

Kasai und Kollegen (2003) beschrieben in ihrer longitudinalen Studie eine signifikante Reduktion der grauen Substanz in der linken Heschl'schen Querwindung (6,9%) und des linken Planum temporale (7,2%), über die Zeit, im Vergleich zu Patienten mit einer ersten Episode einer affektiven Psychose oder gesunden Kontrollprobanden. Diese Befunde sprechen für eine progressive Volumenreduktion in den entsprechenden Arealen.

Eine Untersuchung von Dutt und Kollegen (2012) fand einen Zusammenhang zwischen dem Volumen des linken Hippocampus und der P300 Latenz, bei Patienten mit Schizophrenie und Bipolarstörung sowie deren Angehörigen und den gesunden Kontrollprobanden. Allerdings zeigte sich ausschließlich in der schizophrenen Patientengruppe, inklusive der nicht erkrankten Verwandten, ein inverser Zusammenhang zwischen der Ausprägung einer verzögerten P300 Latenz und der hippocampalen Struktur. Hinsichtlich der P300 Amplitude wurden keinerlei Zusammenhänge mit anatomischen Veränderungen ersichtlich. Unter den klinischen Symptomen zeigt die Desorganisation, vor allem die Gedankenstörungen, einen Zusammenhang mit der Amplitudenverminderung der P300, vornehmlich im linkstemporalen Bereich (Ford, 1999; Iwanami et al. 2000).

Kirihara und Kollegen (2009) differenzierten in ihrer Untersuchung zwischen der P3b (P300) und der P3a. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der Zusammenhang zwischen den Denkstörungen, gemessen über den Comprehensive Index of Positive Thought Disorder (CIPTD) von Marengo und Kollegen (1986), den Comprehension Subtest (WAIS-R) und dem Gorham's Proverbs Tests (Gorham, 1956), nur für die P3b besteht. Hinsichtlich der PANSS hingegen, zeigten sich in dieser Untersuchung keinerlei Zusammenhänge. Shenton und Kollegen (1989) fanden hohe Korrelationen zwischen der P300 Amplitude und einigen Items des Thought Disorder Index (TDI) und der Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS).

Liu und Kollegen (2011) berichteten von einer positiven Korrelation zwischen der P300 Latenz mit den PANSS Scores sowie von einer negativen Korrelation mit der Wechsler Memory Scale bei Schizophrenie-Neuerkrankten. Kawasaki, Sumiyoshi, Higuchi, Ito, Takeuchi und Kuratschi (2007) fanden in ihrer voxelbasierten Analyse über die elektrophysiologische Ausbreitung der P300 eine signifikante Korrelation zwischen der P300 im linken superioren Temporalgyrus ($r = -.528$, $p = .005$) und der Positivskala aus der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) und zwischen der Negativskala (der BPRS) und der P300 im medialen frontalen Regionen ($r = -.551$, $p = .003$). Die Autoren schlossen aus diesem Befund, dass die funktionalen Veränderungen in diesen Bereichen möglicherweise verantwortlich sind für die Ausbildung positiver und negativer Symptome bei Schizophrenie.

Zusammenfassend scheint die reduzierte P300 Amplitude bei Schizophrenie mit dem Verlust der grauen Substanz im linken superior-posterioren Temporalgyrus, insbesondere dem Planum Temporale, im Zusammenhang zu stehen. Hinsichtlich der Assoziation mit der klinischen Symptomatik scheint die Korrelation der reduzierten P300 Amplitude mit den formalen Denkstörungen am gesichertsten. Tabelle 15 liefert eine Aufstellung über die zuvor zitierten Studien.

Tabelle 15: Studienübersicht zum Zusammenhang zwischen P300, neuronalen Substraten und klinischen Symptomen

Studie (Datum)	Methode	Ergebnisse
Shenton (1989)	Vgl. zwischen P300 und klinischen Symptomen; 11 medizierte chronische männliche Schizophrenie-Patienten; Messungen: SANS, SAPS, auditorisches Oddball-Paradigma	Hohe Korrelationen zwischen der P300 Amplitude und einigen Items des TDI und der SAPS.
Iwanami (2000)	Vgl. zwischen 29 medizierten chronischen Schizophrenie-Patienten; Messungen: PANSS, CIPTD, auditives Oddball-Paradigma	P300 Amplitude bei Patienten mit Denkstörungen war signif. kleiner als bei solchen ohne Denkstörungen.
McCarley et al. (2002)	Vergleich zwischen erster Episode einer schizophrenen (15), schizoaffektiven (18) Erkrankung & 18 Gesunden; auditives Oddball-Paradigma und MRI	Signif. pos. Korrelation zwischen Volumen des linken STG mit P300-Amplitudenminderung am linkstemporalen Ableitungsort. Verringertes Volumen der grauen Substanz des linken STG, Planum Temporale & Heschl'sche Querwindung im Vgl. zu den beiden anderen Gruppen
Kasai et al. (2003)	Längsschnittuntersuchung (1,5 Jahre); 13 ersthospitalisierte Schizophrenie-Patienten, 15 Schizoaffektive Patienten & 22 Gesunde	Signif. Reduktion der grauen Substanz im linken Heschl'schen Querwindung (6,9%) und des linken Planum temporale (7,2%) bei Schizophrenie im Vgl. zu den anderen Gruppen.
Kawasaki et al. (2007)	Voxelbasierte Untersuchung, ob abnormale auditorische P300 im Zsh. steht mit entsprechender neuronaler Aktivität in den Hirnregionen, die verantwortlich gemacht werden für die positiven & negativen Symptome. 26 Schizophrenie-Patienten; Messungen: LORETA, statistical parametric mapping (SPM), BPRS	Signifikante Korrelation zwischen der P300 im linken STG und der Positivskala aus BPRS und zwischen der Negativskala (der BPRS) und der P300 in medialen frontalen Regionen
Kirihara (2009)	Untersuchung der Zsh. zwischen Symptomatik und P300 unter Differenzierung zwischen P3b und P3a; 60 Schizophrenie-Patienten, 58 gesunde Kontrollprobanden; Messungen: PANSS, CIPTD, auditorisches Oddball-Paradigma	Zusammenhang zwischen den Denkstörungen, nur für die P3b; keinerlei Zsh. zur PANSS
Liu et al. (2011)	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der P300 und der Psychopathologie/Gedächtnis; 30 Pat. (erste Episode einer paranoiden Schizophrenie) & 20 Gesunde; Messungen: auditives Oddball-Paradigma, Wechsler Memory Scale (WMS), PANSS	Schizophrene Gruppe: signif. geringere Amplitude & verzögerte Latenz im Vgl. zur Kontrollgruppe. Außerdem: positive Korrelation zwischen der P300 Latenz mit den PANSS Scores sowie eine negative Korrelation mit der WMS
Dutt (2012)	Vgl. zwischen 55 nicht-affektiven Psychosen, 23 Bipolarstörungen, 98 gesunden Verwandten & 52 gesunden Kontrollprobanden hinsichtlich P300 und Hirnstrukturen; Messungen: MRI und ERP	Negative Korrelation zwischen der verzögerten P300 Latenz und der hippocampalen Struktur ausschließlich in der schizophrenen Patientengruppe, inklusive der nicht erkrankten Verwandten; keine Zsh. zur P300 Amplitude

1.13.2.3 Zusammenhang zwischen der P300 und neuropsychologischen Defiziten bei Schizophrenie

Es ist insgesamt davon auszugehen, dass der vielfach replizierte Befund zur reduzierten P300 Amplitude bei Schizophrenie, die Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisdefizite der Erkrankung widerspiegeln. In einer Untersuchung von Li Zhao und Kollegen (2011) wurden verschiedene Phasen einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (frühe visuelle Verarbeitung vs. spätere Speicherungsprozesse wie Enkodierung, Merkfähigkeit und Abruf) im Zusammenhang mit EKP' erhoben. Eine Reihe von fünf Zahlen wurde für eine Sekunde präsentiert mit der Aufgabe, sich diese zu merken (Enkodierungsphase), gefolgt von einer drei Sekunden andauernden Pause (Merkphase). Dann wurde für 2.5 Sekunden eine Zahl dargeboten und der Proband hatte zu entscheiden, ob diese Zahl in der vorherigen Zahlenreihe vorkam. (Abrufphase). Während der Enkodierungsphase sowie während des Wiederabrufens waren die Amplituden der N1 und N2 Komponenten niedriger und die der P300 höher bei den Patienten mit Schizophrenie als bei den gesunden Kontrollprobanden. Insgesamt zeigten die Patienten signifikant schlechtere Leistungen als die gesunden Kontrollprobanden. Die höhere P300 Amplitude an der fronto-zentralen Elektrode bei gleichzeitig schlechteren Leistungen in dem Arbeitsgedächtnistest spricht für ein ineffizientes Arbeitsgedächtnis bei Schizophrenie-Erkrankten.

In einer Untersuchung von Gaspar und Kollegen (2011) zeigten die gesunden Kontrollprobanden, wie bereits häufig beschrieben, die größte P300 Amplitude in der einfacheren Arbeitsgedächtnisaufgabe („1-back condition“) und die geringste in der anspruchsvolleren Arbeitsgedächtnisaufgabe („2-back condition“) sowie der Kontrollbedingung („0-back condition“). Im Gegensatz dazu zeigte die schizophrene Patientengruppe geringe P300 Amplituden in allen Bedingungen. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich ausschließlich in der einfacheren Arbeitsgedächtnisaufgabe, mit einer verringerten Amplitude bei den Patienten. Die Patientengruppe wies also eine geringere P300 Amplitude unabhängig von der Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses auf, was für eine generelle Beeinträchtigung im Arbeitsgedächtnis spricht.

Zusammenfassend sprechen die Befunde für eine ineffizientes Arbeitsgedächtnis, das mit einer im Vgl. zur gesunden Kontrollgruppe veränderten P300 Amplitude einhergeht.

1.13.2.4 Einfluss von Neuroleptika auf die P300 bei Patienten mit Schizophrenie

Einige Untersuchungen konnten zeigen, dass die klassische neuroleptische Medikation einen positiven Einfluss auf die P300 Amplitude nimmt, in dem sie einen partiellen Wiederanstieg der Amplitude bewirkt (Asato, Hirayasu, Hiramatsu & Ohta, 1999). Andere Untersuchungen fanden außerdem eine Normalisierung bzw. Verkürzung der Latenz (Coburn et al., 1998). Wang und Kollegen (2005) konnten ebenfalls einen Wiederanstieg der P300 Amplitude nach der neuroleptischen Medikation bei erstmanifestierten Patienten finden. Außerdem fanden sie eine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der nicht medizierten Psychose und den Medikamenteneffekten über dem linken temporal-parietalen Areal. Ein signifikanter Amplitudenwiederanstieg wurde nur in der Patientengruppe mit der *kurzen*, nicht behandelten Psychose gefunden, nicht in der mit längerer Erkrankungsdauer. Die Autoren folgerten daraus, dass die Patienten mit längerer nicht medizierter Krankheitsdauer möglicherweise schwerere Beeinträchtigungen in den linken temporalen Strukturen aufweisen. Eine 12 Studien umfassende Metaanalyse von Su, Cai, Shi und Wang (2012) sollte den Einfluss der antipsychotischen Medikation auf die Veränderungen der P300 herausstellen. Zu diesem Zweck wurden ausschließlich Studien mit einbezogen, bei denen die P300 vor und nach der medikamentösen Behandlung untersucht wurde. Diese fanden eine geringfügige, aber signifikante Erhöhung (PSES = .39; $p < .001$) der Amplitude sowie eine kleine aber signifikante Verminderung der P300 Latenz (PSES = -.29, $p = .010$). Die Autoren schlossen daraus, dass die P300 ein wichtiger Biomarker für Veränderungen in den kognitiven Funktionen während einer Behandlung darstellt.

Zusammenfassend deuten die zuvor geschilderten Befunde auf einen tendenziell geringen positiven Einfluss der neuroleptischen Medikation auf die P300 Amplitude und Latenz. Wobei hier sicherlich zwischen den verschiedenen Arten antipsychotischer Medikamente, der Dosis und Einnahmedauer unterschieden werden muss.

1.13.2.5 P300: Endophenotyp, Trait- oder State Marker bei Schizophrenie

Eine großangelegte Familienuntersuchung schizophrener Patienten von Price und Kollegen (2006) zeigte eine signifikant reduzierte P300 Amplitude sowohl bei den Patienten als auch bei gesunden Verwandten ersten Grades. Eine Metaanalyse von Bramon und Kollegen (2005) über nicht-medizierte Verwandte fand ebenfalls eine signifikant reduzierte Amplitude (PSES = .61) und signifikant verzögerte Latenz (PSES = -.50) bei den gesunden Verwandten schizophrener Patienten im Vgl. zu gesunden Kontrollprobanden.

In einer Untersuchung von Sevik, A.E. und Kollegen (2011) erbrachte der Vergleich zwischen schizophrenen Patienten, ihren nicht-erkrankten Geschwistern und gesunden Kontrollprobanden, eine signifikant größere P300 Amplitude und eine signifikant längere Latenz bei den Patienten verglichen mit den Kontrollprobanden. Ferner zeigte sich, entgegen vorheriger Befunde, eine signifikant längere P300 Latenz der Patientengruppe im Vgl. zu den gesunden Geschwistern.

Simons und Kollegen (2011) zeigten neben einer signifikant längeren Latenz und signifikant reduzierten P300 der Patientengruppe im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden, eine tendenziell signifikanten Unterschied hinsichtlich der Latenz. Zwischen den gesunden Geschwistern und den gesunden Kontrollprobanden zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied.

Van Tricht und Kollegen (2010) zeigten mit ihrer Längsschnittuntersuchung, dass bei Patienten mit einem ultra hohen Risiko (UHR) an Schizophrenie zu erkranken, die parietale P300 (N1, N2, N2, P2) der beste Prädiktor für den Übergang zu einem tatsächlichen Ausbruch der Erkrankung darstellt. In einer Längsschnittstudie von Chen und Kollegen (2007) wurden 66 nicht-medizierte Patienten mit einer ersten schizophrenen Episode untersucht. Nach dem ersten ERP Paradigma erhielten sie sofort eine antipsychotische medikamentöse Behandlung (Chlorpromazin). Fünf Wochen später unterzogen sich 42 Patienten und weitere 7 Wochen später noch 32 Patienten dem ERP Paradigma. Sowohl bei der ersten als auch der zweiten ERP Messung zeigten die Patienten eine reduzierte P300 Amplitude und verzögerte Latenz, im Vgl. zu den gesunden Kontrollprobanden. Bei der ersten Messung zeigten sich Korrelationen zwischen der P300 Latenz/Amplitude und der Positivskala sowie zwischen der Amplitude und dem Summenwert der PANSS. Nach fünf Wochen, bei kaum reduzierter Symptomatik, zeigte die P300 insgesamt keine Veränderungen im Vgl. zur ersten Messung. 12 Wochen nach der Medikation und abgeschwächter Symptomatik, wurde die P300 Amplitude größer, die Latenz zeigte keine Veränderungen im Vgl. zur Vormessung. Diese Befunde implizieren, die P300 Amplitude als State-Marker, in Abhängigkeit von der aktuellen Symptomatik und die P300 Latenz als Trait-Marker.

Zusammenfassend weist die Mehrzahl der Untersuchungen daraufhin, dass die reduzierte auditorische P300 als Trait-Marker bzw. als Endophenotyp für die Schizophrenie gesehen werden kann, da sowohl eine reduzierte Amplitude als auch eine verzögerte Latenz in der Mehrzahl der Studien auch bei den gesunden Verwandten auftritt. Allerdings gilt es zu beachten, dass die P300 Amplitudenreduktion relativ unspezifisch ist für die Schizophrenie, da sie auch bei anderen psychiatrischen

Erkrankungen, wie der Bipolarstörung, zu beobachten ist (u.a. Hall et al., 2007; Bestelmeyer, Phillips, Cronbie, Benson & St. Clair, 2009).

Tabelle 16: Tabellarische Übersicht der Studien zur P300 als möglicher Endophenotyp

Studie (Datum)	Methode	Ergebnisse
Bramon et al. (2005)	Metaanalyse; Studien von 1983 bis 2003; P300 Messungen (auditives Oddball-Paradigma) bei nicht-psychotischen Verwandten schizophrener Patienten und gesunden Kontrollprobanden	Signif. reduzierte Amplitude und verzögerte Latenz bei den gesunden Verwandten schizophrener Patienten im Vgl. zu gesunden Kontrollprobanden.
Price et al. (2006)	Familienuntersuchung; Schizophrene Patienten (N = 60), gesunde Verwandte (N= 53), gesunde Kontrollprobanden (N = 44)	Signif. reduzierte P300 Amplitude sowohl bei den Patienten als auch bei gesunden Verwandten ersten Grades
Chen et al. (2007)	66 Patienten mit erstmanifestierter Schizophrenie; nicht-mediziert (8 Monate bis 2 Jahre); Messungen: PANSS, auditives Oddball-Paradigma; Nach der ersten Messung, 5, 7 und 12 Wochen später Follow-Up	P300 Amplitude verändert sich in Abhängigkeit von der Symptomatik über die Messzeitpunkte; Die P300 Latenz ist stabil verzögert über die Messzeitpunkte
van Tricht (2010)	Längsschnittuntersuchung; 61 Probanden (ultra hohes Risiko an Schizophrenie zu erkranken), wovon 18 tatsächlich erkrankten, 43 nicht (drei Jahres Zeitraum) & 28 gesunde Kontrollen; Messung: N1, N2, N2b, P2 & P3 über auditives Oddball-Paradigma	Die parietale P300 ist bester Prädiktor für den Übergang in einen tatsächlichen Ausbruch der Erkrankung.
Simons et al. (2011)	Familienuntersuchung; 19 Patienten mit psychotischer Störung, 28 nicht-betroffene Geschwister & 37 gesunde Kontrollen; auditives Oddball-Paradigma	Signif. längere Latenz und signifikant reduzierte P300 der Patientengruppe im Vgl. zu gesunden Kontrollen; ein tendenziell signif. Unterschied hinsichtlich der Latenz & kein signif. Unterschied zwischen den gesunden Geschwistern und den gesunden Kontrollen
Sevik et al. (2011)	Familienuntersuchung; 30 Schizophrenie Patienten, 20 gesunde Verwandte & 25 gesunde Kontrollen; auditives Oddball-Paradigma	Signif. größere P300 Amplitude und längere Latenz, der Patienten im Vgl. Zu den Kontrollprobanden; signif. längere P300 Latenz der Patientengruppe im Vgl. zu den gesunden Geschwistern.

1.14 Kognitive Remediation

Kognitive Trainingsmethoden werden in einem weiten Bereich von Erkrankungen eingesetzt, die durch kognitive Leistungseinbußen gekennzeichnet sind und damit zu Schwierigkeiten in der Erfüllung alltäglicher Aufgaben führen. Neuere Erkenntnisse aus der Hirnforschung zur neuronalen Plastizität des Gehirns, also dessen Fähigkeit zur strukturellen und funktionellen Anpassung an die Umgebungsbedingungen, liefern eine mögliche Grundlage für den Einsatz solcher Therapieverfahren. Auf Basis dieser Beobachtung sollte man vermuten, dass im Falle einer neurologischen Erkrankung, durch gezielte Übungen die entsprechenden synaptischen Verbindungen wieder aufgebaut werden können. Aufgrund der Erfolge kognitiver Trainings bei neurologischen Patienten mit kognitiven Ausfällen (z.B. nach Schädel-Hirntraumen und Schlaganfällen), begannen einige Forscher solche Programme auch bei Patienten mit Schizophrenie einzusetzen. Mittlerweile existiert eine große Anzahl solcher Remediationstrainings, die auf den theoretischen Grundlagen zweier früher Ansätze von Wagner (1968) sowie Meichenbaum und Cameron (1973) basieren. Diese beiden Ansätze beinhalten sehr unterschiedliche Interventionen zur Verbesserung kognitiver Funktionsbereiche und charakterisieren damit auch das aktuelle Forschungsfeld.

Auf der einen Seite postulierte Wagner, dass die wiederholte Übung neurokognitiver Aufgaben und eine daran angeknüpfte leistungsbezogene Verstärkung zu einer Verbesserung der informationsverarbeitenden Prozesse und einer Kräftigung der zugrunde liegenden neuronalen Strukturen führe. Nach einem viertägigen Aufmerksamkeitstraining mit einer matching-to-sample-Aufgabe (es muss entschieden werden, mit welchem, aus einer Reihe ähnlicher Reize, ein vorgegebener Reiz identisch ist), mit entsprechender Verstärkung zeigte die Versuchsgruppe, im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen, die keine Verstärkung bzw. kein Training erhielten, nach vier Tagen signifikant bessere Leistungen in verschiedenen neuropsychologischen Tests.

Meichenbaum und Cameron (1973) auf der anderen Seite gingen davon aus, dass die kognitiven Defizite durch vermittelte, nicht aufgabenspezifische Strategien kompensiert und deren Übertragung auf das Alltagsleben gefördert werden könnte. Sie untersuchten die Wirkung eines Selbstverbalisations-Trainings auf die Aufmerksamkeitsleistung, das Denken und das Sprechverhalten bei Patienten mit Schizophrenie. In einem ersten Experiment bekamen die Patienten die Aufgabe (a) die Problemstellung der Aufgabe zu verbalisieren, (b) die Verbalisation wiederholt einzuüben, (c) sich bei der Aufgabenbearbeitung durch Instruktionen selbst anzuleiten, (d) frustrationsbewältigende Gedanken einzuüben und (e) sich selbst positiv zu verstärken, um die Einprägbarkeit

des Neuerlernten und die Stabilität sowie die Motivation zu fördern. Die behandelte Gruppe zeigte nachher deutlich bessere Leistungen im Zahlen-Symboltest. Mit einem zweiten Experiment wurde deutlich, dass auch die gedankliche Verbalisation in sozialen Situationen zu einer besseren Leistung in den neuropsychologischen Tests (Zahlennachsprechen unter Ablenkungsbedingungen und abstrakte Interpretationen von Proverben) und einer sprachlichen Verbesserung in der Interviewsituation führte. Für die Autoren stellt das Selbstverbalisationstraining somit eine Strategie dar, die neben der Besserung basaler kognitiver Funktionen, auch einen positiven Einfluss auf die sozialen Fertigkeiten hat (Vgl. Sartory in Sachs & Volz, 2012).

Zusammenfassend lässt sich schließen, dass kognitive Remediationsprogramme entweder die wiederholte Übung einer Fertigkeit, mit graduellem Anstieg des Schwierigkeitsgerades, oder die Vermittlung einer Strategie zur Bewältigung von Aufgaben beinhalten, beides gekoppelt an eine leistungsbezogenen positive Verstärkung. Die Trainingsprogramme unterscheiden sich, neben den zuvor beschriebenen Methoden, vor allem hinsichtlich ihrer Zielsetzung. So können sie entweder direkt auf die Verbesserung der neurokognitiven Leistung oder ausschließlich auf eine Verbesserung und Stabilisierung eines selbständigen Lebens ausgerichtet sein. Darüber hinaus gibt es Remediationsprogramme, die die verschiedenen Ansätze integrieren.

1.14.1 Befunde zu therapeutengeleiteter kognitiver Remediation bei Patienten mit Schizophrenie

Aufgrund der weitgehend robusten Befunde zu neuropsychologischen Defiziten bei Patienten mit Schizophrenie (siehe Kap. 1.10) entstanden in den letzten zwei Jahrzehnten zahlreiche Untersuchungen über die Wirkungsprägung unterschiedlicher Remediationstrainings auf die kognitiven Defizite in dieser Patientengruppe. Bereits Olbrich und Mussgay (1990) berichteten von einer signifikant positiveren Wirkung eines betreuten, *nicht*-computergestützten, kognitiven Trainings (z.B. Gemeinsamkeiten finden, abweichende Elemente ausschließen, visuelle und verbale Gedächtnisaufgaben und einfache Rechenaufgaben) im Vergleich zu einer Kunsttherapie auf eine verbesserte Aufmerksamkeitsleistung. In beiden Gruppen befanden sich akut psychotische Patienten. Das Training umfasste einen Zeitraum von drei Wochen mit 12 Sitzungen. In einer Untersuchung von Wykes, Reeder, Corner, Williams und Everitt (1999) wurde das kognitive Training auf drei Monate täglich ausgeweitet und mit Beschäftigungstherapie verglichen. Einige kognitive Verbesserungen zeigten sich in beiden Gruppen. Signifikante Unterschiede ergaben sich bzgl. der exekutiven sowie der

Gedächtnisfunktionen und einem erhöhten Selbstwertgefühl in der Remediationsgruppe. Ferner schienen die Patienten mit atypischen Neuroleptika tendenziell mehr von der kognitiven Remediation zu profitieren. Um die Beständigkeit des Trainingseffekts zu überprüfen wurde dieselbe Patientengruppe sechs Monate später nochmals getestet, mit dem Ergebnis, dass die Effekte des Trainings stabil blieben, insbesondere bzgl. des Gedächtnisses. Das verbesserte Selbstwertgefühl ging mit Beendigung des Trainings allerdings wieder verloren.

Aufgrund der Defizite im (Arbeits-)gedächtnis, welche als wesentlicher, limitierender Faktor einer beruflichen Wiedereingliederung bei Patienten mit Schizophrenie gesehen wird, wurde häufig das so genannte "Errorless Learning" angewandt. Im Gegenteil zur Methode "Versuch und Irrtum", bei der die Patienten solange ausprobieren sollen, bis sie auf die richtige Lösung kommen, wird bei der Errorless-Methode von vorneherein darauf geachtet, dass Fehler vermieden werden, um das Abspeichern dieser zu verhindern. Die Technik beinhaltet vier Komponenten: (a) die Unterteilung der zu lernenden Aufgabe in Teilschritte, (b) Beginn mit dem einfachsten Teilschritt, (c) die schrittweise Erhöhung der Aufgabenschwierigkeit, (d) jeder Teilschritt wird hoch überlernt mit wiederholter erfolgreicher Übung. Fehler werden durchgehend sofort verbessert und richtige Lösungen positiv verstärkt. In einer Untersuchung von Kern, Robert, Green, Mintz und Liberman (2003) wurde die Technik im Zusammenhang mit berufsbezogenen Aufgaben (z.B. ein Gerät zusammenbauen) verwendet und erzielte bessere Erfolge als eine herkömmliche Einarbeitung mit Instruktionen.

1.14.2 Befunde zu computerisierten Remediationsprogrammen bei Schizophrenie

Computergestützte Remediationsprogramme umfassen typischerweise Aufgaben, welche spezifische kognitive Funktionsbereiche ansprechen und sich häufig in ihrer Schwierigkeit adaptiv an die Leistung der Probanden anpassen. Ein sehr häufig genutztes und speziell auf die Bedürfnisse Schizophrenie-erkrankter Patienten angepasstes Programm, ist das Cogpack, welches viele verschiedene Aufgaben zu den unterschiedlichen kognitiven Domänen beinhaltet (z.B. Konzentration, Auffassung, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen etc.). Die Probanden bekommen nach jedem Lösungsversuch direkt ein Feedback, ob sie falsch oder richtig lagen, und am Ende einer gesamten Aufgabe nochmals eine Rückmeldung über ihre Gesamtleistung. Sartory, Zorn, Groetzinger und Windgassen (2005) untersuchten die Effekte des Cogpack (Marker Software von Olbrich et al.) bei Patienten mit Schizophrenie. Die Remediationsgruppe bestand aus 21 Patienten, die an 15 Sitzungen

über drei Wochen teilnahmen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (Treatment-As-Usual) erzielte die Experimentalgruppe signifikante Verbesserungen im verbalen Lernen und der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Der Vergleich eines computergestützten Strategietrainings mit Arbeitsrehabilitation in Werkstätten für psychisch Kranke erbrachte eine Leistungssteigerung in der Trainingsgruppe in Bereichen der selektiven Aufmerksamkeit, der verzögerten Reproduktion, der Lernfähigkeit und des Arbeitsgedächtnisses (Vauth, Barth & Stieglitz, 2001). Eine Untersuchung von Dickinson und Kollegen (2010) mit insgesamt 69 Patienten (Schizophrenie/Schizoaffektive Störung) hingegen konnte keinen Nutzen eines 36 Stunden umfassenden, computergestützten, kognitiven Remediationstraining in Bezug auf das neuropsychologische oder allgemeine Funktionsniveau feststellen, weder direkt nach dem Training noch 3 Monate später. Es zeigte sich lediglich eine verbesserte Leistung über alle Übungen hinweg. Rass und Kollegen (2012) verglichen eine Gruppe, die ein 10 wöchiges (2 Tage pro Woche für jeweils 2 Stunden) kognitives Training erhielt, mit einer aktiven und einer Treatment As Usual Kontrollgruppe. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die neurokognitiven Leistungen und die P300 nach dem Training. In einer Untersuchung von Amato und Kollegen (2011) unterzogen sich 39 Patienten mit Schizophrenie einer 142 stündigen kognitiven Remediation mit der RehaCom® Software. Im Vergleich zur Kontrollbedingung verbesserte sich die kognitive Performanz im Bereich Aufmerksamkeit/Vigilanz, verbales Arbeitsgedächtnis/Lernen und Schlussfolgern/Problemlösen. Hinsichtlich der psychosozialen Funktionen zeigte sich hingegen keine Verbesserung. So dass die Autoren zu dem Schluss kamen, die positiven Effekte des Trainings nicht auf den funktionalen Outcome generalisieren zu können. Die Patienten wurden lediglich besser in einigen Aufgaben des Trainings. Vereinzelt wurden nach kognitivem Training Verbesserungen im Symptombereich berichtet, einerseits in der Positivsymptomatik (Vauth et al., 2001), aber auch in der Negativsymptomatik (Bellucci, Glaberman & Haslam, 2003).

Hogarty und Kollegen (2004) verglichen in ihrer Untersuchung die 'Cognitive Enhancement Therapy' (CET), welche in Kleingruppen durchgeführt wurde und Übungen zu sozialen Fähigkeiten in der Gruppe sowie eine paarweise durchgeführte computergestützte kognitive Remediation beinhaltete, mit einer sozial unterstützenden Therapie (Psychoedukation, Erlernen von Copingstrategien und Krankheitsmanagement). Nach einem Jahr zeigte die CET-Gruppe signifikant bessere Leistungen in den neuropsychologischen Tests, insbesondere im Bereich der mentalen Verarbeitungsgeschwindigkeit und auch in der sozialen Anpassung. Nach insgesamt zwei Jahren war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor allem in der sozialen

Anpassung noch deutlicher ausgeprägt. Eack, Greenwald, Hogarty und Keshavan (2010) verglichen die Effekte des CET mit denen der unterstützenden Therapie ein Jahr nach Beendigung der jeweils zwei Jahre andauernden Therapien bei Patienten im frühen Stadium einer Schizophrenie. Hier zeigten sich ein umfassender Effekt des CET auf das Funktionsniveau der Patienten sowie ein signifikant höherer funktionaler Nutzen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch eine langfristige Nachuntersuchung stellte weitere Verbesserungen der kognitiven Leistung sowie der sozialen Anpassung bei der Trainingsgruppe fest.

Aufgrund der Vielzahl von Behandlungsstudien, die häufig zu widersprüchlichen Ergebnissen führten, fasste man diese in verschiedenen Metaanalysen/Überblicksarbeiten zusammen und überprüfte sie auf ihre Effektstärken hin. Die erste Metaanalyse (Krabbendam & Aleman, 2003) über kognitive Remediation bei Patienten mit Schizophrenie, welche ausschließlich *kontrollierte Untersuchungen* umfasste (12 Studien), bei denen die Patienten nach klaren Kriterien diagnostiziert und mehrere Funktionen trainiert wurden sowie eine Kontrollbedingung vorhanden war, berichtete eine mittlere, durchschnittliche Effektstärke des Remediationstrainings auf die kognitiven Funktionen von .45. Die Behandlungselemente (Untersuchung, Dauer des Trainings, Einschluss von Training kompensatorischer Strategie) hatten zumindest keinen *signifikanten* Einfluss auf die Effektstärken.

Twamley, Dilip, Jeste und Bellack (2003) fanden in ihrem Überblicksartikel, welcher 17 Studien zu computergestützten/nicht-computergestützten Verfahren sowie Programme mit und ohne strategischem Lernen beinhaltete, von geringen bis mittleren Effektstärken hinsichtlich verbesserter kognitiver Funktionen von .32, einem Rückgang der Schwere der Symptomatik von .26 und für die Verbesserung der Alltagsfunktionen von .51.

Eine 26 Studien umfassende Metaanalyse von McGurk, Twamley, Sitzer, McHugo und Mueser (2007) zeigte signifikante Verbesserungen für die Remediationsgruppe mit einer mittleren Effektstärke für die kognitive Performanz von $d = .41$, einer etwas geringeren Effektstärke für das psychosoziale Funktionsniveau von $d = .36$ und eine kleine Effektstärke für die Symptomatik von .28. Kombiniert mit einer psychiatrischen Rehabilitation konnte der Effekt des Trainings auf das Funktionsniveau erhöht werden. Die Anzahl der Übungsstunden hatte keinen Einfluss auf die kognitive Leistungsverbesserung, mit Ausnahme des verbalen Lernens/Gedächtnisses. Das verbale Arbeitsgedächtnis und die Verarbeitungsgeschwindigkeit lieferten die höchsten

Effektstärken. Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse der drei Metaanalysen für die verschiedenen abhängigen Variablen im Vergleich.

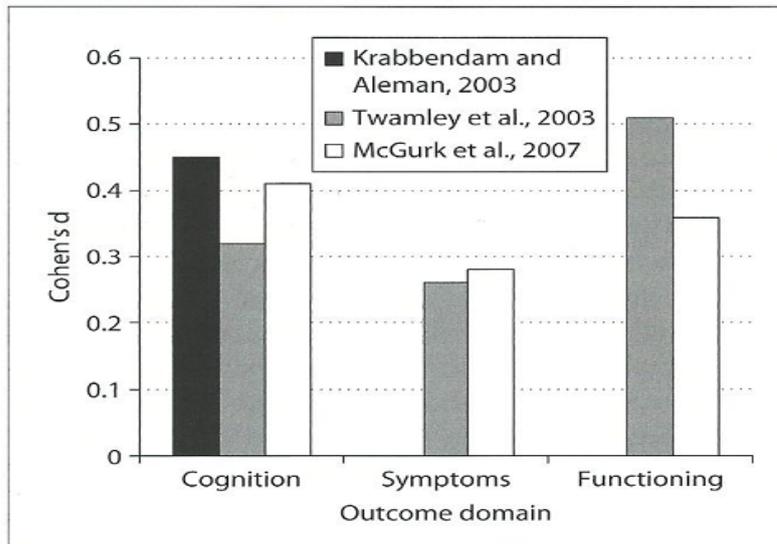


Abbildung 5: Effektstärken (Cohen's d) für die Bereiche Kognition, Symptomatik und Funktionsniveau im Vergleich (Sartory in Sachs & Volz, 2012; Darstellung mit Erlaubnis von Sartory)

Ein Überblicksartikel von Medalia und Choi (2009) stellt nochmals gesondert heraus, dass die Variabilität in den Effektgrößen maßgeblich davon abhängig ist, welche Variablen vor und nach dem Training erfasst werden, mit den geringsten Effektstärken für die Symptomatik, dicht gefolgt von dem funktionalen Outcome, bis hin zu einer großen Spannweite in Bezug auf die neuropsychologischen Messungen (.30 bis .95).

Wykes und Kollegen (2011) bezogen 40 Studien in ihre Metaanalyse ein, bei denen über 70% der Probanden eine Schizophrenie-Diagnose aufwiesen. Mit Ausnahme des visuellen(s) Lernens/Gedächtnis und dem Continuous Performance Test ergaben sich für alle kognitiven Bereiche signifikante Effektstärken von $d = .25$ bis $d = .65$. Die größten Effekte zeigten sich in Bezug auf die globalen Kognitionen ($d = .45$), Schlussfolgern/Problemlösen ($d = .57$) sowie soziale Kognitionen ($d = .61$). Die Remediation war effektiver bei klinisch stabilen Patienten. Die Effekte auf die Symptomatik waren sehr gering und instabil. Auch hier zeigte sich insgesamt ein größerer Einfluss des Trainings auf das Funktionsniveau durch die Kopplung mit psychiatrischen Rehabilitationsmaßnahmen. Die Behandlungselemente (Remediation, Untersuchung, Dauer etc.) hatten keinen Einfluss auf den kognitiven Outcome.

Eine 16 Studien umfassende Metaanalyse von Grynszpan und Kollegen (2011) kam zu dem Ergebnis, dass sich die globale kognitive Leistungsfähigkeit mit einer kleinen Effektstärke von $d = .38$ und die sozialen Kognitionen mit einer mittleren Effektstärke von $d = .64$ verbesserten. Weitere kleine aber signifikante Effekte zeigten sich für verbales Lernen, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit/Vigilanz und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Die kognitiven Domänen, die spezifisch trainiert wurden verbesserten sich nicht stärker als die anderen, was für einen insgesamt unspezifischen Effekt des Trainings spricht.

Zusammenfassend lässt sich schließen, dass die verschiedenen kognitiven Remediationstrainings überwiegend einen mittleren Effekt auf die kognitiven Leistungen haben, eine Generalisierung der Effekte auf eine verbesserte Alltagstauglichkeit aber begrenzt ist, was in einem sehr geringen Einfluss des Trainings auf die klinische Symptomatik und das Funktionsniveau der Patienten zum Ausdruck kommt. Hier scheint eine Ergänzung durch psychiatrische Rehabilitationsmaßnahmen oder Übungen zu sozialen Fertigkeiten, im Sinne des CET, sinnvoll. Wichtige Ergebnisse der zuvor zitierten Metaanalysen sind in untenstehender Tabelle überblicksartig dargestellt.

Tabelle 17: Überblick über die Metaanalysen zur kognitiven Remediation bei Patienten mit Schizophrenie

Autoren (Jahr)	Studienanzahl Stichprobe (N)	Zeitraum	Effektstärken (Cohens d)
Krabbendam und Aleman (2003)	12 N = 543	1980 - 2001	Neuropsychologische Performanz: $d = .45$
Twamley et al. (2003)	17	1966 - 2001	Kognitive Funktionen: $d = .32$ Schwere der Symptomatik $d = .26$ Alltagsfunktionen $d = .51$.
McGurk et al. (2007)	26 N = 1151	/	Neuropsychologische Performanz: $d = .41$ Psychosoziales Funktionieren: $d = .36$ Klinische Symptome: $d = .28$
Wykes et al. (2011)	40 N = 2104	1989 - 2009	Globale Kognitionen: $d = .45$ Schlussfolgern/Problemlösen: $d = .57$ Soziale Kognitionen: $d = .61$
Grynszpan et al. (2011)	16 N = 805	1994 - 2009	Globale Kognitionen: $d = .38$ Soziale Kognitionen: $d = .64$

1.14.3 Auditorisch-perzeptuelles Training

Eine Untersuchung von Parbery-Clark, Skoe und Kraus (2009) berichtete eine bessere Leistung bei der Diskrimination von verschiedenen Frequenzen und der Erkennung von Sprachreizen bei Musikern im Vergleich zu nicht-Musikern. Die übermäßige Aufmerksamkeitszuwendung und häufige Analyse komplexer, auditorischer Signale bei Musikern wird als Ursache für diesen Befund gesehen. Eine Besserung solcher Funktionen kann auch durch gezieltes auditorisches Diskriminationstraining zustande kommen.

Ausgehend von der hippocampalen Störung bei Patienten mit Schizophrenie wurde die Wirksamkeit eines solchen Trainings in dieser Patientengruppe untersucht. So fanden Fisher, Holland, Subramaniam und Vinogradov (2009) bei den Schizophrenie-Patienten, die sich einem 50 Stunden umfassenden, auditiven Training unterzogen, eine signifikant verbesserte Leistung im verbalen Arbeitsgedächtnis, in verbalen Lern- und Gedächtnisaufgaben sowie der generellen kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zu einer Computerspiele-Kontrollbedingung. In einer weiteren Untersuchung derselben Forschergruppe (Fisher, Holland, Subramaniam & Vinogradov, 2010) sollte überprüft werden, wie stabil die zuvor gefundenen Effekte sind. Neben der 50 stündigen Remediation erhielten 10 Patienten weitere 50 Stunden Training bzgl. visueller und kognitiver Kontrollprozesse. Auch hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung des verbalen Lernens/Gedächtnisses sowie der kognitiven Kontrolle nach sechs Monaten. Eine signifikante Verbesserung der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der globalen kognitiven Prozesse erforderte weitere 50 Stunden Training, einschließlich spezieller Aufgaben zu visuellen und kognitiven Kontrollprozessen. Die verbesserten kognitiven Leistungen beider Trainingsgruppen im Bereich der Lern- und Gedächtnisaufgaben waren signifikant korreliert mit einem verbesserten Funktionsniveau nach sechs Monaten.

Eine Untersuchung von Adcock und Kollegen (2009) konnte ebenfalls zeigen, dass ein 50 Stunden umfassendes auditives Training einen positiven Einfluss auf die "bottom up" Prozesse hat. Verglichen zu einer Computerspiele-Kontrollbedingung zeigte die Experimentalgruppe signifikante Verbesserungen im verbalen Arbeitsgedächtnis, verbalem Lernen und globaler kognitiver Funktionen. Auch hier waren diese Effekte signifikant korreliert mit einer Verbesserung der psychophysiologischen Performanz. Auch nach sechs Monaten zeigten sich die Unterschiede in den Bedingungen sowie eine signifikante Korrelation zwischen den Veränderungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit mit der Lebensqualität.

1.14.4 Neuronale Korrelate der kognitiven Veränderungen

Weitgehend ungeklärt ist bisher noch die Frage nach dem genauen Mechanismus der kognitiven Verbesserungen durch das Remediationstraining. Die Spezifität der Befunde spricht dagegen, dass es sich dabei nur um eine allgemeine mentale Aktivierung handelt.

Entsprechend der eingangs beschriebenen Vermutung über die neuronale Plastizität als Grundlage für die kognitiven Veränderungen liefert eine Studie von Wykes und Kollegen (2002) einen ersten Hinweis darauf, dass es bei kognitiver Remediation zu einer spezifischen Funktionsertüchtigung bestimmter Hirnregionen kommt. In dieser Untersuchung wurde bei, allerdings nur wenigen, Patienten mit Schizophrenie vor und nach einem kognitiven Remediationstraining das Aktivierungsmuster des Gehirns während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe mittels funktioneller bildgebender Verfahren untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich bei der Remediationsgruppe eine Zunahme der Aktivität in präfrontalen Regionen.

Bei gesunden Personen wurde schon seit einiger Zeit eine plastische Reorganisation kortikaler Repräsentation vor allem bei akustischem Training nachgewiesen (z.B. Pantev et al., 1998; Jäncke, Gaab, Wüstenberg, Scheich & Heinze, 2001). Zwei Untersuchungen zum Training auditorisch-räumlicher Wahrnehmung (Spierer, Tardif, Sperdin, Murray & Clarke, 2007) und dem komplexer auditorischer Muster (Atienza, Cantero & Dominguez-Marin, 2002) fanden Veränderungen in der Mismatch-Negativity (MMN) nach dem jeweiligen Training. Reinke, Wang und Alain (2003) fanden eine kürzere N1 und P2 Latenz und eine Erhöhung der P2 Amplitude nach einem auditiven Diskriminationslernen. Popov und Kollegen (2011) zeigten eine Normalisierung der P 50 nach gezieltem auditorischen Training sowie eine bessere Leistung in den kognitiven Tests im Vergleich zur Cockpack Gruppe bei Patienten mit Schizophrenie. Auch in Tierstudien wurden Effekte kortikaler Reorganisation nach perzeptuellen Interventionen vielfach untersucht (Ohl & Scheich, 2005). So konnte in einer Studie bei Katzen, die ein auditorisch perzeptuelles Training erhielten, neuronale Plastizität im auditorischen Kortex nachgewiesen werden (Keeling, Calhoun, Krüger, Polley & Schreiner, 2008).

1.15 Fragestellung und Ziel der Untersuchung

Hauptthesen

1: Da in beiden Remediationsgruppen verschiedene Aufmerksamkeitsaspekte trainiert werden, wird davon ausgegangen, dass die jeweiligen Versuchsgruppen (auditives und visuelles Aufmerksamkeitstraining) im Vergleich zur TAU Gruppe einen Anstieg in der

P300-Amplitude zeigen. Weiterhin wird postuliert, dass die P300 Amplitude in der Gruppe mit visuellem Aufmerksamkeitstraining stärker ansteigt als in der auditiven Gruppe, da hier komplexere Aufmerksamkeitsparameter trainiert werden.

2: Bisherige kognitive Remediationsprogramme bei Schizophrenie liefern Hinweise auf Domänen-Spezifität des Trainings. Aus diesem Grund wird erwartet, dass räumlich-visuelles Aufmerksamkeitstraining zur Verbesserung der Leistung bei Tests dieser Funktion, wie dem Trail-Making-Test oder dem Zahlen-Symbol-Test, führt. Die räumlich-visuelle Gruppe zeigt danach im Vergleich zur Gruppe, die Tondiskriminationstraining erhält, eine verbesserte Leistung bei neuropsychologischen Tests, die diese Funktion erfassen.

Nebenhypothese

1: Aufgrund der zuvor geschilderten Befunde einer verringerten Amplitude sowie einer verzögerten Latenz bei Patienten mit Schizophrenie wird postuliert, dass die P300 Amplitude der Patientengruppe im Vgl. zur gesunden Kontrollgruppe reduziert ist und dass die P300 Latenz der Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe verlängert ist.

2: Ausgehend von den zitierten Befunden bzgl. der N1, P2 und N2 Amplituden, wird eine verringerte N1 und N2 sowie eine erhöhte P2 Amplitude bei den Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden angenommen.

2 Methoden

Die Datenerhebung für die vorliegende Dissertation fand im Rahmen einer, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten, Dual-Center Studie statt. Sie trägt den Titel: „Die Auswirkung kognitiver Remediation auf Kennwerte ereigniskorrelierter Potentiale bei Schizophrenie“. Die Studie wurde seitens der Ethik-Kommission der Universität Essen bewilligt. Die Datenanalyse erfolgt als Completer-Analyse, da hier die grundsätzliche Wirksamkeit der Trainingsformen gezeigt werden sollte. Patienten, die die Untersuchung frühzeitig abbrachen, wurden durch andere ersetzt.

2.1 Stichprobe

2.1.1 Zusammensetzung

Zunächst wurden insgesamt 51 Patienten in die Studie eingeschlossen. Zwei dieser Patienten entschieden sich noch vor der ersten P300 Messung gegen die Teilnahme an der Studie und drei fielen nach der ersten Messung raus, so dass insgesamt 5 Dropouts zu verzeichnen sind. Durchgeführt wurde die Untersuchung schließlich an insgesamt 46 Patienten im Alter zwischen 18 und 54 Jahren. Von diesen 46 Pat. erfüllten 37 die Diagnose „Schizophrenie“ und 9 die Diagnose einer „Schizoaffektiven Störung“. Die gesunde Kontrollgruppe umfasste zunächst 15 Probanden. Bei einem dieser Probanden wurde ein Tinnitusleiden festgestellt. Er wurde in Folge dessen aus der Studie ausgeschlossen und durch einen anderen Probanden ersetzt, so dass die Vergleichsgruppe letztendlich aus 15 gesunde Kontrollprobanden bestand.

2.1.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung der schizophrenen Patienten erfolgte in Zusammenarbeit mit sozialpsychiatrischen Zentren, Wohnheimen für psychisch Kranke und stationär psychiatrischen Einrichtungen. Die gesunden Kontrollprobanden wurden über das Arbeitsamt oder über den Bekanntenkreis der Mitarbeiter rekrutiert. Alle Teilnehmer erhielten im Vorfeld der Untersuchung sowohl schriftliche als auch mündliche Informationen über Inhalt, Ziele und Ablauf der Studie. Nachdem sie über den Datenschutz aufgeklärt wurden, willigten alle Teilnehmer schriftlich ein, an der Untersuchung teilzunehmen. Sowohl die Patienten als auch die gesunden Kontrollprobanden erhielten eine angemessene Aufwandsentschädigung.

2.1.3 Einschlusskriterien

In der folgenden Tabelle sind die Einschlusskriterien für die Patienten und die gesunden Kontrollprobanden der Remediationsstudie dargestellt. Beide Gruppen wurden im Hinblick auf die soziodemographischen Daten und dem allgemeinen Intelligenzniveau parallelisiert.

Tabelle 18: Einschlusskriterien Patienten und gesunde Kontrollprobanden

Einschlusskriterien	
Patienten	Gesunde Kontrollprobanden
Diagnose einer Schizophrenie (DSM-IV-TR: 295.1, 295.3, 295.6, 295.9) bzw. schizoaffektiver Störung (DSM-IV-TR: 295,7)	Keine Schizophrenie, Schizoaffektive Störung oder Affektive Störung
Alter zwischen 18 und 54 Jahren	Alter zwischen 18 und 54 Jahren
Seit mind. zwei Wochen stabile Medikation, keine Benzodiazepine	Keine Benzodiazepine
IQ > 70	IQ > 70
Keine Hörschädigung	Keine Hörschädigung
Kein(e) Substanzabhängigkeit / -missbrauch (aktuell)	Kein(e) Substanzabhängigkeit / -missbrauch (aktuell)
Keine neurologischen Erkrankungen	Keine neurologischen Erkrankungen

2.2 Untersuchungsdesign

Innerhalb der schizophrenen Patientengruppe wurden drei Behandlungsbedingungen (jeweils N=15) miteinander verglichen: (1) Auditives Aufmerksamkeitstraining, (2) räumlich-visuelles Aufmerksamkeitstraining und (3) keine Behandlung, bzw. Treatment-As-Usual (TAU). Sowohl vor diesen drei Behandlungsbedingungen, als auch unmittelbar danach und zwei Monate später, im Follow-Up, wurden die neuropsychologischen Testleistungen, die klinischen Daten und die elektrophysiologischen Kennwerte erhoben. Verwendet wurde ein kontrolliertes, randomisiertes Parallelgruppen-Design mit einfach blinder Erfassung der Zielkriterien. In der folgenden Abbildung ist das Untersuchungsdesign für die Patientengruppe graphisch veranschaulicht. Die Daten der

gesunden Kontrollgruppe (neuropsychologische Testleistungen & die elektrophysiologischen Kennwerte) wurden ausschließlich zum ersten Messzeitpunkt erhoben

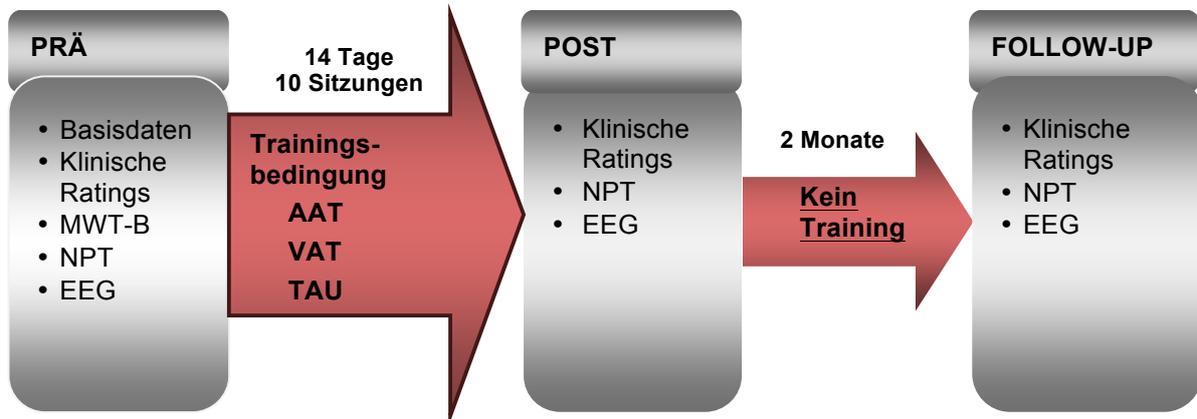


Abbildung 6: Graphische Darstellung des Untersuchungsdesigns
 Legende: AAT = Auditives Aufmerksamkeitstraining, VAT= Visuelles Aufmerksamkeitstraining, TAU = Treatment As Usal, NPT= Neuropsychologische Testbatterie, EEG = Elektroencephalogramm, MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

2.3 Untersuchungsablauf

Nachdem die Patienten über das Forschungsprojekt informiert wurden und sie sich für eine Teilnahme an der Studie entschieden hatten, wurden sie nach dem Zufallsprinzip, per Los, einer der drei Behandlungsbedingungen zugeteilt. Sämtliche Assessments sowie das kognitive Training wurden entweder in einer der beiden Studienzentren, am Ort der Rekrutierung oder in der nächstliegenden beteiligten Institution durchgeführt. Zunächst erfolgten die Erhebung der Basisdaten, die klinische Diagnostik und die neuropsychologische Untersuchung. Die Dauer bezüglich der psychopathologischen Datenerhebung gestaltete sich individuell unterschiedlich und lag zwischen 50 Minuten und 90 Minuten. Die neuropsychologische Testung beanspruchte etwa 30 Minuten. Für die elektrophysiologische Untersuchung wurden ca. 60 Minuten eingeplant, einschließlich Vorbereitungs- und Nachbereitungszeit. Das Remediationstraining umfasste 10 Sitzungen, jeweils 5 pro Woche à 60 Minuten. Die Trainingsprogramme sind computerunterstützt, transportabel und damit an wechselnden Orten einsetzbar. Nach Beendigung des Trainings bzw. nach zwei Wochen der TAU-Bedingung und nach Ende der Follow-Up Zeit von weiteren zwei Monaten, erfolgte die Nachuntersuchung nach Möglichkeit an dem Ort, wo auch die Voruntersuchung stattgefunden hatte. Diese Untersuchungen erfolgten verblindet, d.h. ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der

untersuchten Patienten. Die Gruppe ohne Training (TAU) erhielt dann die Möglichkeit, eine der zwei experimentellen Interventionen nachzuholen.

Die Daten der Kontrollgruppe wurden lediglich zum ersten Messzeitpunkt erfasst und beanspruchten in etwa die gleiche Zeit wie die äquivalente Erhebung bei den Patienten.

2.4 Remediationstraining

Jede Übungseinheit umfasste vier Aufgabenblöcke à 10 Minuten, entweder im Bereich des auditiven oder im visuell räumlichen Aufmerksamkeitstraining. Die Schwierigkeit der Aufgaben stieg im Verlauf der Sitzung(en) adaptiv an. Das heißt, dass sie den individuellen Leistungen der Patienten angepasst wurden. Neben der Aufzeichnung durch das Programm selbst wurden die Trainingsergebnisse in einem Protokollbogen festgehalten. Bei Ausfällen konnten maximal 3 Termine zeitnah nachgeholt werden. Jedem Probanden wurde für die Trainingszeit ein Notebook mit den entsprechenden Programmen zur Verfügung gestellt. Das Training, in einer Gruppe von maximal drei Personen, erfolgte unter der Beaufsichtigung einer psychologischen Diplomandin bzw. Masterstudentin, die mit den eingesetzten Programmen vertraut war. In allen Trainingsbedingungen trugen die Probanden Kopfhörer, um störende Einflüsse durch die Geräusche (Töne im auditiven Training, auditives Feedback in beiden Bedingungen) der Trainingsabläufe der anderen Teilnehmer zu vermeiden. Zwischen den Aufgabenblöcken erhielten sie die Möglichkeit, eine Pause zu machen.

2.4.1 Auditives Aufmerksamkeitstraining

Es wurden ausschließlich Übungen aus dem Bereich „Geräusche“ verwendet. Hierbei wurden nur die Items ausgewählt, die keine erkennbaren Laute (z.B. Stimmen, Tierlaute, Wörter) darstellen. Ziel war es den primären auditiven Kortex zu trainieren. Alles, was über reine Töne hinausginge, würde zu einer Erkennensleistung führen und somit den assoziativen Kortex beanspruchen.

Für das auditive Diskriminationstraining wurde die vierte Version des Computerprogramms „AudioLog“ (www.phoenixsoftware.de/rehabilitation/produkte-/audiolog-4.html) verwendet. Es beinhaltet Übungen zur Förderung der auditiven Wahrnehmung und der zentralen Sprachverarbeitung. Im Rahmen dieser Untersuchung kamen zwei Übungen dieses Programms zum Einsatz.

(1) *Gleich oder verschieden*: In der Übung zur *Tonhöhe*, erklingen zwei Töne (Bass, Orgel, Gitarre oder exotische Töne) nacheinander. Der Tonhöhenunterschied reicht von der kleinen Sekunde bis 2 Oktaven. In der Übung zur *Lautstärke* erklingen

wieder zwei Töne (Geige) unterschiedlicher Lautstärke nacheinander. Die Lautstärkeunterschiede der Töne erstrecken sich von 0 bis minus 24 dB. Der Proband soll in beiden Übungen jeweils feststellen, ob die Töne gleich oder verschieden sind und auf das entsprechende Symbol klicken (Gleichheitszeichen vs. durchgestrichenes Gleichheitszeichen). Begonnen wird mit der einfachsten Möglichkeit (größter Unterschied zwischen den Tönen). Hat der Proband mind. 80% der Aufgaben gelöst, gelangt er in die nächste Schwierigkeitsstufe. Die Steigerung erfolgt hierbei anhand der im Protokollbogen festgehaltenen Leistungen. Die beiden untenstehenden Abbildungen zeigen die Ausgabefenster für die zuvor beschriebenen Übungen.

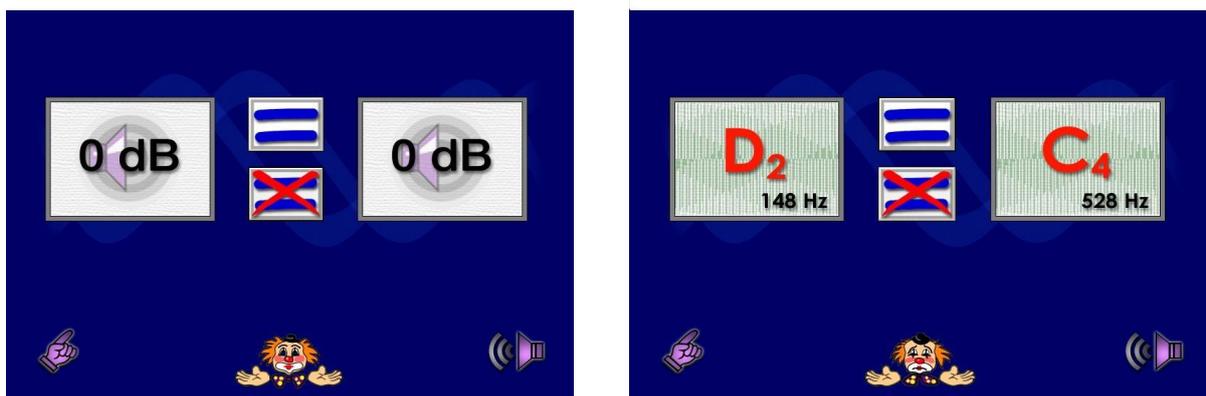


Abbildung 7: Exemplarisch die Ausgaben des Trainingsprogramms AudioLog; Gleich oder verschieden (Lautstärke (rechts) und Tonhöhe (links))

(2) *Sequenzen*: Hierbei werden in spielerischer Form Tonreihen dargeboten, die aus zwei gleichen und einem abweichenden Ton bestehen. Anschließend sollen die Patienten die grafische Darstellung anklicken, die zu der gehörten Tonfolge passt (siehe Abb. 8).

- Hoch und Tief: 14 Tonreihen, die aus unterschiedlich hohen Sinustönen bestehen. Der Tonhöhenunterschied streckt sich von der kleinen Sekunde bis zu 2 Oktaven
- Laut und Leise: 16 Tonreihen, die aus unterschiedlich lauten Tönen bestehen. Der Lautstärkeunterschied erstreckt sich von 3 dB bis 18 dB.

Die Schwierigkeit kann durch Variationen im Abstand zwischen den Tönen, hinsichtlich der Tonhöhe bzw. der Lautstärke, erhöht werden. Eine zusätzliche Möglichkeit besteht darin, die Antwort-Auswahl hinaufzusetzen und die Reihenlänge zu vergrößern. Diese kommt erst zum Einsatz, wenn andere Schwierigkeitsstufen erfolgreich absolviert wurden.

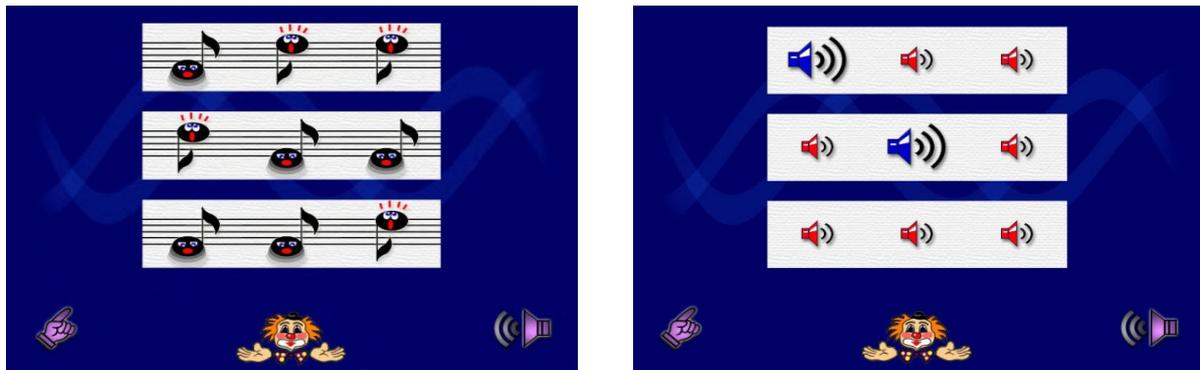


Abbildung 8: Exemplarisch die Ausgaben des Trainingsprogramms AudioLog; Sequenzen (hoch und tief) und Sequenzen (laut und leise)

2.4.2 Visuell-räumliches Aufmerksamkeitstraining

Für die Vergleichbarkeit wurden Aufgaben ausgewählt, die denen der Tondiskrimination in der Leistungsanforderung ähneln, jedoch ausschließlich visuelle Reize beinhalten. Die visuellen Reize und Muster sind abstrakt und somit nicht automatisch verbal vermittelbar. Um der Parallelisierung zwischen dem auditiven und dem visuellen Training gerecht zu werden, wurden folgende Übungen aus den verschiedenen Remediationsprogrammen zusammengestellt:

- (1) Aus dem Remediationsprogramm „Cogpack“ (www.cogpack.de/D/frames.htm), wurde die Übung „Vergleiche“ genutzt. Da kein figurales Material zum Training verwendet werden sollte, wurde ausschließlich mit den Aufgaben „Computer-Bilder“ gearbeitet. Hierbei sollte entschieden werden, ob die gezeigten abstrakten Bilder gleich oder verschieden sind und auf den entsprechenden "Ja/Nein Button" geklickt werden. 100% wurden erreicht, wenn 40 Aufgaben gelöst wurden. Insgesamt sollten die Probanden auf eine Bearbeitungsdauer von 10 Minuten kommen, daher war es möglich, dass die 40 Aufgaben mehrmals dargeboten werden mussten. Das Programm ist selbständig adaptiv und greift die Daten aus der vorherigen Sitzung auf.
- (2) Aus Petra Rigling Rehaservice (www.rigling.de/) die Übung „Postkarten“, ein Training zur Verbesserung der visuellen Wahrnehmung und des Gesichtsfeldes. 500 verschiedene Bildelemente gestalten das Training. Es geht darum, die "Postkarten" zu vergleichen, Unterschiede zwischen ihnen möglichst rasch wahrzunehmen und auf diese zu reagieren. Es wurden ausschließlich die Items „Muster senkrecht“ und „Muster waagrecht“ verwendet. Ein Durchgang enthält mehrere Aufgaben und ist erst beendet, wenn auch eine „Fehlerpostkarte“ dabei ist. Die Zeitvorgabe wird durch das Programm eigenständig adaptiv an die Leistung des Patienten angepasst. Wenn

80 % der Aufgaben richtig gelöst wurden, kann bei dem nächsten Training eine höhere Schwierigkeitsstufe gewählt werden. Die beiden folgenden Abbildungen zeigen die Ausgabefenster der Übung "Vergleiche" und der Übung "Postkarten".

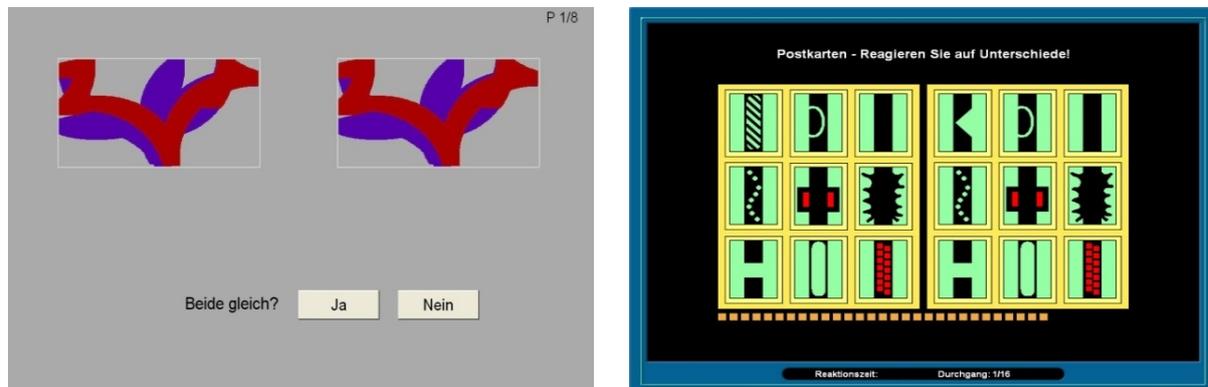


Abbildung 9: Exemplarisch aus Cogpack die Übung „Vergleiche“ und aus Petra Rigling Rehaservice die Übung „Postkarten“

(3) Aus der LernReha-Software (www.phoenixsoftware.de/rehabilitation/produkte/-lernreha-programme.html) wurden zwei Übungen des Therapieprogramms „Vergleiche“ angewendet. Hiermit werden hauptsächlich das Konzentrationsvermögen und visuell perzeptive Fähigkeiten trainiert. In der Übung „Gleiche Muster finden“ wird in der oberen Bildschirmhälfte ein abstraktes Bild dargeboten, darunter befinden sich vier Bilder, die sehr ähnlich aussehen, nur eines ist völlig identisch und soll durch Eingabe der entsprechende Ziffer ausgewählt werden. Durch komplexer werdende Muster steigt die Schwierigkeit sukzessive an. In der Übung „Fälschungen“ werden zwei abstrakte Bilder gezeigt. Das rechte Bild zeigt auf einem Feld eine Veränderung im Gegensatz zum linken Bild. Diese „Fälschung“ soll gefunden werden. Durch die Erhöhung der Komplexität der Bilder wird auch die Schwierigkeit sukzessive erhöht. Für beide Teilprogramme gilt, dass richtige Lösungen mit einem lächelnden Gesicht bestätigt werden, bei falschen Lösungen erscheint ein böse blickendes Gesicht. Das Programm wartet in diesem Fall auf die richtige Lösung. Vor jedem Trainingsdurchgang ist ein entsprechendes Startniveau zu wählen, dieses sollte eine Stufe niedriger sein als der im letzten Training erreichte Schwierigkeitsgrad. Die beiden untenstehenden Abbildungen stellen die Ausgabefenster der zuvor beschriebenen Übungen dar.

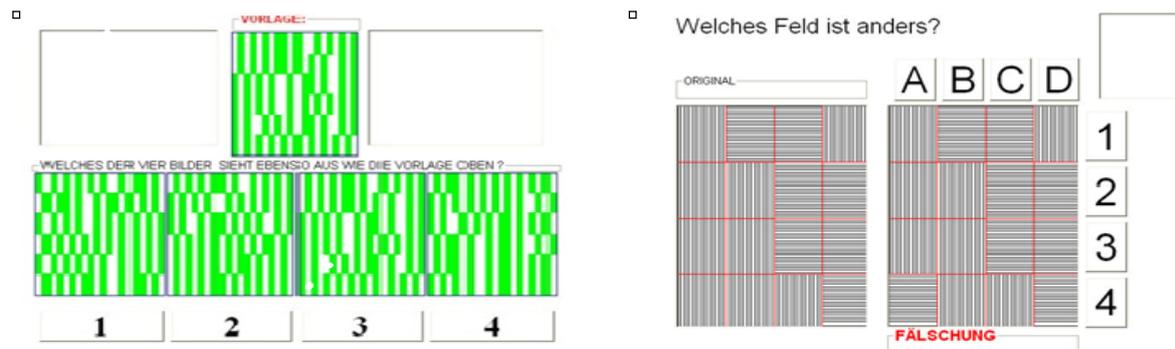


Abbildung 10: Exemplarisch aus den Übungen „Gleiche Muster finden“ und „Fälschungen“ der LernReha-Software

2.5 Messinstrumente

Die beiden unten stehenden Tabellen liefern einen Überblick über die verwendeten Messinstrumente, aufgeteilt nach Patienten und Kontrollprobanden.

Tabelle 19: Erhobene Maße in der Untersuchung, getrennt nach den Gruppen

	Patienten	Gesunde Kontrollprobanden
Allgemeine Daten	Fragebogen zu Sozialstatus, Computere Erfahrung & Medikamente	Fragebogen zu Sozialstatus, Computere Erfahrung & Medikamenten
Klinische Diagnostik	SKID-I – Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I: Psychische Störungen (Wittchen et al., 1997)	MINI-DIPS - Diagnostisches Kurzinterview bei psychischen Störungen (Margraf, J., 1994)
	PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1986)	/
	GAF – Global Assessment of Functioning (APA, 1987)	/
	SOFAS – Social and Occupational Functioning Assessment Scale (Saß et. al., 1996)	/
Intelligenzdiagnostik	MWT-B – Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (Lehrl, 1976)	MWT-B – Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (Lehrl, 1976)

Tabelle 20: Erhobene neuropsychologische Maße für beide Gruppen

Patienten und gesunde Kontrollprobanden	
Neuro- psychologische Tests	Geschichtennacherzählen Logical Memory (Wechsler Memory Scale – R, Wechsler, 1987)
	TMT-A - Trail Making Test - A (Reitan, 1956)
	TMT-B - Trail Making Test - B (Reitan, 1956)
	FAS - Wortflüssigkeitstest; Controlled Oral Word Association Test; (Benton et al., 1983)
	BZT - Buchstaben-Zahlen-Test (Gold et al., 1997)
	ZST - Zahlen-Symbol-Test dem Nürnburger Altersinventar (NAI) von Oswald, W.D. und Fleischmann, U.M. (1994)
Zahlennachsprechen (rückwärts/vorwärts) Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) von David Wechsler (1987).	

Sämtliche Daten der gesunden Kontrollgruppe sowie der Fragebogen zum Sozialstatus, das SKID-I und der MWT-B, wurden ausschließlich zum ersten Messzeitpunkt erhoben.

2.5.1 Erhebung der allgemeinen Daten

Die allgemeinen Probanden- und Patientendaten wurden mit einem, eigens für die Studie entwickelten, Fragebogen erhoben. Hierunter fielen u.a. Angaben zur Lebens-, Wohn- und Arbeitssituation, zum Alter, Bildungsstand und Erfahrung im Umgang mit Computern. Der Bildungsstand wurde quantitativ über die Anzahl der Bildungsjahre und qualitativ über den höchsten Schulabschluss sowie dem ausgeübten Beruf erhoben. Zusätzlich wurden ggf. Angaben über die Krankheitsgeschichte einschließlich der Medikation gemacht.

2.5.2 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)

Mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) von Lehrl (1976) wird das allgemeine Intelligenzniveau gemessen. Der Test ist weitgehend unabhängig von der aktuellen psychischen Störung. Es wird also das Intelligenzniveau dargestellt, das vor Ausbruch der psychischen Erkrankung (präorbider IQ) vorhanden war. Der Testbogen besteht aus 37 Wortreihen, die aus jeweils 5 ähnlichen Wörtern bestehen, von denen nur ein Wort real existiert. Der Proband hat die Aufgabe dieses Wort zu finden und kenntlich

zu machen. Mit dem MWT-B werden zwei psychische Funktionsbereiche angesprochen, nämlich Bekanntes wieder zu erkennen und Bekanntes von Unbekanntem zu unterscheiden, womit, im Sinne des von Catell postulierten Faktors zweiter Ordnung, die kristalline Intelligenz gefordert wird. Diese ist abhängig von Erfahrungen und unterliegt nicht den altersbedingten Abbauprozessen. Die einzelnen Aufgaben steigen in ihrem Schwierigkeitsgrad linear an. Es existiert keine zeitliche Begrenzung. Für jedes richtig erkannte Wort wird 1 Punkt vergeben, die Markierung eines falschen Wortes oder mehrerer Wörter und auch das Auslassen einer Zeile werden mit jeweils 0 Punkten bewertet. Die Gesamtpunktzahl wird durch eine einfache Addition gebildet und liegt zwischen 0 und 37. Die richtigen Lösungen der Aufgaben können dem Manual entnommen werden.

Der MWT-B ist schnell und einfach in der Anwendung und auch die Untersuchungen zur Validität zeigen zufrieden stellende Ergebnisse. Eine Studie von Satzger, Fessmann und Engel (2002) berichtet von einer hohen positiven Korrelation des MWT-B mit dem HAWIE-R Verbal-IQ von $r = .55 - .59$, HAWIE-R Gesamt-IQ von $r = .51-.52$ und mit dem WST von $r = .76$. Zudem zeigt die Studie aber auch, dass der MWT-B im Vergleich zu den oben genannten Verfahren des HAWIE-R zu einer Überschätzung der IQ-Werte neigt. Die Autoren geben einen hohen durchschnittlichen Korrelationskoeffizienten zwischen dem MWT und anderen globalen Intelligenztests mit $r = .72$ an. Auf Basis einer repräsentativen Zufallsstichprobe Erwachsener der Bundesrepublik Deutschland hat Lehrl (1952) Normdaten für den Altersbereich zwischen 20 und 64 Jahren festgelegt und in 5 Klassen kategorisiert (Tabelle 21).

Tabelle 21: Normdaten des MWTB

Gesamtpunktzahl	Intelligenzstufe	Intelligenzquotient
0 - 5	sehr niedrige Intelligenz	≤ 72
6 - 20	niedrige Intelligenz	73 - 90
21 - 30	durchschnittliche Intelligenz	91 - 109
31 - 33	hohe Intelligenz	110 - 127
34 - 37	sehr hohe Intelligenz	≥ 128

2.5.3 Neuropsychologische Untersuchung

Die folgenden Verfahren wurden aufgrund ihrer relativ kurzen Vorgabezeit, ihrer hohen Zuverlässigkeit und dem Bezug zu den Domänen des Trainings ausgewählt.

2.5.3.1 Textreproduktion

Die Aufgabe „Textreproduktion“ wurde der deutschen Adaptation (Beckers, Canavan & Behrends, 1991) der Wechsler Memory Scale-Revised (Wechsler, 1987) entnommen. Mit diesem Untertest wird das verbale Gedächtnis erfasst. Der Testperson werden nacheinander zwei kurze Geschichten vorgelesen. Anschließend wird sie aufgefordert die Geschichten jeweils so genau wie möglich wieder zugeben (möglichst wörtlich). Nach ca. 30 Minuten wird der Proband aufgefordert, die Geschichten erneut aus dem Gedächtnis abzurufen. Für jede richtig genannte Sinneinheit erhält der Proband einen Punkt. Maximal können 25 Punkte pro Geschichte erreicht werden.

Die Autoren der englischen Version dieses Subtests geben für den direkten Abruf, je nach Altersgruppe, eine Test-Retest-Reliabilität von $r = .67$ – $r = .83$ an, respektive $r = .72$ - $r = .82$ für den verzögerten Abruf. Sullivan, K. (1996) untersuchte in ihrer Studie die Interrater-Reliabilität für zwei verschiedene Rating Bedingungen („reading and scoring“ und „Listening and scoring“), indem sie die LM-R Scores jedes Raters und jeder Bedingung korrelierte. Die Interrater Reliabilität lag für alle drei Rater und beide Bedingungen zwischen $r = .97$ und $r = .99$. Die durchschnittliche Korrelation der drei Rater für die jeweilige Scoring Bedingungen war mit $r = .98$ für beide Bedingungen identisch. Die Intraclasskoeffizienten für die „read and score“ Bedingung ($r = .93$) und die „listen and score“ Bedingung ($r = .98$) zeigten ähnliche Einschätzung wie die Interraterreliabilität, gemessen über Pearson's Korrelationskoeffizienten ($r = .98$ in beiden Bedingungen). Die Bewertung der Testleistungen dieser Untersuchung erfolgt anhand der im Manual der WMS-R angegebenen Normierung.

2.5.3.2 Trail Making Test A und B (TMT-A, TMT-B)

Der Trail Making Test (Reitan, 1955) ist ein häufig verwendetes und spezifisches Testverfahren zur Schnellerfassung von Aufmerksamkeitsleistungen, Verarbeitungsgeschwindigkeit und kognitiver Flexibilität bzw. exekutiven Funktionen (siehe Schellig, Drechsler, Heinemann & Sturm, 2009). Die Aufgabe im TMT-A besteht darin, die auf einem Blatt zufällig angeordneten Zahlen (1 bis 25) so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Dieser Subtest erfasst vor allem die Aufmerksamkeitsleistung im Sinne der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit

(Strauss, Sherman & Spreen, 2006). Im TMT-B sind die zufällig angeordneten Zahlen 1-13 und die Buchstaben A-L in aufsteigender und alternierender Reihenfolge so schnell wie möglich zu verbinden. Mit diesem Subtest werden vor allem die exekutiven Funktionen und die geteilte Aufmerksamkeit gemessen, da hier eine Form der kognitiven Flexibilität erforderlich ist, nämlich die gedankliche Umstellung zwischen Zahlen und Buchstaben (Strauss et al., 2006). Für beide Tests wurde die Zeit bis zur richtigen und vollständigen Lösung der Aufgabe gemessen. Der Proband wurde sofort auf Fehler hingewiesen, die er zu verbessern hatte. Die Korrekturzeit ging in die Lösungszeit mit ein. Die Differenz der Bearbeitungsgeschwindigkeiten der beiden Untertests (TMT-B–TMT-A) stellt eine Messgröße für die geteilte Aufmerksamkeit wie auch für die mentale Flexibilität unter Berücksichtigung der Verarbeitungsgeschwindigkeit dar (Schellig et al., 2009).

In einer Untersuchung von Wagner, Helmreich, Dahmen, Lieb und Tadic (2011) wurden sowohl das Original als auch 3 alternative Versionen des TMT-A und TMT-B an 55 Personen mit einer Major Depression zur Erfassung der exekutiven Funktionen verwendet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der primären Bearbeitungsgeschwindigkeit zwischen den verschiedenen Testversionen (TMT-A: $F = .770$; $p = .516$; TMT-B: $F = .120$; $p = .948$). Die Retest – Reliabilität, für den TMT-A und den TMT-B, lag zwischen $r = .76$ und $r = .89$, respektive $r = .86$ und $r = .94$. Hinsichtlich der Konstruktvalidität zeigten sich mittlere bis hohe Korrelationen mit verschiedenen Intelligenztests. Beispielsweise ergaben sich mit dem PSB Zusammenhänge von $r = -.40$ bis $r = -.83$ und mit dem IST von $r = -.56$ bis $r = -.50$ (Schellig et al., 2009).

Für diese Arbeit wurde die Studie von Tombaugh (2004) als Grundlage für die Bewertung und Interpretation der kognitiven Leistungen der Probanden im TMT-A und TMT-B herangezogen. Sie erhielt aufgrund der umfangreicheren Stichprobe und der präziseren Kontrolle der beeinflussenden Variablen vor den früheren und im Manual angegebenen Normierungen den Vorzug. Die Stichprobe, bestehend aus 911 gesunden Personen, im Alter von 18 bis 89 Jahren, wurde in 11 Alters- und 2 Bildungsgruppen klassifiziert.

2.5.3.3 Zahlen-Symbol-Test (ZST)

In der vorliegenden Studie wurde der Zahlen-Symbol-Test aus dem Nürnberger Altersinventar (NAI) von Oswald und Fleischmann (1994) verwendet. Der ZST misst neben der allgemeinen kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, die Konzentration, das visuelle Kurzzeitgedächtnis und die visuomotorische Koordination (siehe Schellig et al.,

2009). Er bildet damit einen breiten Bereich intellektueller Leistungskomponenten ab. Auf dem Arbeitsblatt sind die Ziffern 1-9 mit jeweils einem einfachen Symbol durch einen Zuordnungsschlüssel gepaart. Der Proband soll dann, innerhalb von 90 sec nach dieser Vorgabe, unter mehreren Reihen zufällig angeordneten Ziffern das dazugehörige Symbol eintragen. Er kann dabei immer wieder auf den oben abgebildeten Schlüssel blicken. Für jedes richtig eingetragene Symbol erhält der Proband einen Punkt. Der ZST aus dem NAI weist eine geringere Itemzahl als der ZST aus dem Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) auf. Um eine Frustration bei den Patienten zu vermeiden, wurde er, aufgrund des geringeren Schwierigkeitsgrades, dem WIE vorgezogen.

Die Autoren des NAI geben Retest – Reliabilitäten zwischen $r = .82$ und $r = .97$ an. Die Zuverlässigkeit dieses Testverfahren wird damit als günstig bewertet. Hinsichtlich der Konstruktvalidität zeigen sich hohe korrelative Zusammenhänge mit allen tempo- und gedächtnisorientierten Subtests. Z.B. mit dem Zahlen – Verbindungs – Test von $r = .6$. Hinsichtlich der Kriteriumsvalidität ist zu verzeichnen, dass sich Patienten mit diagnostizierten hirnrorganischen Veränderungen im ZST signifikant von einer altersparallelisierten Vergleichsgruppe unterscheiden.

2.5.3.4 Buchstaben-Zahlen-Test (BZT)

Mit dem Buchstaben-Zahlen-Test (BZT) von Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg und Weinberger (1997) werden die komplexe Aufmerksamkeitsspanne, das Arbeitsgedächtnis und die akustische Merkfähigkeit erfasst. Simultan zur Speicherung der Information findet gleichzeitig eine Verarbeitung derselben statt (siehe Schellig et al. 2009). Dem Probanden werden alternierend Buchstaben und Zahlen vorgelesen (Z-2-H-6-W). Er soll diese Abfolge dann unmittelbar in sortierter Reihenfolge reproduzieren. Hierbei gilt die Regel, dass zuerst die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge, und dann die Buchstaben in aufsteigender, alphabetischer Reihenfolge wiedergegeben werden sollen (2-6-H-W-Z). Es werden jeweils 4 Durchgänge mit gleicher Reihenlänge dargeboten, dann steigen die Sequenzlängen sukzessive an. Die Reihenlängen variieren zwischen 2 und 7 Elementen. Die Aufgabe wird abgebrochen, wenn alle 4 Durchgänge einer Reihenlänge falsch wiedergegeben werden. Für jede richtig gelöste Reihe erhält der Proband einen Punkt.

Der Buchstaben-Zahlen-Test wurde im Rahmen der Studie von Gold und Kollegen (1997) an 30 gesunden Personen und 36 Schizophrenie-Patienten entwickelt, in der untersucht werden sollte, welchen Anteil das Arbeitsgedächtnis nach Baddeley (1986), an der Bewältigung des Wisconsin Card Sorting Test (WCST) hat. Die interne

Konsistenz des BZT, ermittelt über Cronbachs alpha, ergab einen Wert von $\alpha = .85$ und belegt damit eine hohe Homogenität der Items. Als Beweis für die Konstruktvalidität konnten die Autoren zeigen, dass vor allem die Korrelation zwischen dem WCST, der neben komplexen kognitiven Prozessen auch hohe Arbeitsgedächtnisanteile misst, und dem BZT hoch ausfielen, mit einem Wert von $.74$.

2.5.3.5 Der lexikalische Wortflüssigkeitstest

Der lexikalische Wortflüssigkeitstest (Benton & Sivan, 1983) erfasst die Wortflüssigkeit als ein Maß divergenten Problemlösens. Nach Schellig und Kollegen (2009) werden dabei im speziellen die Fähigkeit der systematischen Suche und des Abrufs aus dem verbalen Gedächtnis erfasst. In dieser Studie wurde die formallexikalische Wortflüssigkeit mit dem Buchstabenset F, A, S (FAS-Test) geprüft. Der Proband soll innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter nennen, die mit dem jeweils vorgegebenen Anfangsbuchstaben beginnen. Dabei sollen verschiedene Regeln beachtet werden: Die Worte sollen der deutschen Sprache entstammen; nicht erlaubt sind Eigennamen und geographische Namen, Wörter mit gleichem Wortstamm oder mit Bestandteilen von bereits genannten Begriffen. Wiederholungen sollten vermieden werden. Erfasst wurden die korrekt produzierten Wörter, wiederholte Wörter und die Fehler, also solche Wörter, die nicht den Regeln entsprachen. Für jedes richtig genannte Wort gab es einen Punkt. Ausgewertet wurden die addierten Gesamtzahlen über alle vier Durchgänge.

Der lexikalische Wortflüssigkeitstest ist ein gut geprüftes und häufig eingesetztes Verfahren. In der Studie von Tombaugh, Kozak und Rees (1999) beispielsweise lag die Test-Retest-Reliabilität bei $r = .74$. Die interne Konsistenz, ermittelt über Chronbachs alpha, hat für jeden Buchstaben einen Wert von $\alpha = .83$ und belegt damit eine hohe Homogenität der Items. Im Zusammenhang mit der Validität zeigen sich zu den semantischen Kategorien (z.B. Tiernamen) moderate Korrelationen $r = .52$. (Tombaugh, 1999). Die Korrelationen zu anderen Buchstabensets hingegen sind hoch. Einige Studien konnten zeigen, dass die Korrelationen zwischen dem FAS und dem Buchstabenset CFL, zwischen $r = .85$ und $r = .94$ liegen (Strauss, 2006).

In dieser Arbeit wurde die Leistung in dem FAS-Test mit der einer gesunden Kontrollgruppe einer Normierungsstudie von Tombaugh und Kollegen (1999) verglichen. Die Normierung erfolgte anhand einer Stichprobe von 1300 gesunden, englisch sprechenden Personen, im Alter von 16 bis 95 Jahren, die in drei Altersgruppen und jeweils 3 Bildungsgruppen aufgeteilt wurde.

2.5.3.6 Zahlenspanne (Digit Span)

Die Zahlenspanne ist Bestandteil der Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) von David Wechsler (1987). Sie misst sowohl die Gedächtnisspanne als auch Leistungen des Arbeitsgedächtnisses. Der Test besteht aus zwei Teilen, der Zahlenspanne vorwärts und rückwärts.

Zahlenspanne vorwärts: Der Testleiter liest die Zahlen in einem zeitlichen Abstand von etwa einer Sekunde vor und der Proband soll sie in genau der gleichen Reihenfolge wiedergeben. Die Zahlenreihen der Aufgaben bestehen aus 3-9 Elementen. Mit diesem Untertest wird vor allem die verbale Gedächtnisspanne erfasst.

Zahlenspanne rückwärts: Hier soll der Proband die vorgegebenen Zahlen in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Die Zahlenreihen bestehen nun aus 2-8 Elementen. Diese „Rückwärtsbedingung“ erfordert das Halten und Manipulieren von Informationen und stellt somit Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis. Bei erfolgreicher Bewältigung der Zahlenreihen (vorwärts / rückwärts) steigert sich die Anzahl der Zahlen, bis die korrekte Reproduktion nicht mehr gelingt. Es werden jeweils zwei Durchgänge zu Reihen der gleichen Länge durchgeführt. Für jede korrekt wiedergegebene Zahlenreihe erhält der Proband einen Punkt.

Hinsichtlich der Test-Retest-Reliabilität für die Zahlenspanne vorwärts postulieren die Autoren über die Altersgruppen gemittelt einen Korrelationskoeffizienten von $r = .82$ und für die Zahlenspanne rückwärts von $r = .68$. Beide Zahlenspannen zeigen sich sensitiv gegenüber Hirndysfunktionen (Lezak, 1995). Die Leistungseinschätzung der Probanden in der vorliegenden Arbeit erfolgte anhand der im Manual angegebenen Normierungen.

2.5.4 Die klinischen Maße

Die folgenden standardisierten klinischen Interviews wurden aufgrund ihrer Zuverlässigkeit und Praktikabilität ausgewählt.

2.5.4.1 SKID-I Strukturiertes Klinisches Interview

Um die Diagnose der Schizophrenie bzw. die der Schizoaffektiven Störung festzustellen und einen aktuell bestehenden Missbrauch oder eine derzeitige Abhängigkeit von Substanzen auszuschließen, wurde bei den Patienten das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV- Achse I: Psychische Störungen, (SKID-I; Wittchen, Wunderlich, Gruschwitz & Zaudig, 1997) durchgeführt. Bei diesem Verfahren handelt es sich um ein semistrukturiertes klinisches Interview, welches die diagnostischen Kriterien des DSM-IV (APA, 1994) widerspiegelt und damit typische psychische Störungen von

Erwachsenen erfasst. Es beinhaltet eine Reihe von Sprungbefehlen, die bei Nichterfüllen eines Diagnosekriteriums auf die nächste Sektion verweisen. Dies bedeutet eine erhebliche Zeitersparnis ohne die Validität der Diagnose zu gefährden. Es wurden ausschließlich die Sektionen A (Affektive Syndrome), B (Psychotische und assoziierte Symptome) und E (Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen) verwendet.

Für die Vorläuferversion SKID-I für DSM-III-R (Wittchen, Zaudig, Spengler und Mombour, 1991) liegen Kennwerte zur Objektivität gemessen über die Beurteilerübereinstimmung vor, die in Kombination mit der Retest-Reliabilität untersucht wurden. Die Kappa - Koeffizienten bewegen sich zwischen $\kappa = .32$ und $\kappa = .89$ ($p \leq .05$), was als überwiegend zufriedenstellend bis gut zu bewerten ist. Ferner besitzt das Verfahren eine inhaltlich logische Gültigkeit, da es die DSM-IV-Kriterien, in Form eines Interviews, direkt repräsentiert. Im Zusammenhang mit der Sektion zum Alkohol- und Substanzmissbrauch, zeigen sich bezüglich der Diagnose hohe Interrater-Reliabilitäten von $\kappa = .94$, respektive $\kappa = .82 - 1.0$.

2.5.4.2 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) von Kay und Kollegen (1986) ist ein weit verbreitetes, semistrukturiertes, standardisiertes klinisches Interview zur Erfassung schizophrener Symptomatik. In Bezug auf die Einteilung der komplexen Symptomatik liegen der PANSS zwei Konzepte zugrunde, die bereits in dem vorangegangenen Kapitel 1.1.3. beschrieben wurden: das Konzept der positiven und negativen Symptomatik nach Andreasen und Olsen (1982) und das Konzept der „Typ I & Typ II- Schizophrenie nach Crow (1985). Demnach untergliedert sich das Verfahren in drei Subskalen, der Positiv-Skala, der Negativ-Skala und der psychopathologische Globalskala. Die jeweiligen Items können den beiden nachfolgenden Tabellen entnommen werden.

Tabelle 22: Items der PANSS Positiv- und Negativskala

Positiv-Skala		Negativ-Skala	
P1	Wahnideen	N1	Affektverflachung
P2	Formale Denkstörungen	N2	Emotionaler Rückzug
P3	Halluzinationen	N3	Mangelnder affektiver Rapport
P4	Erregung	N4	Soziale Passivität und Apathie
P5	Größenideen	N5	Schwierigkeiten beim abstrakten Denken
P6	Misstrauen-/Verfolgungsideen	N6	Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache
P7	Feindseligkeit	N7	Stereotype Gedanken

Tabelle 23: Globalskala der PANSS

Psychopathologische Globalskala			
G1	Sorge um die Gesundheit	G9	Ungewöhnliche Denkinhalte
G2	Angst	G10	Desorientiertheit
G3	Schuldgefühle	G11	Mangelnde Aufmerksamkeit
G4	Anspannung	G12	Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht
G5	Manierismen und unnatürliche Körperhaltung	G13	Willensschwäche
G6	Depression	G14	Mangelnde Impulskontrolle
G7	Motorische Verlangsamung	G15	Selbstbezogenheit
G8	Unkooperatives Verhalten	G16	Aktives soziales Vermeidungsverhalten

Das Verfahren bezieht sich auf die Symptome der letzten 7 Tage und beansprucht etwa 30-40 Minuten für die Durchführung. Neben weiteren Informationsquellen, wie Auskünfte von Betreuern oder Familienmitgliedern, erfolgt die Erfassung der schizophrenen Symptomatik über insgesamt 30 Items, die auf einer Skala von 1 (nicht vorhanden), 2 (minimal), 3 (leicht), 4 (mittel), 5 (mittel bis stark), 6 (stark) bis 7 (extrem) bezüglich ihres Schweregrades bewertet werden. So können die Positiv- und Negativ-Skala Gesamtwerte von 7-49 annehmen, die der Globalskala von 16-112. Zuletzt werden die Werte der drei Subskalen zu einem Gesamtwert addiert, der zwischen 30 und 210 Punkten liegen kann.

Das Verfahren wurde an einer Stichprobe von 101 nach DSM III diagnostizierten Patienten mit Schizophrenie im Alter zwischen 20 und 68 Jahren normiert. Die

Umrechnung der Skalenrohwerte in Perzentile erfolgt mit Hilfe einer Normtabelle, die an dieser Stichprobe ermittelt wurde (Kay, Fiszbein & Opler, 1987a) Die Perzentil-Rangwerte und deren Interpretation sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Umwandlung der Rohwerte in die Perzentil- Rangwerte der PANSS und dessen Bedeutung (nach Kay et. al., 1987)

Rohwerte für die einzelnen Skalen			Perzentile	Interpretation
Positiv	Negativ	Global	Rang	
37	40	67	99.9	
33	36	60	99	Sehr hohe Symptomausprägung ≤ 95 sehr hoch
31	34	58	98	
29	32	54	95	
26	29	50	90	
25	28	48	85	Hohe Symptomausprägung 75 - 94 hoch
24	27	46	80	
23	26	44	75	
22	25	43	70	
21	24	42	65	Mittlere Symptomausprägung 26 - 74
20	23	40	60	
19	22	39	55	
18	21	38	50	
-	-	36	45	
17	20	35	40	
16	19	34	35	
15	18	33	30	
14	17	31	25	Niedrige Symptomausprägung 6 - 25
13	16	30	20	
12	15	28	15	
11	14	26	10	
8	11	22	5	Sehr niedrige Symptomausprägung ≤ 5 sehr
7	8	18	2	
-	7	16	1	
-	-	-	0,1	

Hinsichtlich der internen Konsistenz konnten Kay und Kollegen (1987a) zeigen, dass alle Items der Positiv- und Negativskala stark mit der jeweiligen Skala korrelieren. Der gemittelte Korrelationskoeffizient liegt bei $r = .62$ für die Positivskala, respektive $r = .70$ für die Negativskala ($p < .001$). Der Koeffizient Cronbachs α , ergab Werte von $\alpha = .73$ (Positivskala), $\alpha = .79$ (globale Psychopathologie) und $\alpha = .83$ (Negativskala) bei $p \leq .001$. Die Patienten wurden in einem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten erneut untersucht. Die angegebenen korrigierten Retest-Reliabilitäts-Koeffizienten für die drei Skalen der PANSS lagen zwischen $r = .77$ bis $r = .89$. Nach Kay, Opler und Lindenmayer (1988)

liegen die Mittelwerte der Interrater-Korrelationen der PANSS-Skalen zwischen $r = .83$ und $r = .87$ ($p \leq .0001$). Zahlreiche Analysen, darunter korrelative Studien, Langzeitstudien sowie Faktorenanalysen, belegen die Validität der PANSS (Kay et al., 1986). In einer Untersuchung von Müller, Rossbach, Davids, Wetzel und Benkert (2000) wurde ein standardisiertes Training (3 Sitzungen) für die deutsche Version der PANSS evaluiert. Es zeigten sich Interrater – Übereinstimmungen von 90% für die Positivskala und die Allgemeine Psychopathologie und 86% Übereinstimmung für die Negativskala. Im Rahmen der Untersuchungen zur Konstruktvalidität zeigte sich ein geringer Zusammenhang zwischen der Positiv- und der Negativ-Skala ($r = .27$, $P < .01$). Man ging also von der Annahme aus, dass es sich dabei um unabhängige Syndrome handelt. Die Korrelation unter statistischer Herausparsialisierung der psychopathologischen Globalskala erbrachte einen negativen Wert von $r = -.23$ ($p \leq .02$), was ihre Konzeption als sich ausschließende Dimensionen bestätigte (Kay, S.R. et al., 1987a). Ferner wurden Korrelationen der PANSS mit der Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1983) und der Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS; Andreasen, 1984) erhoben. Sowohl die Positiv-Skalen als auch die Negativ-Skalen korrelierten zu $.77$, bei $p \leq .0001$ (Kay et al., 1987b). Rabany, Weiser, Werbelhoff und Levkovitz (2011) zeigten in ihrer Untersuchung eine Korrelation von $r = .561$ ($p < .001$) zwischen dem Gesamtscore der SANS und der Negativskala der PANSS. Die psychopathologische Globalskala wies einen Zusammenhang zu der Clinical Global Impression Scale (CGI) von Guy und Bonato (1970) auf ($r = .52$; $p \leq .0001$) auf (Kay et al., 1987b) Diese Ergebnisse können im Sinne konvergenter Validität interpretiert werden.

2.5.4.3 Global Assessment of Functioning (GAF)

In dieser Untersuchung wurde die Global Assessment of Functioning Scale (GAF; APA, 1987) zur Erfassung des globalen Funktionsniveaus verwendet. Sie stellt eine modifizierte Form der Global Assessment Scale (GAS) von Endicott, Spitzer, Fleiss und Cohen (1976) dar und bildet bei der multiaxialen Klassifikation des DSM die Achse V. Bewertet wird die psychosoziale Anpassung des schizophrenen Patienten auf einem hypothetischen Kontinuum zwischen seelischer Gesundheit und Krankheit, im Hinblick auf psychische, soziale und berufliche Funktionsbereiche. Sie dient vor allem der Beurteilung des klinischen Fortschritts eines Patienten anhand eines einzigen Maßes (Saß, Wittchen, Zaudig & Houben, 2003). Die Beurteilung erfolgt auf einer 100 Punkte-Skala, die in 10 Stufen unterteilt ist, von „einer hervorragenden Leistungsfähigkeit“ (1. Stufe; 91-100) bis hin zu „eine ständige Gefahr geht von dem Patienten aus oder er ist

anhaltend unfähig minimale Hygiene aufrecht zu erhalten“. (1. Stufe; 1-10). In dieser Untersuchung wird das allgemeine Funktionsniveau zu allen drei Messzeitpunkten erhoben, wobei sich die Beurteilung des GAF – Wertes immer genau auf den jeweiligen Erhebungszeitpunkt bezieht.

Laut Startup, Jackson und Bendix (2002) hat die GAF eine hohe Interrater Reliabilität (Intraklassen-Korrelationskoeffizienten zwischen .89 und .95; $p \leq .05$). Ferner untersuchte Schwartz (2007) die Validität des GAF Scores, indem er diesen mit spezifischen Ratings der Functional Assessment Rating Scale (FARS; Ward & Dow, 1994) verglich. Bezüglich der psychotischen Symptome und des sozialen bzw. beruflichen Funktionsniveaus fand er Partialkorrelationen von $r = -.55$, $r = -.32$ und $r = -.4$. Nach Startup, Jackson und Bendix (2002) finden sich diese Zusammenhänge allerdings nur bei den Follow-Up Untersuchungen.

2.5.4.4 Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS)

Die Skala zur Erfassung des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus (SOFAS) stellt als Bestandteil der Achse V des DSM-IV eine Revision der "Skala zur Globalen Erfassung des Funktionsniveaus" (GAF) des DSM-III-R dar.“ (Saß, Wittchen & Zaudig, 1996). In einem Übersichtsartikel über die Messung sozialer Funktionen von Goldman, Skodol und Lave (1992) identifizierten und diskutierten die Autoren im Wesentlichen zwei Einschränkungen der GAF. Zum einen die kombinierte Beurteilung sowohl der psychischen Symptome als auch des sozialen und beruflichen Funktionierens innerhalb nur einer Skala und zum anderen das Fehlen der Erhebung von physischen Beeinträchtigungen in der GAF. Im Rahmen der vierten Revision des DSM wurde dann eine Trennung der Beurteilungsbereiche eingeführt. Im Unterschied zur GAF konzentriert sich die SOFAS also ausschließlich auf das soziale und berufliche Funktionsniveau der Person. D.h. die Werte werden unabhängig von dem Schweregrad der psychischen Symptomatik erhoben. Einbezogen werden dagegen die Beeinträchtigungen der sozialen und beruflichen Funktionen, die auf medizinische Krankheitsfaktoren zurück zu führen sind (Saß, Wittchen, Zaudig & Houben, 2003). Bewertet wird das soziale und berufliche Funktionsniveau des schizophrenen Patienten auf einer 100 Punkte-Skala, die in 10 Stufen unterteilt ist, von ausgezeichnet „Hervorragende Funktionsleistung in einem weiten Bereich von Aktivitäten“ (1. Stufe; 100 – 91) bis hin zu grob beeinträchtigt „Dauerhafte Unfähigkeit, die minimale persönliche Körperhygiene einzuhalten; kann nicht zurechtkommen, ohne anderen oder sich selbst Schaden zuzufügen, oder ohne weitreichende Unterstützung von außen z.B. Pflegedienste oder Aufsicht“ (Stufe 10; 10 –

1). Der Wert der SOFAS wird in dieser Untersuchung zu allen drei Messzeitpunkten ermittelt und bezieht sich immer genau auf den jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

Meister und Haug (2004) berichten von einer positiven Korrelation zwischen dem Erhebungsbogen zur Erfassung gesunder Anteile (EGA) und der SOFAS von $r = .56$ ($p < .001$). Ferner zeigte sich eine hohe Korrelation zur Personal and Social Performance scale (PSP) von $r = .91$ (Juckel et al., 2008).

2.5.4.5 Mini-DIPS

Zum gewünschten Ausschluss psychotischer bzw. affektiver Störungen und einem aktuellen Substanzmissbrauch- bzw. Abhängigkeit wurde bei den gesunden Kontrollprobanden das Mini - DIPS (Magraf, 1994) durchgeführt. Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine Kurzfassung des ‚Diagnostischen Interviews bei psychischen Störungen (DIPS)‘ von Magraf, Schneider und Ehlers (1991a). Es dient der schnellen Erfassung psychischer Erkrankungen von Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren. Konzipiert wurde es nach den derzeit gängigen internationalen Diagnosesystemen DSM-IV und ICD-1. Das Mini-DIPS umfasst die Angststörungen, Affektive Störungen, Somatoforme Störungen, Essstörungen, Substanzabusus und den Ausschluss von Psychosen. Diese Störungen sind in Problembereiche kategorisiert, für die gemeinsame Übersichtsfragen zur Verfügung stehen. Diese ermöglichen einen ersten Eindruck über das Vorhandensein des betreffenden Störungsbildes. Bei Unsicherheiten oder einem positiven Befund sollten die Fragen dann anhand des strukturierten Interviewleitfadens fortgeführt werden.

Um die psychometrische Güte des Mini-DIPS zu bestimmen, wurde die Interrater – Reliabilität untersucht, zwischen dem Mini-DIPS und der ausführlichen Fassung (DIPS). Hinsichtlich der Oberklassen psychischer Störungen zeigt sich eine gute Zuverlässigkeit und Genauigkeit der Diagnosen. Die Kappa-Koeffizienten liegen zwischen $\kappa = .76$ und $\kappa = .89$. Die Yule's-Koeffizienten schwanken zwischen $Q = .84$ und $Q = 1.$. Auch hinsichtlich einzelner Störungen geben die Autoren zufriedenstellende Ergebnisse an, Kappa-Koeffizienten zwischen $\kappa = .66$ und $\kappa = 1.0$, respektive Yule's-Koeffizienten von $Q = .73$ und $Q = 1.$. Aufgrund der etablierten Reliabilität und Validität des DIPS wurden Vergleiche mit weiteren Kriterien als nicht notwendig erachtet.

2.5.5 Erhebung der EEG Daten

2.5.5.1 Versuchsablauf und Oddball-Paradigma

Die psychophysiologische Untersuchung wurde grundsätzlich mit zwei Versuchsleitern durchgeführt. Der Ablauf, die Bedingungen und die Versuchsanordnung wurden nach Möglichkeit immer gleich gehalten. Nach der Begrüßung nahm der Proband auf einem bequemen Stuhl im Versuchsraum Platz. In ca. 1 1/2 Meter Entfernung vor dem Versuchsteilnehmer befand sich ein LCD-DVD-Player der Firma Sony, auf dem ein Fixationskreuz gezeigt wurde. Zunächst erhielt der Proband einen kurzen Überblick über die bevorstehende Untersuchung. Nachdem die Elektrodenhaube angelegt, der Kopfhörer aufgesetzt und der Impedanztest durchgeführt worden war, erhielt der Proband die Instruktion für das P300 Paradigma. Dazu sollte er nun die Computer-Maus zum Klicken in seine rechte Hand nehmen. Er wurde instruiert, bei, vom Standardton abweichenden Tönen, so schnell wie möglich mit einem Maus-Klick zu reagieren. Ferner wurde er darauf aufmerksam gemacht, sämtliche Bewegungen zu vermeiden und bekam die Aufgabe auf das Fixationskreuz vor ihm zu schauen. Während der eigentlichen Untersuchung saßen die beiden Versuchsleiter außerhalb des Gesichtsfeldes des Probanden, um mögliche Störeinflüsse zu vermeiden.

Das Oddball-Paradigma beinhaltete eine auditorische Reizung durch einen frequenzdevianten Ton, von 1300 Hz, mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von 9,91%. Der Standardton lag bei 1000 Hz, mit einer Darbietungszeit von 80msec und einem Schalldruckpegel von 80 dB. Insgesamt wurden 1198 Reize dargeboten. Die Stimulus-Onset-Asynchrony lag bei 1000 ms.

2.5.5.2 EEG-Ableitung

Die Ableitung des EEG erfolgte nach dem erweiterten 10-20-System (Jaspers, Proctor & Lorne 1958) im Frequenzbereich von DC-200 Hz gegen Ohrläppchen-Referenzen. Hierfür wurde eine 32-Kanal EEG-Elektrodenhaube der Firma Easy-Cap verwendet. Als Ableitungsorte dienten die Positionen Fp1, Fp2, F7, F3, FZ, F4, F8, FT7, FC3, FCz, FC4, FT8, T7, C3, Cz, C4, T8, TP7, CP3, CPz, CP4, TP8, P7, P3, Pz, P4, P8 und Oz. Es wurden gesinterte 28 Ag/AgCL Cup-Elektroden der Firma BrainProducts GmbH eingesetzt. Die Referenzelektroden an den Ohrläppchen wurden mit Kleberingen direkt an der Haut befestigt. Alle Ableitungspositionen wurden, unter Verwendung von Wattestäbchen, mit einer abrasiven Paste, namens SKIN-PURE, der Firma Nikon Kohden vorbereitet, mit Ethanol 70% abgerieben und nach dem Einsetzen der Cup-Elektroden mit abrasivem Elektrolyte-Gel der Firma EASYCAP ausgefüllt. Die Erdung für

die EEG und EOG Kanäle erfolgte über die AFz Elektrode auf der Stirnmitte. Das EOG zur Erfassung vertikaler und horizontaler Augenbewegungen wurde mit 4 Elektroden bipolar registriert. Diese befanden sich beim vertikalen Electro-Oculogramm (VEOG) über und unter dem rechten Auge, sowie beim horizontalen Electro-Oculogramm (HEOG) an den lateralen Canthi beider Augen. Das vertikale EOG wurde auf dieselbe Weise vorbereitet und abgeleitet wie das EEG. Die gesinterterten Ag/AgCL Cup – Elektroden wurden mit einem Klebering unterhalb und oberhalb des rechten Auges befestigt.

Abbildung 11 zeigt die verwendeten Ableitungsorte mit den unterschiedlichen, durch den Computer ermittelten, Widerständen an den einzelnen Positionen im Impedanztest. Die Skala reicht von 0 kOhm (grün) bis 5 kOhm (rot). An der Elektrode Cz bedurfte es einer Nachbearbeitung, um den Widerstand auf ein befriedigendes Maß zu bekommen. Die Elektrodenimpedanz war an allen Positionen $<5\text{k}\Omega$.

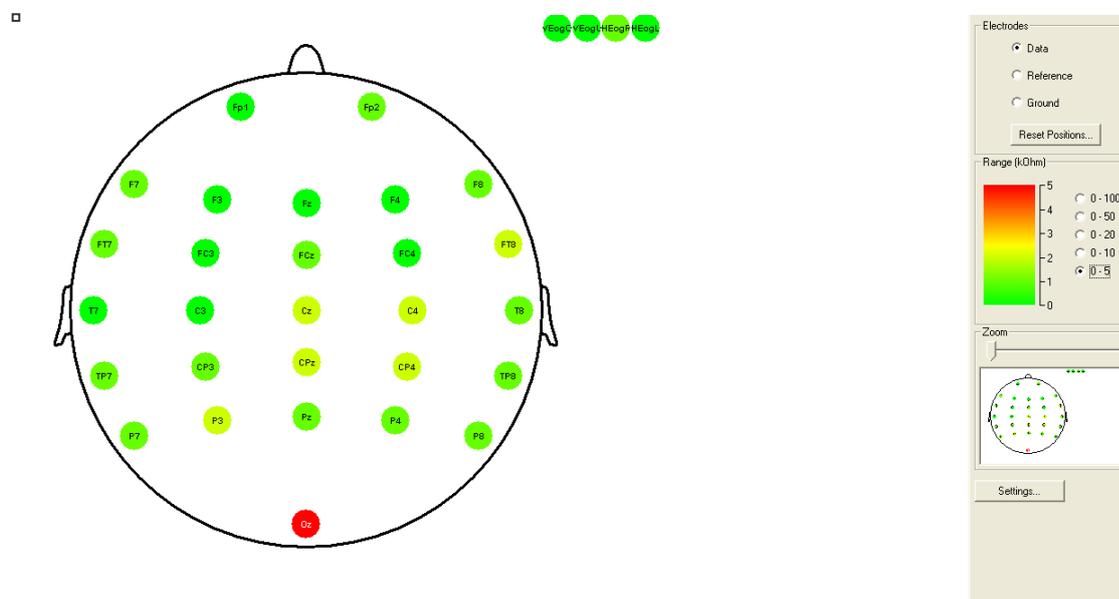


Abbildung 11: Elektrodenpositionen- und Widerstände einer Versuchsperson im Impedanztest

2.5.5.3 Gerätetechnik

Die Aufzeichnung des EEG-Rohdatenbands erfolgte mit Hilfe der Software BrainVision Recorder (Brain Products GmbH) auf insgesamt 32 Kanälen, im DC-Modus mit einer Abtastfrequenz von 500Hz und einem High-Cut-off von 250Hz. Davon wurde auf vier Kanälen das EOG registriert. Die EEG sowie die EOG Signale wurden unter Verwendung eines BrainAmp DC Amplifier (Brain Products GmbH) verstärkt. Die Stromzufuhr wurde über einen wiederaufladbaren Akku (PowerPack) der Firma Brain Products GmbH geregelt. Zur Versuchssteuerung und Datenaufzeichnung wurde das

Programm Presentation Version 14.2 der Firma Neurobehavioral Systems, über ein ACER Extensa 5230E Notebook, verwendet. Als Stimulationsrechner diente ein IBM R32 Notebook. Die akustischen Reize im Oddball-Paradigma wurden in diesem Rechner erzeugt und über einen AKG Kopfhörer K 240 mit Outputs von 4-600 Ohm auf den Probanden übertragen.

2.5.5.4 Datenvorverarbeitung

Die während der experimentellen Phase aufgezeichneten Rohdaten sind in der Form nicht für die statistische Analyse geeignet, da das Signal u.a. durch Artefakte unterschiedlichen Ursprungs überlagert sein kann. Um den Einfluss von Störsignalen zu eliminieren, bedarf es zunächst einer Signalvorverarbeitung, bei der die aufgezeichneten Daten schrittweise für die anschließende statistische Analyse aufbereitet werden. Sämtliche Analyseschritte wurden mit der Software Vision Analyzer 2.0 (Brainvision) durchgeführt. Im Folgenden ist die hierarchische Abfolge der einzelnen Vorverarbeitungsschritte dargestellt:

Zunächst wurde die visuelle Artefakt-Kontrolle des Multi-Kanal Rohdatenbandes durchgeführt. Vornehmlich wurden hier manuell Muskelartefakte identifiziert und markiert, welche an einer plötzlichen Akzeleration der Grundaktivität in Frequenz und Amplitude zu erkennen sind. Auch komplexe Augenbewegungen führen in der Regel zu einer Desynchronisation des Signals, besonders an den frontalen Elektrodenpositionen. Die Identifikation dieser sogenannten *bad intervals* führte zum Ausschluss der Intervalle für die nachfolgenden Vorverarbeitungsschritte.

Die Aufzeichnung des Frequenzbandes erfolgte in einem Spektrum bis 250Hz. Tatsächlich beinhaltet das aufgezeichnete Signal nicht ausschließlich die gewünschten Anteile neuronaler Aktivität, sondern setzt sich aus unterschiedlichen Signalen multipler Quellen zusammen (z.B. ausgelöst durch Muskelkontraktionen oder externe Magnetfelder). Das Vorhandensein solcher Einflussgrößen verursacht möglicherweise eine Überlagerung des neuronalen Signals durch Störfrequenzen, was zu einer inadäquaten Abbildung des Rohdatenbandes führt. Alle Datensätze wurden daher mit einem *Butterworth Zero Phase Filter* bearbeitet (siehe Abbildung 12). Der Low Cut-off Filter lag bei .0318 Hz mit einer Zeitkonstante von 5,0 s (24 dB/oct) und der *High Cut-off* lag bei 30 Hz (48 dB/oct). Weiterhin wurde ein 50 Hz *Notch*-Filter verwendet, um Störfrequenzen externer Magnetfelder (z.B. von elektronischen Geräten; Netzbrummen) zu unterdrücken.

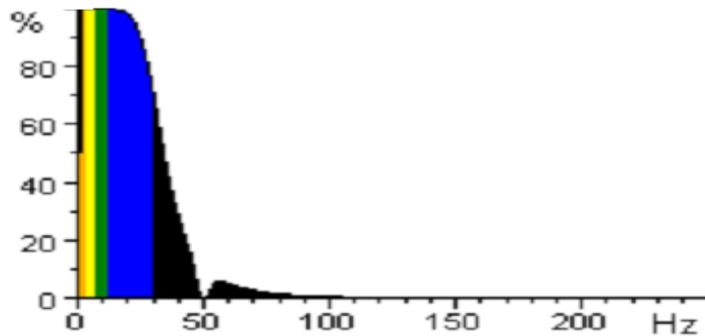


Abbildung 12: Darstellung des erfassten Frequenzspektrums

Alle Probanden der vorliegenden Studie wurden explizit darauf hingewiesen, häufiges Blinzeln und Bewegungen der Augen nach Möglichkeit zu vermeiden. Ein vollständiges Unterdrücken von Augenbewegungen ist jedoch nicht zu realisieren, daher wurden die verbliebenen Artefakte mit Hilfe einer Independent Component Analysis (ICA) korrigiert. Die ICA ist in der Lage, unabhängige Komponenten im aufgezeichneten EEG Signal zu erkennen. Ist eine unerwünschte Signalkomponente (hier der Signalanteil, der auf Augenbewegungen zurückzuführen ist) identifiziert, so kann diese mit Hilfe einer mathematischen Prozedur, genannt *Projection*, vom Gesamtsignal extrahiert werden. Die ICA Korrektur setzt sich zusammen aus der Durchführung der ICA mit einem passenden Algorithmus, der Identifikation der Artefakt Komponenten und der Entfernung der Blink-Komponente aus dem Gesamtsignal. In der vorliegenden Arbeit wurde der Infomax (extended) Algorithmus verwendet, der sich bereits in anderen Studien als reliable Dekompositionsmethode von multikanal EEG Daten erwiesen hat (Hoffmann & Falkenstein, 2008; Debener, Ullsperger, Siegel, Fiehler, Von Cramon & Engel, 2005).

Um die Länge der EKPs festzulegen, die in einem späteren Schritt der Vorverarbeitung Grundlage des *Averaging* sind, ist eine Segmentierung des EEG Datenbandes notwendig. Dabei wurden zunächst die zu segmentierenden Reizkategorien festgelegt. Für jeden frequenzabweichenden und Standardreiz wurden dann Epochen von 900 ms (-100 ms bis 800 ms) in Bezug auf den Stimulus-Onset segmentiert.

An dieser Stelle der Vorverarbeitung wurde das Multi-Kanal EEG auf Veränderungen im Signal geprüft, welche mit großer Wahrscheinlichkeit auf störende Faktoren wie z. B. Muskelartefakte, Respiration, Schweißsekretion usw. zurückzuführen sind. Intervalle mit Spannungssprüngen von $> 50 \mu\text{V}/\text{ms}$ wurden als *bad intervals* markiert (in einem Bereich von und von 100 ms bis 800 ms) und neben Intervallen mit einer Aktivität $< 0,5 \mu\text{V}$ von der Analyse ausgeschlossen.

Zur Justierung der Grundlinie der einzelnen Segmente wurde eine Baseline-Korrektur durchgeführt. Hier wurde ein Intervall von -100 ms bis 0 ms in Bezug auf den Stimulus bestimmt und der mittlere Spannungswert ermittelt. Dieser Mittelwert wurde von jedem Datenpunkt im Segment subtrahiert und definiert somit den neuen Nullpunkt der Segmentwerte.

Basierend auf der Annahme, dass nur das EEG-Rauschen von Event zu Event variiert, wurden die einzelnen Datenpunkte der Segmente summiert, um das Signal-Rausch Verhältnis zu verbessern, und durch ihre Anzahl dividiert. Das so erlangte *Average* eines Segmentes stellt die vollständig vorverarbeitete (gemittelte) Reaktion auf den jeweiligen Reiz dar.

Im Anschluss daran erfolgte die Independent Component Analysis (ICA) der interessierenden Komponenten. Dabei wurden individuell für jeden Probanden die maximale Amplitude der P300 in einem Intervall zwischen 280 ms und 700 ms, für die N1 zwischen 80 ms und 200 ms, für die P2 zwischen 150 ms und 250 ms und für die N2 zwischen 150 ms und 400 ms nach Stimulus Onset durch einen manuellen Prozess definiert. Die so ermittelten Peaks (Amplitude und zugehörige Latenz) wurden als ASCII-Datei exportiert und anschließend für die statistische Weiterverarbeitung in die Software IBM SPSS 20 importiert.

Die bis hierher dargestellten Vorverarbeitungsschritte beziehen sich auf individuelle Parameter bei den jeweiligen Versuchspersonen. Um die gruppenspezifischen Potentialverläufe (*Grand Averages*) der Komponenten (N1, P2, N2, P3) abbilden zu können, wurden die *single subject Averages* der jeweiligen Reizkategorien über die Gruppen gemittelt.

In Anlehnung an vorherige Studien (z.B. Duncan et al., 2009) und aus ökonomischen Beweggründen gingen nur die Mittellinien-Elektroden in die statistische Analyse mit ein. Welche dieser Elektrodenpositionen verwendet wurden, richtete sich wiederum nach der Signalausbreitung der einzelnen Komponenten an der Schädeldecke. Da die P300, wie zuvor beschrieben, vorwiegend im zentro-parietalen Bereich ihre stärkste Ausprägung hat, gingen in diesem Zusammenhang die Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz mit in die weitere Analyse ein. Die früheren Komponenten (N1, P2 und N2) sind frontal stärker ausgeprägt, so dass hier die Fz, FCz und Cz verwendet wurden.

2.6 Verwendete Verfahren der Datenanalyse

Im Folgenden werden die verwendeten statistischen Verfahren zur Analyse der Daten vorgestellt. Die Auswahl der Verfahren orientierte sich an Bortz und Schuster (2010). Für die Berechnung wurde das Statistikprogramm SPSS Version 20 für Windows, unter Zuhilfenahme der Benutzerhandbücher von Diehl und Staufienbiel (2002) sowie Bühl und Zöfel (2005) verwendet.

Zur Prüfung der Abweichung der elektrophysiologischen, klinischen und neuropsychologischen Daten von der Normalverteilung wurden diese mit der theoretischen Normalverteilung durch den Kolmogorov- Smirnov- Anpassungstest verglichen.

Um zu kontrollieren, ob die Schul- / Berufsausbildung und das Geschlecht zwischen den Gruppen gleich verteilt sind, wurden zunächst eine Kreuztabelle und anschließend der Chi²-Test zur Überprüfung der Unabhängigkeit der beiden Variablen der Kreuztabelle berechnet.

Zum Vergleich der vier Gruppen (V, A, TAU / gesunde Kontrollen) hinsichtlich des Alters, des MWT-B und der intervallskalierten neuropsychologischen Testvariablen wurden einfaktorielle multivariate Varianzanalysen durchgeführt. Die vorausgesetzte Varianzhomogenität wurde mit dem Levené-Test überprüft. Bei Nichterfüllung des Kriteriums der Varianzhomogenität wurde der Welch-Test dem Vergleich zwischen den Gruppen zugrunde gelegt.

Um Unterschiede in den Latenzen und Amplituden der Kennwerte (N1, P2, N2, P300) zwischen der gesamten Patienten- und der Kontrollgruppe zum 1. Messzeitpunkt feststellen zu können, wurden multivariate Varianzanalysen mit Messwiederholung gerechnet, mit den Elektroden als Innersubjektfaktoren (Fz, Cz, Pz bzw. Fz, FCz, Cz) und der Gruppe (auditorisches Training, visuelles Training und TAU) als Zwischensubjektfaktoren. Die Kennwerte wurden folglich einer 2 x 3 MANOVA (Gruppe x Elektrode) zugeführt.

Um den Effekt des Remediationstrainings ermitteln zu können, wurden die Amplituden und Latenzen der verschiedenen Kennwerte in einer multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung gerechnet, mit den Variablen Zeit (prä/post) und Elektrode (Fz, Cz, Pz bzw. Fz, FCz, Cz) als Innersubjektfaktoren und der Bedingung als Zwischensubjektfaktor (auditorisches Training, visuelles Training und TAU), und auf Interaktionen zwischen den Gruppen und Zeitpunkten hin untersucht. Die Kennwerte

wurden folglich einer 3 x 2 x 3 MANOVA (Gruppe x Messzeitpunkt x Elektrode) zugeführt.

Zur Überprüfung der Sphärizität wurde in allen Varianzanalysen mit Messwiederholung der Mauchly-Test durchgeführt. Bei Verletzung der Sphärizität (signifikantes Ergebnis) wurden zur Überprüfung der Innersubjekteffekte die Ergebnisse des Greenhouse-Geisser Tests herangezogen. War die Sphärizität gegeben (nicht-signifikantes Ergebnis) wurde auf den Pillai-Spur-Test Bezug genommen.

Die Outcome-Variablen der klinischen und der neuropsychologischen Untersuchung wurden ebenfalls mit multivariaten und zur genaueren Betrachtung mit univariaten varianzanalytischen Methoden über Gruppen und Zeit hinweg untersucht.

Um die signifikanten Interaktionen einer genaueren Betrachtung zugänglich zu machen, wurden Bonferroni adjustierte Post Hoc Tests durchgeführt.

Zur Berechnung der Zusammenhänge zwischen den neuropsychologischen Tests und den klinischen Daten wurde der Produkt- Moment- Korrelationskoeffizient nach Pearson herangezogen. Um Ungleichmäßigkeiten oder Ausreißer zu identifizieren, wurden die Verteilungen der korrelierenden Variablen in Streudiagrammen dargestellt.

Bei allen angewendeten Verfahren wurden zweiseitige Signifikanztests durchgeführt. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = .5$ zugrunde gelegt. Liegen die Werte bei $p \leq .05$, werden sie als signifikant, bei $p \leq .01$ als hoch signifikant und bei $p \leq .001$ als höchst signifikant interpretiert.

3 Ergebnisse

3.1 Prüfung auf Normalverteilung und Varianzhomogenität

Die Prüfung auf Normalverteilung bezieht sich auf die Variablen zum ersten Messzeitpunkt. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte keine signifikanten Unterschiede zur Normalverteilung des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich der Altersvariablen und dem MWT-B. Unter den neuropsychologischen Testwerten zeigten zwei relevante Variablen signifikante Abweichungen von der Normalverteilung, die Gesamtheit der Fehler (K-S-Z = 1.699; $p = .006$) und der Wiederholungen (K-S-Z = 1.441; $p = .031$) im Wortflüssigkeitstest. Im Zusammenhang mit den elektrophysiologischen Variablen zeigte lediglich die P300 Latenz auf der Elektrode Fz (K-S-Z = 1.394; $p = .041$) eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (K-S-Z = 1.394; $p = .041$).

In der Patientengruppe (alle drei Bedingungen zusammen genommen) ergaben die Altersvariablen, das allgemeine Intelligenzniveau, die klinischen Daten sowie die elektrophysiologischen Daten keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilung. Das Erkrankungsalter (K-S-Z = 1,485; $p = .024$), der TMT-A (K-S-Z = 1.419; $p = .036$), die Summe der Wiederholungen (K-S-Z = 1.711; $p = .006$), die Gesamtzahl der Fehler im Wortflüssigkeitstest (K-S-Z = 1.902; $p = .001$), die Negativ-Gesamtskala (K-S-Z = 1.581; $p = .014$) sowie die N1 Latenz auf der Elektrode Cz (K-S-Z = 1.392; $p = .042$) zeigten hingegen signifikante Abweichungen von der Normalverteilung. Die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests sind im Anhang 6.1 tabellarisch aufgeführt.

Die Abweichung von der Normalverteilung konnte, mit Bezug auf das „Zentrale Grenzwerttheorem, bei der statistischen Analyse vernachlässigt werden. Dieses besagt, dass sich bei zunehmendem Stichprobenumfang die resultierende Verteilung immer stärker der Normalverteilung annähert. Hinsichtlich der benötigten Stichprobengröße macht die Literatur unterschiedliche Aussagen, allerdings scheint eine Stichprobe von $n \leq 10$ noch nicht ausreichend, um eine symmetrische Verteilung zu gewährleisten. (siehe Bortz, 2010, S. 87). Hinzu kommt, dass die vergleichenden Stichproben (gesamte Patientengruppe mit gesunder Kontrollgruppe) in ihren Fehlervarianzen, mit Ausnahme der Variable TMT-A, Wortflüssigkeit-Fehler und der N2 Latenz (auf allen drei Elektroden) in den entsprechenden Tests homogen sind. Bezüglich der Gruppenvergleiche über die zwei Messzeitpunkte innerhalb der Patientengruppe erwiesen sich die Fehlervarianzen der P300 Latenz auf der Elektrode Pz zum ersten sowie die P300 Latenz auf der Elektrode Fz zum zweiten MZ als nicht homogen.

3.2 Unterschiede zwischen der gesamten Patientengruppe und der gesunden Kontrollgruppe zum 1. Messzeitpunkt

3.2.1 Soziodemographische Daten – Geschlecht und Alter

In unten stehender Tabelle sind die Geschlechterverteilung und das Alter der gesamten Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich dargestellt. Beide Gruppen weisen ein mittleres Alter von etwa 37 bis 38 Jahren auf. Hinsichtlich des Geschlechts sind in beiden Gruppen mehr männliche als weibliche Probanden zu verzeichnen. Sowohl die Alters- ($F_{1,59} = .073$, $p = .788$) als auch die Geschlechtervariable ($\chi^2_1 = .134$, $p = .715$) sind in beiden Gruppen gleich verteilt.

Tabelle 25: Geschlecht und Alter der gesamten Patienten- und gesunden Kontrollgruppe

Gruppe	Alter				Geschlecht		
	M	SD	Min	Max	W	M	Gesamt
Kontrollen (15)	37.3	10.6	18	53	6	9	15
Patienten (N = 46)	38.1	10.8	20	54	16	30	46
Gesamt (N = 61)	37.9	10.7	18	54	22	39	61

Legende: N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum, W = Weiblich, M = Männlich

3.2.2 Soziodemographische Daten – Ausbildung

Tabelle 26 zeigt die Bildungsdaten der gesamten Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abschluss: $\chi^2_4 = .2.973$, $p = .562$; Jahre: $F_{1,59} = .143$, $p = .707$).

Tabelle 26: Bildungsdaten der gesamten Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe

	Höchster Schulabschluss					Bildungsjahre			
	Kein Abschluss	Sonder-schule	Haupt-schule	Mittlere Reife	(Fach)-Abitur	M	SD	Min	Max
Kontrollen (N = 15)	0	0	5	7	3	13.7	3	11	22
Patienten (N = 41)	2	1	11	15	17	13.3	4	8	23
Gesamt (N = 61)	2	1	16	22	20	13.4	3,8	8	23

Legende: N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

3.2.3 Neuropsychologische Testleistungen

Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse des MWT-B und die neuropsychologischen Testergebnisse der gesunden Kontroll- und der gesamten Patientengruppe. Neben den Mittelwerten und den dazugehörigen Standardabweichungen sind außerdem die niedrigsten und höchsten Werte der jeweiligen Testleistungen dargestellt. Um sicher zu stellen, dass die schlechteren Leistungen der Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden nicht auf ein besonders hohes Leistungsniveau dieser gesunden Stichprobe zurückzuführen sind, wurden die Ergebnisse dieser Gruppe zu den Normdaten der unterschiedlichen Tests, soweit vorhanden, in Beziehung gesetzt.

Tabelle 27: Neuropsychologie der gesamten Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe

Neuropsychologische Tests/ MWT-B	Patienten (N = 41)				Kontrolle (N = 15)			
	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max
MWT-B	25.9	4.7	13	36	26.1	4.7	15	35
Textreproduktion (direkt)	15.7	7.5	4	35	20.3	9.2	3	31
Textreproduktion (verzög.)	10.5	6.8	2	39	14.4	7.5	4	27
Trail Making Test-A***	42.2	22.3	15	122	27.1	6.1	17	44
Trail Making Test-B**	107.1	47.5	38	240	71.2	30.6	27	123
Wortflüssigkeit korrekt**	30.3	9.5	6	55	37.9	11.3	19	66
Wortflüssigkeit Fehler***	1.4	1.5	0	6	0.3	0.6	0	2
Wortflüssigkeit Wiederh.	1	1.3	0	7	0.7	1.2	0	4
Buchstaben-Zahlen-Test	12.5	3.5	3	19	13.7	2.9	8	17
Zahlen-Symbol-Test***	40.8	12.2	8	64	56.6	10.6	39	67
Zahlennachsprechen (vorw.)*	7.1	2	2	12	8.4	2.1	5	12
Zahlennachsprechen (rückw.)*	5.4	2	2	10	6.9	2.2	4	11

Legende: N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung,
Min = Minimum, Max = Maximum

Die Signifikanzen der Mittelwertunterschiede hinsichtlich der neuropsychologischen Testleistungen zwischen der Kontroll- und der Patientengruppe sind in Tabelle 28 dargestellt. Für die Variablen, bei denen die Voraussetzung der Varianzhomogenität nicht erfüllt war, wurde ein robuster Test auf Mittelwertunterschiede (Welch-Test) durchgeführt. Die entsprechenden Variablen sind in der Tabelle grau markiert. Alle signifikanten Unterschiede sind graphisch veranschaulicht.

Tabelle 28: Univariate einfaktorielle Varianzanalyse und Welch-Test zur Überprüfung der Mittelwertunterschiede auf Signifikanz

Neuropsychologische Tests	df1	df2	F-Wert	P-Wert	Eta ²
MWT-B	1	59	.009	.924	.000
Textreproduktion (direkt)	1	59	3.754	.057	.060
Textreproduktion (verzögert)	1	59	3.643	.061	.580
Trail Making Test-A	1	59	17.177	.000***	/
Trail Making Test-B	1	59	7.519	.008**	.101
Wortflüssigkeit korrekt	1	59	6.653	.012**	.101
Wortflüssigkeit Fehler	1	59	15.3	.000***	/
Wortflüssigkeit Wiederholungen	1	59	.955	.332	.016
Buchstaben-Zahlen Test	1	59	1.528	.221	.025
Zahlen-Symbol-Test	1	58	2.05	.000***	.257
Zahlennachsprechen (vorw.)	1	59	4.826	.032*	.076
Zahlennachsprechen (rückw.)	1	59	6.273	.015*	.096

Legende: df = degree of freedom, * = $p \leq .05$, ** = $p \leq .01$, *** = $p \leq .001$

* Graue Markierung = Welch-Test

Der Unterschied in den Mittelwerten im MWT-B zwischen der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe war nicht signifikant ($F_{1,59} = .009$, $p = .924$), so dass von einem gleichen (prämorbidem) Intelligenzniveau ausgegangen werden kann. Beide Gruppen liegen in einem Punktebereich zwischen 21 und 30, das entspricht einem IQ zwischen 91 und 101, der als durchschnittlich bewertet wird.

Im Zusammenhang mit der direkten und verzögerten Wiedergabe der Kurzgeschichten konnte die Kontrollgruppe in beiden Untertests mehr Worte wiedergeben und liegt damit im mittleren Drittel des Leistungsbereichs. Die Unterschiede zwischen den Gruppen erreichten keine Signifikanz.

Hinsichtlich des TMT A liegt die Kontrollgruppe im mittleren und im TMT B im unteren Leistungsbereich im Vergleich zur Normstichprobe. Die Patientengruppe liegt im TMT A sowie im TMT B im untersten Leistungsbereich und schneidet damit deutlich schlechter ab als die gesunde Kontrollgruppe (siehe Abb. 13).



Abbildung 13: Signifikante Mittelwertunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe im TMT mit eingezeichnetem Standardfehler

Im lexikalischen Wortflüssigkeitstest liegen die Kontrollprobanden in allen drei erhobenen Maßen im mittleren Leistungsbereich. Die Patientengruppe hingegen erreichte eine geringere Anzahl korrekter Wörter, machte etwas mehr Fehler bzw. Wiederholungen und liegt damit im unteren Leistungsbereich. Die signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen können unten stehender Abbildung entnommen werden.

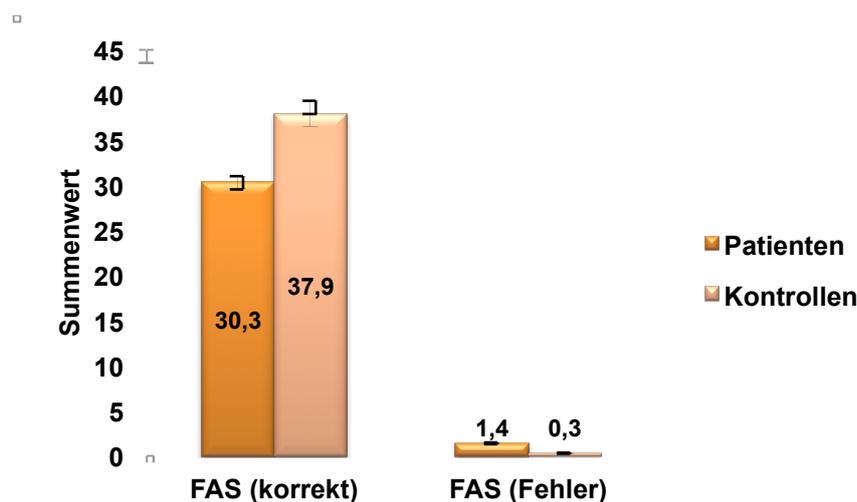


Abbildung 14: Signifikante Mittelwertunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe im FAS mit eingezeichnetem Standardfehler

Sowohl Im BZT als auch im ZST liegt die Kontrollgruppe über der Leistung der Patientengruppe. Im ZST liegen die Ergebnisse von nur 40 Probanden vor, da ein Testergebnis nicht auswertbar war. Der signifikante Mittelwertunterschied ist in Abbildung 15 graphisch dargestellt.



Abbildung 15: Signifikante Mittelwertunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe im ZST mit eingezeichnetem Standardfehler

Die mittlere wiedergegebene Anzahl von Zahlen, sowohl vorwärts als auch rückwärts, liegen in der Kontrollgruppe im oberen bis mittleren Leistungsbereich. Auch hier zeigte sich eine schlechtere Leistung der Patientengruppe in beiden Bedingungen (Abb. 16).

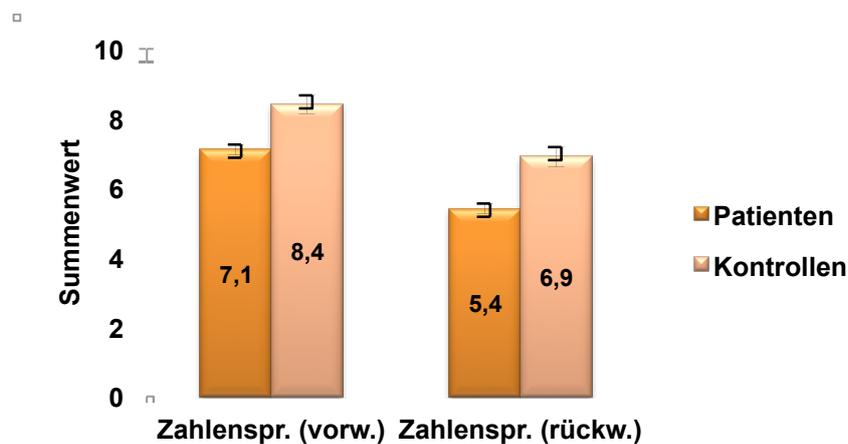


Abbildung 16: Signifikante Mittelwertunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe im Zahlennachsprechen mit eingezeichnetem Standardfehler

Zusammenfassend zeigt sich, dass mit Ausnahme der Textreproduktion (direkt & verzögert), dem Buchstaben-Zahlen-Test und der Gesamtzahl der Wiederholungen im Wortflüssigkeitstest die Unterschiede in den neuropsychologischen Testvariablen zwischen den beiden Gruppen signifikant bis höchst signifikant sind.

3.2.4 Kennwerte im Oddball-Paradigma

Da sich die Haupthypothesen auf die P300 beziehen, werden in diesem Zusammenhang alle Ergebnisse graphisch dargestellt, um zumindest die tendenziellen Unterschiede in den Gruppen zu verdeutlichen. Bei den übrigen Komponenten werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen sich für die Hypothesen relevante und signifikante Effekte gezeigt haben.

Die folgende Abbildung zeigt die spezifischen Potentialverläufe (*Grand Averages*) der Komponenten (N1, P2, N2, P300) für die gesunde Kontroll- und die gesamte Patientengruppe über die drei Mittellinien Elektroden hinweg.

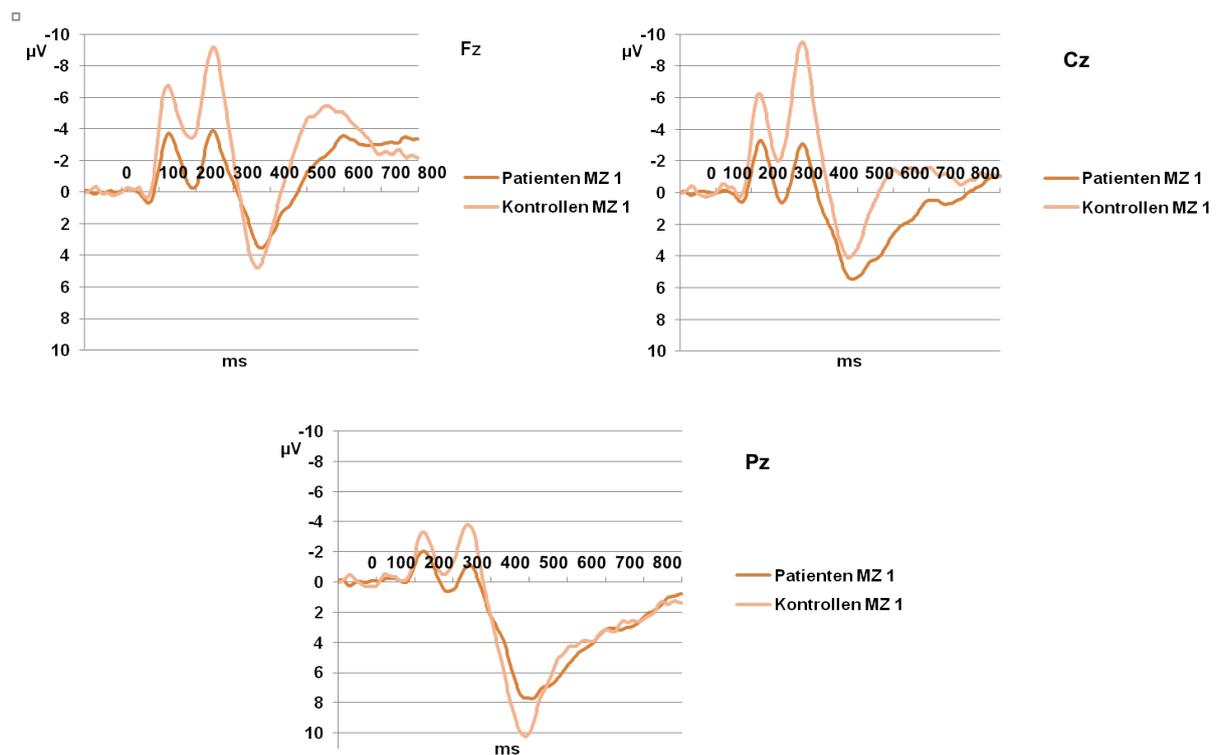


Abbildung 17: Graphische Darstellung des Grand Averages der Patienten- und Kontrollgruppe

3.2.4.1 Verhaltensdaten

Die Analyse der Verhaltensdaten umfasste die Anzahl richtiger Reaktionen (Knopfdruck bei Darbietung des abweichenden Tons) und die Reaktionszeit. Wie Tabelle 29 entnommen werden kann, lagen die gesunden Probanden durchschnittlich um 34 richtige Reaktionen höher und waren im Mittel um 48 ms schneller als die Patienten. Der Welch-Test erbrachte für beide Unterschiede signifikante Ergebnisse (Anzahl richtiger Reaktionen: $t_{1,59} = 8,337$; $p = .006$; Reaktionszeit: $t_{1,59} = 16,555$; $p = .000$).

Tabelle 29: Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweite der Verhaltensdaten

	Patienten N = 46				Kontrollen N = 15			
	Min	Max	M	SD	Min	Max	M	SD
Anzahl richtiger Reaktionen	33	108	96.33	16.18	97	108	103.73	3.65
Reaktionszeit (ms)	276	573	403.96	65.49	310	407	355.40	27.16

Legende: N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

3.2.4.2 Die N1

Tabelle 30 beinhaltet die Mittelwerte, Standardabweichungen und die Spannweite der N1 Amplituden (A) und Latenzen (L), getrennt für die Patienten- und die gesunde Kontrollgruppe.

Tabelle 30: Deskriptive Statistik der N1

	Patienten N = 46				Kontrollen N = 15			
	Min	Max	M	SD	Min	Max	M	SD
FzA_N1	-11.702	1.668	-4.770	2.76	-13.729	-3.103	-7.359	2.968
FCzA_N1	-14.311	2.256	-4.548	2.976	-14.083	-3.759	-7.466	3.113
CzA_N1	-12.986	1.517	-4.157	2.658	-12.242	-3.07	-6.747	2.681
FzL_N1	102	210	138.957	25.395	110	190	129.333	21.496
FCzL_N1	106	208	134.478	22.236	108	190	128	2.716
CzL_N1	104	208	134.522	21.866	108	194	128	21.233

Legende: Die Werte der Amplitude (A) sind in μV , die Werte der Latenz (L) in ms angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

In Tabelle 31 sind die F-Werte der Innersubjekteffekte und die der Zwischensubjekteffekte dargestellt, die sich aus den varianzanalytischen Berechnungen ergeben haben. Im Zusammenhang mit der *N1 Latenz* zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen und auch keine signifikante Interaktion. Die Unterschiede in den *Amplitudenmittelwerten* zwischen der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe hingegen sind hoch signifikant. Außerdem zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt bzgl. der Elektrode.

Tabelle 31: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (N1)

Komponente	Quelle	df1	df2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
N1 Latenz	Elektrode	2	58	2.374	.125	.039
	Elektrode * Gruppe	2	58	.691	.423	.012
	Gruppe	1	59	1.335	.253	.022
N1 Amplitude	Elektrode	1.7	58	13.517	.000	.186
	Elektrode * Gruppe	1.7	58	1.063	.340	.018
	Gruppe	1	59	10.622	.002	.153

Legende: df = degree of freedom

Wie man der Abbildung 18 entnehmen kann, zeigt die Patientengruppe eine deutlich geringere *N1 Amplitude* im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf allen drei Elektrodenpositionen. Der Elektrodenhaupteffekt geht zurück auf die Verringerung des Potentials von anterior nach posterior (abgesehen von der Elektrode FCz, bei der es in der Kontrollgruppe zu einem leichten Anstieg kam).

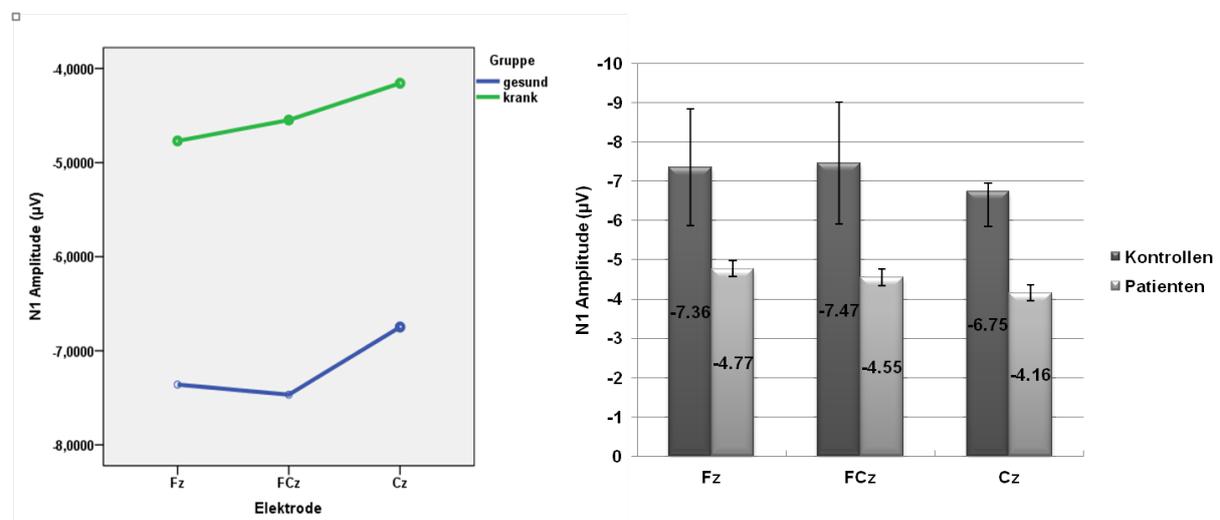


Abbildung 18: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der N1 Amplitude zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden

3.2.4.3 Die P2

Tabelle 32 beinhaltet die Mittelwerte, Standardabweichungen und die Spannweite der P2 Amplituden und Latenzen getrennt für die Patienten- und die gesunde Kontrollgruppe.

Tabelle 32: Deskriptive Statistik (P2)

	Patienten N = 46				Kontrollen N = 15			
	Min	Max	M	SD	Min	Max	M	SD
FzA_P2	-7.911	11.502	1.283	3.853	-8.405	7.255	-1.446	4.148
FCzA_P2	-5.478	1.552	1.844	4.168	-9.212	3.748	-1.292	3.711
CzA_P2	-5.16	9.851	1.842	3.589	-6.992	2.959	-0.745	2.827
FzL_P2	160	284	203.348	25.744	142	232	193.600	23.030
FCzL_P2	158	288	201.522	28.14	150	226	188.000	19.361
CzL_P2	150	288	195.261	28.282	150	228	184.933	2.589

Legende: Die Werte der Amplitude (A) sind in μV , die Werte der Latenz (L) in ms angegeben
 N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum,
 Max = Maximum

Wie man untenstehender Tabelle entnehmen kann, zeigte sich hinsichtlich der *P2 Latenz* lediglich ein Haupteffekt im Zusammenhang mit der Elektrode, welcher wieder auf eine Verkürzung der Latenz von anterior nach posterior in beiden Gruppen zurückgeht. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der *P2 Amplitude* hingegen sind signifikant. Auch zeigte sich wieder ein signifikanter Haupteffekt bzgl. der Elektrode. Sowohl für die *P2 Amplitude* als auch für die *P2 Latenz* ergaben sich keine signifikanten Interaktionen.

Tabelle 33: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (P2)

	Quelle	df1	df2	F-Wert	Signifikanz	Eta ²
P2 Latenz	Elektrode	2	58	8.299	.002	.123
	Elektrode * Gruppe	2	58	.486	.543	.008
	Gruppe	1	59	2.309	.134	.038
P2 Amplitude	Elektrode	1.6	58	4.034	.020	.064
	Elektrode * Gruppe	1.7	58	.822	.415	.014
	Gruppe	1	59	6.505	.013	.099

Legende: df = degree of freedom

Im Zusammenhang mit der *P2 Amplitude* zeigte die Patientengruppe auf allen drei Elektrodenpositionen Amplituden im positiven μV Bereich, mit der geringsten Ausprägung auf Fz. Die Kontrollgruppe hingegen wies auf allen Elektroden Amplituden im negativen μV Bereich auf, die in ihrer Ausprägung von anterior nach posterior abnahmen (siehe Abbildung 19).

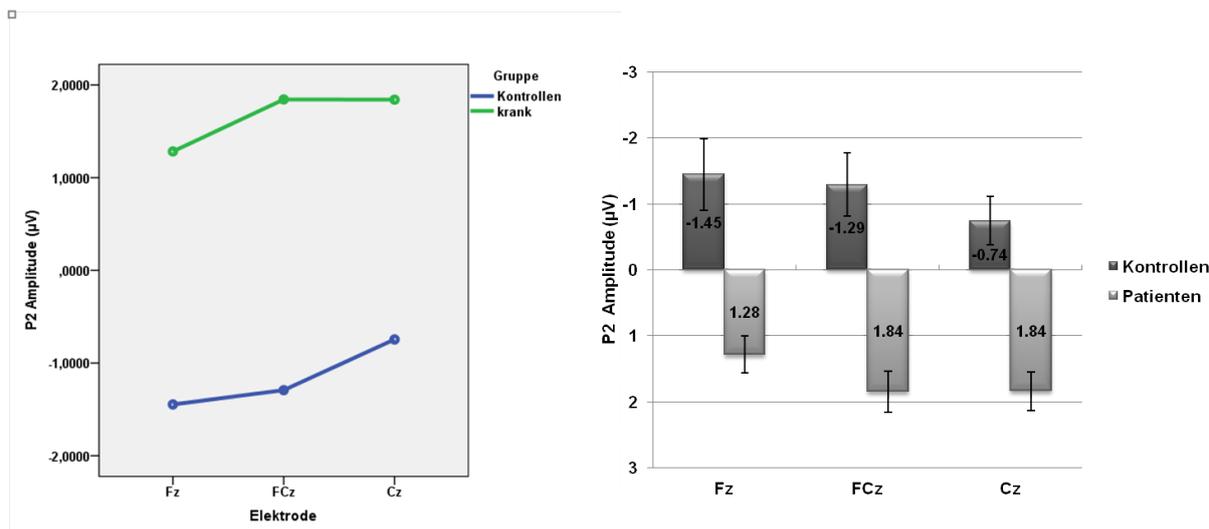


Abbildung 19: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P2 Amplitude

3.2.4.4 Die N2

Tabelle 34 beinhaltet die Mittelwerte, Standardabweichungen und die Spannweite der N2 Amplituden und Latenzen getrennt für die Patienten- und die gesunde Kontrollgruppe.

Tabelle 34: Deskriptive Statistik (N2)

	Patienten N = 46				Kontrollen N = 15			
	Min	Max	M	SD	Min	Max	M	SD
FzA_N2	-22.139	6.813	-6.663	5.823	-28.25	.172	-11.219	7.116
FCzA_N2	-19.019	7.584	-6.362	6.31	-3.124	-3.589	-12.786	7.68
CzA_N2	-16.009	5.424	-5.114	5.329	-25.38	-1.737	-11.251	6.603
FzL_N2	224	380	274.043	4.287	220	294	248.267	19.681
FCzL_N2	220	380	272.783	39.977	214	272	245.200	15.979
CzL_N2	220	384	269.913	37.582	210	314	249.067	24.726

Legende: Die Werte der Amplitude (A) sind in µV, die Werte der Latenz (L) in ms angegeben
 N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

Wie man unten stehender Tabelle entnehmen kann, sind die Unterschiede in der N2 Amplitude zwischen den beiden Gruppen, über die Elektrodenpositionen gemittelt, hoch signifikant. Außerdem zeigten sich eine signifikante Interaktion zwischen Elektrode und Gruppe und ein signifikanter Haupteffekt bzgl. der Elektrode.

Tabelle 35: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (N2 Amplitude)

Quelle	df1	df2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.5	58	8.781	.001	.130
Elektrode * Gruppe	1.5	58	4.571	.021	.072
Gruppe	1	59	1.112	.002	.146

Legende: df = degree of freedom

Wie in Abbildung 20, entsprechend den Ergebnissen der MANOVA, veranschaulicht, zeigen sich deutliche Mittelwertunterschiede zwischen der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe auf allen drei Elektrodenpositionen, dahingehend, dass die Amplituden der Patienten vergleichsweise reduziert sind. Die Bonferroni adjustierten Post Hoc Tests ergaben in den paarweisen Vergleichen im Zusammenhang mit der Interaktion: Elektrode x Gruppe signifikante Unterschiede in der gesunden Kontrollgruppe zwischen der Elektrode Fz und FCz ($p = .012$) und zwischen FCz und Cz ($p = .004$), in der Patientengruppe zwischen Fz und Cz ($p = .001$) sowie zwischen FCz und Cz ($p = .000$). Weiterhin zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf der Elektrode Fz ($p = .016$), FCz ($p = .002$) und Cz ($p = .001$). Die Mittelwerte der jeweiligen Elektroden sind in Abbildung 20 dargestellt.

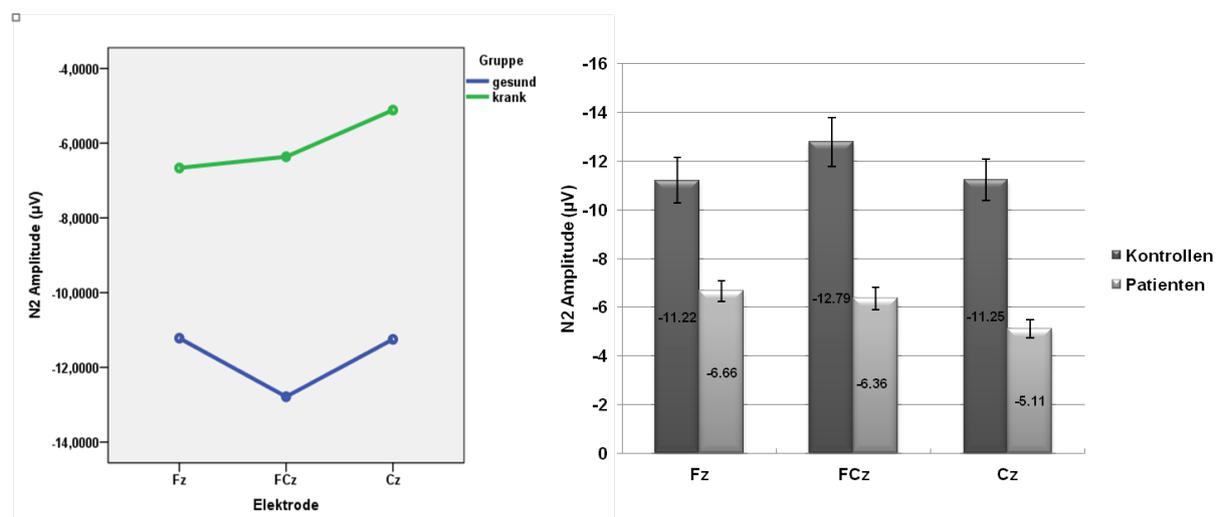


Abbildung 20: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der N2 Amplitude

Im Zusammenhang mit der *N2 Latenz* ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Interaktion sowie der Haupteffekt erreichten keine Signifikanz (Tabelle 36).

Tabelle 36. Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (N2 Latenz)

Quelle	df1	df2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	2	58	.371	.582	.006
Elektrode * Gruppe	2	58	.878	.370	.015
Gruppe	1	59	5.091	.018	.091

Legende: df = degree of freedom

Abbildung 21 veranschaulicht die Mittelwertunterschiede zwischen der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe auf allen drei Elektrodenpositionen, mit einer verzögerten Latenz bei den Patienten.

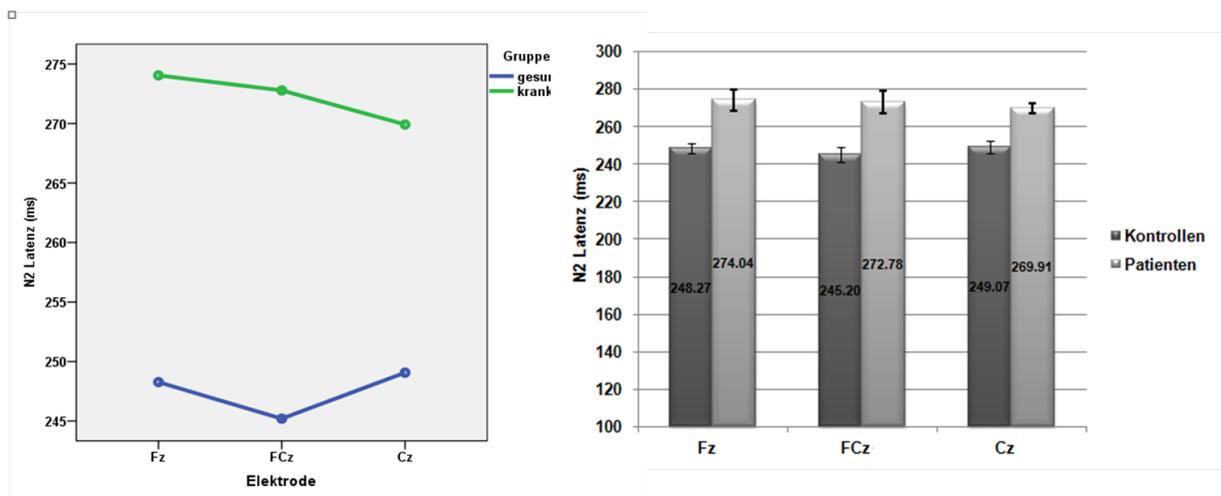


Abbildung 21: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der N2 Latenz

3.2.4.5 Die P300

Tabelle 37 beinhaltet die Mittelwerte, Standardabweichungen und die Spannweite der P2 Amplituden und Latenzen getrennt für die Patienten- und die gesunde Kontrollgruppe.

Tabelle 37: Deskriptive Statistik (P300)

	Patienten N = 46				Kontrollen N = 15			
	Min	Max	M	SD	Min	Max	M	SD
FzA_p300	-11.07	25.51	6.77	7.348	-.541	13.55	6.75	5.387
CzA_p300	-5.86	23.65	8.59	7.358	-1.67	17.20	7.29	5.779
PzA_p300	.486	3.86	10.61	6.593	3.398	25.05	11.72	6.671
FzL_p300	280	678	397.52	82.740	324	698	410.00	116.881
CzL_p300	298	684	443.70	106.398	292	698	413.60	107.584
PzL_p300	314	686	458.44	96.837	338	698	413.33	86.304

Legende: Die Werte der Amplitude (A) sind in μV , die Werte der Latenz (L) in ms angegeben
 N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum,
 Max = Maximum

Abgesehen von dem Faktor Elektrode zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse, weder für die Interaktion noch für den Unterschied in der Amplitude zwischen der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe (siehe Tabelle 38).

Tabelle 38: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (P300 Amplitude)

Quelle	df1	df2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.52	58	26.745	.000	.312
Elektrode * Gruppe	1.52	58	1.866	.170	.031
Gruppe	1	59	.001	.971	.000

Legende: df = degree of freedom

Wie man Abbildung 22 entnehmen kann, liegt der Elektrodenhaupteffekt darin begründet, dass das Potential von anterior nach posterior zunimmt. Weiterhin fällt auf, dass die Patientengruppe auf Pz mit ihrem *Amplituden*-Mittelwert unter dem der gesunden Kontrollgruppe liegt. Auf Cz hingegen liegt die Patientengruppe über dem Mittelwert der Kontrollgruppe. Auf der Elektrode Fz unterscheiden sich die Mittelwerte der beiden Gruppen kaum. Diese Unterschiede erreichten aber keine Signifikanz.

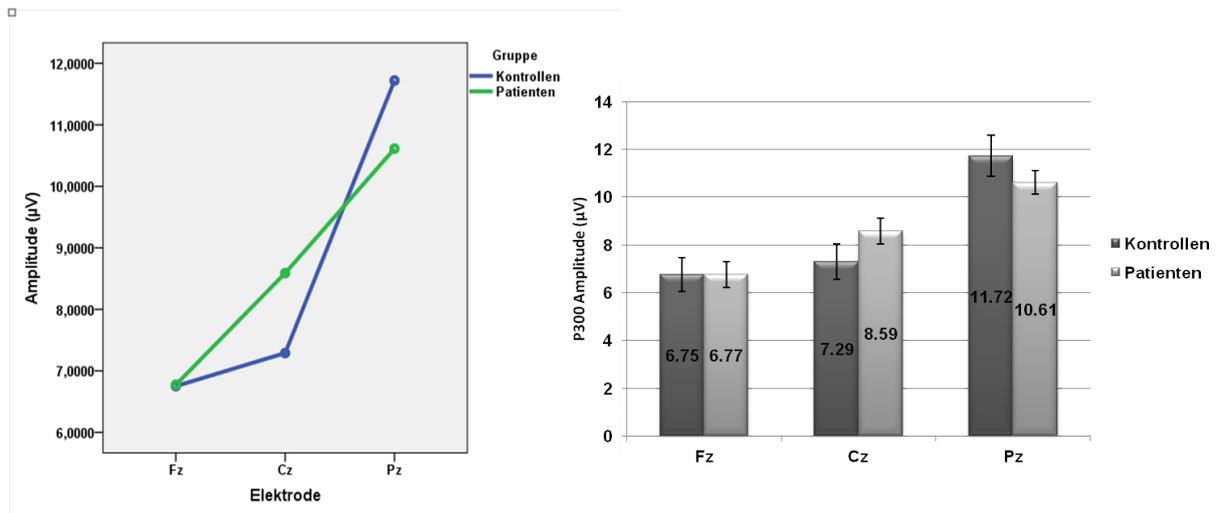


Abbildung 22: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P300 Amplitude mit eingezeichnetem Standardfehler

Es zeigen sich keinerlei signifikante Ergebnisse, weder für die Interaktion noch für den Unterschied in der *P300 Latenz* zwischen der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe (siehe Tabelle 39)

Tabelle 39: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (P300 Latenz)

Quelle	df1	df2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1	58	2.363	.103	.075
Elektrode * Gruppe	1	58	1.824	.170	.059
Gruppe	1	59	.798	.375	.013

Legende: df = degree of freedom

Mit der Abbildung 23 wird deutlich, dass der Mittelwertunterschied zwischen den beiden Gruppen auf Pz am deutlichsten ausgeprägt ist, welcher aber keine Signifikanz erreichte (siehe Tab. 39).

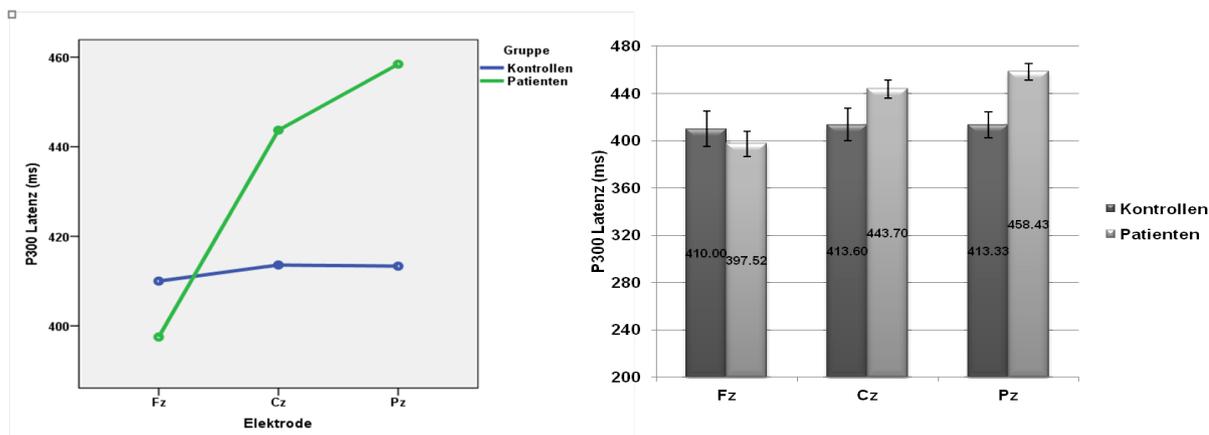


Abbildung 23: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P300 Latenz

3.3 Vergleich der drei Behandlungsgruppen zum MZ 1

Mit diesem Kapitel erfolgt die Beschreibung der soziodemographischen, der klinischen und der neuropsychologischen Daten der Patientengruppe, getrennt für die drei Trainingsgruppen (auditiv, visuell, TAU). Ferner wurden die entsprechenden Tests angewendet, um mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen darstellen zu können.

3.3.1 Soziodemographische Daten – Geschlecht und Alter

Die auditive Gruppe umfasst 16, die visuelle sowie die TAU Gruppe jeweils 15 Patienten. Zur Veranschaulichung sind die Ergebnisse mit den entsprechenden Prozentwerten in Tabelle 40 nochmals dargestellt. Das Geschlechtsmerkmal ist zwischen den drei Gruppen gleich verteilt ($\chi^2 = .282$; $p = .869$).

Tabelle 40: Überblick über die Geschlechterverteilung in den drei Patientengruppen

Gruppe	Geschlecht		
	weiblich	männlich	Gesamt
Auditiv (N = 16)	5	11	16
Visuell (N = 15)	5	10	15
TAU (N = 15)	6	9	15

Legende: N = Probandenzahl

Das mittlere Alter der gesamten Patientengruppe betrug 37.92 Jahre. Die Unterschiede im Alter zwischen den einzelnen Gruppen waren nicht signifikant ($F_{2,43} =$

.938; $p = .399$). Die Spannweite der gesamten Patientenstichprobe reichte von 18 bis 54 Jahren (siehe Tabelle 41).

Tabelle 41: Altersstruktur der Patientengruppe(n)

Gruppe	Alter			
	M	SD	Min	Max
Auditiv (N = 16)	38.06	12.13	20	53
Visuell (N = 15)	35.47	10.31	22	54
TAU (N = 15)	40.87	9.72	24	54
Gesamt (N = 46)	38.18	10.79	18	54

Legende: N = Probandenanzahl, Min = Minimum, Max = Maximum, SD = Standardabweichung

3.3.2 Soziodemographische Daten – Ausbildung

Die Erhebung des Bildungsniveaus aller Probanden erfolgte qualitativ, zum einen über den erreichten schulischen Abschluss und zum anderen über die erzielte Berufsausbildung, einschließlich Fach- bzw. Hochschulabschlüsse. Die Häufigkeiten und die prozentuale Verteilung der Schulabschlüsse sowie der unterschiedlichen Berufsausbildungen der drei Patientengruppen können den Tabellen 41 und 42 entnommen werden. Für die Schizophrenie Gruppe eher untypisch, ist in allen drei Gruppen ein großer Anteil von Patienten, die ihr (Fach-) Abitur gemacht haben. Hinsichtlich des Schulabschlusses zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Patientengruppen ($\chi^2 = 4.869$; $p = .772$).

Tabelle 42: Tabellarische Darstellung der höchsten Schulabschlüsse der drei Patientengruppen

Gruppe	Höchster Schulabschluss									
	Kein Abschluss		Abgang vor Klasse 10		Hauptschule		Mittlere Reife		Abitur/Fachabitur	
	H	%	H	%	H	%	H	%	H	%
Auditiv	0	0	1	6.3	3	18.8	6	37.5	6	37.5
Visuell	1	6.7	0	0	3	2.0	4	26.7	7	46.7
TAU	1	6.7	0	0	5	33.3	5	33.3	4	26.7

Legende: H = Häufigkeit

Hinsichtlich des erlernten Berufs hingegen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Patientengruppen ($\chi^2 = 9.743$; $p = .045$). Wie den Häufigkeiten

entnommen werden kann, scheint die TAU Gruppe insgesamt ein niedrigeres berufliches Niveau erreicht zu haben, da sie keine Patienten mit einem akademischen Beruf enthält (Tab. 43).

Tabelle 43: Tabellarischer Überblick über die erlernten Berufe der drei Patientengruppen

Gruppe	Erlerner Beruf					
	Kein erlernter Beruf		Ausbildungsberuf		Akademischer Beruf	
	H	%	H	%	H	%
Auditiv	7	43.8	8	50	1	6.3
Visuell	7	46.7	3	20	5	33.3
TAU	7	46.7	8	53,3	0	0

Legende: H = Häufigkeit

Quantitativ wurde das Bildungsniveau über die Anzahl der Bildungsjahre erhoben. Hier zeigte sich keine signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($F_{2,43} = 1.107$; $p = .345$). Die Mittelwerte, Standardabweichungen und die Spannweite sind in unten stehender Tabelle aufgeführt.

Tabelle 44: Tabellarischer Überblick über die Bildungsjahre der Patientengruppen

Gruppe	Bildungsjahre			
	M	SD	Min	Max
Auditiv	13	2.9	9	19
Visuell	14.7	5.4	10	23
TAU	12.3	3.4	8	21

Legende: N = Probandenanzahl, Min = Minimum, Max = Maximum, SD = Standardabweichung

3.3.3 Allgemeines Intelligenzniveau

Die Mittelwerte im MWT-B aller drei Patientengruppen liegen im Punktbereich zwischen 21 und 30, das entspricht einem IQ zwischen 91 und 101, der als durchschnittlich bewertet wird (siehe Tabelle 21 in 2.5.2). Die nachfolgende Tabelle 45 zeigt, neben dem Mittelwert, zusätzlich die Standardabweichungen und die Variationsbreiten der jeweiligen Gruppen. Es zeigte sich keine signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mittelwerte im MWT-B zwischen den Gruppen ($F_{2,43} = ,866$; $p = .428$).

Tabelle 45: Allgemeines Intelligenzniveau der Patientengruppen

Gruppe	MWT-B			
	M	SD	Min	Max
Auditiv N = 16	24.94	5,57	13	33
Visuell N = 15	25.80	4,38	18	31
TAU N = 15	27.13	3,82	22	36

Legende: N= Anzahl der Probanden, Min= Minimum, Max = Maximum,
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

3.3.4 Klinische Daten

Von den 46 Patienten erhielten 37 Personen die Diagnose einer Schizophrenie und neun Patienten, die einer Schizoaffektiven Störung. Unter den Patienten mit einer Schizophrenie wurde der größte Teil dem paranoiden Typus (24 Patienten), sechs Patienten dem desorganisierten, zwei dem undifferenzierten und fünf Patienten dem residualen Typus zugeordnet (Tabelle 46). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Diagnosen zwischen den Patientengruppen ($\chi^2 = 4.434$, $p = .816$).

Tabelle 46: Diagnosen der Patienten

Diagnose	Gruppe							
	Auditiv N = 16		Visuell N = 15		TAU N = 15		Gesamt N = 46	
	H	%	H	%	H	%	H	%
SZ paranoider Typus	9	56.3	7	46.7	8	53.3	24	52.2
SZ desorganisierter Typus	1	6.3	3	20	2	13.3	6	13.0
SZ undifferenzierter Typus	1	6.3	1	6.7	/	/	2	4.3
SZ residualer Typus	3	18.8	1	6.7	1	6.7	5	10.9
Schizoaffektive Störung	2	12.5	3	46.7	4	26.7	9	19.6

Legende: H = Häufigkeit, N = Probandenzahl, SZ = Schizophrenie

Nachfolgend ist das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten schizophrenen Episode dargestellt. Es betrug im Mittel 23.96 Jahre, mit einer Standardabweichung von 8.07 Jahren. Der früheste Krankheitsbeginn lag bei 14 Jahren und das höchste Alter bei 47 Jahren. Weiterhin zeigt die Tabelle die Erkrankungsdauer, welche im Mittel bei 14.04 Jahren mit einem Range von 1 – 35 Jahren lag (Tabelle 47). Sowohl für das

Erkrankungsalter (Alter: $F_{2,42} = .567$, $p = .574$) als auch der Erkrankungsdauer (Dauer: $F_{2,42} = .600$, $p = .566$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 47: Tabellarische Darstellung des Erkrankungsalters und der -dauer

		M	SD	Min	Max
Erkrankungs- alter	Auditiv N = 16	25.44	9.723	16	47
	Visuelle N = 15	22.33	6.433	14	32
	TAU N = 14	24.00	7.805	14	36
	Gesamt N = 45	23.96	8.068	14	47
Erkrankungs- dauer	Auditiv N = 16	12.63	9.653	1	29
	Visuell N = 15	13.20	6.361	4	24
	TAU N = 14	16.57	11.064	1	35
	Gesamt N = 45	14.04	9.155	1	35

Legende: N= Anzahl der Probanden, Min= Minimum, Max = Maximum,
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Die nachfolgende Tabelle enthält Informationen zur psychopharmakologischen Behandlung der Patienten. Ein Großteil der Patienten in allen drei Gruppen erhielt atypische Neuroleptika (insgesamt 30 Patienten), zwei ein typisches Neuroleptikum und neun erhielten beides. Neben den Neuroleptika nahmen 13 Patienten Stimmungsstabilisatoren und neun Patienten Antidepressiva (Tabelle 48).

Tabelle 48: Tabellarischer Überblick über die psychopharmakologische Behandlung der Patienten

Medikation		Gruppe							
		Auditiv		Visuell		TAU		Gesamt	
		H	%	H	%	H	%	H	%
Neuroleptika	Typische	1	6.7	/	/	1	7.7	2	4.7
	Atypische	10	66.7	14	93.3	6	46.2	30	69.8
	Beide	3	20	1	6.7	5	38.5	9	2.9
	Depot	/	/	/	/	1	7.7	1	2.3
	atypisches & Depot	1	6.7	/	/	/	/	1	2.3
Stimmungs- stabilisator	Carbamazepn	1	6.7	/	/	1	7.7	2	4.7
	Lithium	/	/	1	6.7	1	6.7	2	4.7
	Valproinsäure	3	20	4	26.7	2	15.4	9	2.9
	Keine	11	73,3	10	66,7	9	69,2	30	69,8
Antidepressiva	Trizyklische AD	/	/	/	/	/	/	/	/
	SSRI	5	31.3	2	13.3	1	7.7	8	17.4
	Trizyklische & SSRI	/	/	/	/	/	/	1	2.2
	Keine	10	62.5	13	86.7	11	84.6	34	73.9

Legende: H = Häufigkeit,

Die nachfolgende Tabelle 49 gibt einen Überblick über die spezifischen klinischen Daten, erhoben über die Interviewverfahren PANSS, GAF und SOFAS (siehe Kap. 2.5.4).

Tabelle 49: Symptomratings und Funktionsskalen

Klini- sche Sympto- me	Gruppe															
	Auditiv				Visuell				TAU				Gesamt			
	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max
PANSS Positiv	11.1	4.0	7	19	11.1	3.7	7	18	13.1	3.5	7	20	11.8	3.8	7	20
PANSS Negativ	13.0	6.1	7	28	12.2	6.6	7	29	13.9	5.9	7	25	13	6.1	7	29
PANSS Global	25.7	8.2	16	40	26.8	13.1	16	60	30.9	11.1	17	55	27.7	1.9	16	60
GAF	49.1	9.5	36	66	47.1	11.4	28	68	42.9	5.9	34	53	46.5	9.4	28	68
SOFAS	50.4	9.9	35	70	47.9	11.6	29	68	43.5	6.5	34	56	47.3	9.8	29	70

Legende: N= Anzahl der Probanden, Min= Minimum, Max = Maximum, M = Mittelwert
SD = Standardabweichung

Die oben dargestellten Rohwerte der PANSS für die Positiv-, Negativ- und die Globalskala wurden den entsprechenden Perzentilen zugeordnet, die bereits im Kapitel 2.5.4.2 in der Tabelle 24 dargestellt wurden. Die Werte der Positivskala, der Negativskala, sowie der psychopathologischen Globalskala werden dem Perzentil 6 - 25 zugeordnet und damit als niedrig ausgeprägt interpretiert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der drei Skalen (PANSS Po: $F_{2,43} = 1.502$, $p = .234$; PANSS Ne: $F_{2,43} = .270$, $p = .764$; PANSS Gl: $F_{2,43} = .951$, $p = .394$).

Die Rohwerte der GAF und der SOFAS werden jeweils den Stufen 41 - 50 zugeordnet. Dies bedeutet, dass ernsthafte Symptome bzw. ernste Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit vorliegen. Auch gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (GAF: $F_{2,42} = 1.814$, $p = .175$; SOFAS: $F_{2,43} = 2.0201$, $p = .145$).

3.3.5 Neuropsychologische Testleistungen

Tabelle 50 zeigt die neuropsychologischen Testergebnisse der drei Patientengruppen. Neben den Mittelwerten und den dazugehörigen Standardabweichungen sind außerdem die niedrigsten und höchsten Werte der jeweiligen Testleistungen dargestellt.

Tabelle 50: Neuropsychologische Testleistungen der Patientengruppen

Neuropsychologische Tests	Auditive Gruppe				Visuelle Gruppe				TAU Gruppe			
	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max
Textreproduktion (direkt)	16.1	7,3	4	33	15.7	8.1	7	35	15.3	7.5	6	32
Textreproduktion (verz.)	9.8	4,8	5	19	11.2	9.1	3	39	10.4	6.2	2	21
Trail Making Test-A	44.9	26	15	22	38	22.2	18	101	43.5	19	23	81
Trail Making Test-B	105.6	48.9	38	208	105.8	54.1	47	240	110	41.6	52	184
Trail Making Test A - B	60.8	36	3	161	67,8	38.7	27	139	66.5	29.2	27	117
Wortflüssigkeit korrekt	29.1	1.9	8	55	31,3	9.9	17	53	30.6	7.9	19	47
Wortflüssigkeit Fehler	1.7	1.9	0	6	1,2	1.3	0	4	1.3	1.4	0	4
Wortflüssigkeit Wiederhol.	1.1	1.2	0	3	0,9	.9	0	3	1.2	1.7	0	7
Buchstaben-Zahlen-Test	12.7	3.5	7	19	13.5	3.4	8	18	11.3	3.5	3	16
Zahlen-Symbol-Test	4.6	12.7	8	63	42.4	12.7	20	64	39.4	12	24	60
Zahlennachspr. (vorw.)	7.1	1.9	5	12	6.9	2.4	2	10	7.2	1.8	4	10
Zahlennachspr. (rückw.)	5.2	2.4	2	9	5.3	2	3	10	5.6	1.5	3	8

Legende: N= Anzahl der Probanden, Min= Minimum, Max = Maximum, M = Mittelwert
SD = Standardabweichung

Wie Tabelle 51 entnommen werden kann, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen, was darauf schließen lässt, dass alle drei Gruppen vor dem Remediationstraining das gleiche kognitive Leistungsniveau aufwiesen.

Tabelle 51: MANOVA über die drei Patientengruppen zum ersten MZ

	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Geschichtenreproduktion direkt	2	43	.042	.959	.002
Geschichtenreproduktion verzögert	2	43	.157	.855	.007
TMT-A Zeit	2	43	.393	.677	.018
TMT-B Zeit	2	43	.04	.961	.002
FAS korrekt Summe	2	43	.212	.810	.010
FAS Fehler Summe	2	43	.413	.664	.019
FAS Wiederholung Summe	2	43	.235	.792	.011
BZT	2	43	1.48	.239	.064
ZST	2	42	.205	.815	.010
Zahlennachsprechen vorwärts	2	43	.108	.898	.005
Zahlennachsprechen rückw.	2	43	.169	.845	.008

Legende: df = degree of freedom

3.3.6 Kennwerte und Verhaltensdaten im Oddball-Paradigma

Tabelle 52 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der elektrophysiologischen Kennwerte der drei Patientengruppen zum ersten MZ.

Tabelle 52: Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden und Latenzen der elektrophysiologischen Kennwerte zum 1. MZ

	Auditiv (N = 16)		Visuell (N = 15)		TAU (N = 15)	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzA_N1_MZ1	-4.718	2.561	-5.283	3.269	-4.312	2.499
FCzA_N1_MZ1	-4.275	2.461	-5.215	3.776	-4.172	2.646
CzA_N1_MZ1	-3.776	2.055	-4.97	3.474	-3.75	2.25
FzL_N1_MZ1	134.63	24.806	150.4	27.152	132.13	21.56
FCzL_N1_MZ1	129	18.417	143.6	26.21	131.2	20.097
CzL_N1_MZ1	129.63	16.673	143.2	26.692	131.07	20.14
FzA_P2_MZ1	1.763	4.481	0.092	3.867	1.961	2.994
FCzA_P2_MZ1	2.425	4.832	0.452	3.819	2.616	3.625
CzA_P2_MZ1	2.402	3.663	0.493	3.325	2.592	3.614
FzL_P2_MZ1	198.38	25.385	213.33	27.997	198.67	22.305
FCzL_P2_MZ1	197.5	25.804	209.87	34.488	197.47	23.059
CzL_P2_MZ1	196.38	26.656	195.73	36.535	193.6	21.689
FzA_N2_MZ1	-6.265	6.62	-7.363	4.69	-6.388	6.267
FCzA_N2_MZ1	-5.28	6.776	-7.262	5.391	-6.617	6.888
CzA_N2_MZ1	-4.084	5.495	-5.96	4.572	-5.366	5.998
FzL_N2_MZ1	277	42.914	282.53	44.339	262.4	32.33
FCzL_N2_MZ1	275.88	44.184	28.4	42.381	261.87	32.377
CzL_N2_MZ1	268	36.602	281.2	42.887	26.67	32.14
FzA_P300_MZ1	7.069	7.997	4.481	6.114	8.75	7.598
CzA_P300_MZ1	9.008	7.888	6.658	6.651	10.071	7.521
PzA_P300_MZ1	11.478	8.012	9.053	5.489	11.247	6.077
FzL_P300_MZ1	410.13	95.237	390.8	67.277	390.8	86.5
CzL_P300_MZ1	462.25	118.463	463.73	118.345	403.87	69.445
PzL_P300_MZ1	467	109.982	444.13	6.778	463.6	114.7

Legende: Die Werte der Amplitude (A) sind in μV , die Werte der Latenz (L) in ms angegeben, N= Probandenzahl

Wie den Ergebnissen aus den MANOVAS (Tab. 53) entnommen werden kann, zeigten sich keine Unterschiede in den Latenzen und Amplituden der verschiedenen elektrophysiologischen Parameter zwischen den drei Trainingsgruppen zum ersten MZ, so dass auch in diesem Zusammenhang von einem gleichen Ausgangsniveau ausgegangen werden kann.

Tabelle 53. Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte zum 1. MZ

	Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
N1 Amplitude	Elektrode	2	42	10.852	.000	.202
	Elektrode x Bedingung	4	84	1.018	.396	.045
	Bedingung	2	43	0.654	.525	.303
N1 Latenz	Elektrode	2	42	4.420	.037	.093
	Elektrode x Bedingung	4	84	0.719	.505	.032
	Bedingung	2	43	2.261	.117	.095
P2 Amplitude	Elektrode	2	42	4.471	.021	.094
	Elektrode x Bedingung	4	84	.116	.959	.005
	Bedingung	2	43	1.363	.267	.060
P2 Latenz	Elektrode	2	42	8.781	.003	.170
	Elektrode x Bedingung	4	84	3.068	.045	.125
	Bedingung	2	43	0.636	.534	.029
N2 Amplitude	Elektrode	2	42	13.611	.000	.240
	Elektrode x Bedingung	4	84	.862	.469	.039
	Bedingung	2	43	.317	.730	.015
N2 Latenz	Elektrode	2	42	1.187	.290	.027
	Elektrode x Bedingung	4	84	.635	.558	.029
	Bedingung	2	43	1.034	.364	.046
P300 Amplitude	Elektrode	2	42	18.959	.000	.306
	Elektrode x Bedingung	4	84	.584	.625	.026
	Bedingung	2	43	0.984	.382	.044
P300 Latenz	Elektrode	2	42	0.251	.002	.251
	Elektrode x Bedingung	4	84	0.111	.291	.056
	Bedingung	2	43	0.530	.592	.024

Legende: df = degree of freedom

Tabelle 54 zeigt die Anzahl richtiger Reaktionen auf den abweichenden Ton und die Reaktionszeit getrennt für die Trainingsgruppen zum ersten MZ. Die Unterschiede in den Mittelwerten zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Anzahl richtiger Reaktionen: $F_{1,59} = .677$, $p = .514$; Reaktionszeit: $F_{1,59} = 1.844$, $p = .170$).

Tabelle 54: Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweite der Verhaltensdaten

	Auditiv (N = 16)				Visuell (N = 15)				TAU (N = 15)			
	Min	Max	M	SD	Min	Max	M	SD	Min	Max	M	SD
Anz. richtiger Reaktionen	45	108	92.50	19.14	77	107	98.27	8.56	33	108	98.47	18.72
Reaktionszeit (ms)	276	573	428.88	75.36	296	493	391.33	57.96	296	487	390	57.04

Legende: N = Stichprobenumfang, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Min = Minimum, Max = Maximum

3.4 Effekte der drei Trainingsbedingungen

Im Folgenden sind die Ergebnisse der MANOVAS mit Messwiederholung für die verschiedenen elektrophysiologischen Komponenten dargestellt, jeweils für die Prä- und Postmessung sowie für die Postmessung und das Follow-Up. Im Zusammenhang mit den Effekten der Prä- und Postmessung sind alle signifikanten Ergebnisse zusätzlich graphisch veranschaulicht, bei der P300 auch die nicht-signifikanten. Hinsichtlich der Post- und Follow-Up Messung sind nur die signifikanten Effekte, die mit den Hypothesen im Zusammenhang stehen, graphisch abgebildet.

3.4.1 Effekte auf die elektrophysiologischen Parameter

In Abbildung 24 sind die Grand Averages (Mittelung über alle Probanden und alle Durchgänge) der Prä- und Postmessung für die jeweilige Trainingsbedingung auf Pz, mit den Komponenten N1, P2, N2 und P300 graphisch dargestellt.

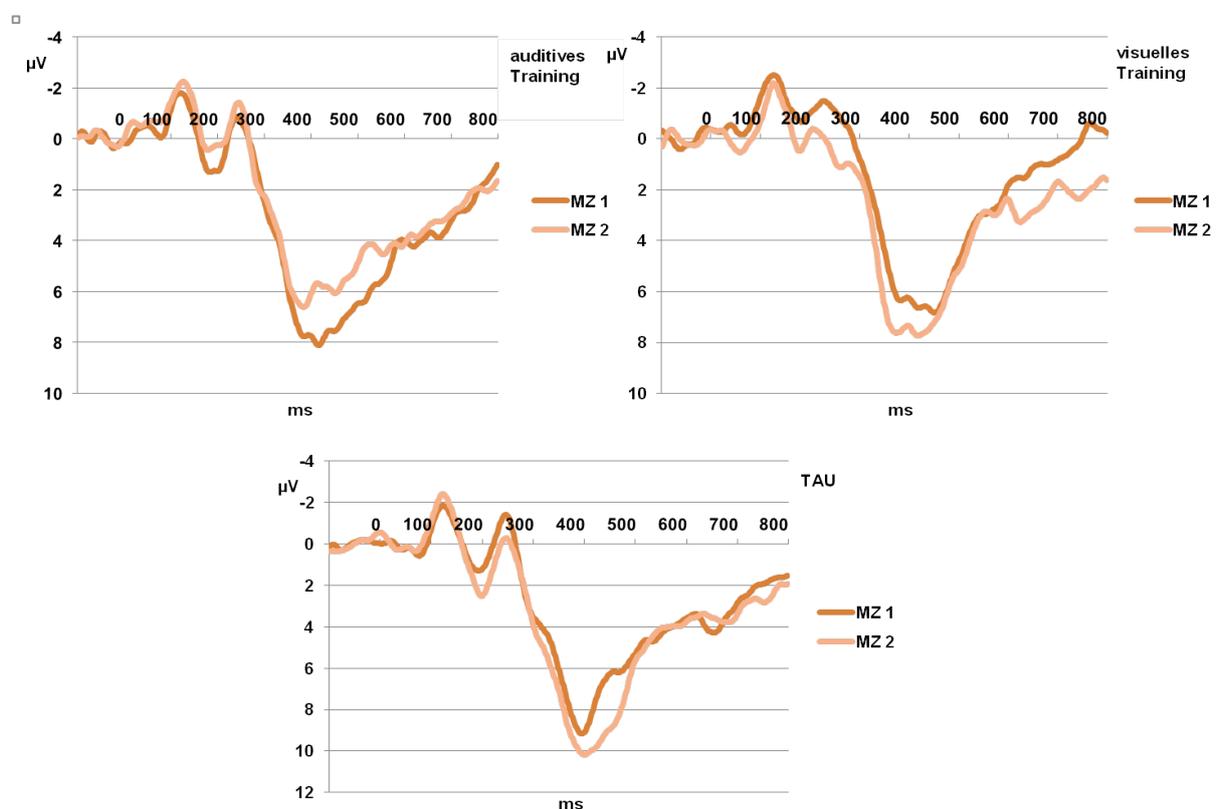


Abbildung 24: Graphische Darstellung des Grand Average auf Pz

3.4.1.1 Verhaltensdaten im Oddball-Paradigma

In Tabelle 55 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Anzahl richtiger Reaktionen (Knopfdruck auf abweichenden Ton) und die Reaktionszeit zum *ersten und zweiten MZ* dargestellt.

Tabelle 55: Mittelwerte und Standardabweichungen der Verhaltensdaten (1. und 2. MZ)

	Auditiv (N = 16)		Visuell (N = 15)		TAU (N = 15)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Anz. richtiger Reaktionen MZ1	92.50	19.135	98.27	8.556	98.47	18.715
Anz. richtiger Reaktionen MZ2	95.25	10.680	97.00	11.976	97.67	9.363
Reaktionszeit MZ1	428.88	75.359	391.33	57.964	390.00	57.036
Reaktionszeit MZ2	446.50	69.672	399.20	61.044	402.40	75.769

Legende: N = Stichprobenumfang, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie untenstehender Tabelle entnommen werden kann, erbrachten die varianzanalytischen Berechnungen keine signifikanten Ergebnisse. D.h., es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Verhaltensdaten zwischen den ersten beiden Messzeitpunkten oder zwischen den Gruppen innerhalb der jeweiligen Messzeitpunkte.

Tabelle 56: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (Verhaltensdaten 1. und 2.MZ)

	Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Anzahl richtiger Reaktionen	MZ	1	40	.045	.833	.001
	MZ x Bedingung	2	40	.367	.695	.018
	Bedingung	2	40	.632	.537	.031
Reaktionszeit	MZ	1	40	2.502	.121	.055
	MZ x Bedingung	2	40	.126	.882	.006
	Bedingung	2	40	2.039	.143	.087

Legende: df = degree of freedom

In Tabelle 56 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Anzahl richtiger Reaktionen auf den abweichenden Ton und die Reaktionszeit auf diesen für den *zweiten und dritten MZ* dargestellt.

Tabelle 57: Mittelwerte und Standardabweichungen der Verhaltensdaten (2. und 3. MZ)

	Auditiv (N = 15)		Visuell (N = 15)		TAU (N = 13)	
	M	SD	M	SD	M	SD
Anz. richtiger Reaktionen MZ2	94.67	10.79	97.00	11.976	97.08	9.802
Anz. richtiger Reaktionen MZ3	90.60	20.89	95.80	11.397	98.38	10.104
Reaktionszeit MZ2	438.07	93.78	399.20	61.044	410.77	77.188
Reaktionszeit MZ3	428.73	83.80	404.27	54.864	423.31	53.866

Legende: N = Probandenzahl

Wie man den p-Werten der unten stehenden Tabelle entnehmen kann, erbrachten die Varianzanalysen auch hier keine signifikanten Ergebnisse. Sowohl zwischen den Messzeitpunkten als auch zwischen den Gruppen zum jeweiligen MZ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 58: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (Verhaltensdaten 2. und 3. MZ)

	Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Anzahl richtiger Reaktionen	MZ	1	40	0.618	.437	.015
	MZ x Bedingung	2	40	0.839	.440	.044
	Bedingung	2	40	0.694	.505	.034
Reaktionszeit	MZ	1	40	3.15	.083	.068
	MZ x Bedingung	2	40	1.612	.211	.007
	Bedingung	2	40	1.422	.252	.062

Legende: df = degree of freedom

3.4.1.2 N1 – Vergleich der Messzeitpunkte 1 und 2

Tabelle 59 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der *N1 Amplitude* getrennt für die drei Patientengruppen zu den ersten beiden Messzeitpunkten.

Tabelle 59: Mittelwerte und Standardabweichungen der N1 Amplitude (1. und 2. MZ)

	Auditiv (N = 16)		Visuell (N = 15)		TAU (N = 15)	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzA_N1_MZ1	-4.718	2.561	-5.283	3.269	-4.312	2.499
FCzA_N1_MZ1	-4.275	2.461	-5.215	3.776	-4.172	2.646
CzA_N1_MZ1	-3.776	2.055	-4.970	3.474	-3.750	2.250
FzA_N1_MZ2	-5.270	2.953	-5.159	2.626	-5.734	3.206
FCzA_N1_MZ2	-4.814	2.280	-5.056	2.835	-5.436	2.949
CzA_N1_MZ2	-4.394	1.982	-4.423	2.784	-4.578	2.539

Legende: Die Werte der Amplitude (A) sind in μV angegeben, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie in Tabelle 60 dargestellt, fanden sich im Zusammenhang mit der *N1 Amplitude* keine, für die Fragestellung relevante, signifikante Effekte. Es zeigte sich lediglich ein signifikanter Elektrodeneffekt, der in einer Verminderung des Potentials von anterior nach posterior begründet liegt und anhand der Mittelwerte in Tabelle 59 abgelesen werden kann.

Tabelle 60: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N1 Amplitude (1. und 2. MZ)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.5	42	23.086	.000	.349
Elektrode x Bedingung	4	86	.759	.523	.034
MZ	1	43	1.682	.202	.038
MZ x Bedingung	1.2	43	1.219	.305	.054
Elektrode x MZ	2	42	1.68	.192	.038
Elektrode x MZ x Bedingung	4	86	.698	.595	.031
Bedingung	2	43	.165	.848	.008

Legende: df = degree of freedom

Tabelle 61 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der *N1 Latenz* getrennt für die drei Patientengruppen.

Tabelle 61: Mittelwerte und Standardabweichungen der N1 Latenz (1. und 2. MZ)

	auditiv N = 16		visuell N = 15		TAU N = 15	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzL_N1_MZ1	134.63	24.806	150.40	27.152	132.13	21.560
FCzL_N1_MZ1	129.00	18.417	143.60	26.210	131.20	20.097
CzL_N1_MZ1	129.63	16.673	143.20	26.692	131.07	20.140
FzL_N1_MZ2	132.50	23.065	130.27	14.791	120.67	9.582
FCzL_N1_MZ2	125.13	10.223	130.13	14.569	121.47	9.054
CzL_N1_MZ2	124.63	10.138	132.93	19.271	124.93	15.563

Legende: Die Werte der Latenz (L) sind in ms angegeben, N = Probandenzahl,
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Es zeigte sich ausschließlich ein hoch signifikanter Haupteffekt hinsichtlich des Messzeitpunktes (Tabelle 62).

Tabelle 62: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N1 Latenz (1. und 2. MZ)

Effekt	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	2	42	2.951	.084	.064
Elektrode x Bedingung	4	86	1.524	.224	.066
MZ	1	43	1.634	.002	.198
MZ x Bedingung	2	43	1.289	.286	.057
Elektrode x MZ	2	42	2.029	.138	.045
Elektrode x MZ x Bedingung	4	86	1.798	.137	.077
Bedingung	2	43	2.435	.100	.102

Legende: degree of freedom

Entsprechend des signifikanten Haupteffektes zeigt sich in Abbildung 25 in allen drei Gruppen eine Verringerung der N1 Latenz vom ersten auf den zweiten MZ.

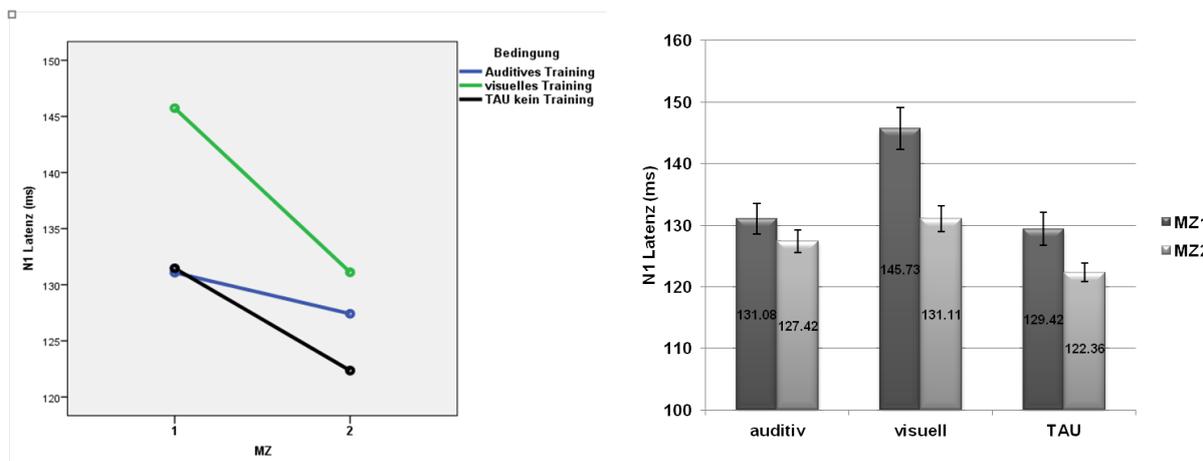


Abbildung 25: Graphische Darstellung der Mittelwerte der N1 Latenz getrennt für die drei Trainingsbedingungen (alle drei Elektrodenpositionen zusammengenommen)

3.4.1.3 N1 – Vergleich der Messzeitpunkte 2 und 3

Tabelle 63 umfasst die Mittelwerte und Standardabweichungen der *N1 Amplitude* zum zweiten und dritten Messzeitpunkt, getrennt nach den Trainingsbedingungen. Aufgrund der drei Dropouts ist die auditive Gruppe um eine Person und die TAU Gruppe um zwei Personen reduziert.

Tabelle 63: Mittelwerte und Standardabweichungen der N1 Amplitude (2. und 3. MZ)

	Auditiv (N = 15)		Visuell (N = 15)		TAU (N = 13)	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzA_N1_MZ2	-5.044	2.909	-5.159	2.626	-5.621	3.386
FCzA_N1_MZ2	-4.586	2.161	-5.056	2.835	-5.247	3.116
CzA_N1_MZ2	-4.189	1.867	-4.423	2.784	-4.514	2.707
FzA_N1_MZ3	-5.297	3.536	-5.925	3.754	-4.165	2.368
FCzA_N1_MZ3	-4.823	3.284	-5.805	3.379	-4.051	2.517
CzA_N1_MZ3	-4.046	2.841	-4.905	2.828	-3.736	2.144

Legende: Die Werte der Amplituden (A) sind in μV angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie aus unten stehender Tabelle ersichtlich, zeigte sich lediglich ein Haupteffekt bzgl. der Elektrode, der auf die Verminderung des Potentials von anterior nach posterior zurückgeht und den dargestellten Mittelwerten in Tabelle 64 entnommen werden kann.

Tabelle 64: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N1 Amplitude (2. und 3. MZ)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.4	39	30.145	.000	.430
Elektrode x Bedingung	2.8	80	.550	.629	.027
MZ	1.0	40	.078	.782	.002
MZ x Bedingung	2.0	40	1.48	.240	.069
Elektrode x MZ	1.7	39	.075	.834	.002
Elektrode x MZ x Bedingung	3.3	80	1.167	.327	.055
Bedingung	2	40	.301	.742	.015

Legende: df = degree of freedom

Tabelle 65 umfasst die Mittelwerte und Standardabweichungen der *N1 Latenz* zum zweiten und dritten MZ, getrennt nach den Trainingsbedingungen.

Tabelle 65: Mittelwerte und Standardabweichungen der N1 Latenz (2. und 3. MZ)

	Auditiv (N = 15)		Visuell (N = 15)		TAU (N = 13)	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzL_N1_MZ2	133.33	23.624	130.27	14.791	120.92	9.296
FCzL_N1_MZ2	125.47	10.487	130.13	14.569	121.08	8.817
CzL_N1_MZ2	124.93	10.416	132.93	19.271	125.38	16.439
FzL_N1_MZ3	140.13	28.147	131.87	19.921	126.92	17.600
FCzL_N1_MZ3	131.60	17.225	128.93	14.079	128.31	18.236
CzL_N1_MZ3	128.80	17.085	128.27	13.709	125.54	18.205

Legende: Die Werte der Latenz (L) sind in ms angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Im Zusammenhang mit der *N1 Latenz* ergaben sich zwei signifikante Interaktionen, zwischen Elektrode mit Bedingung sowie zwischen Elektrode und MZ (Tabelle 66).

Tabelle 66: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N1 Latenz (2. und 3. MZ)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.4	39	2.361	.101	.056
Elektrode x Bedingung	2.8	80	2.766	.033	.122
MZ	1.0	40	1.094	.302	.027
MZ x Bedingung	2.0	40	.649	.528	.031
Elektrode x MZ	1.7	39	3.183	.047	.074
Elektrode x MZ x Bedingung	3.3	80	.328	.861	.016
Bedingung	2	40	1.002	.376	.048

Wie in Abbildung 26 ersichtlich, ergab sich hinsichtlich der *N1 Latenz* in der auditiven und in der TAU Gruppe eine Verlängerung der Latenz zum dritten MZ, während sich die Latenz in der visuellen Gruppe reduzierte. Diese Interaktion war aber nicht signifikant.

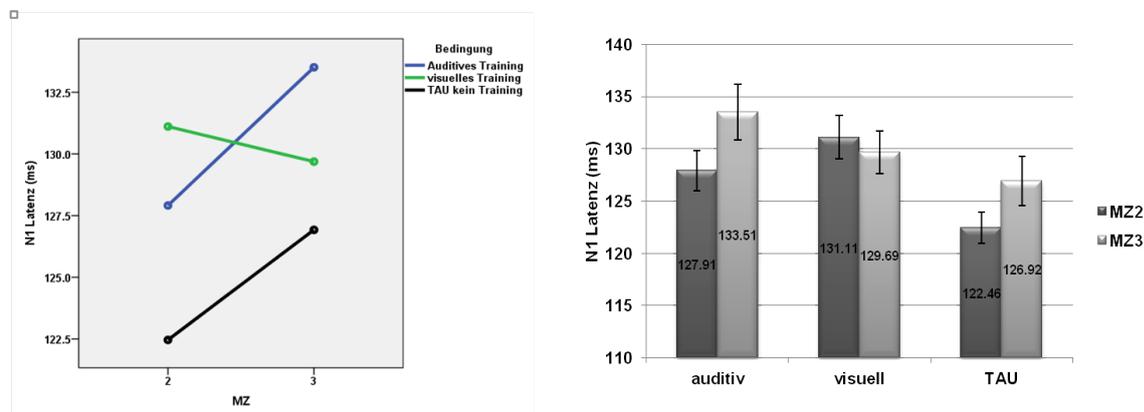


Abbildung 26: Graphische Darstellung der Mittelwerte der N1 Latenz getrennt für die drei Trainingsbedingungen (2. und 3. MZ)

Die Bonferroni adjustierten Post Hoc Tests ergaben im Zusammenhang mit der signifikanten Interaktion Elektrode x Bedingung im paarweisen Vergleich signifikante Unterschiede zwischen Fz und Fcz ($p = .009$) sowie zwischen Fz und Cz ($.016$) in der auditiven Gruppe. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf den einzelnen Elektrodenpositionen. Hinsichtlich der signifikanten Interaktion Elektrode x MZ ergaben die paarweisen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede. Zum zweiten MZ unterscheidet sich die Elektrode Fz von Cz mit einem p-Wert von $.081$. In Abb. 27 sind die Mittelwerte der N1 Latenzen auf den einzelnen Elektrodenpositionen graphisch veranschaulicht.

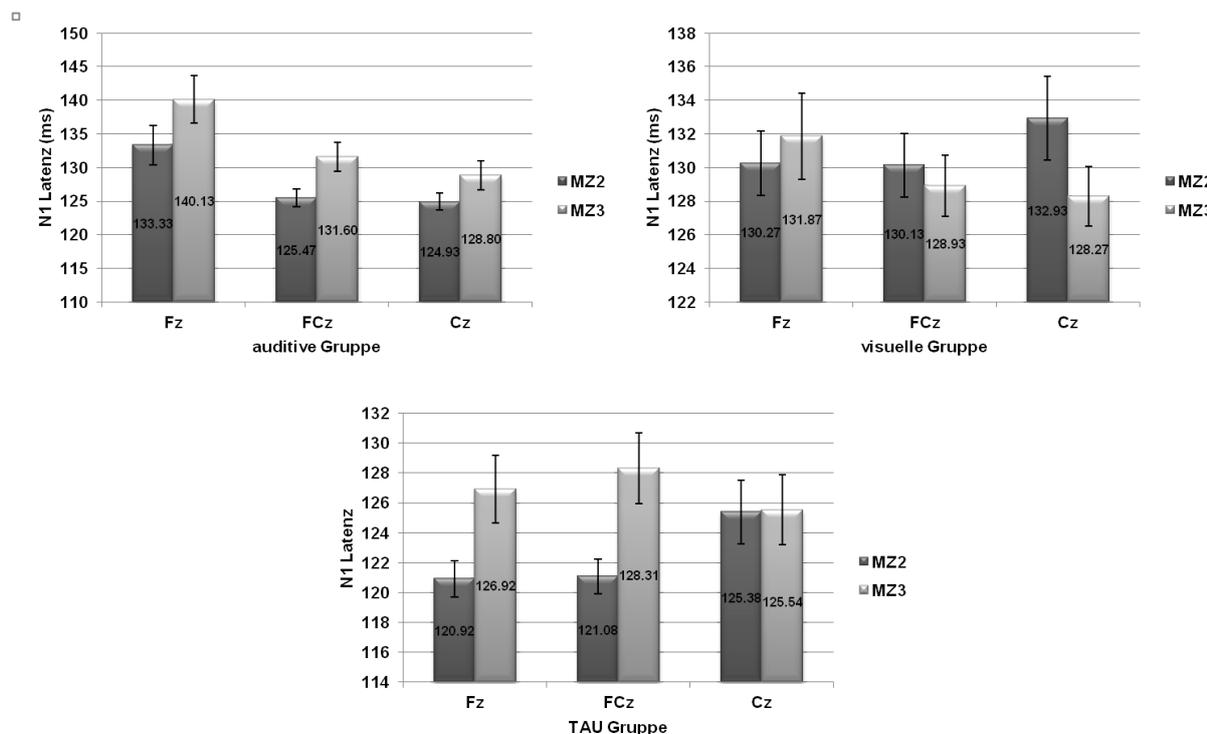


Abbildung 27: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der N1 Latenz, getrennt für Bedingung und Elektrode

3.4.1.4 P2 – Vergleich der Messzeitpunkte 1 und 2

Tabelle 67 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der *P2 Amplitude* getrennte für die drei Patientengruppen zum ersten und zweiten MZ.

Tabelle 67: Mittelwerte und Standardabweichungen der P2 Amplitude (1. und 2. MZ)

	auditiv		visuell		TAU	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzA_P2_MZ1	1.763	4.481	0.092	3.867	1.961	2.994
FCzA_P2_MZ1	2.425	4.832	0.452	3.819	2.616	3.625
CzA_P2_MZ1	2.402	3.663	0.493	3.325	2.592	3.614
FzA_P2_MZ2	1.797	4.428	0.335	3.278	3.603	4.246
FCzA_P2_MZ2	2.279	3.987	0.773	3.411	4.291	4.985
CzA_P2_MZ2	2.243	3.430	0.905	3.207	4.305	4.490

Legende: Die Werte der Amplitude (A) sind in μV angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Im Zusammenhang mit der *P2 Amplitude* ergaben sich keine signifikanten Effekte hinsichtlich der interessierenden Variablen (Tabelle 68). Es zeigte sich wieder ausschließlich ein Elektrodeneffekt, mit einer tendenziellen Verringerung der Amplitude

von posterior zu anterior (mit Ausnahme der Elektrode FCz), die Mittelwerte können vorstehender Tabelle entnommen werden.

Tabelle 68: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der P2 Amplitude (1. und 2. MZ)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.5	42	6.481	.002	.131
Elektrode x Bedingung	4	86	.107	.980	.005
MZ	1	43	2.886	.097	.063
MZ x Bedingung	1.2	43	2.020	.145	.086
Elektrode x MZ	2	42	.015	.964	.000
Elektrode x MZ x Bedingung	4	86	.128	.945	.006
Bedingung	2	43	2.156	.128	.091

Legende: df = degree of freedom

Tabelle 69 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der *P2 Latenz* getrennte für die drei Patientengruppen zu den ersten beiden Messzeitpunkten.

Tabelle 69: Mittelwerte und Standardabweichungen der P2 Latenz (1. und 2. MZ)

	auditiv N = 16		visuell N = 15		TAU N = 15	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzL_P2_MZ1	198.38	25.385	213.33	27.997	198.67	22.305
FCzL_P2_MZ1	197.50	25.804	209.87	34.488	197.47	23.059
CzL_P2_MZ1	196.38	26.656	195.73	36.535	193.60	21.689
FzL_P2_MZ2	197.50	28.941	196.27	29.129	199.60	25.131
FCzL_P2_MZ2	184.63	18.529	192.53	26.560	198.53	25.751
CzL_P2_MZ2	183.88	18.014	192.00	26.651	197.33	25.090

Legende: Die Werte der Latenz (L) sind in ms angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie in unten stehender Tabelle aufgeführt, zeigte sich hinsichtlich der P2 Latenz ein signifikanter Effekt in der Interaktion zwischen Elektrode x MZ x Bedingung sowie ein signifikanter Haupteffekt bzgl. der Elektrode. Wie den Mittelwerten der oben stehenden Tabelle entnommen werden kann, basiert der Elektrodeneffekt auf einer Verkürzung der Latenz von anterior nach posterior.

Tabelle 70: Tests der Inner- und Zwischensubjektfaktoren der P2 Latenz (1. und 2. MZ)

Effekt	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	2	42	9.424	.000	.310
Elektrode x Bedingung	4	86	2.202	.075	.093
MZ	1	43	2.613	.113	.057
MZ x Bedingung	2	43	1.153	.326	.051
Elektrode x MZ	2	42	2.448	.099	.104
Elektrode x MZ x Bedingung	4	86	3.96	.005	.156
Bedingung	2	43	.425	.657	.019

Legende: df = degree of freedom

Die *P2 Latenz* verringerte sich nach dem auditiven Training und nach dem visuellen Training zum zweiten MZ, in der TAU Gruppe hingegen blieben die Latenzen ungefähr gleich (Abb. 28). Diese Interaktion erreichte jedoch keine Signifikanz.

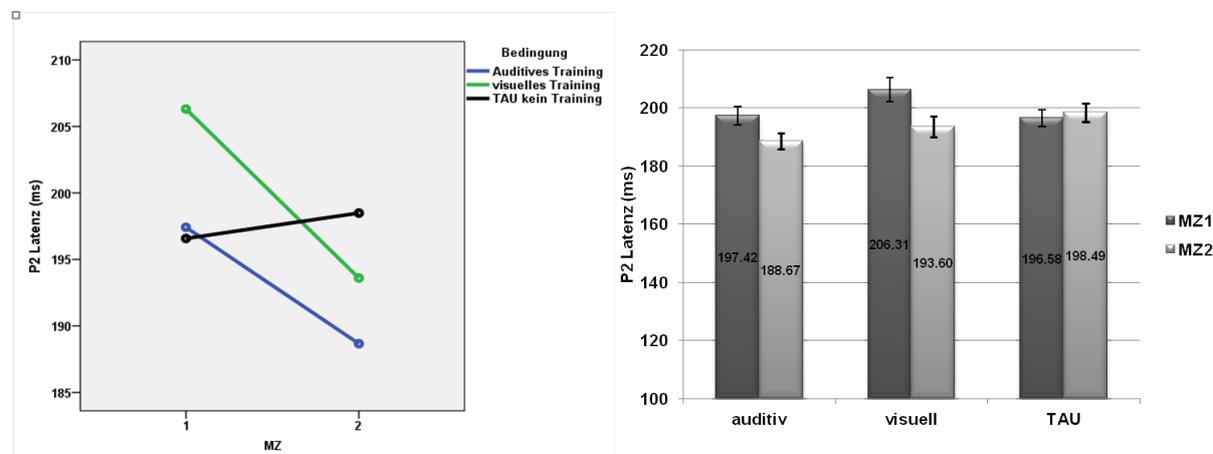


Abbildung 28: Graphische Darstellung der Mittelwerte der P2 Latenz getrennt für die drei Trainingsbedingungen

Die Bonferroni adjustierten Post Hoc Tests ergaben im Zusammenhang mit der signifikanten Interaktion Elektrode x MZ x Bedingung im paarweisen Vergleich signifikante Unterschiede im visuellen Training auf der Elektrodenposition Fz zwischen dem ersten und zweiten MZ ($p = .022$) sowie auf der Elektrode FCz zwischen erstem und zweitem MZ ($p = .031$). In der auditiven Gruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied zum zweiten MZ zwischen Fz und FCz ($p = .001$) sowie zwischen Cz und Fz ($p = .001$). Im visuellen Training ergaben sich zum ersten MZ zwischen Fz und Cz ($p = .000$) und zwischen FZc und Cz ($p = .010$) signifikante Unterschiede. Die Mittelwerte der einzelnen Elektrodenpositionen können untenstehender Abbildung entnommen werden.

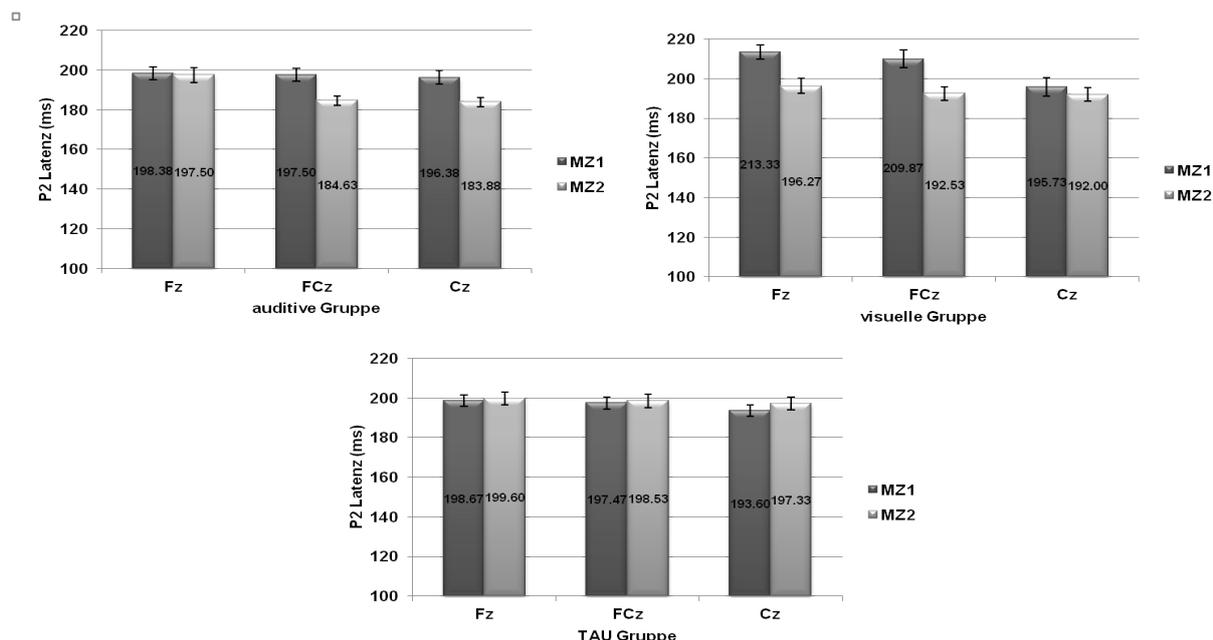


Abbildung 29: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P2 Latenz, getrennt für Bedingung und Elektrodenposition

Zur genaueren Betrachtung der Unterschiede bzgl. der P2 Latenz zwischen den Messzeitpunkten wurden zusätzlich T-Tests bei verbundenen Stichproben gerechnet. Diese ergaben für die auditive Gruppe eine signifikante Reduktion der Latenz von MZ1 auf MZ2 bei FCz ($p = .025$) und bei Cz ($p = .029$). In der visuellen Gruppe zeigten sich hier hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten.

3.4.1.5 P2 – Vergleich der Messzeitpunkte 2 und 3

Tabelle 71 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der *P2 Amplitude* getrennt für die drei Patientengruppen zum zweiten und dritten MZ.

Tabelle 71: Mittelwerte und Standardabweichungen der P2 Amplitude (2. und 3. MZ)

	Auditiv (N = 15)		Visuell (N = 15)		TAU (N = 13)	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzA_P2_MZ2	1.901	4.563	0.335	3.278	3.767	4.562
FCzA_P2_MZ2	2.405	4.094	0.773	3.411	4.594	5.311
CzA_P2_MZ2	2.345	3.525	0.905	3.207	4.432	4.832
FzA_P2_MZ3	1.617	3.202	1.157	3.897	2.486	2.934
FCzA_P2_MZ3	2.004	3.144	1.567	3.732	2.608	2.819
CzA_P2_MZ3	2.023	2.764	1.602	3.164	2.559	2.381

Legende: Die Werte der Amplitude (A) sind in μV angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie unten stehender Tabelle entnommen werden kann, zeigte sich lediglich ein signifikanter Haupteffekt hinsichtlich der Elektrode mit der geringsten Amplitude auf Fz.

Tabelle 72: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der P2 Amplitude (2. und 3. MZ)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.4	39	4.114	.027	.093
Elektrode x Bedingung	2.8	80	.050	.989	.002
MZ	1.0	40	.677	.416	.017
MZ x Bedingung	2.0	40	1.871	.167	.086
Elektrode x MZ	1.7	39	.715	.432	.018
Elektrode x MZ x Bedingung	3.3	80	.375	.735	.018
Bedingung	2	40	1.951	.155	.089

Legende: df = degree of freedom

Tabelle 73 umfasst die Mittelwerte und Standardabweichungen der *P2 Latenz* zum zweiten und dritten Messzeitpunkt, getrennt nach den Trainingsbedingungen.

Tabelle 73: Mittelwerte und Standardabweichungen der P2 Latenz (2. und 3. MZ)

	Auditiv (N = 15)		Visuell (N = 15)		TAU (N = 13)	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzL_P2_MZ2	197.20	29.931	196.27	29.129	201.23	26.363
FCzL_P2_MZ2	184.00	19.004	192.53	26.560	200.92	26.263
CzL_P2_MZ2	183.87	18.647	192.00	26.651	199.69	25.428
FzL_P2_MZ3	203.60	20.441	193.33	25.249	206.92	31.524
FCzL_P2_MZ3	200.27	23.001	189.20	27.711	201.54	28.800
CzL_P2_MZ3	201.33	21.202	186.00	25.523	200.15	26.739

Legende: Die Werte der Latenz (L) sind in ms angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie folgender Tabelle entnommen werden kann, zeigten sich im Zusammenhang mit der *P2 Latenz* ein signifikanter Elektrodeneffekt und eine signifikante Interaktion zwischen Elektrode x Messzeitpunkt x Bedingung. Der Elektrodeneffekt ergibt sich aus einer tendenziellen Reduktion der Latenz von anterior nach posterior, wie den Mittelwerten der oben stehenden Tabelle entnommen werden kann.

Tabelle 74: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der P2 Latenz (2. und 3. MZ)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.4	39	8.110	.003	.169
Elektrode x Bedingung	2.8	80	.582	.604	.028
MZ	1.0	40	1.143	.291	.028
MZ x Bedingung	2.0	40	2.110	.135	.095
Elektrode x MZ	1.7	39	.204	.756	.005
Elektrode x MZ x Bedingung	3.3	80	2.941	.039	.128
Bedingung	2	40	.799	.457	.039

Legende: df = degree of freedom

Die Latenzen (über alle drei Elektrodenpositionen gemittelt) in der auditiven Gruppe verlängern sich zum zweiten MZ, während sie in der visuellen Gruppe kürzer werden und sich in der TAU Gruppe kaum unterscheiden. Diese Interaktion erreichte aber keine Signifikanz (Tabelle 74).

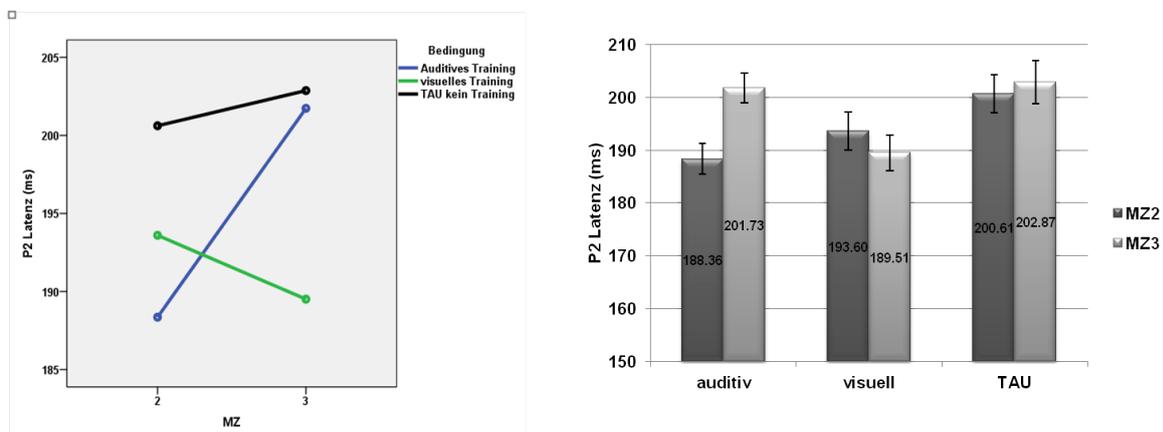


Abbildung 30: Graphische Darstellung der Mittelwerte der P2 Latenz getrennt für die drei Trainingsbedingungen (2. und 3. MZ)

Die Bonferroni adjustierten Post Hoc Tests ergaben im Zusammenhang mit der signifikanten Interaktion Bedingung x MZ x Elektrode im paarweisen Vergleich signifikante Unterschiede in der auditiven Gruppe auf FCz und Cz zwischen dem zweiten und dritten MZ (FCz: $p = .015$; Cz: $p = .001$). Ferner zeigten sich signifikante Unterschiede in der auditiven Gruppe zum zweiten MZ zwischen Fz und FCz ($p = .002$) sowie Cz ($p = .004$). Die Mittelwerte der P2 Latenz für die drei Elektrodenpositionen sind in Abbildung 31 dargestellt.

Die T-Tests bei verbundenen Stichproben ergaben für die auditive Gruppe eine signifikante Verlängerung der Latenz von MZ2 auf MZ3 bei FCz ($p = .031$) und bei Cz (p

= .013). In der visuellen Gruppe zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten.

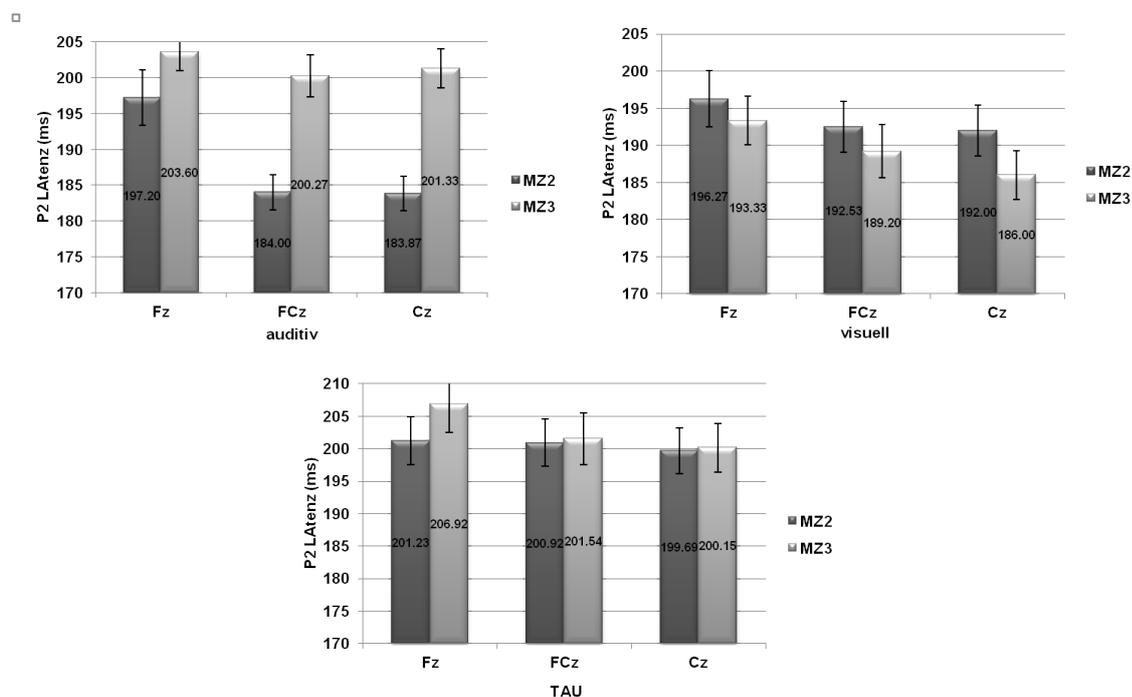


Abbildung 31: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P2 Latenz, getrennt für Bedingung und Elektrodenposition (MZ2 und MZ3)

3.4.1.6 N2 – Vergleich der Messzeitpunkte 1 und 2

Tabelle 75 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der *N2 Amplitude* getrennt für die drei Patientengruppen zu den ersten beiden Messzeitpunkten.

Tabelle 75: Mittelwerte und Standardabweichungen der N2 Amplitude (1. und 2. MZ)

	auditiv N = 16		visuell N = 15		TAU N = 15	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzA_N2_MZ1	-6.265	6.620	-7.363	4.690	-6.388	6.267
FCzA_N2_MZ1	-5.280	6.776	-7.262	5.391	-6.617	6.888
CzA_N2_MZ1	-4.084	5.495	-5.960	4.572	-5.366	5.998
FzA_N2_MZ2	-3.893	5.616	-6.963	5.027	-5.485	8.303
FCzA_N2_MZ2	-3.918	5.469	-6.584	5.143	-5.092	8.385
CzA_N2_MZ2	-3.259	4.615	-5.308	4.277	-3.684	7.027

Legende: Die Werte der Amplitude (A) sind in μV angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie in unten stehender Tabelle aufgeführt, zeigte sich hinsichtlich der N2 Amplitude ein signifikanter Haupteffekt im Zusammenhang mit dem MZ und der Elektrode, mit der niedrigsten Amplitudenausprägung auf Cz.

Tabelle 76: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N2 Amplitude (1. und 2. MZ)

Effekt	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	2	42	15.213	.000	.206
Elektrode x Bedingung	4	86	.136	.939	.006
MZ	1	43	5.188	.028	.108
MZ x Bedingung	2	43	.332	.719	.015
Elektrode x MZ	2	42	.129	.796	.003
Elektrode x MZ x Bedingung	4	86	2.108	.115	.089
Bedingung	2	43	.550	.581	.025

Legende: df = degree of freedom

Entsprechend des signifikanten Haupteffekts bzgl. des Messzeitpunktes, zeigte sich in allen drei Gruppen eine reduzierte *N2 Amplitude* zum zweiten MZ.

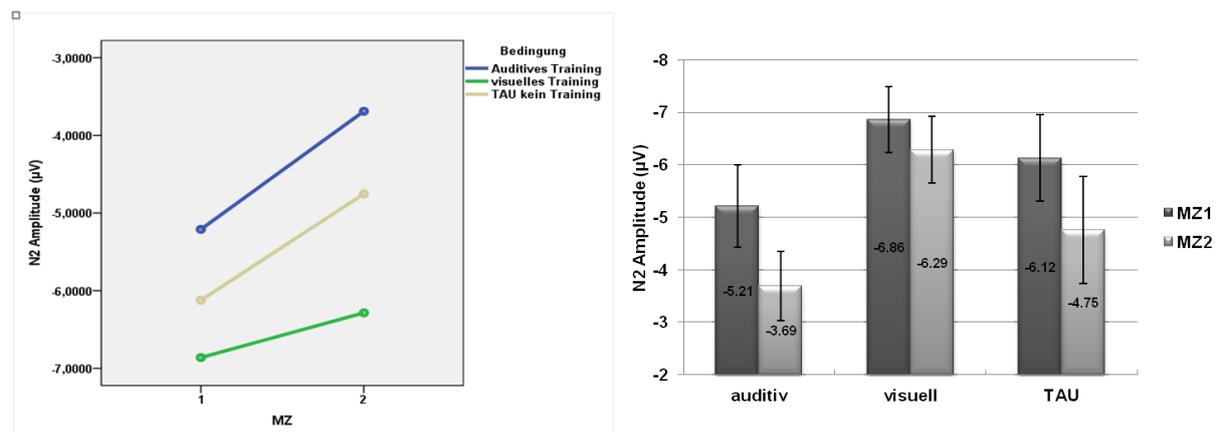


Abbildung 32: Graphische Darstellung der Mittelwerte der N2 Amplitude getrennt für die drei Trainingsbedingungen

Wie in Abbildung 33 veranschaulicht, spiegelt sich die zuvor beschriebene Reduktion der N2 Amplitude in allen Gruppen und auf allen Elektrodenpositionen wieder.

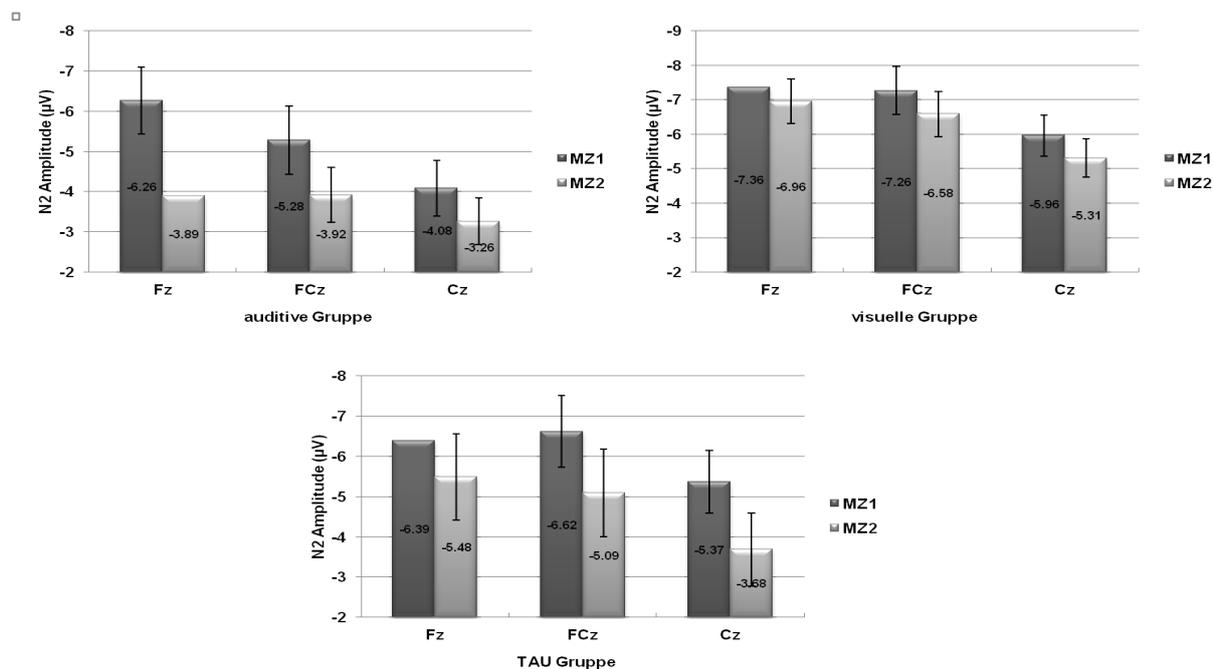


Abbildung 33: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der N2 Amplitude, getrennt für Bedingung und Elektrodenposition

Tabelle 77 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der *N2 Latenz* getrennt für die drei Patientengruppen.

Tabelle 77: Mittelwerte und Standardabweichungen der N2 Latenz (1. und 2. MZ)

	auditiv		visuell		TAU	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzL_N2_MZ1	277.00	42.914	282.53	44.339	262.40	32.330
FCzL_N2_MZ1	275.88	44.184	28.40	42.381	261.87	32.377
CzL_N2_MZ1	268.00	36.602	281.20	42.887	26.67	32.140
FzL_N2_MZ2	274.00	53.581	270.93	42.182	258.93	38.239
FCzL_N2_MZ2	269.50	49.496	265.20	33.796	260.93	34.788
CzL_N2_MZ2	268.00	50.417	265.33	35.203	259.60	32.682

Legende: Die Werte der Latenz (L) sind in ms angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Im Zusammenhang mit der *N2 Latenz* zeigten sich keinerlei signifikanten Effekte (siehe Tabelle 78).

Tabelle 78: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N2 Latenz (1. und 2. MZ)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.5	42	1.376	.258	.031
Elektrode x Bedingung	4	86	.525	.718	.024
MZ	1	43	2.609	.108	.059
MZ x Bedingung	1.2	43	1.009	.373	.045
Elektrode x MZ	2	42	.112	.836	.003
Elektrode x MZ x Bedingung	4	86	.283	.837	.013
Bedingung	2	43	.595	.556	.027

Legende: df = degree of freedom

3.4.1.7 N2 – Vergleich der Messzeitpunkte 2 und 3

Tabelle 79 beinhaltet die Mittelwerte und Standardabweichungen der N2 Amplituden zum zweiten und dritten MZ.

Tabelle 79: Mittelwerte und Standardabweichungen der N2 Amplitude (2. und 3. MZ)

	auditiv		visuell		TAU	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzA_N2_MZ2	-3.627	5.707	-6.963	5.027	-4.096	6.375
FCzA_N2_MZ2	-3.749	5.618	-6.584	5.143	-3.784	7.304
CzA_N2_MZ2	-3.091	4.726	-5.308	4.277	-2.846	6.770
FzA_N2_MZ3	-3.898	3.018	-4.978	3.346	-2.071	5.006
FCzA_N2_MZ3	-3.107	2.470	-4.469	4.032	-1.901	6.324
CzA_N2_MZ3	-2.250	2.125	-3.095	3.815	-1.298	5.923

Legende: Die Werte der Amplituden (A) sind in μV angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie in unten stehender Tabelle ersichtlich, zeigten sich hinsichtlich der *N2 Amplitude* zwei signifikante Haupteffekte, zum einen für die Elektrode und zum anderen für den MZ. Der Elektrodenhaupteffect geht zurück auf die Verminderung des Potentials von anterior nach posterior (siehe Mittelwerte in Tabelle 79).

Tabelle 80: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N2 Amplitude (2. und 3. MZ)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.4	39	13.404	.000	.251
Elektrode x Bedingung	2.8	80	.489	.679	.024
MZ	1	40	6.039	.018	.131
MZ x Bedingung	2	40	.833	.442	.040
Elektrode x MZ	1.7	39	.401	.599	.010
Elektrode x MZ x Bedingung	3.3	80	.772	.507	.037
Bedingung	2	40	1.314	.280	.062

Legende: df = degree of freedom

Dem Haupteffekt MZ entsprechend, zeigt sich in allen drei Gruppen eine reduzierte N2 Amplitude zum dritten MZ (Abb. 34).

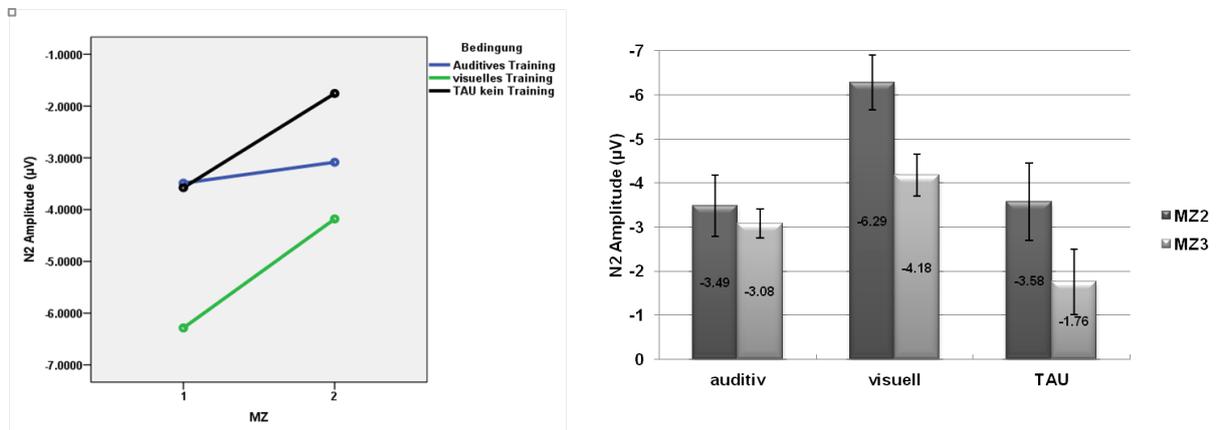


Abbildung 34: Graphische Darstellung der Mittelwerte der N2 Amplitude getrennt für die drei Trainingsbedingungen (2. und 3. MZ)

Wie man Abbildung 35 entnehmen kann, zeigt sich, abgesehen von der Elektrode Fz in der auditiven Gruppe, in allen drei Bedingungen, auf allen drei Elektrodenpositionen eine reduzierte N2 Amplitude zum zweiten MZ.

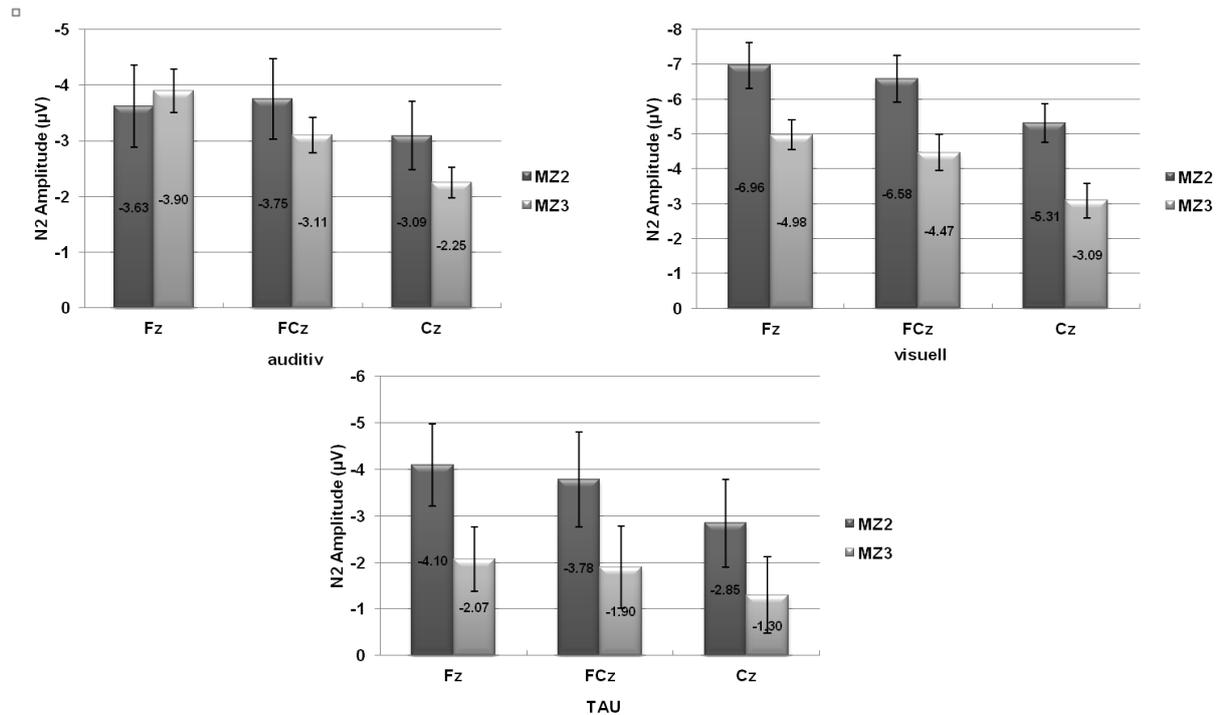


Abbildung 35: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der N2 Amplitude, getrennt für Bedingung und Elektrodenposition (1. und 2. MZ)

Tabelle 81 beinhaltet die Mittelwerte und Standardabweichungen der *N2 Latenzen* zum zweiten und dritten MZ.

Tabelle 81: Mittelwerte und Standardabweichungen der N2 Latenz (2. und 3. MZ)

	auditiv		visuell		TAU	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzL_N2_MZ2	269.73	52.573	270.93	42.182	256.46	39.599
FCzL_N2_MZ2	268.93	51.180	265.20	33.796	257.54	35.918
CzL_N2_MZ2	267.47	52.140	265.33	35.203	256.31	33.614
FzL_N2_MZ3	274.53	50.987	265.20	50.079	263.08	51.882
FCzL_N2_MZ3	272.93	50.267	262.93	50.590	257.54	51.343
CzL_N2_MZ3	272.80	47.364	261.20	50.793	254.92	52.647

Legende: Die Werte der Latenz (L) sind in ms angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Im Zusammenhang mit der N2 Latenz ergaben sich keinerlei signifikante Effekte (Tabelle 82).

Tabelle 82: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der N2 Latenz (2. und 3. MZ)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.4	39	1.371	.254	.033
Elektrode x Bedingung	2.8	80	.104	.933	.005
MZ	1	40	.013	.910	.000
MZ x Bedingung	2	40	.14	.870	.007
Elektrode x MZ	1.7	39	.137	.818	.003
Elektrode x MZ x Bedingung	3.3	80	.416	.748	.020
Bedingung	2	40	.407	.668	.020

Legende: df = degree of freedom

3.4.1.8 P300 – Vergleich der Messzeitpunkte 1 und 2

Tabelle 83 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der *P300 Amplitude* getrennt für die drei Patientengruppen zum ersten und zweiten MZ.

Tabelle 83: Mittelwerte und Standardabweichungen der P300 Amplitude (1. und 2. MZ)

	auditiv N = 16		visuell N = 15		TAU N = 15	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzA_P300_MZ1	7.069	7.997	4.481	6.114	8.750	7.598
CzA_P300_MZ1	9.008	7.888	6.658	6.651	10.071	7.521
PzA_P300_MZ1	11.478	8.012	9.053	5.489	11.247	6.077
FzA_P300_MZ2	7.370	8.404	5.950	6.040	10.481	11.216
CzA_P300_MZ2	9.209	7.957	8.473	5.923	13.106	9.331
PzA_P300_MZ2	9.446	5.323	10.635	5.706	13.554	8.432

Legende: Die Werte der Amplitude (A) sind in μV angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie man in der Tabelle 84 sehen kann, zeigte sich lediglich im Zusammenhang mit der Elektrode ein signifikanter Haupteffekt für die P300 Amplitude, der in einer Zunahme des Potentials von anterior nach posterior begründet liegt.

Tabelle 84: Tests der Inner- und Zwischensubjektfaktoren der P300 Amplitude (1. und 2. MZ)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.41	42	15.94	.000	.270
Elektrode x Bedingung	2.83	86	.419	.729	.019
MZ	1	43	2.971	.092	.065
MZ x Bedingung	2	43	1.673	.200	.072
Elektrode x MZ	1.47	42	1.670	.202	.037
Elektrode x MZ x Bedingung	2.94	86	1.348	.267	.059
Bedingung	2	43	1.285	.316	.052

Legende: df = degree of freedom

Wie man Abbildung 36 entnehmen kann, ist der Mittelwert der *P300 Amplitude* des zweiten MZ' in der auditiven Gruppe geringfügig niedriger als zum ersten MZ. In der visuellen und der TAU Gruppe ist der Mittelwert hingegen zum zweiten MZ höher als zum ersten. Diese Interaktion erreichte aber keine Signifikanz.

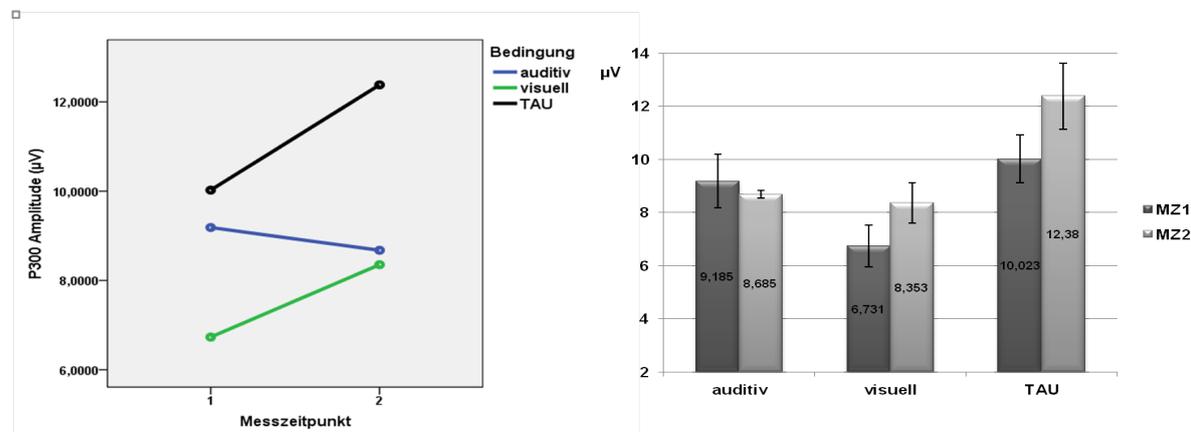


Abbildung 36: Graphische Darstellung der Mittelwerte der P300 Amplitude getrennt für die drei Trainingsbedingungen

Die folgende Abbildung zeigt die Unterschiede zwischen erstem und zweitem MZ getrennt für die Gruppen sowie für die Elektrodenpositionen. Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der P300 Amplituden-Mittelwerte auf Pz zwischen den Gruppen. Während in der auditiven Gruppe der Mittelwert des zweiten MZ' niedriger ist als zum ersten, ist er in den anderen beiden Gruppen zum zweiten MZ erhöht im Vergleich zum ersten. Allerdings erreichten die beschriebenen Unterschiede keine Signifikanz.

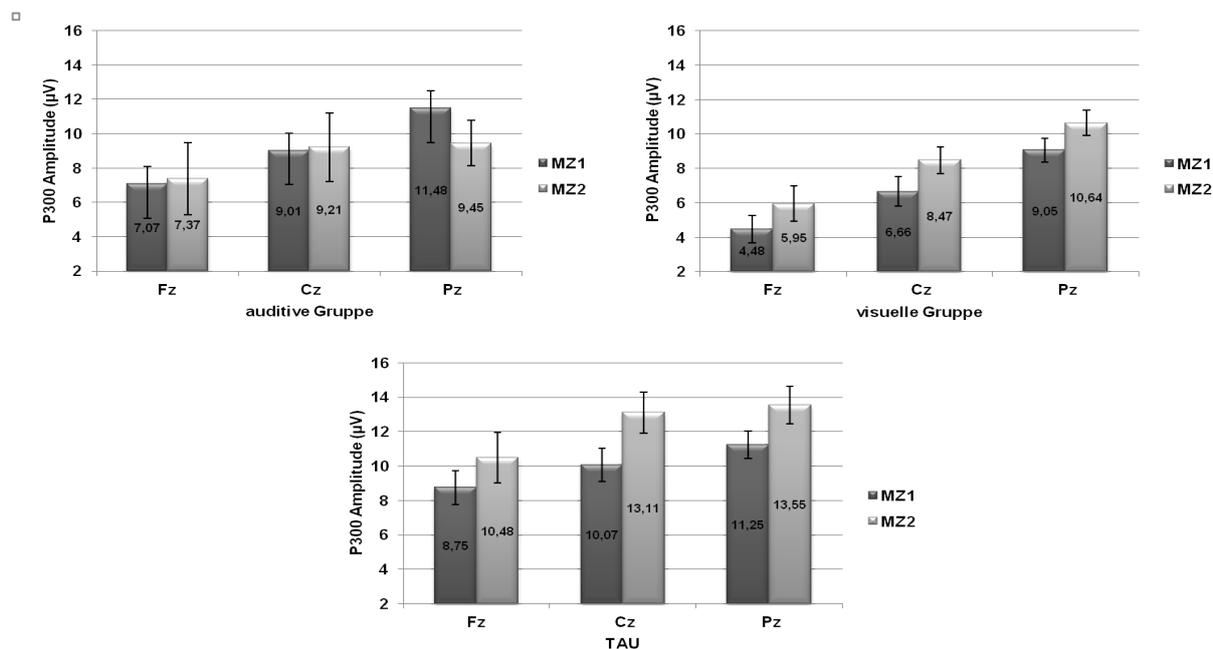


Abbildung 37: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P300 Amplitude, getrennt für Bedingung und Elektrodenposition

Tabelle 85 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der *P300 Latenz* getrennt für die drei Patientengruppen.

Tabelle 85: Mittelwerte und Standardabweichungen der P300 Latenz (1. und 2. MZ)

	auditiv N = 16		visuell N = 15		TAU N = 15	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzL_P300_MZ1	410.13	95.237	390.80	67.277	390.80	86.500
CzL_P300_MZ1	462.25	118.463	463.73	118.345	403.87	69.445
PzL_P300_MZ1	467.00	109.982	444.13	6.778	463.60	114.700
FzL_P300_MZ2	399.88	108.295	441.47	117.346	402.67	34.473
CzL_P300_MZ2	427.75	106.893	459.47	11.069	454.27	121.234
PzL_P300_MZ2	444.63	75.191	436.00	92.205	431.47	8.094

Legende: Die Werte der Latenz (L) sind in ms angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie Tabelle 86 entnommen werden kann, zeigt sich lediglich ein signifikanter Haupteffekt im Zusammenhang mit der Elektrode für die P300 Latenz, dahingehend, dass sie auf Fz am kürzesten ist.

Tabelle 86: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der P300 Latenz (1 und 2. MZ)

Effekt	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	2	42	5.194	.010	.198
Elektrode x Bedingung	4	86	.761	.553	.034
MZ	1	43	.000	.990	.000
MZ x Bedingung	2	43	.980	.384	.044
Elektrode x MZ	2	42	1.828	.173	.080
Elektrode x MZ x Bedingung	4	86	1.779	.140	.076
Bedingung	2	43	.214	.808	.010

Legende: df = degree of freedom

Im Zusammenhang mit der *P300 Latenz* zeigt sich nur in der auditiven Gruppe eine kürzere Latenz in der Post-Messung im Vergleich zur Prä-Messung. In den anderen beiden Gruppen hingegen, verlängert sich die Latenz minimal zum zweiten MZ (siehe Abbildung 38). Die beschriebene Interaktion war aber nicht signifikant.

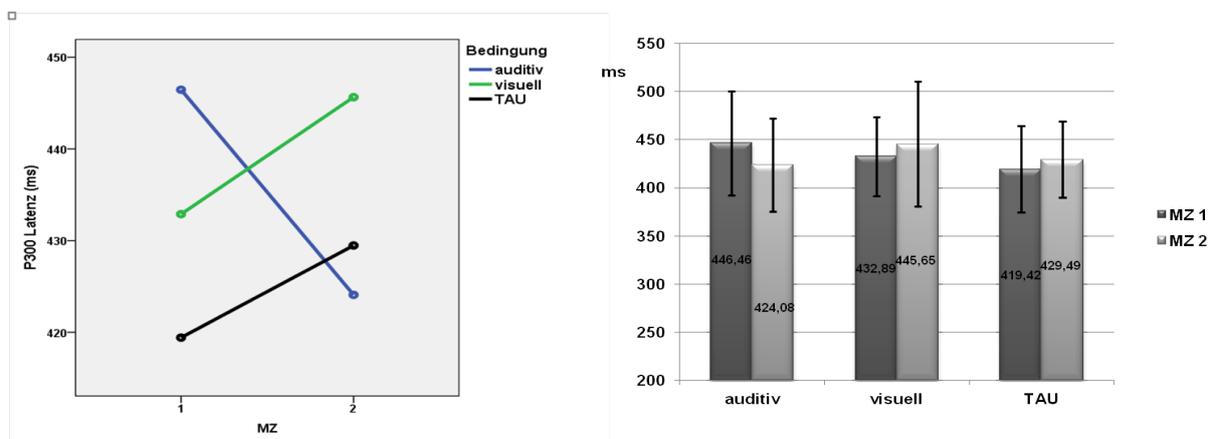


Abbildung 38: Graphische Darstellung der Mittelwerte der P300 Latenz getrennt für die drei Trainingsbedingungen

In Abbildung 39 wird deutlich, dass sich die Latenzen in der auditiven Gruppe vom ersten auf den zweiten MZ auf allen drei Elektrodenpositionen verringert haben. In der visuellen Gruppe zeigt sich hingegen auf Fz eine verlängerte Latenz zum zweiten MZ sowie in der TAU Gruppe auf Fz und auf Cz. Die beschriebenen Interaktionen waren nicht signifikant.

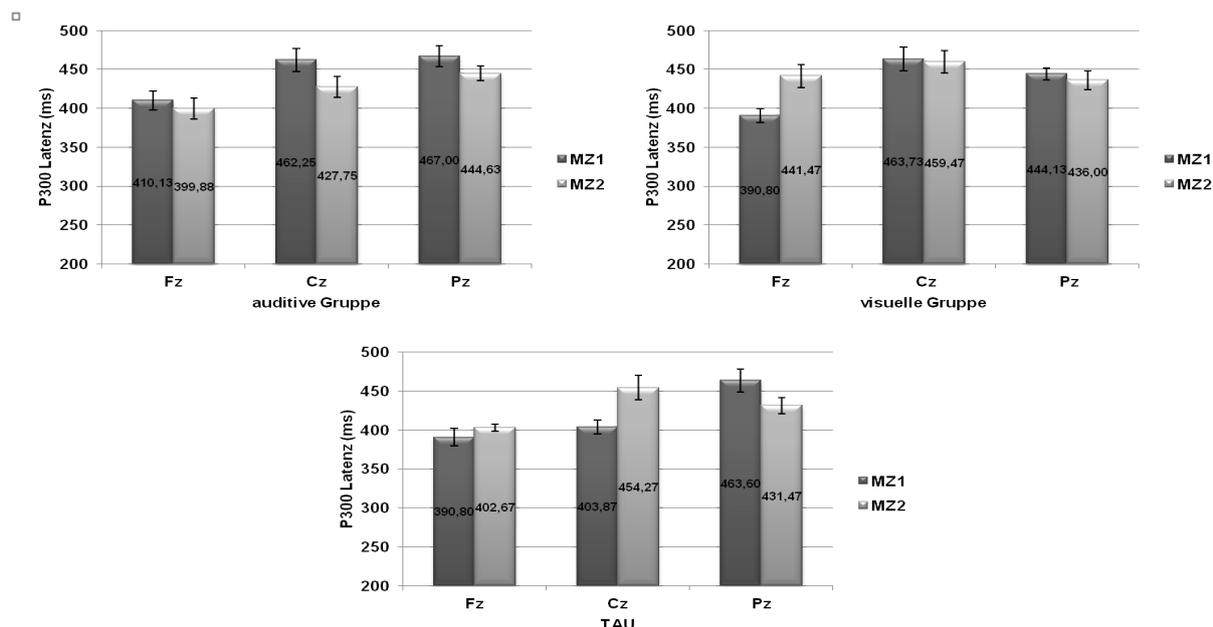


Abbildung 39: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der P300 Amplitude, getrennt für Bedingung und Elektrodenposition

3.4.1.9 P300 – Vergleich der Messzeitpunkte 2 und 3

Tabelle 87 beinhaltet die Mittelwerte und Standardabweichungen der *P300 Amplitude* zum zweiten und dritten MZ.

Tabelle 87: Mittelwerte und Standardabweichungen der P300 Amplitude (2. und 3. MZ)

	auditiv		visuell		TAU	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzA_P300_MZ2	7.196	8.669	5.950	6.040	12.432	9.415
CzA_P300_MZ2	9.243	8.235	8.473	5.923	14.273	9.487
PzA_P300_MZ2	9.309	5.480	10.635	5.706	13.903	9.026
FzA_P300_MZ3	7.590	6.848	5.931	6.104	8.831	5.931
CzA_P300_MZ3	9.506	6.533	7.923	6.565	10.965	7.233
PzA_P300_MZ3	10.121	5.442	8.025	5.986	11.151	6.024

Legende: Die Werte der Amplitude (A) sind in μV angegeben, N = Probandenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie in Tabelle 88 ersichtlich, ergab sich hinsichtlich der P300 Amplitude lediglich ein signifikanter Elektrodeneffekt, mit einer tendenziellen Vergrößerung der Amplitude von anterior nach posterior.

Tabelle 88: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der P300 Amplitude (2 und 3. MZ)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.6	39	13.254	.000	.249
Elektrode x Bedingung	3.2	80	.404	.764	.020
MZ	1	40	3.204	.081	.074
MZ x Bedingung	2	40	2.255	.118	.101
Elektrode x MZ	1.4	39	.329	.646	.008
Elektrode x MZ x Bedingung	2.8	80	2.135	.109	.096
Bedingung	2	40	1.617	.211	.075

Legende: df =degree of freedom

Folgende Tabelle umfasst die Mittelwerte und Standardabweichungen der *P300 Latenz* zum zweiten und dritten MZ.

Tabelle 89: Mittelwerte und Standardabweichungen der P300 Latenz (2. und 3. MZ)

	auditiv		visuell		TAU	
	M	SD	M	SD	M	SD
FzL_P300_MZ2	398.93	112.028	441.47	117.346	404.62	36.809
CzL_P300_MZ2	424.67	109.906	459.47	11.069	440.46	108.389
PzL_P300_MZ2	443.87	77.767	436.00	92.205	414.00	33.226
FzL_P300_MZ3	427.73	113.656	423.47	126.440	429.54	64.276
CzL_P300_MZ3	457.60	111.855	443.07	93.881	459.23	88.696
PzL_P300_MZ3	478.93	105.749	457.87	103.024	459.69	87.334

Legende: Die Werte der Latenz (L) sind in ms angegeben, N = Probandenzahl,
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Wie Tabelle 90 entnommen werden kann, zeigte sich im Zusammenhang mit der P300 Latenz wieder ein signifikanter Haupteffekt bzgl. der Elektrode, mit einer tendenziellen Verlängerung der Latenz von anterior nach posterior. Hinsichtlich der Zwischensubjekteffekte ist zu anmerken, dass der Levene-Test für die Elektrode Fz (MZ2) einen Unterschied in den Fehlervarianzen festgestellt hat.

Tabelle 90: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte der P300 Latenz (2 und 3. MZ)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
Elektrode	1.5	39	3.940	.023	.090
Elektrode x Bedingung	2.9	80	.621	.599	.030
MZ	1	40	2.271	.140	.054
MZ x Bedingung	2	40	.870	.427	.042
Elektrode x MZ	1.4	39	.897	.380	.022
Elektrode x MZ x Bedingung	2.8	80	.204	.879	.010
Bedingung	2	40	.058	.943	.003

Legende: df = degree of freedom

3.4.2 Effekte auf die neuropsychologischen Parameter

Wie Tabelle 91 entnommen werden kann, ergaben die varianzanalytischen Berechnungen einen höchst signifikanten Haupteffekt hinsichtlich der Neuropsychologie (NP) sowie eine signifikante Interaktion zwischen dem MZ und der NP.

Tabelle 91: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (Neuropsychologie)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
NP	1.3	32	121.025	.000	.742
NP x Bedingung	2.59	66	.282	.810	.013
MZ	1	42	.413	.524	.010
MZ x Bedingung	2	42	.529	.593	.025
MZ x NP	1.33	32	4.667	.025	.100
MZ x NP x Bedingung	2.76	66	.693	.544	.032
Bedingung	2	42	.238	.790	.011

Legende: df = degree of freedom

Im Folgenden sind alle Mittelwertunterschiede der neuropsychologischen Tests zwischen erstem und zweitem MZ, getrennt für die Gruppen, dargestellt, bei denen mindestens ein signifikanter Effekt gefunden worden ist. Die übrigen Ergebnisse sind im Anhang 6.3 aufgeführt.

Wie in Abbildung 40 veranschaulicht, zeigt sich sowohl in der direkten als auch in der verzögerten Geschichtenreproduktion eine verbesserte Leistung in allen drei Gruppen zum zweiten MZ. Die Patienten konnten mehr Wörter wiedergeben. Dementsprechend ergab sich in beiden Testversionen ein signifikanter Effekt bzgl. des Messzeitpunktes.

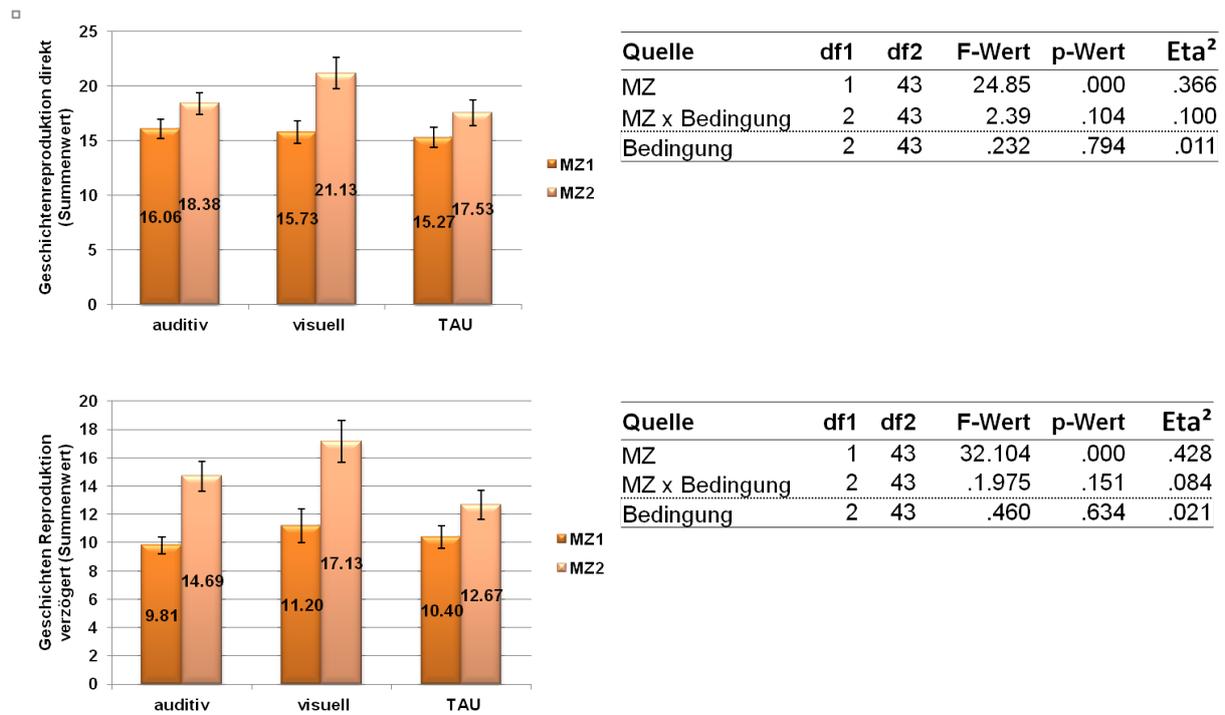


Abbildung 40: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in der Geschichtenreproduktion mit den Werten der entsprechenden Inner- und Zwischensubjekteffekte (Tabellen rechts)

Hinsichtlich der beiden TMT Subtests verbesserte sich die Leistung der Patienten zum zweiten MZ ebenfalls über alle Bedingungen hinweg, d.h. sie brauchten weniger Zeit, um die Aufgaben zu lösen (Abbildung 41). Dieser Befund spiegelt sich in dem signifikanten Effekt hinsichtlich des Messzeitpunktes wieder.

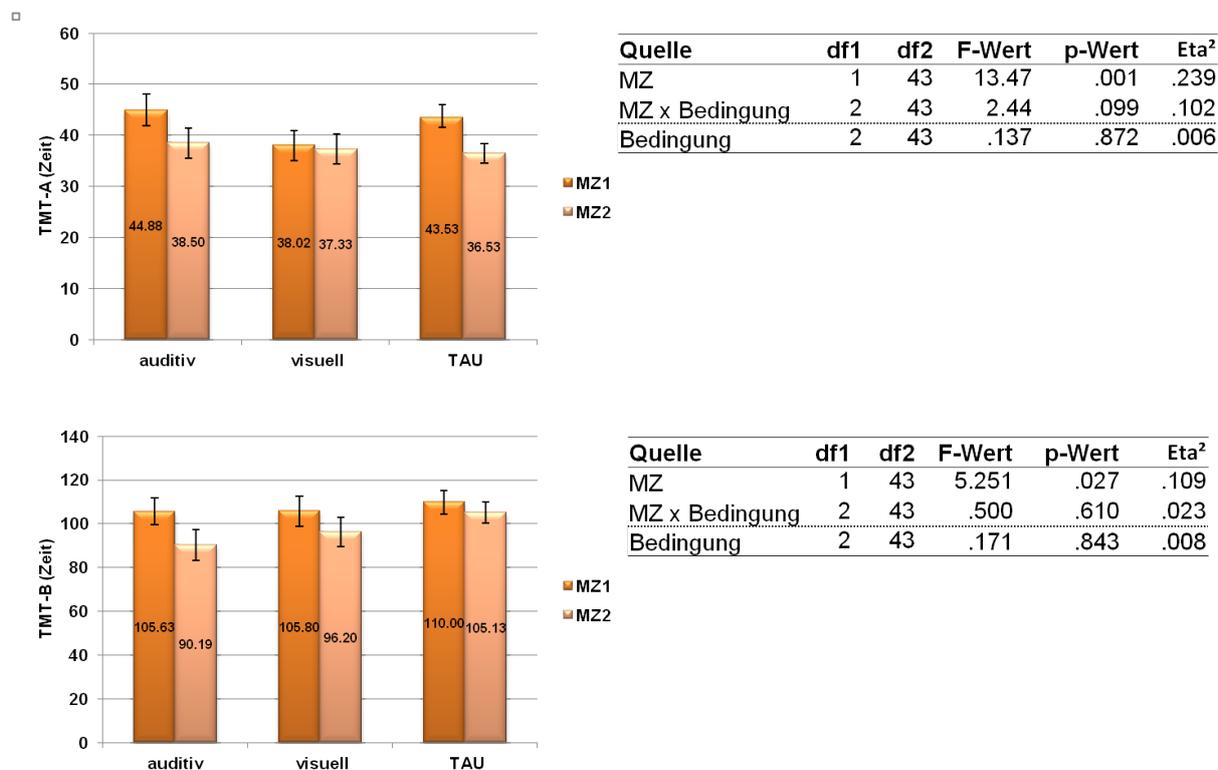


Abbildung 41: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede im TMT-A und TMT-B mit den Werten der entsprechenden Inner- und Zwischensubjekteffekte (Tabellen rechts)

Auch im Zusammenhang mit dem ZST werden die Patienten über alle drei Bedingungen hinweg zum zweiten MZ besser, in dem Sinne, dass sie mehr Symbole zuordnen konnten (Abbildung 42). Dies zeigt sich wieder in dem höchst signifikanten Effekt bzgl. des Messzeitpunktes.

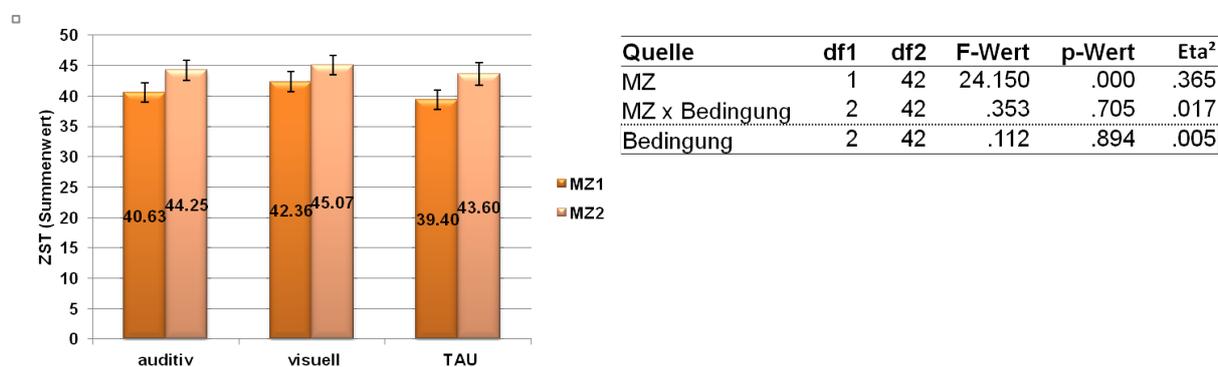


Abbildung 42: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede im ZST mit den Werten der entsprechenden Inner- und Zwischensubjekteffekte (Tabelle rechts)

Die Bonferroni adjustierten Post Hoc Tests für die signifikante Interaktion MZ x Bedingung im Test Zahlennachsprechen rückwärts ergaben einen signifikanten Unterschied im auditiven Training zwischen MZ 1 und MZ 2 ($p = .023$) und einen marginal signifikanten Unterschied im visuellen Training zwischen MZ 1 und MZ 2 ($p =$

.067), dahingehend, dass die beiden Trainingsgruppen mehr Zahlen wiedergeben konnten. In der TAU Gruppe hingegen verschlechterte sich die Leistung zum zweiten MZ, wenn auch nicht signifikant (Abb. 43). Dieser Effekt ist aber mit Vorsicht zu interpretieren, da er nicht stark genug ist, um sich in der Interaktion MZ x NP x Bedingung (in der Hauptanalyse) widerzuspiegeln.

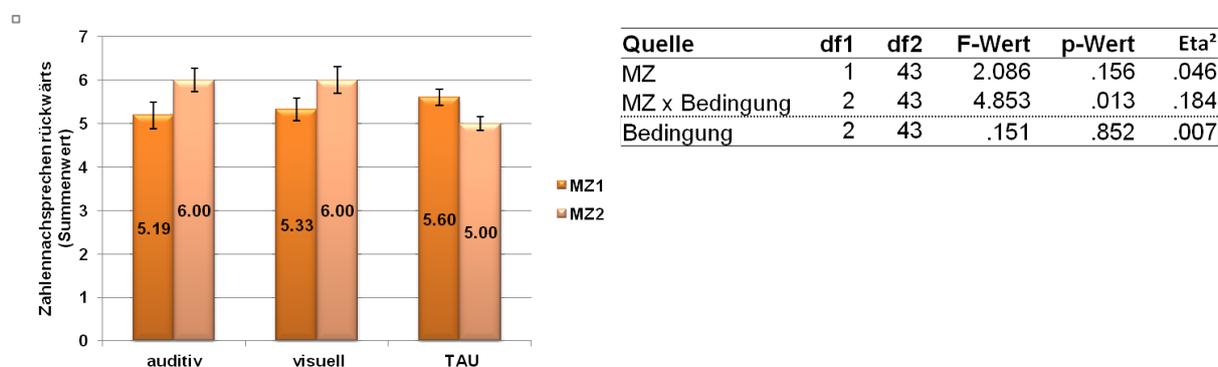


Abbildung 43: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede im Zahlennachsprechen rückwärts mit den Werten der entsprechenden Inner- und Zwischensubjekteffekte (Tabelle rechts)

3.4.1 Effekte auf die klinischen Parameter

Wie Tabelle 92 entnommen werden kann, ergaben die varianzanalytischen Berechnungen einen höchst signifikanten Haupteffekt hinsichtlich der klinischen Daten (PANSS Positiv Skala, PANSS Negativ Skala, PANSS Globalskala, SOFAS und GAF) sowie eine höchst signifikante Interaktion MZ x Klinische Daten.

Tabelle 92: Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte (klinische Daten)

Quelle	df 1	df 2	F-Wert	p-Wert	Eta ²
MZ	1	43	1.112	.298	.025
M x Bedingung	2	43	1.459	.244	.064
Klinische Daten	4	40	232.635	.000	.844
Klinische Daten x Bedingung	8	82	1.436	.185	.063
MZ x Klinische Daten	4	40	10.882	.000	.202
MZ x klinisch Daten x Bedingung	8	82	.858	.553	.038
Bedingung	2	43	1.087	.346	.048

Legende: df = degree of freedom

In Abbildung 44 ist der Messzeitpunkt-Haupteffekt der drei PANSS - Skalen graphisch veranschaulicht. In allen drei Bedingungen hat sich die Symptomatik zum zweiten MZ geringfügig verbessert.

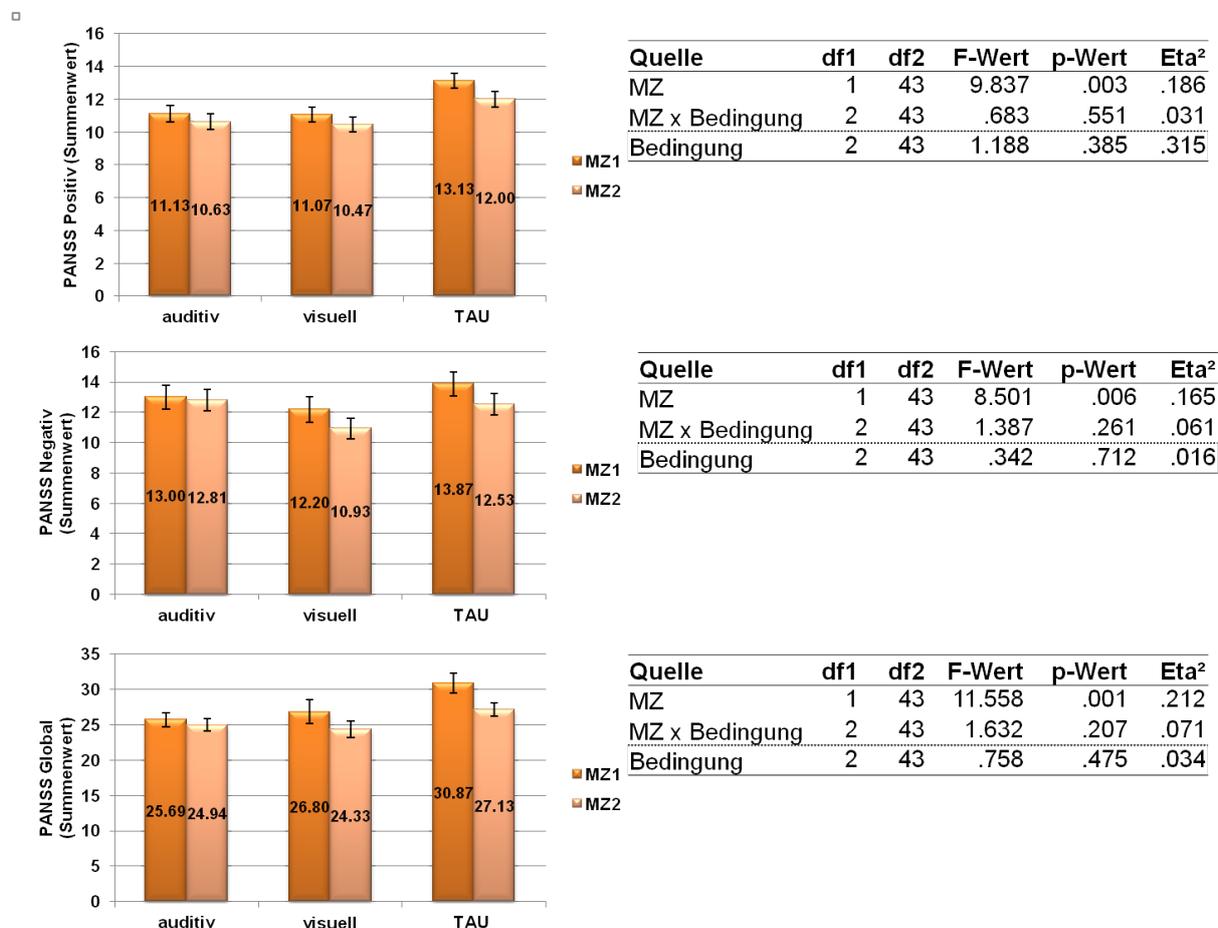


Abbildung 44: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in den drei PANSS Skalen, mit den Werten der entsprechenden Inner- und Zwischensubjekteffekte (Tabellen rechts)

Wie man den Mittelwerten der GAF und der SOFAS entnehmen kann, zeigen die Patienten in allen drei Bedingungen einen geringfügigen Anstieg in ihrem allgemeinen Funktionsniveau zum zweiten MZ, bleiben aber in der jeweiligen interpretativen Stufe (siehe Abb. 45).

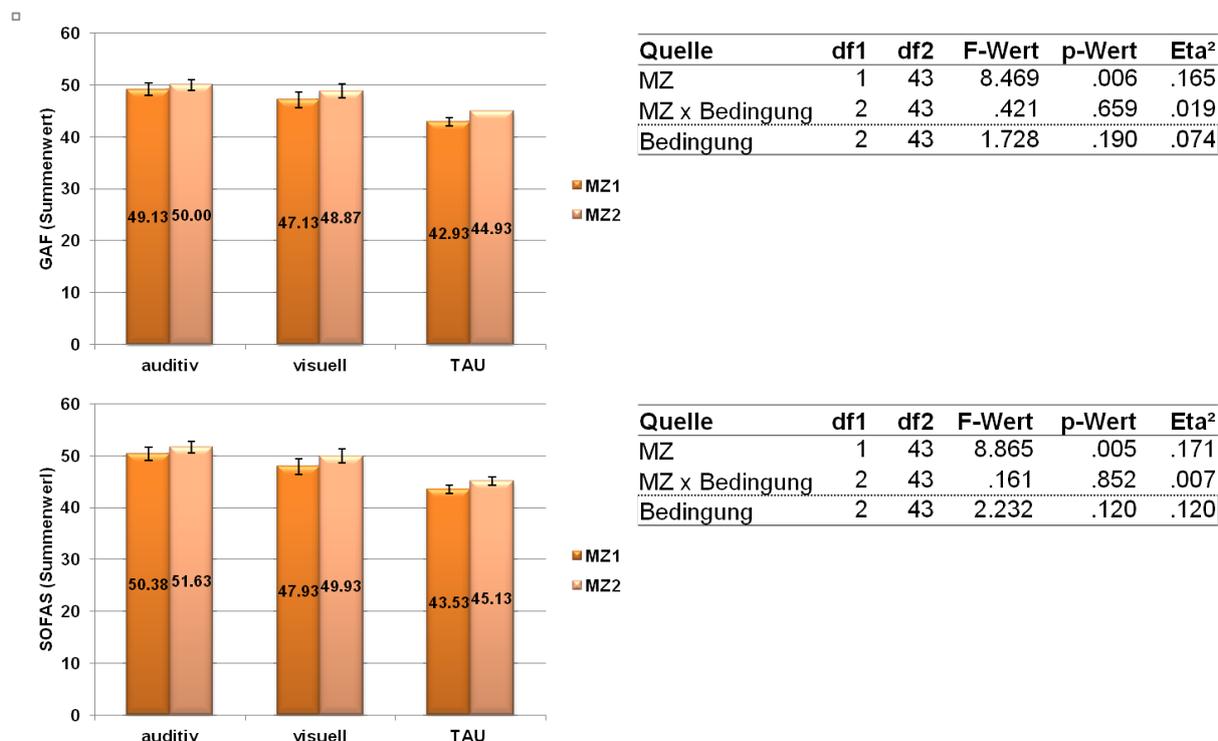


Abbildung 45: Graphische Darstellung der Mittelwertunterschiede in den drei PANSS Skalen, mit den Werten der entsprechenden Inner- und Zwischensubjekteffekte (Tabellen rechts)

3.5 Zusammenhänge zwischen der Elektrophysiologie und den klinischen sowie neuropsychologischen Variablen zum MZ1

Im Folgenden sind der Vollständigkeit halber alle signifikanten Korrelationen mit den elektrophysiologischen Kennwerten nach dem konventionellen 5% Signifikanzniveau dargestellt. Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur blieb keine der dargestellten Korrelationen signifikant. Um der Alpha-Fehler Kumulierung zumindest tendenziell entgegenzuwirken, wurden nur die signifikanten Korrelationskoeffizienten, welche sich über alle drei Elektrodenpositionen ergaben, in Streudiagrammen graphisch abgebildet und im Diskussionsteil besprochen (Kap. 4.5).

3.5.1 Signifikante Korrelationen zwischen der Neuropsychologie und der N1

Hinsichtlich der soziodemographischen und klinischen Daten fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge mit der N1. Hinsichtlich der Neuropsychologie zeigte sich lediglich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem BZT mit der N1 Latenz auf Cz ($r = .312$; $P p \leq .05$). Je länger die Latenz, desto mehr Trials konnten gelöst werden.

3.5.2 Signifikante Korrelationen zwischen den klinischen Daten und der P2

Wie man Abbildung 46 entnehmen kann, ergaben sich signifikante negative Korrelationen zwischen der P2 Amplitude mit der SOFAS sowie signifikant positive mit der PANSS Positiv- und Globalskala. Dies bedeutet, je höher die P2 Amplitude, desto schlechter das Funktionsniveau und desto mehr Symptome. Die beiden robustesten Zusammenhänge (d.h. über mehrere Elektrodenpositionen hinweg) sind in einem Streudiagramm veranschaulicht. Die P2 Latenz weist lediglich einen negativen Zusammenhang mit der SOFAS und der GAF auf.

□

	P2					
	FzA	CzA	FCzA	FzL	CzL	PzL
SOFAS	-.319*	-.292*	-.317*		-.295*	
GAF					-.325*	
PANSS Positiv Gesamt	.404**	.324*	.372*			
PANSS Global Gesamt	.319*		.321*			

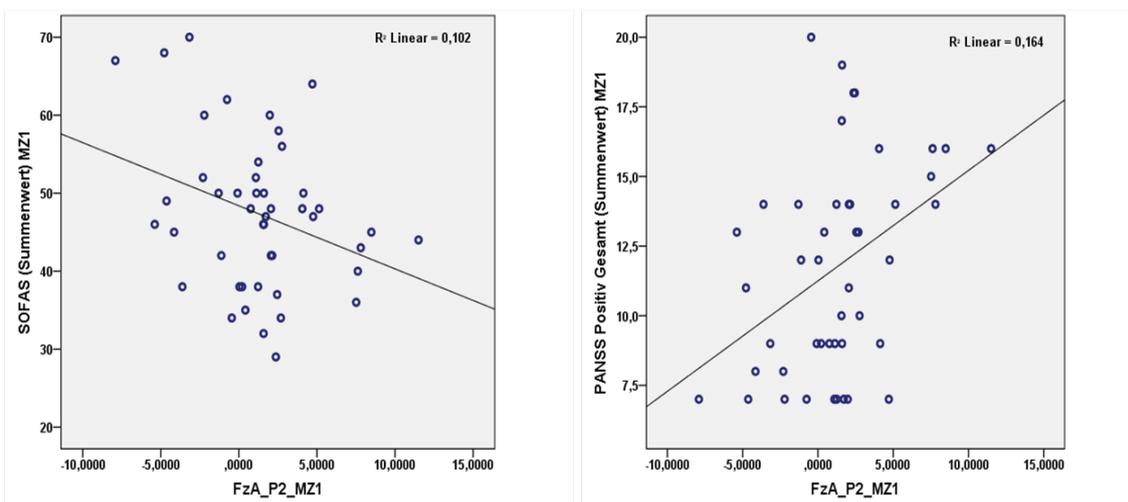


Abbildung 46: Signifikante Korrelationen zwischen der P2 mit der SOFAS und der PANSS
 Legende: * = $p \leq .05$, ** = $p \leq .01$, *** = $p \leq .001$

3.5.3 Signifikante Korrelationen zwischen der Neuropsychologie und der P2

Wie aus untenstehender Tabelle ersichtlich, zeigte sich hinsichtlich der P2 *Amplitude* ein negativer Zusammenhang mit der Geschichtenreproduktion (verzögert), d.h. je besser die Testleistungen, desto niedriger die Amplitude. Hinsichtlich der P2 *Latenz*

ergab sich lediglich ein Zusammenhang mit der Fehlersumme im Wortflüssigkeitstest, im Sinne von: je länger die Latenz, desto mehr Fehler.

Tabelle 93: Signifikante Korrelationen zwischen der NP und der P2

Neuropsychologische Tests	P2					
	FzA	CzA	FCzA	FzL	CzL	FCzL
Gesch. Reproduktion (direkt)						
Gesch. Reproduktion (verzögert)	-.314*			*		
FAS Fehler Summe					.309*	

Legende: * = $p \leq .05$, ** = $p \leq .01$, *** = $p \leq .001$

3.5.4 Signifikante Korrelationen zwischen klinischen Daten und der N2

Wie aus Abbildung 47 ersichtlich, ergaben sich ausschließlich signifikante Korrelationen mit der N2 *Amplitude*, am stabilsten im Zusammenhang mit der Globalskala der PANSS. Für alle gefundenen signifikanten Korrelationen gilt: Je stärker die symptomatische Ausprägung, desto positiver ist die Amplitude (kleiner im negativen Bereich).

□

	N2		
	FzA	CzA	FCzA
PANSS Positiv Gesamt	.303*		.313*
PANSS Global Gesamt	.313*	.323*	.319*

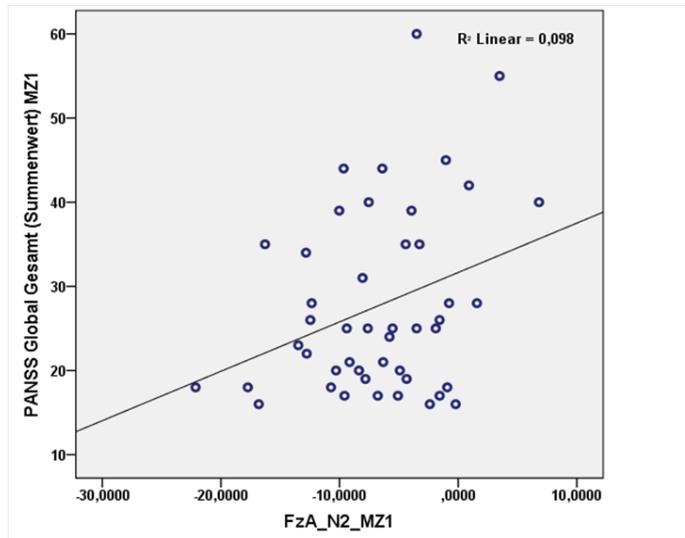


Abbildung 47: Signifikante Korrelationen zwischen der N2 und der PANSS

Legende: * = $p \leq .05$, ** = $p \leq .01$, *** = $p \leq .001$

3.5.5 Signifikante Korrelationen zwischen der Neuropsychologie und der N2

Hinsichtlich der N2 *Amplitude* zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge mit der Neuropsychologie. Hinsichtlich der N2 *Latenz* fanden sich im Zusammenhang mit dem TMT positive signifikante Korrelationen, die besagen, je länger die Latenz, desto mehr Zeit benötigen die Probanden um den Test zu lösen. Im Zusammenhang mit dem ZST und dem Zahlennachsprechen zeigen die Patienten bessere Leistungen, je kürzer die Latenz ist (Tabelle 94).

Tabelle 94: Signifikante Korrelationen zwischen der N2 und der NP

Neuropsychologische Tests	N2		
	FzL	CzL	FCzL
Trail Making Test A	.430**		.449**
Trail Making Test-B	.323*		.351*
Zahlen-Symbol-Test	-.462**	-.307*	-.469**
Zahlenvorsprechen vorw.	-.452	-.442**	-.408**
Zahlennachsprechen rückw.	-.452**		-.301*

Legende: * = $p \leq .05$, ** = $p \leq .01$, *** = $p \leq .001$

In Abbildung 48 sind die stabilen signifikanten Korrelationen zwischen der N2 Latenz und dem Zahlensymboltest sowie dem Test Zahlennachsprechen rückwärts visualisiert.

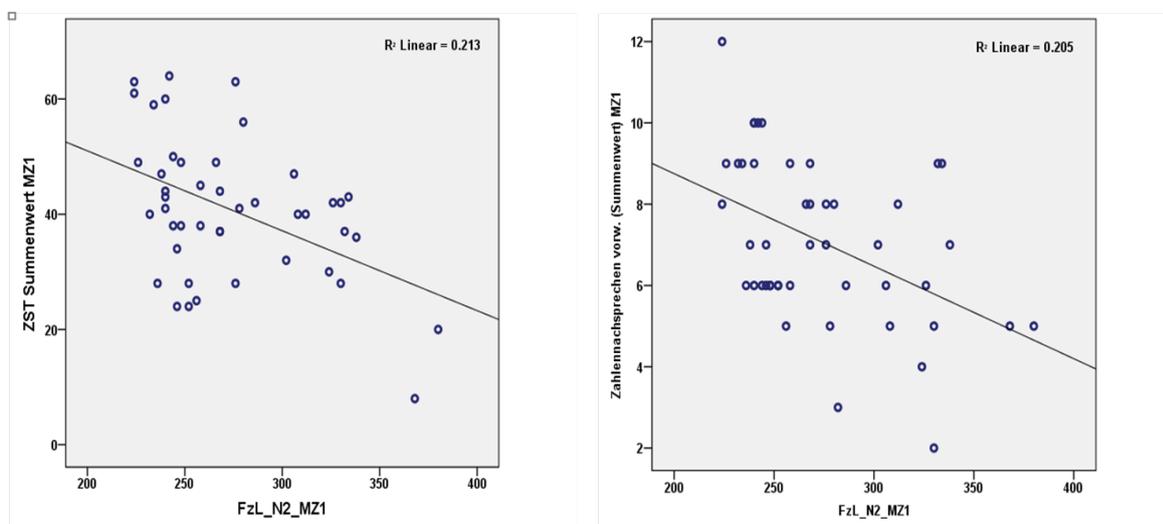


Abbildung 48: Signifikante Korrelation zwischen der N2 und dem ZST sowie dem Test Zahlennachsprechen rückwärts

3.5.1 Signifikante Korrelationen zwischen den klinischen Daten und der P300

Tabelle 95 enthält die signifikanten Korrelationen, die sich zwischen der PANSS und den deskriptiven Daten mit der P300 ergeben haben. Es zeigte sich ein positiver signifikanter Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer ($r = .385$; $p < .01$) und der P300 *Amplitude*. (je länger krank, desto kleiner die Amplitude) sowie dem Summenscore der PANSS ($r = .338$; $p < .05$) mit der P300 *Latenz* (je mehr Symptome, desto länger die Latenz).

Tabelle 95: Signifikante Korrelationen zwischen der P300 und den klinischen Daten

	P300	
	FzL	PzA
Erkrankungsdauer	.	-.385 **
PANSS Positiv Summe	.338*	

Legende: * = $p \leq .05$, ** = $p \leq .01$, *** = $p \leq .001$

3.5.2 Signifikante Korrelationen zwischen der Neuropsychologie und der P300

In Tabelle 96 sind alle signifikanten Korrelationen zwischen der P300 Amplitude und Latenz mit den neuropsychologischen Testleistungen dargestellt. Im Zusammenhang mit der P300 *Amplitude* zeigte sich, dass in allen aufgeführten Tests eine bessere kognitive Leistung mit einer höheren Amplitude in Beziehung steht. Die positiven Korrelationen besagen, dass ein höherer Summenscore in den Tests mit einer höheren Amplitude korreliert. Die negativen Korrelationen im TMT erklären, dass je weniger Zeit die Patienten zur Lösung der Aufgabe benötigten, desto höher die Amplitude ist. Bzgl. der P300 *Latenz* zeigt sich ein ähnliches Bild; je besser die Testleistung, desto kürzer die Latenz. Die häufigsten (hoch) signifikanten Korrelationen finden sich auf der Elektrodenposition Pz.

Tabelle 96: Signif. Korrelationen zwischen der NP und der P300

Neuropsychologische Tests	P300			
	FzA	CzA	PzA	PzL
Gesch. Reproduktion (direkt)			.390**	-.311*
Gesch. Reproduktion (verz.)				-.385**
Trail Making Test-A	-.335*	-.295	-.361*	
Trail Making Test-B			-.348*	
Buchstaben-Zahlen-Test				
Zahlen-Symbol-Test	.369*	.295*	.342*	
Zahlennachspr. (vorw.)	.347*	.339*	.323*	-.317*
Zahlennachspr.(rückw.)		.330*	.430**	-.323*

Legende: * = $p \leq .05$, ** = $p \leq .01$, *** = $p \leq .001$

In Abbildung 49 sind die robustesten Korrelationen im Zusammenhang mit der P300 *Amplitude* noch mal graphisch in Streudiagrammen veranschaulicht.

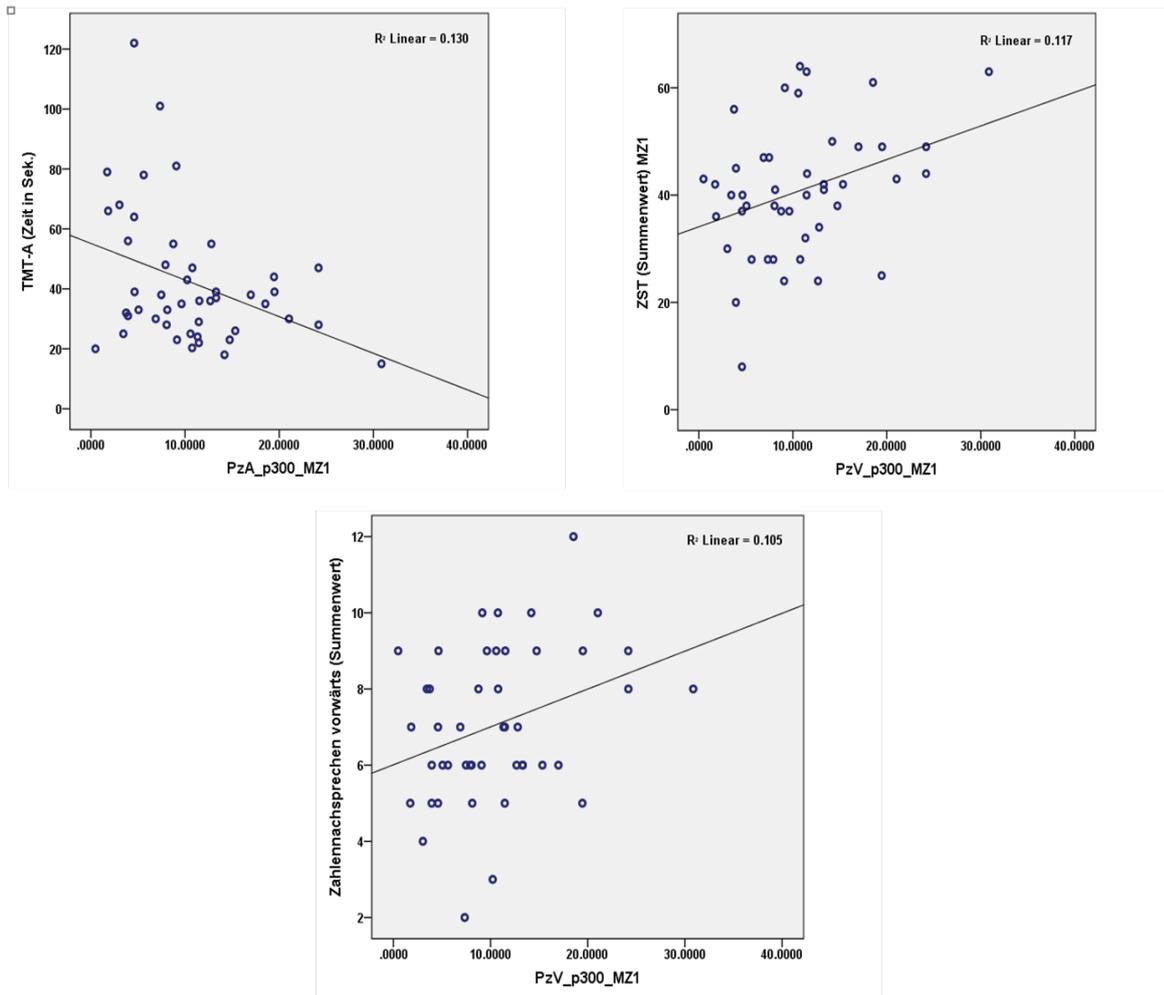


Abbildung 49: Graphische Darstellung der Korrelationen zwischen der P300 Amplitude (μV) und der NP

4 Diskussion

Im Folgenden werden die zuvor berichteten Ergebnisse dieser Untersuchung interpretiert und unter Berücksichtigung aktueller Befunde sowie der in Kapitel 1.15 aufgestellten Hypothesen diskutiert.

4.1 Unterschiede zwischen der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe – Soziodemographische Daten

Entgegen der aktuellen Befundlage, die von einer gleichen Prävalenz der Schizophrenen Erkrankung für beide Geschlechter spricht (Tandon, Keshavan & Nasrallah, 2008), besteht die hiesige Patientengruppe aus nahezu doppelt so vielen männlichen wie weiblichen Probanden (30:16). Die gesunde Kontrollgruppe weist aufgrund des "Matchings" ein ähnliches Geschlechterverhältnis auf, mit 6 weiblichen und 9 männlichen Teilnehmern, so dass sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab.

Hinsichtlich des Alters zeigte sich in beiden Gruppen eine große Variabilität; in der Patientengruppe war der jüngste Patient 20 und der älteste 54 Jahre alt, in der Kontrollgruppe reichte die Spannweite von 18 bis 53 Jahre. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant von einander.

Im Zusammenhang mit den Bildungsdaten zeigte sich ein vergleichsweise hoher Anteil an (Fach)-Abiturienten (37.0%), gefolgt von Probanden mit mittlerer Reife (32.6%) sowie Hauptschulabschluss (23.9%), ohne Abschluss (4.2%) und dem Besuch der Sonderschule (2.2%) in der Klinischen Stichprobe. Eine 40 Schizophrenie-Patienten umfassende Studie von Monteiro, Silva & Louzã (2008) beispielsweise erbrachte 65%, die zwischen 9 und 11 Schuljahren absolvierten (entspricht etwa der mittleren Reife), etwa 20%, die zwischen 12 und 16 Schuljahren absolvierten, (entspricht etwa dem Abitur) und 15%, die 5-8 Schuljahre absolvierten (entspricht in etwa dem Hauptschulabschluss). In der Kontrollgruppe der vorliegenden Dissertation hatte die Mehrheit der Probanden die mittlere Reife erlangt (46.7%), gefolgt von Probanden mit Hauptschulabschluss (33.3%) sowie (Fach)-Abitur (20.0%). Insgesamt unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich die klinische Stichprobe in keiner der hier aufgeführten Variablen signifikant von der gesunden Kontrollgruppe unterscheidet, sodass mögliche Unterschiede in den abhängigen Variablen nicht auf die soziodemographischen Daten zurückgeführt werden können. Das verhältnismäßig hohe Bildungsniveau der Patientengruppe liegt vermutlich darin begründet, dass es bei einem

Großteil der Patienten erst nach abgeschlossener schulischer/akademischer Ausbildung zum Ausbruch der Erkrankung kam, bzw. nur solche Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die einen IQ von mindestens 70 aufwiesen.

4.2 Unterschiede zwischen der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe – Neuropsychologie

Mit Ausnahme der Textreproduktion und dem ZST zeigten die Patienten in allen verwendeten Testverfahren signifikant schlechtere Leistungen als die gesunden Probanden. Um sicher zu stellen, dass die schlechteren Leistungen der Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden nicht auf ein besonders hohes Leistungsniveau der gesunden Stichprobe zurückzuführen sind, wurden die Ergebnisse dieser Gruppe zu den Normdaten der unterschiedlichen Tests, soweit vorhanden, in Beziehung gesetzt (Wechsler, 1987; Tombaugh et al., 1999; Tombaugh, 2004).

Im TMT-A, welcher insbesondere die Aufmerksamkeitsleistung im Sinne der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit erfasst, lag die Kontrollgruppe verglichen mit der Normstichprobe im mittleren Leistungsbereich und die Patientengruppe im unteren Leistungsbereich. Im TMT-B, welcher vor allem die exekutiven Funktionen und die geteilte Aufmerksamkeit misst, lag die Kontrollgruppe im Vergleich zur Normstichprobe im unteren, die Patientengruppe im untersten Leistungsbereich. Im Zusammenhang mit der Lexikalischen Wortflüssigkeit, welche als Maß des divergenten Problemlösens bzw. der exekutiven Funktionen zum Einsatz kommt, erreichten die gesunden Kontrollprobanden den mittleren Leistungsbereich, die Patienten blieben im unteren Leistungsbereich und machten zusätzlich mehr Fehler. Im BZT, welcher insbesondere die komplexe Aufmerksamkeitsspanne, das Arbeitsgedächtnis und die akustische Merkfähigkeit erfasst, lag die gesunde Kontrollgruppe ebenfalls deutlich über den Leistungen der Patientengruppe. Im Test Zahlennachsprechen vorwärts, welcher vor allem die verbale Gedächtnisspanne misst sowie im Zahlennachsprechen rückwärts, womit hauptsächlich das Arbeitsgedächtnis beansprucht wird, lag die gesunde Kontrollgruppe im mittleren bis oberen Leistungsbereich, die Patientengruppe zeigte in beiden Bedingungen deutlich schlechtere Leistungen.

Die bereits mehrfach replizierten Befunde zu den Unterschieden neuropsychologischer Testleistungen bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe konnten in dieser Untersuchung durch die varianzanalytischen Verfahren somit bestätigt werden. Einige andere vergleichende Untersuchungen fanden Leistungsminderungen in den verschiedenen Funktions-

bereichen im Umfang von .4 bis 2.0 Standardabweichungen (Keefe et al., 2006; Schüpbach et al., 2007; Wölwer et al., 2008). Wie bereits in Kap. 1.10 beschrieben, fanden sich bzgl. aller neuropsychologischer Konstrukte mindestens jeweils vier Metanalysen, welche eine deutliche Beeinträchtigung in der Schizophrenie-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigten (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Aleman et al., 1999; Lee & Park, 2005, Henry & Crawford, 2005; Dickinson et al. 2007, Mesholam-Gately et al., 2009).

Zusammenfassend schnitt die Patientengruppe in allen gemessenen Konstrukten (Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis und Exekutive Funktionen) deutlich schlechter ab als die gesunde Vergleichsgruppe und stellt dahingehend eine für diese klinische Population typische Stichprobe dar, mit den mehrfach beschriebenen neuropsychologischen Defiziten. Die Performanz der Kontrollgruppe lag, mit Ausnahme des Zahlennachsprechens, im unteren bis mittleren Leistungsbereich, zeigte also insgesamt ein vergleichsweise eher niedriges Leistungsniveau.

4.3 Unterschiede zwischen der Patienten und der gesunden Kontrollgruppe – Elektrophysiologie

Im Zusammenhang mit den früheren Komponenten (N1, P2, N2) erbrachten die multivariaten Varianzanalysen mit Messwiederholung (über den Faktor Elektrode) der vorliegenden Untersuchung signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Gegensatz dazu zeigten sich hinsichtlich der P300 keine signifikanten Ergebnisse. Aus den Analysen der Verhaltensdaten ging hervor, dass die gesunden Probanden signifikant häufiger auf die abweichenden Töne mit Mausclick reagierten und signifikant schneller waren in ihren Reaktionen als die Patienten.

Die *N1 Amplitude* zeigte, entsprechend der postulierten Hypothese, bei den gesunden Kontrollprobanden eine signifikant negativere Ausprägung als bei den Schizophrenie-Patienten auf allen drei Elektrodenpositionen. Dies entspricht auch den bisherigen Befunden. So fanden beispielsweise Salisbury und Kollegen (2010) eine signifikant verminderte N1 Amplitude bei 110 ersthospitalisierten und 109 chronischen Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu 108 gesunden Kontrollprobanden im aktiven auditorischen Oddball-Paradigma. Rosburg und Kollegen (2008) berichteten in ihrem Überblicksartikel ebenfalls von einer reduzierten N1 Amplitude in der schizophrenen Patientengruppe und bei Verwandten ersten Grades sowie von einer relativen Unabhängigkeit der Amplitude von der Symptomausprägung. Beide Aspekte erhärten den Verdacht, dass die N1 Amplitude als Trait-Marker für die Schizophrenie fungiert, da

sie nicht mit Veränderungen in der Symptomatik variiert und eben auch bei nicht-erkrankten Verwandten auftritt. Sie spiegelt vermutlich Defizite in den Enkodierungsprozessen wieder. Allerdings berichten dieselben Autoren, dass bei mehr als der Hälfte von Studien mit nicht-medizierten Patienten keine reduzierte N1 Amplitude gefunden werden konnte, sodass die N1 als Endophenotyp wieder in Frage gestellt wurde. Auch mit der vorliegenden Untersuchung ist die Medikation als verursachende Variable nicht ausgeschlossen, da die Patienten alle mediziert waren.

Hinsichtlich der *N1 Latenz* zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Patienten- und der gesunden Kontrollgruppe. Eine Untersuchung von Ford, Mathalon, Kalbaa, Marsh und Pfefferbaum (2001) fand ebenfalls eine signifikant reduzierte N1 Amplitude und keine signifikant verzögerte Latenz bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe im aktiven auditiven Oddball-Paradigma. Letztlich scheint die N1 Amplitude, nicht aber die N1 Latenz, als Trait-Marker für die Schizophrenie oder Auswirkung der Medikation in Frage zu kommen.

Die *P2 Amplitude* war bei den Patienten signifikant höher als bei der gesunden Kontrollgruppe. Die Befunde zur P2 Amplitude sind in der Literatur uneinheitlich, es gibt sowohl zahlreiche Untersuchungen, die eine reduzierte Amplitude bei den Patienten feststellten (z.B. Shenton, Faux, McCarley, Ballinger, Coleman & Duffy, 1989; Salisbury et al., 2010) als auch welche, die keinen Unterschied zwischen Schizophrenie-Patienten und gesunden Kontrollprobanden festgestellt haben (u.a. Ford et al., 1994, Winterer, Egan, Radler, Coppola & Weinberger, 2001). Ferreira-Santos und Kollegen (2012) fanden in ihrer 20 Studien umfassenden Metaanalyse hingegen, konform zur hiesigen Untersuchung, eine erhöhte Amplitude auf den abweichenden Ton bei Patienten mit Schizophrenie. Eine solche erhöhte Amplitude steht möglicherweise im Zusammenhang mit Defiziten in der Fähigkeit, die Aufmerksamkeit vom dargebotenen Stimulus abzuwenden (Ogura, Nageishi, Matsubayashi, Omura, Kishimoto & Shimokochi, 1991) und geht teilweise mit einer verzögerten Latenz einher. So zeigte sich auch in der vorliegenden Untersuchung, entsprechend der Metaanalyse von Ferreira-Santos und Kollegen (2012), eine marginal längere Latenz in der Patienten- im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Entsprechend der Hypothese wiesen die Schizophrenie-Patienten eine signifikant kleinere *N2 Amplitude* als die gesunden Kontrollprobanden auf. Die signifikante Interaktion Gruppe x Elektrode ergab sich durch die, im Vergleich zu den anderen Positionen, erhöhte N2 Amplitude auf FCz bei den Kontrollprobanden und die verminderte N2 Amplitude auf Cz bei den Patienten. Auch Ford und Kollegen (1994)

fanden eine verminderte Amplitude bei 30 Schizophrenie-Patienten sowie Yavitt und Kollegen bei 20 chronifizierten Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe im auditiven Oddball-Paradigma. Auch Umbricht, Bates, Liebermann, Kane und Javitt (2006) berichteten von einer reduzierten N2 Amplitude bei Patienten mit einer ersten psychotischen Episode, bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer sowie bei chronifizierten Schizophrenie-Patienten und schlossen daraus, dass die N2 die prämorbid Neuropathologie bei Schizophrenie widerspiegelt.

Auch hinsichtlich der *N2 Latenz* ergab sich hypothesenkonform ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einer längeren Latenz in der Patientengruppe über alle drei Elektroden hinweg, welche bereits in früheren Untersuchungen berichtet wurde (u.a. Ford et al., 1994) und im Zusammenhang steht mit der Stimulusklassifikationszeit (u.a. Ritter, Simson, Vaughan, Friedman, 1979; Novak, Ritter, Vaughan & Wiznitzer, 1990). Die Schizophrenie-Patienten benötigen also mehr Zeit bei der Erfassung des Stimulus, was konform geht mit der zuvor berichteten längeren Reaktionszeit (in den Verhaltensdaten). Der Haupteffekt liegt wieder in der Verminderung der Potentialstärke von anterior zu posterior begründet.

Zusammenfassend implizieren die reduzierten Amplituden (bei der P2 die Erhöhung) der frühen Komponenten Defizite in der auditorischen Informationsverarbeitung bei Patienten mit Schizophrenie.

Die Hypothese einer reduzierten *P300 Amplitude* und einer längeren *P300 Latenz* der Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe konnte nicht bestätigt werden. Der gefundene Elektrodenhaupteffekt ergibt sich aus einer Verminderung des elektrophysiologischen Potentials auf der Schädeldecke von posterior nach anterior. Die Mittelwerte der P300 Amplituden in der Kontrollgruppe sind auf allen drei Elektroden im Vergleich zur Untersuchung von Bestelmeyer und Kollegen (2009) insgesamt niedrig ausgeprägt, was auf ein vergleichsweise niedriges Funktionsniveau der parallelisierten Kontrollgruppe hindeutet und mit den relativ schlechten Leistungen in den neuropsychologischen Tests der vorliegenden Untersuchung einhergeht. Die hiesige Gruppe von 46 Patienten umfasst neben den verschiedenen Schizophrenie Subtypen auch insgesamt neun Patienten mit einer Schizoaffektiven Störung. In diesem Zusammenhang sei eine Studie von Mathalon, Hoffman, Watson, Miller, Roach und Ford (2010) erwähnt: Sie zeigte keine reduzierte P300 Amplitude in der Schizoaffektiven Patientengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Ferner hatten die Unterschiede weiterhin Bestand, wenn die Schwere der Krankheitssymptome und die demographischen Daten kontrolliert wurden. Es wäre also durchaus möglich, dass die

Patienten mit der Schizoaffectiven Erkrankung zu einem höheren Amplitudenmittelwert in der hiesigen Patientengruppe beigetragen haben.

Hinsichtlich der *P300 Latenz* zeigten sich entgegen der Erwartungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Vergleicht man die Latenzmittelwerte der Kontrollgruppe mit denen der Studie von Bestelmeyer und Kollegen (2009), so zeigt sich, dass deren gesunde Kontrollprobanden auf allen Elektrodenpositionen kürzere Latenzen aufweisen als die Patienten und gesunden Kontrollen in der hiesigen Studie. Die gesunden Stichproben verfügen ungefähr über das gleiche Alter und die gleiche Anzahl an Bildungsjahren, allerdings beinhaltete die Vergleichsuntersuchung im Gegensatz zur hiesigen Stichprobe mehr weibliche als männliche Probanden. Mit Ausnahme der Elektrode Fz sind die Latenzmittelwerte bei den Patienten in der vorliegenden Studie länger als in der Vergleichsuntersuchung. Auch hier liegt der Verdacht nahe, dass das Ausbleiben eines signifikanten Unterschieds in der, bezogen auf die elektrophysiologische Performanz, eher "untypischen" Kontrollgruppe liegt. Weiterhin ist auch das Alter der Patienten zu berücksichtigen, da einige frühere Studien eine zunehmend verzögerte Latenz mit der Dauer der Erkrankung gefunden haben (Mathalon et al., 2000; Mori et al., 2007). Die Patienten der vorliegenden Studie waren relativ jung, im Mittel etwa 38 Jahre alt und die mittlere Erkrankungsdauer entsprechend kurz. Sie lag bei etwa 14 Jahren, sodass aus diesem Grund möglicherweise keine signifikanten Unterschiede in den Latenzen gefunden werden konnten.

Zusammenfassend ist der geringfügige Amplitudenunterschied in der P300 zwischen den beiden Gruppen in der vorliegenden Untersuchung also möglicherweise auf die Zusammensetzung der beiden Stichproben zurückzuführen. Allerdings erklärt dies nicht abschließend, warum die Unterschiede in den anderen Komponenten weitgehend entsprechend der Hypothesen vorhanden waren. Da die P300 im Gegensatz zu den früheren Komponenten im hohen Maße abhängig ist von der gestellten Aufgabe, könnte man folgern, dass die gesunden Probanden in diesem Zusammenhang eine Schwäche zeigten, vielleicht weniger motiviert waren und entsprechend weniger deutlich auf die abweichenden Töne reagierten. Die Analyse der Verhaltensdaten zeichnet jedoch ein anderes Bild. Demnach zeigten die gesunden Probanden sowohl eine bessere Diskriminationsleistung als auch schnellere Reaktionszeiten. Da sich die vorliegende Studie an der aktuell gängigen elektrophysiologischen Erhebungsmethode (Stimulusmodalität- und parameter, Aufgabenschwierigkeit, Elektrodenpositionen etc.) orientiert hat, kann diese als konfundierende Variable weitgehend ausgeschlossen werden.

4.4 Effekte der Trainingsbedingungen

Abgesehen vom erlernten Beruf zeigten sich keinerlei signifikanten Unterschiede in den soziodemographischen Daten sowie bzgl. sämtlicher klinischer Daten, einschließlich der Erkrankungsdauer und -alter zum ersten MZ, zwischen den drei Trainingsgruppen. Da sich die Gruppen hinsichtlich der Ausbildungszeit, des erreichten Schulabschlusses und des prämorbidem Intelligenzniveaus nicht unterschieden, kann die Abweichung im erlernten Beruf vernachlässigt werden. Zumal einige der Patienten ihren Beruf nicht mehr ausübten. Auch ergaben sich zum ersten MZ keine signifikanten Unterschiede im Zusammenhang mit den neuropsychologischen Tests, sodass von einem gleichen kognitiven Leistungsniveau vor dem Training ausgegangen werden kann. Die im Folgenden dargestellten gefundenen Effekte sind also nicht auf die zuvor genannten Variablen zurückführbar.

4.4.1 Verhaltensdaten

Die Analyse der Verhaltensdaten erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. D.h., es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Verhaltensdaten zwischen den ersten beiden Messzeitpunkten sowie zwischen dem zweiten und dritten MZ, oder zwischen den Gruppen innerhalb der jeweiligen Messzeitpunkte. Die Hypothese einer verbesserten Diskriminationsleistung in der auditiven Gruppe konnte folglich nicht bestätigt werden, da diese Gruppe weder schnellere Reaktionszeiten noch signifikant mehr richtige Reaktionen aufwies als die visuelle oder die TAU Gruppe.

4.4.2 Effekte des Trainings auf die N1, P2 und N2

Es zeigten sich keine signifikanten Trainingseffekte bzgl. der N1, N2 und der P2 Amplitude. Im Zusammenhang mit der P2 Latenz zeigten sich sowohl für die auditive als auch für die visuelle Gruppe signifikante Unterschiede auf einzelnen Elektrodenpositionen zwischen den Messzeitpunkten. Da die Veränderungen der N1, P2 und N2 bei Patienten mit Schizophrenie im Zusammenhang mit einem kognitiven Remediationstrainings (abgesehen von einzelnen Untersuchungen mit Tondiskriminationstraining) in der Literatur, soweit bekannt, bislang nicht berichtet wurden, können die Ergebnisse dieser Untersuchung größtenteils nicht mit vorherigen Befunden einer Schizophrenie-Stichprobe in Beziehung gesetzt werden.

Die explorative Vorgehensweise erbrachte bzgl. der *N1 Amplitude* keine signifikanten Gruppen- bzw. Interaktionseffekte, sowohl für den Vergleich vor und nach der Behandlung wie auch der Nachuntersuchung, d.h. die einzelnen Trainingsbedingungen

unterschieden sich hinsichtlich der N1 Amplitude nicht signifikant voneinander. Basierend auf der Untersuchung von Tremblay und Kollegen (2001), welche eine Erhöhung der Amplitude nach einem auditorischen Training berichteten, würde man auch hier eine Solche erwarten können. Allerdings bestand deren Stichprobe lediglich aus 10 gesunden Probanden, sodass die Resultate nicht einfach auf die Schizophrenie-Stichprobe übertragen werden können. In der hiesigen Untersuchung hatte das Training offensichtlich keinen Einfluss, zumindest nicht auf die untersuchten Targetstimuli im aktiven Oddball-Paradigma. Die N1 Komponente tritt aber generell und automatisch nach der Darbietung eines unerwarteten Stimulus auf, unabhängig davon, ob sich dieser von dem vorherigen Stimulus unterscheidet oder nicht. Es wäre also durchaus möglich, dass sich im Zusammenhang mit dem Standardstimulus eine Veränderung in der Amplitude zeigen würde, da mit dem angewendeten kognitiven Remediationsprogramm u.a. die, von der N1 begleiteten, "Matching-Prozesse" trainiert werden. Wie bereits frühere Studien berichteten (u.a. Luck, Heinze, Mangun & Hillyard, 1990) resultiert zumindest im Zusammenhang mit visuell-räumlichen Stimuli eine deutlich schnellere Reaktion sowie eine vergrößerte N1 Amplitude, wenn die dargebotenen Reize identisch sind. Der gefundene Elektrodenhaupteffect in der vorliegenden Untersuchung ist wieder auf die Verminderung des Potentials von anterior nach posterior zurückzuführen.

Im Zusammenhang mit der *N1 Latenz* (Vergleich zwischen erstem und zweitem MZ) zeigte sich ein signifikanter Haupteffect bzgl. des Messzeitpunktes. Es kam in allen drei Gruppen zu einer Verringerung der Latenz zum zweiten MZ. Die generelle Latenzverringerung in allen drei Trainingsbedingungen lässt darauf schließen, dass nicht das Training für die Veränderung verantwortlich ist. Möglicherweise haben sich durch die wiederholte Anwendung des Oddball-Paradigmas (über einen kurzen Zeitraum von zwei Wochen) Übungseffekte eingestellt, die zu einer verkürzten Latenz zum zweiten MZ geführt haben. Betrachtet man die Entwicklung der N1 Latenz zwischen dem zweiten und dritten MZ, so ergaben sich zwei signifikante Interaktionen zwischen Elektrode mit Bedingung sowie zwischen Elektrode und MZ. Erstere geht zurück auf eine signifikant längere Latenz auf Fz im Vergleich zu FCz und Cz in der auditiven Gruppe. Hinsichtlich der signifikanten Interaktion Elektrode x MZ ergaben die paarweisen Vergleiche keine signifikanten Unterschiede.

Abgesehen von dem Elektrodenhaupteffect (Abnahme des Potentials von anterior nach posterior) zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der *P2 Amplitude*, weder für den Vergleich zwischen dem ersten und zweiten MZ, noch für MZ zwei und drei. Das Training hatte also keinen Effekt auf die P2 Amplitude. Ausgehend von den

Untersuchungsergebnissen von Tong und Kollegen (2009) mit sieben gesunden Probanden, die ein Tondiskriminationstraining über sieben Tage absolvierten, hätte man hingegen eine Erhöhung der Amplitude nach dem Tondiskriminationstraining in der auditiven Gruppe für beide Postmessungen erwarten können. Die Autoren berichteten von einer solchen eine Woche und neun Wochen nach dem Training, welche assoziiert war mit einer schnelleren Reaktionszeit bei der Reizdiskrimination. Allerdings ist fraglich, ob dieser Befund auf die Schizophrenie-Patienten übertragen werden kann, zumal der Vergleich der Patientengruppe mit der gesunden Kontrollgruppe, bezogen auf die P2 Amplitude der hiesigen Untersuchung, einen signifikanten Unterschied hervorbrachte.

Im Zusammenhang mit der *P2 Latenz* zeigte sich neben dem signifikanten Elektrodenhaupteffekt (Verkürzung der Latenz von anterior nach posterior) darüber hinaus eine signifikante Interaktion zwischen Elektrode x MZ x Bedingung, welche, ausgehend von den paarweisen Vergleichen, auf eine verkürzte Latenz im visuellen Training auf den Elektrodenpositionen Fz und FCz von vor, bis nach der Behandlung zurückgeht. Es zeigten sich also zumindest auf einzelnen Elektrodenpositionen Effekte des visuellen Trainings. Betrachtet man den Vergleich von direkt nach der Behandlung zur Nachuntersuchung ergab sich ebenfalls eine signifikante Interaktion: Bedingung x MZ x Elektrode. Die paarweisen Vergleiche zeigten eine verzögerte P2 Latenz in der auditiven Gruppe auf FCz und Cz in der Nachuntersuchung im Vergleich zu unmittelbar nach dem Training. Möglicherweise hatte das auditive Training zumindest zu einer kurzfristigen Stabilität der P2 Latenz beigetragen (Vgl. MZ1 und MZ2, die nicht länger aufrecht erhalten bleiben konnte (Vgl. MZ2 und MZ3). Eine andere Interpretationsmöglichkeit wäre, dass die längerfristigen Folgen des Trainings (Vgl. MZ2 und MZ3) eine Latenzverzögerung beinhalteten. Im Zusammenhang mit dem visuellen Training zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Erhebung unmittelbar nach der Behandlung und der Nachuntersuchung, der zuvor erzielte Effekt (eine Verkürzung der Latenz von MZ1 zu MZ2) blieb also stabil.

Die T-Tests bei verbundenen Stichproben ergaben für die auditive Gruppe eine signifikante Reduktion der Latenz von vor der Behandlung bis unmittelbar nach der Behandlung auf FCz und auf Cz sowie eine Verzögerung der Latenz von nach der Behandlung bis zur Nachuntersuchung auf FCz und Cz. Die Latenz geht also zunächst zurück und steigt nach weiteren zwei Monaten wieder an, sodass hiernach von einem nur kurzfristigen Effekt des Trainings bzw. einem Rückfall zum Follow-Up ausgegangen werden kann. Im Zusammenhang mit dem visuellen Training zeigten sich, entgegen den

Ergebnissen aus den paarweisen Vergleichen, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten.

Reinke, He, Wang und Alain (2003) fanden eine kürzere P2 Latenz nach einem auditiven Training bei gesunden Probanden, aber auch eine Erhöhung der Amplitude. Ausgehend von der Idee, dass die Latenz die Zeit widerspiegelt, die zur Klassifikation eines Reizes benötigt wird, könnte man aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung folgern, dass das Training die Klassifikation der Reize beschleunigt hat. Allerdings blieben eine Erhöhung der Amplitude und eine schnellere Reaktionszeit aus. Es darf aber auch nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich hier im Gegensatz zu den zitierten Untersuchungen um eine klinische Stichprobe handelt, die möglicherweise ein intensiveres Training benötigt, um die gleichen Effekte zu erzielen wie bei gesunden Probanden. Auch könnte es sinnvoll sein, die P2 Komponente in einem passiven Paradigma zu überprüfen, da sie laut der Untersuchung von Tong und Kollegen (2009) in diesem Zusammenhang deutlich höher ausfällt als im aktiven Oddball-Paradigma. Die entsprechenden Daten wurden mit der hiesigen Dual-Center-Studie ebenfalls erhoben, waren aber nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

Hinsichtlich der *N2 Amplitude* ergab sich, neben dem Elektrodenhaupteffect, ein signifikanter Haupteffect bzgl. des Messzeitpunktes, der sich in einer Amplitudenreduktion über alle drei Bedingungen und Elektrodenpositionen hinweg, vom ersten auf den zweiten MZ und vom zweiten auf den dritten MZ, zeigte. Da die Verminderung der Amplituden in allen drei Bedingungen aufgetreten ist, steht das Training als (alleiniger) Auslöser außer Betracht. Möglicherweise haben sich hier Übungseffekte durch die wiederholte Anwendung des Oddball-Paradigmas ergeben, die zu einer Reduktion der Amplitude geführt haben. Hinsichtlich der *N2 Latenz* zeigten sich keinerlei signifikanten Effekte bei dem Vergleich zwischen erstem und zweitem MZ sowie vom zweiten auf den dritten MZ. Um die N2 genauer zu untersuchen, wäre es sicherlich sinnvoll, sie in ihre Subkomponenten aufzuteilen, da diese unterschiedliche Funktionen erfüllen (Sur & Sinha, 2009).

4.4.3 Effekte des Trainings auf die P300

Da in beiden Remediationsgruppen verschiedene Aufmerksamkeitsaspekte trainiert wurden, war zu erwarten, dass die beiden Trainingsgruppen im Vergleich zur TAU Gruppe einen Anstieg in der P300-Amplitude zeigen würden. Weiterhin wurde postuliert, dass die P300 Amplitude in der Gruppe mit visuellem Aufmerksamkeitstraining stärker ansteigt als in der auditiven Gruppe, da hier komplexere Aufmerksamkeitsparameter

trainiert wurden. Im Zusammenhang mit der *P300 Amplitude und Latenz* ergaben sich, abgesehen vom Elektrodenhaupteffekt, keinerlei signifikante Ergebnisse, unabhängig davon, welche Messzeitpunkte in die Analyse mit eingingen.

Der signifikante Haupteffekt im Zusammenhang mit der *P300 Amplitude* liegt darin begründet, dass das elektrische Potential von posterior nach anterior abnimmt, steht damit also nicht in Beziehung zum Training an sich. Keiner der beiden Behandlungsformen hat also, im Vergleich zur TAU Gruppe, den gewünschten Effekt einer Amplitudenerhöhung erbracht. Ein ähnliches Bild zeigte sich auch in Bezug auf den Vergleich der Amplituden unmittelbar nach der Behandlung zur Nachuntersuchung. Ursachen könnten sein, dass sich das Training über einen zu kurzen Zeitraum erstreckt hat. So umfassten beispielsweise die Untersuchungen von Fisher und Kollegen (2010) sowie Adcock und Kollegen (2009) jeweils ein 50 stündiges Training. Hinsichtlich der Aufgabenauswahl sollte man davon ausgehen können, dass die aufmerksamkeitsbezogenen Prozesse durch beide Trainingsarten beansprucht wurden, möglicherweise gibt es aber andere Aufgaben, mit denen noch spezifischer die Aufmerksamkeit trainiert werden kann und die damit zu einer Erhöhung der Amplitude beitragen. Auch die Wahl des Zeitpunktes, zu dem der Trainingserfolg über das Oddball-Paradigma überprüft wird ist nicht unerheblich. Tong und Kollegen (2009) beispielsweise legten die erste Postmessung auf eine Woche nach dem Training fest, um eine ausreichende Verfestigung der Trainingserfahrung sicherzustellen, und fanden bei ihren sieben gesunden Probanden eine Erhöhung der P300 Amplitude im auditiven Oddball-Paradigma.

Hinsichtlich der *P300 Latenz* ergaben sich neben dem üblichen Elektrodenhaupteffekt auch keine signifikanten Effekte, unabhängig davon, welche Messzeitpunkte mit in die Analyse eingegangen sind. Ausgehend von der Annahme, dass die P300 Latenz die Klassifikationsgeschwindigkeit eines Reizes widerspiegelt (Kutas et al., 1977; Magliero et al., 1984), kann gefolgert werden, dass das Training keinen positiven Effekt auf das Erkennen bzw. die Evaluation der Stimuli hatte.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung gehen konform mit einer Studie von Rass und Kollegen (2012), die ebenfalls keinen Effekt eines sogar 40 Stunden umfassenden kognitiven Trainings (auditive und visuelle Übungen) auf die P300 und die kognitiven Funktionen fanden. Die Autoren nutzten Aufgaben, die in anderen Untersuchungen, bezogen auf die Neuropsychologie, zu positiven Ergebnissen geführt hatten (z.B. Fisher et al., 2009). Möglicherweise umfasste das Training in der vorliegenden Untersuchung sowie in der Studie von Rass und Kollegen insgesamt zu wenig Stunden, um den

gewünschten Effekt zu erreichen. Bereits Fisher und Kollegen (2010) kamen zu dem Schluss, dass ein auf der Neuroplastizität basiertes Training sowohl zeitlich als auch aufgabenbezogen umfangreicher als 50 Stunden sein muss, um ein breites Spektrum kognitiver Funktionen bei Patienten mit Schizophrenie zu verbessern. Ausgehend von der Annahme, dass die P300 ein Korrelat der kognitiven Prozesse darstellt, ist davon auszugehen, dass auch hier ein umfangreicheres Training notwendig sein wird.

4.4.4 Effekte des Trainings auf die Neuropsychologie

Es wurde erwartet, dass räumlich-visuelles Aufmerksamkeitstraining zur Verbesserung der Leistung bei Tests dieser Funktion, wie dem TMT oder dem ZST, führt. Die Gruppe von Patienten mit Schizophrenie, die Training in räumlich-visueller Aufmerksamkeit erhält, sollte danach im Vergleich zur auditiven Gruppe, die Tondiskriminationstraining erhält, eine verbesserte Leistung bei neuropsychologischen Tests zeigen, die diese Funktion erfassen.

Entgegen der Erwartungen verbesserte sich die Leistung der Patienten in den beiden *TMT Subtests* zum zweiten MZ ebenfalls über alle Bedingungen hinweg, d.h. sie brauchten weniger Zeit, um die Zahlen bzw. Buchstaben und Zahlen miteinander zu verbinden. Da durch das visuelle Training vorwiegend die visuell perzeptiven Fähigkeiten angesprochen wurden, welche bei der Durchführung des TMT' ebenfalls notwendig sind, wurde davon ausgegangen, dass die Patienten in der visuellen Trainingsbedingung besser abschneiden würden, als die der beiden anderen Bedingungen, was jedoch nicht der Fall war.

Auch im Zusammenhang mit dem ZST hätte man eine verbesserte Testleistung in der visuellen Gruppe erwarten können, da durch das Zuordnen von Symbolen zu den entsprechenden Zahlen u.a. die visuomotorische Koordinationsfähigkeit gefragt ist. Im Ergebnis wurden die Patienten aber über alle drei Bedingungen hinweg zum zweiten MZ besser, in dem Sinne, dass sie mehr Symbole den Zahlen zu ordnen konnten. Dies zeigt sich wieder in dem höchst signifikanten Effekt bzgl. des MZ'. Auch hier spielte also das Training für die Verbesserung keine entscheidende Rolle, zumal der Leistungsanstieg in den drei Gruppen ungefähr gleich war, was wieder am ehesten auf einen Übungseffekt hindeutet.

Hier zeigte sich eine verbesserte Leistung in beiden Formen der *Geschichtenreproduktion* in allen drei Gruppen zum zweiten MZ. Die Patienten konnten, unabhängig vom Training, mehr Wörter wiedergeben, was sich in einem signifikanten Effekt bzgl. des MZ' zeigte. Die Patienten erbrachten also zum zweiten MZ insgesamt

eine verbesserte Gedächtnisleistung, sowohl für die direkte als auch für die verzögerte Wiedergabe der Geschichten. Es gilt anzumerken, dass beide Trainingsformen nicht auf eine komplexe Gedächtnisleistung abzielten, wie sie bei dem verwendeten Test erforderlich ist. Das Wiedergeben der Geschichten ist vor allem eine Leistung des logisch-verbale Gedächtnisses, da sie sich durch einen inhaltlichen Zusammenhang auszeichnen. In beiden Trainingsbedingungen hingegen kam es insbesondere auf Vergleichsprozesse an, in dem Sinne, ob der neue Ton dem vorherigen entspricht, oder, ob die dargestellten Bilder gleich sind. Aufgaben, die den assoziativen Kortex beanspruchen würden gingen nicht mit in das Training ein. Abgesehen davon, dass auch bei dem verwendeten Remediationsprogramm grundlegende Aufmerksamkeitsprozesse trainiert werden, die die Voraussetzung für eine gute Gedächtnisleistung bilden, konnte in diesem Zusammenhang nicht von einer verbesserten Leistung in den beiden Testformen ausgegangen werden, da es sich eben nicht um ein spezielles Gedächtnistraining handelte und schon gar nicht das Langzeitgedächtnis gefordert wurde. Die höhere Punktzahl zum zweiten MZ geht also vermutlich darauf zurück, dass die Probanden sich durch die wiederholte Anwendung desselben Tests an die Geschichten z.T. erinnern konnten (Dies wurde auch von einzelnen Probanden so berichtet).

Im Zusammenhang mit dem Test "*Zahlennachsprechen rückwärts*" zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen MZ und Bedingung. Ferner ergaben die paarweisen Vergleiche einen signifikanten Unterschied im auditiven Training und einen marginal signifikanten Unterschied im visuellen Training zwischen vor und nach der Behandlung, welche in der TAU Gruppe nicht nachweisbar waren. Beide Trainingsgruppen konnten danach mehr Zahlen wiedergeben als zuvor. Die durchgeführte „Rückwärtsbedingung“ erfordert das Halten und Manipulieren von Informationen und stellt somit Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis, wie sie in einfacherer Form (Halten und Vergleichen) auch im Zusammenhang mit den "matching Prozessen" und der daraus resultierenden P300 im Oddball-Paradigma auftreten und z.T. auch in den beiden Trainingsbedingungen gefordert werden (Vergleichsprozesse). Allerdings zeigt dieser Effekt lediglich eine tendenzielle Auswirkung des Trainings.

Vorherige Untersuchungen über computergestützte Remediationsprogramme bei Patienten mit Schizophrenie, welche Leistungsverbesserungen in den verschiedenen neurokognitiven Tests nach dem Training fanden, umfassten eine größere Anzahl von Sitzungen über einen längeren Zeitraum (Z.B. Sartory et al. 2005: 15 Sitzungen (jeweils 45 Minuten über drei Wochen) oder eine höhere Anzahl von Trainingsstunden (Z.B.

Amato & Kollegen, 2011: 142 Stunden Training). In der hiesigen Studie war das Training vergleichsweise kurz, bestehend aus nur 10 Sitzungen über jeweils 40 Minuten, sodass möglicherweise deshalb der gewünschte Effekt (abgesehen vom Zahlennachsprechen rückwärts) ausblieb. Außerdem wurde in anderen Untersuchungen meist eine umfassendere Aufgabenauswahl getroffen, die tatsächlich das Training aller kognitiven Funktionsbereiche durch verschiedene Aufgaben ansprach (z.B. Konzentration, Auffassung, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen etc.). Möglicherweise hat der relativ geringe Stichprobenumfang in den jeweiligen Gruppen der vorliegenden Untersuchung nicht genug Power erzeugt, um die kleinen bis moderaten Effektstärken anderer Studien hervorzubringen (z.B. Wykes et al., 2011). Allerdings lassen sich auch umfangreiche Remediationsstudien in der Literatur finden, die keinerlei Verbesserungen des kognitiven Leistungsniveaus hervorbrachten, wie z.B. bei Dickinson und Kollegen. (2010). An dieser Stelle sei noch mal auf die Untersuchung von Fisher und Kollegen (2010) hingewiesen, die ein mehr als 50 Stunden umfassendes Training als notwendig erachten, um ein breites Spektrum kognitiver Funktionen bei Patienten mit Schizophrenie zu verbessern. Allerdings ist es dabei fraglich, ob damit spezifische neuroplastische Prozesse für die Verbesserungen verantwortlich sind, oder, ob es nicht ein generelles kognitives „Enrichment“ ist.

Zusammenfassend konnte die Hypothese einer Domänen-Spezifität des Trainings bzgl. des räumlich-visuellen Aufmerksamkeitstrainings nicht bestätigt werden. Allerdings zeigten sich zumindest tendenziell in einem Arbeitsgedächtnis-Test (Zahlennachsprechen rückwärts) nach beiden Behandlungsformen Leistungsverbesserungen, eine kognitive Funktion, die in beiden Bedingungen trainiert wurden.

4.4.5 Beziehung zwischen der P300 und der Neuropsychologie

Ausgehend von der Annahme, dass die P300 ein neuronales Korrelat der kognitiven Leistungen, insbesondere der Aufmerksamkeits- und der Arbeitsgedächtnisprozesse darstellt, ist es nicht verwunderlich, dass die Erhöhung der P300 Amplitude nach dem Training ausblieb, da es, wie in Kap. 4.3.3 dargestellt, nicht zu der gewünschten Verbesserung kognitiver Leistungen, mit Ausnahme des Arbeitsgedächtnisses (lediglich bei einem Test) in den verschiedenen Konstrukten (Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit etc.) geführt hat, sondern die verbesserten neuropsychologischen Testleistungen meist über alle drei Gruppen hinweg, zum zweiten MZ aufgrund des Übungeffektes auftraten. Die Überlegungen verstärken, die bereits in Kap. 4.3.2 und 4.3.3 vorgebrachte, Kritik eines möglicherweise zu kurzen und zu

unspezifischen Remediationstrainings, bestätigt auf der anderen Seite aber auch, die Annahme, dass die P300 ein neuronales Korrelat der kognitiven Prozesse darstellt, da sowohl größtenteils die Neuropsychologie als auch die P300 Amplitude keine signifikanten Veränderungen durch das Training zeigten.

4.4.6 Effekte des Trainings auf die klinische Symptomatik

Im Zusammenhang mit den Summenwerten der drei PANSS Skalen zeigte sich ein signifikanter MZ-Effekt, der sich durch eine marginale Verringerung der Werte in allen drei Bedingungen vom ersten auf den zweiten MZ auszeichnet. Insgesamt hatten sich also sowohl die Negativsymptomatik als auch die Positivsymptomatik und die globale Symptomatik geringfügig verbessert. Da sich keine signifikanten Interaktionen des Messzeitpunktes mit der Bedingung zeigte, kann das Training als Verursacher für den Symptomrückgang ausgeschlossen werden. Die tendenziell positive Krankheitsentwicklung liegt vermutlich darin begründet, dass sich einige der Patienten zum ersten MZ noch in einer stationären Einrichtung, sich also noch in einer akutereren Krankheitsphase befanden (wenn auch größtenteils kurz vor der Entlassung), während sie zum zweiten MZ bereits entlassen und geringfügig stabiler waren. Weiterhin könnte auch die generelle Teilnahme an der Untersuchung und die damit verbundene soziale Komponente (Kontakt zu den Studien-Mitarbeitern) zu einer leichten Verbesserung der Symptomatik beigetragen haben.

Was die Mittelwerte der GAF und der SOFAS betrifft, zeigten die Patienten in allen drei Bedingungen einen leichten Anstieg in ihrem allgemeinen Funktionsniveau, blieben aber in der jeweiligen mittleren interpretativen Stufe (GAF: Ernste Symptome z. B. Suizidgedanken, schwere Zwangsrituale, häufige Ladendiebstähle oder eine Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen und schulischen Leistungsfähigkeit, z. B. keine Freunde, Unfähigkeit, eine Arbeitsstelle zu behalten; SOFAS: Serious impairment in social, occupational, or school functioning (e.g. no friends, unable to keep a job)). Die Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten ergaben sich vermutlich, ähnlich wie die verbesserte Symptomatik, aus der psychiatrischen Behandlung, der darauffolgenden Stabilisierung (z.B. wieder Aufnahme der Arbeitstherapie, Schule etc.) und dem Kontakt mit den Mitarbeitern des Projekts. Bereits in einigen Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass der Effekt eines kognitiven Remediationstrainings auf die klinische Symptomatik und das psychosoziale Funktionsniveau gering ist (z.B. Twanley et al., 2003; McGurk, et al., 2007). Einige Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine

zusätzliche sozial-psychiatrische Rehabilitation zu einer Steigerung des psychosozialen Funktionsniveaus führt (u.a. Wykes et al, 2011; McGurk et al., 2007).

Zusammenfassend hatte das Remediationstraining keinen signifikanten Einfluss auf die klinische Symptomatik oder das allgemeine Funktionsniveau. Dies war unter Anbetracht der aktuellen Befundlage auch nicht zu erwarten.

4.5 Zusammenhänge zwischen der Elektrophysiologie und den klinischen sowie neuropsychologischen Daten

Es sei vorab nochmals daraufhin gewiesen, dass sich die im Folgenden diskutierten signifikanten Korrelationen nach dem konventionellen 5% Signifikanzniveau ergeben haben. Um der Alpha-Fehler Kumulierung zumindest tendenziell entgegen zu wirken, werden hier nur die signifikanten Korrelationskoeffizienten, welche sich über alle drei Elektrodenpositionen gezeigt haben, besprochen. Im Zusammenhang mit den früheren Komponenten (N1, P2 & N2) handelte es sich um ein exploratives Vorgehen, da es bislang nur wenige Untersuchungen, insbesondere im Zusammenhang mit den neuropsychologischen Variablen, bei Patienten mit Schizophrenie gibt.

4.5.1 Signifikante Korrelationen zwischen N1, P2, N2 und den Klinischen Daten

In Bezug auf die *N1* zeigten sich keine signifikanten Korrelationen über alle drei Elektrodenpositionen mit den klinischen Daten.

Hinsichtlich der *P2 Amplitude* ergaben sich im Zusammenhang mit zwei klinischen Skalen signifikante Korrelationen über alle drei Elektrodenpositionen; negative Korrelationen zwischen der P2 Amplitude mit der SOFAS sowie positive Korrelationen mit der PANSS Positivskala. Dies bedeutet, je höher die P2 Amplitude, desto schlechter das Funktionsniveau und desto mehr Symptome weisen die Patienten auf. Ausgehend von der Idee, dass eine erhöhte Amplitude möglicherweise mit einer defizitären Fähigkeit im Zusammenhang steht, die Aufmerksamkeit vom dargebotenen Stimulus abzuwenden (Ogura et al., 1991), wäre es denkbar, dass die Patienten aufgrund der ausgeprägteren Positivsymptomatik gezwungen sind, der gestellten Aufgabe besonders viel Aufmerksamkeit zu widmen, um sie überhaupt bewältigen zu können, und damit größere Schwierigkeiten haben wieder "loszulassen", was wiederum mit einer erhöhten Amplitude einhergeht.

Im Zusammenhang mit der *N2* zeigten sich signifikante Korrelationen auf allen drei Elektrodenpositionen zwischen der Amplitude und der PANSS Globalskala (je stärker die

symptomatische Ausprägung, desto positiver ist die Amplitude, also kleiner im negativen Bereich) und impliziert damit, dass die N2 Amplitude in ihrer Ausprägung mit der Schwere der globalen Symptomatik variiert.

Insgesamt zeigten sich in der hiesigen Studie also nur wenige stabile Korrelationen mit der klinischen Symptomatik und keine mit der Erkrankungsdauer oder dem Erkrankungsalter. Untersuchungen, die die elektrophysiologischen Kennwerte mit den verschiedenen Symptomskalen korrelierten, berichteten bzgl. der N1 und P2 Komponenten größtenteils keine signifikanten Zusammenhänge mit den Symptomskalen. So fanden Salisbury und Kollegen (2010) keine stabilen signifikanten Korrelationen zwischen den N1 und P2 Amplituden mit den klinischen Symptomen, sowohl bei ersthospitalisierten als auch bei chronischen Schizophrenie-Patienten, welche über die BPRS und die PANSS erhoben wurden. Boutros, Korzyukov, Jansen, Feingold und Bell (2004) berichteten ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der N1 und P2 mit der klinischen Symptomatik. Abgesehen von einer negativen Korrelation zwischen der P2 Latenz und der PANSS Skala fanden auch Laurent und Kollegen (1999) keine Korrelationen zwischen den EKP Komponenten und den klinischen Variablen. Higashima und Kollegen (1998) berichteten ebenso keine signifikanten Korrelationen zwischen der N1 und der PANSS Skala.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse daraufhin, dass die frühen Komponenten wenig beeinflusst sind durch die klinische Symptomatik der Patienten und erhärten damit den Verdacht, dass sie einen Endophentypen für die Erkrankung darstellen und weniger die Art oder Schwere der Symptomatik widerspiegeln.

4.5.2 Signifikante Korrelationen zwischen der P300 und den klinischen Daten

Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen mit den klinischen Daten über alle drei Mittellinienelektroden hinweg.

Ford und Kollegen (1999) berichteten in ihrem Überblicksartikel von acht Studien, die eine deutlichere Reduktion der P300 Amplitude zeigten, wenn mehr negative Symptome vorhanden waren, und von nur wenigen Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen den positiven Symptomen und der P300 Reduktion fanden. Die Ursache hierfür liegt möglicherweise darin, dass die Positivsymptomatik vergleichsweise von kurzer Dauer ist und weniger einen Trait-Marker der Erkrankung darstellt. Der stabilste und am häufigsten zitierte Zusammenhang im Hinblick auf die Positivsymptomatik besteht zwischen der Amplitudenverminderung der P300 und den Denkstörungen (u.a. Ford, 1999; Iwanami et al. 2000, Kirihara et. al, 2009). Liu et al. (2011) berichteten

außerdem von einer positiven Korrelation zwischen der P300 Latenz mit den PANSS Scores bei Schizophrenie-Neuerkrankten. Bzgl. des Zusammenhangs zwischen der P300 und der Erkrankungsdauer sind die Befunde bis heute uneinheitlich, so fanden Bramon und Kollegen beispielsweise keine Zusammenhänge, wohingegen z.B. Mori und Kollegen (2007) einen signifikant positive Korrelation und der P300 Latenz berichteten.

Das Ausbleiben eines signifikanten Zusammenhangs in der vorliegenden Untersuchung, abgesehen von der Latenz auf Fz mit der Positivskala, liegt möglicherweise darin begründet, dass die Symptome der hiesigen Patientenstichprobe nicht so stark ausgeprägt waren, wie die relativ niedrigen Werte in den PANSS Skalen zeigen. Weiterhin sollte auch berücksichtigt werden unter welcher Voraussetzung und bei welchem festgelegten Signifikanzniveau sich die Korrelationen in den anderen Studien gezeigt haben. So berichteten Kirihara und Kollegen (2009) beispielsweise Korrelationen, die sich auf nur einer Elektrode und auf der Basis eines Signifikanzniveaus von $\alpha = .05$ ergeben haben, ohne die Durchführung einer Bonferroni-Korrektur. Im Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer haben einige frühere Untersuchungen eine verzögerte Latenz mit Zunahme der Erkrankungsdauer berichtet (u.a. Jeon et al., 2004; Mori et al., 2007). Das Ausbleiben einer solchen Korrelation in der vorliegenden Untersuchung ist möglicherweise auf die verhältnismäßig geringe Krankheitsdauer zurückzuführen. So fanden auch Mori und Kollegen keine signifikanten Korrelationen zwischen der P300 Latenz und der einer Erkrankungsdauer von unter 40 Jahren.

Zusammenfassend haben sich entgegen einiger früherer Befunde keine signifikanten und robusten Zusammenhänge zwischen der P300 und den klinischen Daten ergeben, die zum einen möglicherweise auf die oben aufgeführten Ursachen zurückgehen, auf der anderen Seite die P300 von der aktuellen Symptomatik und ihrer Dauer unabhängig erscheinen und ihre Funktion als Trait-Marker wahrscheinlicher werden lässt.

4.5.3 Korrelationen zwischen N1, P2, und N2 und der Neuropsychologie

Hier zeigten sich lediglich bzgl. der N2 Latenz und dem ZST sowie dem Test Zahlennachsprechen rückwärts positive signifikante Korrelationen über alle drei Elektrodenpositionen hinweg (je mehr Reihen gelöst werden konnten, bzw. je mehr Zahlen wiedergegeben werden konnten, desto kürzer die Latenz). Der ZST misst neben der allgemeinen kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit die Konzentration, das visuelle Kurzzeitgedächtnis und die visuomotorische Koordination. Der Test Zahlennachsprechen vorwärts erfasst vor allem die verbale Gedächtnisspanne.

Zusammenfassend scheinen die frühen Komponenten, mit Ausnahme der N2, also wenig mit neuropsychologischen Funktionen assoziiert zu sein. Insbesondere die N1 und P2 spiegeln ja auch eher grundlegende Prozesse der auditorischen Informationsverarbeitung wieder.

4.5.4 Signifikante Korrelationen zwischen der P300 und der Neuropsychologie

Im Zusammenhang mit der Neuropsychologie zeigten sich mit drei verwendeten Tests signifikante Korrelationen über jeweils drei Elektrodenpositionen; negative Korrelationen zwischen der P300 Amplitude mit dem TMT-A (Je weniger Zeit zur Lösung der Aufgabe benötigt wurde, desto höher die Amplitude), mit dem ZST und dem Zahlennachsprechen vorwärts (je höher der Summenwert, desto höher die Amplitude). Es zeigte sich also, dass in den hier aufgeführten Tests eine bessere kognitive Leistung mit einer höheren Amplitude in Beziehung steht. Der TMT A beansprucht primär Aufmerksamkeitsprozesse im Sinne der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Das Zahlennachsprechen vorwärts spiegelt insbesondere die verbale Gedächtnisspanne wieder. Ausgehend von der Context-Updating Theorie (Donchin, 1981) würde man erwarten, dass sich vor allem Korrelationen zwischen der P300 mit Defiziten in der Aufmerksamkeitsleistung sowie im Arbeitsgedächtnis zeigen (welche sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erwartungsgemäß darstellten). Letzteres konnte in der hiesigen Untersuchung nicht bestätigt werden. In der einschlägigen Literatur wird zum einen berichtet, dass die Schizophrenie-Patienten über ein ineffizientes Arbeitsgedächtnis verfügen, was sich durch eine erhöhte P300 Amplitude bei gleichzeitig schlechteren Testleistungen zeigt (Li Zhao et al., 2011) und zum anderen, dass sie ein generelles Defizit im Arbeitsgedächtnis, insbesondere bei leichten Aufgaben, was durch eine Amplitudenreduktion begleitet wurde (Gasper et al., 2011), aufweisen.

Zusammenfassend zeigte sich zwischen den Aufmerksamkeitsprozessen und der P300 eine stabile Assoziation.

4.6 Kritik und Ausblick

Da in dieser Untersuchung die Patienten stark selektiert wurden, um den Anforderungen des kognitiven Trainings zu genügen und eine regelmäßige Teilnahme zu ermöglichen, ist fraglich, wie repräsentativ die Stichprobe für die Schizophrenie ist und inwieweit die Ergebnisse generalisiert werden können. Die Patientengruppe wies ein vergleichsweise hohes Bildungsniveau auf, welches durch die erreichten Schulabschlüsse deutlich und möglicherweise durch das Einschlusskriterium ($IQ \geq 70$) begünstigt wurde. Weiterhin umfasste die Patientengruppe neben den Schizophrenie-Patienten auch neun Patienten mit einer Schizoauffektiven Störung, welche bereits in der Studie von Mathalon und Kollegen (2010) keine signifikant reduzierte P300 Amplitude im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe aufwiesen. Auch die klinische Symptomatik (negative, positive und globale Symptome) war verhältnismäßig gering ausgeprägt und die mittlere Krankheitsdauer mit 14 Jahren relativ kurz. In künftigen Studien ist zu erwägen ausschließlich Patienten mit einer Schizophrenie ohne solche mit einer Schizoauffektiven Störung zu untersuchen, sowie auf eine größere Variation in der klinischen Symptomatik zu achten, soweit dies im Zusammenhang mit dem Training überhaupt möglich ist.

Wünschenswert wäre auch, dass die einzelnen Trainingsgruppen einen größeren Umfang haben, von mind. 20 Personen pro Gruppe, um die "statistische Power" zu erhöhen.

Im Zusammenhang mit der kognitiven Remediation ist bedenkenswert, ob der Zeitraum möglicherweise zu kurz, oder die Anzahl der Trainingsstunden zu gering waren, um die gewünschten Effekte auf die neuropsychologischen Defizite, wie auch die elektrophysiologischen Kennwerte zu erzielen. Das Training sollte daher in künftigen Untersuchungen entsprechend umfangreicher angesetzt werden. Auch die Aufgabenzusammensetzung bedarf der eingehenderen Untersuchung. Nach Aussage einiger Autoren sind komplexere Aufgaben eher geeignet, um die kognitiven Funktionen umfassender zu trainieren, wobei hier die Gefahr eines generellen "Enrichments" anstatt des spezifischen Trainings einer kognitiven Domäne bedacht werden müsste.

Ein Pluspunkt der vorliegenden Untersuchung ist die umfassende Datenerhebung, welche sowohl die elektrophysiologischen Kennwerte, die neuropsychologischen sowie die klinische Daten mit eingeschlossen und zu einander in Beziehung gesetzt hat. Es wäre wünschenswert eine solche Untersuchung mit den vorgenannten Verbesserungsvorschlägen erneut durchzuführen. Bei einem positiven Ergebnis, also

einer gezeigten Modifikation der kognitiven Leistungen sowie der grundlegenden sensorischen Informationsverarbeitung, würde man den Nutzen eines solchen Trainings in der Praxis stärken, welches die soziale und erwerbsmäßige Integration der Schizophrenie-Patienten auf relativ einfachem Weg fördern könnte.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation sollte die Auswirkung einer kognitiven Remediation auf elektrophysiologische Kennwerte des Oddball-Paradigmas und neuropsychologische Testleistungen bei Patienten mit Schizophrenie untersucht werden.

In der Literatur herrscht weitgehend Einigkeit darüber, dass die Schizophrenie-Patienten in ihren neuropsychologischen Funktionen und der grundlegenden sensorischen Informationsverarbeitung, gemessen über die Ereigniskorrelierten Potentiale, beeinträchtigt sind. Die Befunde zu einer reduzierten P300 Amplitude und einer verlängerten Latenz wurden überwiegend konsistent berichtet. Die Effektivität eines computerbasierten kognitiven Remediationstrainings auf ein breites Spektrum neuropsychologischer Funktionen ist nicht abschließend geklärt, die Mehrzahl der Untersuchungen berichten von einem mittleren Effekt auf die kognitiven Leistungen. Die Wirksamkeit eines solchen Trainings auf die elektrophysiologischen Korrelate der kognitiven Funktionen wurde bislang kaum erforscht und daher zum Gegenstand der hiesigen Untersuchung gemacht.

Die Studie umfasste 46 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie oder Schizoaffektiven Störung sowie 15 gesunde Kontrollprobanden. Es kamen verschiedene neuropsychologische Testverfahren zur Erhebung der kognitiven Funktionen sowie die PANSS, GAF und SOFAS zur Erfassung der Symptomausprägung und dem allgemeinen Funktionsniveau zum Einsatz. Die Erhebung der Ereigniskorrelierten Potentiale erfolgte mit Hilfe des EEG' über ein aktives Oddball-Paradigma. Innerhalb der schizophrenen Patientengruppe wurden drei Behandlungsbedingungen miteinander verglichen: ein auditives Aufmerksamkeitstraining (N = 16), ein räumlich-visuelles Aufmerksamkeitsstraining (N = 15) und eine Treatment-As-Usual Bedingung (N = 15). Beide computer-gestützten Trainingsbedingungen bestanden aus insgesamt 10 Übungseinheiten, welche jeweils vier Aufgabenblöcke à 10 Minuten beinhalteten. Die Schwierigkeit der Aufgaben stieg im Verlauf der Sitzungen adaptiv an. Um die Effektivität des Remediationstrainings in der klinischen Stichprobe erfassen zu können, wurden die elektrophysiologischen Kennwerte sowie die neuropsychologischen Testleistungen beider Trainingsbedingungen (auditiv/visuell) in varianzanalytischen Verfahren mit der TAU Gruppe, unmittelbar nach dem Training und zwei Monate später, verglichen.

Die kognitiven Funktionen der klinischen Stichprobe waren im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe in allen Funktionsbereichen beeinträchtigt, abgesehen von der P300 zeigten sich auch Abweichungen in den elektrophysiologischen Kennwerten (reduzierte N1 und N2, erhöhte P2 Amplitude und verlängerte N2 Latenz).

Es ergaben sich lediglich im Zusammenhang mit der P2 Latenz für die auditive sowie für die visuelle Gruppe signifikante Effekte des Trainings auf einzelnen Elektrodenpositionen. Alle anderen Komponenten blieben von beiden Trainingsbedingungen unbeeinflusst.

Im Zusammenhang mit der Neuropsychologie erbrachte das auditive Training eine signifikante und das visuelle Training eine marginal signifikante Verbesserung im Test "Zahlennachsprechen rückwärts", welcher hauptsächlich Arbeitsgedächtnisprozesse widerspiegelt.

Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass das hier verwendete kognitive Remediationstraining nicht den erwarteten positiven Einfluss, insbesondere auf die P300, erzielt hat.

6 Literaturverzeichnis

- Adcock, R. A., Dale, C., Fisher, M., Aldebot, S., Genevsky, A., Simpson, G. V. & Vinogradov, S. (2009). When top-down meets bottom-up: Auditory training enhances verbal memory in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35(6), 1132-1141.
- Albert, A., Kunz, M. & Lautenbacher, S. (2006). Störungen des Gedächtnisses bei Schizophrenie: Falldarstellung. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 17, 131-139.
- Aleman, A., Hijman, R., De Haan, E. H. F. & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1358-1366.
- Amelang, M. & Schmidt-Atzert, L. (2006). *Psychologische Diagnostik und Intervention* (4. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Andreasen, N. (1983). *The Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City: University Iowa.
- Andreasen, N. (1983). *The Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City: University Iowa.
- Andreasen, N.C. & Olsen, S. (1982). Negative vs. positive schizophrenia: Definition and validation. *Archives of General Psychiatry*, 39, 789-794.
- Andreasen, N. C., Arndt, S., Alliger, R., Miller, D. & Flaum, M. (1995). Symptoms of schizophrenia: Methods, meanings, and mechanisms. *Archives of General Psychiatry*, 52(5), 341-351.
- Antonova, E., Kumari, V., Morris, R., Halari, R., Anilkumar, A., Mehrotra, R. & Sharma, T. (2005). The relationship of structural alterations to cognitive deficits in schizophrenia: A voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry*, 58(6), 457-467.
- Antonova, E., Sharma, T., Morris, R. & Kumari, V. (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: A selective review. *Schizophrenia Research*, 70(2-3), 117-145.
- Arnone, D., McIntosh, A. M., Tan, G. M. Y. & Ebmeier, K. P. (2008). Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. [Metaanálisis de estudios sobre resonancia magnética del cuerpo calloso en la esquizofrenia] *Psiquiatria Biologica*, 15(6), 214-222.
- Asato, N., Hirayasu, Y., Hiramatsu, K. & Ohta, H. (1999). ERPs changes during neuroleptic treatment in schizophrenia--a vulnerability marker in schizophrenia. *Seishin Shinkeigaku Zasshi = Psychiatria Et Neurologia Japonica*, 101(3), 254-276.

- Atienza, M., Cantero, J. L. & Dominguez-Marin, E. (2002). The time course of neural changes underlying auditory perceptual learning. *Learning & Memory*, 9(3), 138-150.
- Aubin, G., Stip, E., Gélinas, I., Rainville, C. & Chapparo, C. (2009). Daily activities, cognition and community functioning in persons with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 107(2-3), 313-318.
- Baddeley, A. (1996). The fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13468-13472.
- Bahramali, H., Lim, L. C., Rennie, C., Meares, R. & Gordon, E. (2001). ERPs associated with and without an "orienting reflex" in patients with schizophrenia. *International Journal of Neuroscience*, 108(3-4), 163-174.
- Baiano, M., David, A., Versace, A., Churchill, R., Balestrieri, M. & Brambilla, P. (2007). Anterior cingulate volumes in schizophrenia: A systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 1-12.
- Barch, D. M. (2005). The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 321-353
- Barnes, T. R. E., Mutsatsa, S. H., Hutton, S. B., Watt, H. C. & Joyce, E. M. (2006). Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 188, 237-242.
- Basso, M. R., Nasrallah, H. A., Olson, S. C. & Bornstein, R. A. (1998). Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 31(2-3), 99-111.
- Beckers, K., Canavan, A.G.M. & Behrends, U. (1991). *Wechsler Memory Scale Revised Düsseldorf Version* (Ed.).
- Bell, M. D. & Mishara, A. L. (2006). Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments. *Schizophrenia Research*, 81(1), 17-27.
- Bellucci, D. M., Glaberman, K. & Haslam, N. (2003). Computer-assisted cognitive rehabilitation reduces negative symptoms in the severely mentally ill. *Schizophrenia Research*, 59(2), 225-232.
- Bender, S., Müller, B., Oades, R. D. & Sartory, G. (2001). Conditioned blocking and schizophrenia: A replication and study of the role of symptoms, age, onset-age of psychosis and illness-duration. *Schizophrenia Research*, 49(1-2), 157-170.

- Benton, A. L. (1983). (Ed). *Contributions to Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 87(1), 527-570.
- Berman, K., & Meyer-Lindenberg, A. (2004). Functional brain imaging studies in schizophrenia. In D. S. Charney & E. J. Nestler (Eds.), *Neurobiology of mental illness* (2.th ed., pp. 311-323) Oxford Iniversity Press.
- Bestelmeyer, P. E. G., Phillips, L. H., Crombie, C., Benson, P. & St.Clair, D. (2009). The P300 as a possible endophenotype for schizophrenia and bipolar disorder: Evidence from twin and patient studies. *Psychiatry Research*, 169(3), 212-219.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A. & Lieberman, J. A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 549-559.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (1991). *Biologische Psychologie* (2.Ed.). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Bledowski, C., Prvulovic, D., Hoehastetter, K., Scherg, M., Wibral, M., Goebel, R. & Linden, D. E. J. (2004). Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: A combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 24(42), 9353-9360.
- Blumenfeld, L. D. & Clementz, B. A. (2001). Response to the first stimulus determines reduced auditory evoked response suppression in schizophrenia: Single trials analysis using MEG. *Clinical Neurophysiology*, 112(9), 1650-1659.
- Bora, E., Fornito, A., Radua, J., Walterfang, M., Seal, M., Wood, S. J. & Pantelis, C. (2011). Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophrenia Research*, 127(1-3), 46-57.
- Bornstein, R., Schwarzkopf, S., Olson, S. & Nasrallah, H. (1992). Third-ventricle enlargement and neuropsychological deficit in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 31(9), 954-961.
- Bortz, J. & Schuster, C. (2010). *Statistik für Human-und Sozialwissenschaftler*. Springer Berlin Heidelberg.

- Boutros, N. N., Korzyukov, O., Jansen, B., Feingold, A. & Bell, M. (2004). Sensory gating deficits during the mid-latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 126(3), 203-215.
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Kioperlidou, K. & Karavatos, A. (2004). Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 45(5), 392-400.
- Bramon, E., McDonald, C., Croft, R. J., Landau, S., Filbey, F., Gruzelier, J. H. & Murray, R. M. (2005). Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *Neuroimage*, 27(4).
- Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R. M., & Frangou, S. (2004). Metaanalysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70(2-3), 315-329.
- Bruder, G. E., Kayser, J., Tenke, C. E., Friedman, M., Malaspina, D. & Gorman, J. M. (2001). Event-related potentials in schizophrenia during tonal and phonetic oddball tasks: Relations to diagnostic subtype, symptom features and verbal memory. *Biological Psychiatry*, 50(6), 447-452.
- Bühl, A. & Zöfel, P. (2005). *SPSS 12–Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows*. (9.Ed) München Pearson Studium.
- Butler, P. D., Martinez, A., Foxe, J. J., Kim, D., Zemon, V., Silipo, G. & Javitt, D. C. (2007). Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain*, 130(2), 417-430.
- Byrne, M., Agerbo, E., Bennedsen, B., Eaton, W. W. & Mortensen, P. B. (2007). Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: A danish national register based study. *Schizophrenia Research*, 97(1), 51-59.
- Cannon, M., Tarrant, C. J., Hattunen, M. O. & Jones, P. B. (2003). Childhood development and later schizophrenia. In R. M. Murray, P. B. Jones, E. Susser, J. van Os & M. Cannon (Eds.), *The epidemiology of schizophrenia* (pp. 100-123). Cambridge: Cambridge University Press.
- Cannon, T. D., Van Erp, T. G. M., Huttunen, M., Lönqvist, J., Salonen, O., Valanne, L. & Yan, M. (1998). Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Archives of General Psychiatry*, 55(12), 1084-1091.

- Carlsson, A. (1967). Neurohumoral transmission and neuropsychiatric disorders. *International Journal of Psychiatry*, 4(3), 218-219.
- Casanova, M. F. & Rothberg, B. (2002). Shape distortion of the hippocampus: A possible explanation of the pyramidal cell disarray reported in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 55(1-2), 19-24.
- Casasanto, D. J., Killgore, W. D. S., Maldjian, J. A., Glosser, G., Alsop, D. C., Cooke, A. M. & Detre, J. A. (2002). Neural correlates of successful and unsuccessful verbal memory encoding. *Brain and Language*, 80(3), 287-295.
- Catts, S. V., Shelley, A., Ward, P. B., Liebert, B., McConaghy, N., Andrews, S. & Michie, P. T. (1995). Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 152(2), 213-219.
- Cervellione, K. L., Burdick, K. E., Cottone, J. G., Rhinewine, J. P. & Kumra, S. (2007). Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: Longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(7), 867-878.
- Chakos, M. H., Lieberman, J. A., Bilder, R. M., Borenstein, M., Lerner, G., Bogerts, B. & Ashtari, M. (1994). Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry*, 151(10), 1430-1436.
- Chang, L., Friedman, J., Ernst, T., Zhong, K., Tsopelas, N. D. & Davis, K. (2007). Brain metabolite abnormalities in the white matter of elderly schizophrenic subjects: Implication for glial dysfunction. *Biological Psychiatry*, 62(12), 1396-1404.
- Chen, X., Lu, Y., Wang, J., Wang, H., Zhang, M., Lou, F. & Chen, C. (2007). Relationship between event-related potential P300 and first episode schizophrenia. *Chinese Medical Journal*, 120(4), 339-341.
- Cirillo, M. A. & Seidman, L. J. (2003). Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: From clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology Review*, 13(2), 43-77.
- Coburn, K. L., Shillcutt, S. D., Tucker, K. A., Estes, K. M., Brin, F. B., Merai, P. & Moore, N. C. (1998). P300 delay and attenuation in schizophrenia: Reversal by neuroleptic medication. *Biological Psychiatry*, 44(6), 466-474. doi:10.1016/S0006-3223(97)00402-2

- Comer, R. J. (2008). In Sartory G. (Ed.), *Klinische Psychologie* [Klinische Psychologie] (6.th ed.) Spektrum Akademischer Verlag.
- Conklin, H. M., Curtis, C. E., Katsanis, J. & Iacono, W. G. (2000). Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: Evidence from the digit span task. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 275-277.
- Cornblatt, B. A. & Erlenmeyer-Kimling, L. (1985). Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: Specificity and predictive validity. *Journal of Abnormal Psychology*, 94(4), 470-486.
- Cosoff, S. J. & Hafner, R. J. (1998). The prevalence of comorbid anxiety in schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 32(1), 67-72.
- Crow, T. J. (1985). The two-syndrome concept: Origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*, 11(3), 471-486.
- Crowley, K. E. & Colrain, I. M. (2004). A review of the evidence for P2 being an independent component process: Age, sleep and modality. *Clinical Neurophysiology*, 115(4), 732-744.
- Csepe, V. (1995). On the origin and development of the mismatch negativity. *Ear and Hearing*, 16(1), 91-104.
- Daniel, D. G., Goldberg, T. E., Gibbons, R. D. & Weinberger, D. R. (1991). Lack of a bimodal distribution of ventricular size in schizophrenia: A gaussian mixture analysis of 1056 cases and controls. *Biological Psychiatry*, 30(9), 887-903.
- Daum, I. & Schugens, M. M. (2002). Biologische Grundlagen des Gedächtnisses. In T. Elbert, & N. Birbaumer (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie, biologische Psychologie (Serie I), biologische Grundlagen der Psychologie* (band 6). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Davidson, L. L. & Heinrichs, R. W. (2003). Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 122(2), 69-87.
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., Fiehler, K., Von Cramon, D. Y. & Engel, A. K. (2005). Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *The Journal of Neuroscience*, 25(50), 11730-11737.

- Delawalla, Z., Barch, D. M., Eastep, J. L. F., Thomason, E. S., Hanewinkel, M. J., Thompson, P. A. & Csernansky, J. G. (2006). Factors mediating cognitive deficits and psychopathology among siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), 525-537.
- Deldin, P. J., Duncan, C. C. & Miller, G. A. (1994). Season, gender, and P300. *Biological Psychology*, 39(1), 15-28.
- Dickinson, D., Tenhula, W., Morris, S., Brown, C., Peer, J., Spencer, K. & Bellack, A. S. (2010). A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 167(2), 170-180.
- Dickinson, D., Iannone, V. N., Wilk, C. M. & Gold, J. M. (2004). General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55(8), 826-833.
- Dickinson, D., Ragland, J. D., Gold, J. M. & Gur, R. C. (2008). General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biological Psychiatry*, 64(9), 823-827.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E. & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 532-542.
- Diel, J. & Staufenbiel, T. (2002). *Statistik mit SPSS*. Eschborn: Klotz.
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. & Schulte-Markwort, E. (2011). *ICD-10. Internationale Klassifikation Psychischer Störungen. Kapitel V (F). Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis (5. Aufl.)*. Bern: Huber.
- Dolan, R. J. (2002). Neuroscience and psychology: Emotion, cognition, and behavior. *Science*, 298(5596), 1191-1194.
- Donchin, E. (1981). Surprise!...surprise? *Psychophysiology*, 18(5), 493-513.
- Duncan Johnson, C. C. & Donchin, E. (1977). On quantifying surprise. the variation of event related potentials with subjective probability. *Psychophysiology*, 14(5), 456-467.
- Duncan, C. C. (1988). Event-related brain potentials: A window on information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 14(2), 199-203.
- Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P. T., Näätänen, R. & Van Petten, C. (2009). Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology*, 120(11), 1883-1908.

- Duncan, C. C., Morihisa, J. M., Fawcett, R. W. & Kirch, D. G. (1987). P300 in schizophrenia: State or trait marker? *Psychopharmacology Bulletin*, 23(3), 497-501.
- Duncan, C. C., Perlstein, W. M. & Morihisa, J. M. (1987). The P300 metric in schizophrenia: Effects of probability and modality. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 40, 670-674.
- Dutt, A., Ganguly, T., Shaikh, M., Walshe, M., Schulze, K., Marshall, N. & Bramon, E. (2012). Association between hippocampal volume and P300 event related potential in psychosis: Support for the kraepelinian divide. *Neuroimage*, 59(2), 997-1003.
- Eack, S. M., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S. & Keshavan, M. S. (2010). One-year durability of the effects of cognitive enhancement therapy on functional outcome in early schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 120(1-3), 210.
- Edelmann, W. (1996). *Lernpsychologie*. Weinheim, Basel: Beltz.
- Elvevag, B. & Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews™ in Neurobiology*, 14(1)
- Elvevåg, B., Weinberger, D. R., Suter, J. C. & Goldberg, T. E. (2000). Continuous, performance test and schizophrenia: A test of stimulus- response compatibility, working memory, response readiness, or none of the above? *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 772-780.
- Emmerson, R. Y., Dustman, R. E., Shearer, D. E. & Turner, C. W. (1989). P3 latency and symbol digit performance correlations in aging. *Experimental Aging Research*, 15(3-4), 151-159.
- Endicott, J., Spitzer, R.L., Fleiss, J.L. & Cohen, J. (1976). The Global Assessment Scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry*, 33, 766-771.
- Engelkamp, J. & Zimmer, H. D. (2006). *Lehrbuch der kognitiven Psychologie*. Göttingen: Hogrefe.
- Exner, C., Boucsein, K., Degner, D. & Irle, E. (2006). State-dependent implicit learning deficit in schizophrenia: Evidence from 20-month follow-up. *Psychiatry Research*, 142(1), 39-52.
- Falkai, P., Vogeley K. & Mayer, W. (2001). Hirnstrukturelle Veränderungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen. *Nervenarzt*, (72), 331-341.

- Falkai, P. & Vogele K. (2002). Ätiopathogenese, Neuropathologie und bildgebende Verfahren. In M. Schmauß (Ed.), *Schizophrenie – Pathogenese Diagnostik und Therapie*. Bremen: Uni-Med.
- Falkai, P., Honer, W. G., David, S., Bogerts, B., Majtenyi, C. & Bayer, T. A. (1999). No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 25(1), 48-53.
- Ferreira-Santos, F., Silveira, C., Almeida, P., Palha, A., Barbosa, F. & Marques-Teixeira, J. (2012). The auditory P200 is both increased and reduced in schizophrenia? A meta-analytic dissociation of the effect for standard and target stimuli in the oddball task. *Clinical Neurophysiology*, 123(7), 1300-1308.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E. & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15(2), 73-95.
- Fisher, M., Holland, C., Merzenich, M.M., Vinogradov, S., 2009. Using neuroplasticity-based auditory training to improve verbal memory in schizophrenia. *Am J. Psychiatry* 166, 805-811.
- Fisher, M., Holland, C., Subramaniam, K., Vinogradov, S., 2010. Neuroplasticity-based cognitive training in schizophrenia: an interim report on the effects 6 months later. *Schizophr Bull* 36, 869–879.
- Fitzgerald, P. G. & Picton, T. W. (1984). The effects of probability and discriminability on the evoked potentials to unpredictable stimuli. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 425, 199-203.
- Folstein, J. R. & Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. *Psychophysiology*, 45(1), 152-170.
- Ford, J. M., White, P. M., Csernansky, J. G., Faustman, W. O., Roth, W. T. & Pfefferbaum, A. (1994). ERPs in schizophrenia: Effects of antipsychotic medication. *Biological Psychiatry*, 36(3), 153-170.
- Ford, J. M. (1999). Schizophrenia: The broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, 36(6), 667-682.
- Ford, J. M., Mathalon, D. H., Marsh, L., Faustman, W. O., Harris, D., Hoff, A. L. & Pfefferbaum, A. (1999). P300 amplitude is related to clinical state in severely and moderately ill patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46(1), 94-101.

- Ford, J. M., Mathalon, D. H., Kalba, S., Marsh, L. & Pfefferbaum, A. (2001). N1 and P300 abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with schizophrenialike features. *Biological Psychiatry*, 49(10), 848-860.
- Freunberger, R., Klimesch, W., Doppelmayr, M. & Höller, Y. (2007). Visual P2 component is related to theta phase-locking. *Neuroscience Letters*, 426(3), 181-186.
- Friston, K. J. (1999). Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplement*, 99(395), 68-79.
- Gaspar, P. A., Ruiz, S., Zamorano, F., Altayó, M., Pérez, C., Bosman, C. A. & Aboitiz, F. (2011). P300 amplitude is insensitive to working memory load in schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 11
- Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E. & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 25(1), 60-69.
- Golby, A. J., Poldrack, R. A., Brewer, J. B., Spencer, D., Desmond, J. E., Aron, A. P. & Gabrieli, J. D. E. (2001). Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*, 124(9), 1841-1854.
- Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E. & Weinberger, D. R. (1997). Auditory working memory and wisconsin card sorting test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 54(2), 159-165.
- Goldberg, T. E., Hyde, T. M., Kleinman, J. E. & Weinberger, D. R. (1993). Course of schizophrenia: Neuropsychological evidence for a static encephalopathy. *Schizophrenia Bulletin*, 19(4), 797-804.
- Goldman, H. H., Skodol, A. E. & Lave, T. R. (1992). Revising axis V for DSM-IV: A review of measures of social functioning. *American Journal of Psychiatry*, 149(9), 1148-1156.
- Goldman-Rakic, P. S., Cools, A. & Srivastava, K. (1996). The prefrontal landscape: Implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive [and discussion]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 351(1346), 1445-1453.
- Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 6(4), 348-357.

- Gonsalvez, C. J. & Polich, J. (2002). P300 amplitude is determined by target-to-target interval. *Psychophysiology*, 39(3), 388-396.
- Gorham, D. R. (1956). A proverbs test for clinical and experimental use. *Psychological Reports*, (1), 1-12.
- Green, A. I., Tohen, M. F., Hamer, R. M., Strakowski, S. M., Lieberman, J. A., Glick, I. & Scott Clark, W. (2004). First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: Acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research*, 66(2), 125-135.
- Green, M. F. (1998). *Schizophrenia from a neurocognitive perspective: Probing the impenetrable darkness*. Boston: Allyn and Bacon.
- Green, A. I., Tohen, M. F., Hamer, R. M., Strakowski, S. M., Lieberman, J. A., Glick, I. & Clark, W. S. (2004). First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: Acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research*, 66(2-3), 125-135.
- Grube, B. S., Bilder, R. M. & Goldman, R. S. (1998). Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 31(2-3), 113-120.
- Grynszpan, O., Perbal, S., Pelissolo, A., Fossati, P., Jouvent, R., Dubal, S. & Perez-Diaz, F. Efficacy and specificity of computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: A meta-analytical study.
- Gur, R. E., Cowell, P. E., Latshaw, A., Turetsky, B. I., Grossman, R. I., Arnold, S. E. & Gur, R. C. (2000). Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57(8), 761-768.
- Guthke, J., Beckmann, J. F. & Wiedl, K. H. (2003). Dynamik im dynamischen testen. *Psychologische Rundschau*, 54(4), 225-232.
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W. & Nowotny, B. (1996). Der Frühverlauf der Schizophrenie. *Zeitschrift Für Medizinische Psychologie*, (5), 22-31.
- Häfner, H., Löffler, W., Maurer, K., Hambrecht, M. & An Der Heiden, W. (1999). Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100(2), 105-118.
- Halgren, E., Marinkovic, K. & Chauvel, P. (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106(2), 156-164.

- Halgren, E., Squires, N. K. & Wilson, C. L. (1980). Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science*, *210*(4471), 803-805.
- Hall, M., Rijdsdijk, F., Kalidindi, S., Schulze, K., Kravariti, E., Kane, F. & Murray, R. M. (2007). Genetic overlap between bipolar illness and event-related potentials. *Psychological Medicine*, *37*(5), 667-678.
- Hall, M. H., Schulze, K., Rijdsdijk, F., Picchioni, M., Ettinger, U., Bramon, E. & Sham, P. (2006). Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. *Behavior Genetics*, *36*(6), 845-857.
- Hansen, J. C. & Hillyard, S. A. (1980). Endogeneous brain potentials associated with selective auditory attention. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *49*(3), 277-290.
- Hashimoto, T., Nishino, N., Nakai, H. & Tanaka, C. (1991). Increase in serotonin 5-HT_{1A} receptors in prefrontal and temporal cortices of brains from patients with chronic schizophrenia. *Life Sciences*, *48*(4), 355-363.
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J. & Deeks, J. J. (2005). Schizophrenia and suicide: Systematic review of risk factors. *The British Journal of Psychiatry*, *187*(1), 9-20.
- Heinrichs, R. W. & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, *12*(3), 426-445.
- Heinz, A., Saunders, R. C., Kolachana, B. S., Jones, D. W., Gorey, J. G., Bachevalier, J. & Weinberger, D. R. (1999). Striatal dopamine receptors and transporters in monkeys with neonatal temporal limbic damage. *Synapse*, *32*(2), 71-79.
- Henry, J. & Crawford, J. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognitive Neuropsychiatry*, *10*(1), 1-33.
- Heydebrand, G. (2006). Cognitive deficits in the families of patients with schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, *19*(3), 277-281.
- Higashima, M., Urata, K., Kawasaki, Y., Maeda, Y., Sakai, N., Mizukoshi, C. & Koshino, Y. (1998). P300 and the thought disorder factor extracted by factor-analytic procedures in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *44*(2), 115-120.

- Hill, K., Mann, L., Laws, K. R., Stephenson, C. M. E., Nimmo-Smith & McKenna, P. J. (2004). Hypofrontality in schizophrenia: A meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(4), 243-256.
- Hill, S. K., Beers, S. R., Kmiec, J. A., Keshavan, M. S. & Sweeney, J. A. (2004). Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68(2-3), 127-136.
- Hillyard, S. A., Hink, R. F., Schwent, V. L. & Picton, T. W. (1973). Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science*, 182(108), 177-180.
- Hillyard, S. A., Squires, K. C., Bauer, J. W. & Lindsay, P. H. (1971). Evoked potential correlates of auditory signal detection. *Science*, 172(3990), 1357-1360.
- Hirayasu, Y., McCarley, R. W., Salisbury, D. F., Tanaka, S., Kwon, J. S., Frumin, M. & Shenton, M. E. (2000). Planum temporale and heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 57(7), 692-699.
- Hoff, A. L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M. & DeLisi, L. E. (1999). Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1336-1341.
- Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J. & DeLisi, L. E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 78(1), 27.
- Hoffmann, S. & Falkenstein, M. (2008). The correction of eye blink artefacts in the EEG: A comparison of two prominent methods. *PLoS One*, 3(8), e3004.
- Hogarty, G. E., Flesher, S., Ulrich, R., Carter, M., Greenwald, D., Pogue-Geile, M. & Garrett, A. (2004). Cognitive enhancement therapy for Schizophrenia Effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior. *Archives of General Psychiatry*, 61(9), 866-876.
- Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D. & Mackay, C. E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2233-2245.
- Hor, K. & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(4 Suppl), 81-90.

- Houlihan, M., Stelmack, R. & Campbell, K. (1998). Intelligence and the effects of perceptual processing demands, task difficulty and processing speed on P300, reaction time and movement time. *Intelligence*, 26(1), 9-25.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S. & Sharma, T. (2003). Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 59(2-3), 137-146.
- Iwanami, A., Okajima, Y., Kuwakado, D., Isono, H., Kasai, K., Hata, A. & Kamijima, K. (2000). Event-related potentials and thought disorder in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 42(3), 187-191.
- Jakob, H. & Beckmann, H. (1986). Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *Journal of Neural Transmission - General Section*, 65(3-4), 303-326.
- Jäncke, L., Gaab, N., Wüstenberg, T., Scheich, H. & Heinze, H. (2001). Short-term functional plasticity in the human auditory cortex: An fMRI study. *Cognitive Brain Research*, 12(3), 479-485.
- Jasper, H. (1958). The 10/20 international electrode system. *EEG and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Javitt, D. C., Doneshka, P., Grochowski, S. & Ritter, W. (1995). Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52(7), 550.
- Jeon, Y. & Polich, J. (2003). Meta-analysis of P300 and schizophrenia: Patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, 40(5), 684-701.
- Jeon, Y. & Polich, J. (2003). Meta-analysis of P300 and schizophrenia: Patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, 40(5), 684-701.
- Jessen, F., Scheef, L., Germeshausen, L., Tawo, Y., Kockler, M., Kuhn, K. & Heun, R. (2003). Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*, 160(7), 1305-1312.
- Johnson-Selfridge, M. & Zalewski, C. (2001). Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: Meta-analytic findings. *Schizophrenia Bulletin*, 27(2), 305-316.
- Juckel, G., Schaub, D., Fuchs, N., Naumann, U., Uhl, I., Witthaus, H. & Brüne, M. (2008). Validation of the personal and social performance (PSP) scale in a german sample

- of acutely ill patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 104(1-3), 287-293.
- Karoumi, B., Laurent, A., Rosenfeld, F., Rochet, T., Brunon, A., Dalery, J. & Saoud, M. (2000). Alteration of event related potentials in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 41(2), 325-334.
- Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Onitsuha, T., Spencer, M. H. & McCarley, R. W. (2003). Progressive decrease of left heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 60(8), 766-775.
- 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.
- Kawasaki, Y., Sumiyoshi, T., Higuchi, Y., Ito, T., Takeuchi, M. & Kurachi, M. (2007). Voxel-based analysis of P300 electrophysiological topography associated with positive and negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 94(1-3), 164-171.
- Kay, S.R., Fiszbein, A. & Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.
- Kay, S.R., Opler, L.A. & Fiszbein, A. (1986). Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) – Bewertungsleitfaden. New York: Albert-Einstein-College of Medicine - Montefiori Medical-Center and Schizophrenia Research Unit, Bronx Psychiatric Center.
- Kay, S., Opler, L. & Fiszbein, A. (1986). Positive and negative syndrome scale (PANSS). *Multi-Health Systems Inc, North Tonawanda, NY*.
- Kay, S. R., Opler, L. A. & Lindenmayer, J. (1988). Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Research*, 23(1), 99-108.
- Keefe, R. S. E., Bilder, R. M., Harvey, P. D., Davis, S. M., Palmer, B. W., Gold, J. M. & Lieberman, J. A. (2006). Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology*, 31(9), 2033-2046.
- Keefe, R. S. E., Eesley, C. E. & Poe, M. P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57(6), 688-691.

- Keefe, R. S. E., Perkins, D. O., Gu, H., Zipursky, R. B., Christensen, B. K. & Lieberman, J. A. (2006). A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 88(1-3), 26-35.
- Keeling, M. D., Calhoun, B. M., Krüger, K., Polley, D. B. & Schreiner, C. E. (2008). Spectral integration plasticity in cat auditory cortex induced by perceptual training. *Experimental Brain Research*, 184(4), 493-509.
- Kendler, K. S. & Gruenberg, A. M. (1984). An independent analysis of the danish adoption study of schizophrenia: VI. the relationship between psychiatric disorders as defined by DSM-III in the relatives and adoptees. *Archives of General Psychiatry*, 41(6), 555.
- Kern, R. S., Green, M., Mintz, J. & Liberman, R. (2003). Does 'errorless learning' compensate for neurocognitive impairments in the work rehabilitation of persons with schizophrenia? *Psychological Medicine*, 33(03), 433-442.
- Keshavan, M. S., Tandon, R., Boutros, N. N. & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts": What we know in 2008. Part 3: Neurobiology. *Schizophrenia Research*, 106(2-3), 89-107.
- Kessler, C. & Steinberg, A. (1989). Evoked potential variation in schizophrenic subgroups. *Biological Psychiatry*, 26(4), 372-380.
- Kirihara, K., Araki, T., Uetsuki, M., Yamasue, H., Hata, A., Rogers, M. A. & Kasai, K. (2009). Association study between auditory P3a/P3b event-related potentials and thought disorder in schizophrenia.(3), 277-283.
- Kirihara, K., Araki, T., Uetsuki, M., Yamasue, H., Hata, A., Rogers, M. A. & Kasai, K. (2009). Association study between auditory P3a/P3b event-related potentials and thought disorder in schizophrenia. *Brain Imaging and Behavior*, 3(3), 277-283.
- Kiss, I., Dashieff, R. M. & Lordeon, P. (1989). A parieto-occipital generator for P300: Evidence from human intracranial recordings. *International Journal of Neuroscience*, 49(1-2), 133-139.
- Knight, R. T., Scabini, D., Woods, D. L. & Clayworth, C. C. (1989). Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Research*, 502(1), 109-116.
- Kok, A. (1990). Internal and external control: A two-factor model of amplitude change of event-related potentials. *Acta Psychologica*, 74(2-3), 213-236.

- Kok, A. (1997). Event-related-potential (ERP) reflections of mental resource□s: A review and synthesis. *Biological Psychology*, 45(1-3), 19-56.
- Konick, L. C. & Friedman, L. (2001). Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49(1), 28-38.
- Kornetsky, C. & Orzack, M. H. (1978). Physiological and behavioral correlates of attention dysfunction in schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research*, 14(1-4), 69-79.
- Kovelman, J. A. & Scheibel, A. B. (1984). A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 19(12), 1601-1621.
- Krabbendam, L. & Aleman, A. (2003). Cognitive rehabilitation in schizophrenia: A quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology*, 169(3-4), 376-382.
- Kravariti, E., Dixon, T., Frith, C., Murray, R. & McGuire, P. (2005). Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 74(2-3), 221-231.
- Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C., Park, H., Maier, S., Kikinis, R. & Shenton, M. E. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 41(1-2), 15-30.
- Kubicki, M., Park, H., Westin, C. F., Nestor, P. G., Mulkern, R. V., Maier, S. E. & Shenton, M. E. (2005). DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: Analysis of white matter integrity. *Neuroimage*, 26(4), 1109-1118.
- Kutas, M., McCarthy, G. & Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: The P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197(4305), 792-795.
- Kyriakopoulos, M. & Frangou, S. (2007). Pathophysiology of early onset schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 19(4), 315-324.
- Kyriakopoulos, M. & Frangou, S. (2009). Recent diffusion tensor imaging findings in early stages of schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 22(2), 168-176.
- Lake, C. R. & Hurwitz, N. (2007). Schizoaffective disorder merges schizophrenia and bipolar disorders as one disease - there is no schizoaffective disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(4), 365-379.
- Laurent, A., Garcia-Larréa, L., D'Amato, T., Bosson, J., Saoud, M., Marie-Cardine, M. & Dalery, J. (1999). Auditory event-related potentials and clinical scores in unmedicated schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 86(3), 229-238.

- Lautenbacher, S. & Möser, C. (2004). Neuropsychologie der Schizophrenie. In S. Lautenbacher, & S. Gauggel (Eds.), *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Berlin: Springer.
- Lawrie, S. M. & Abukmeil, S. S. (1998). Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 172(FEB.), 110-120.
- Laywer, G., Nyman, H., Agartz, I., Arnborg, S., Jönsson, E. G., Sedvall, G. C. & Hall, H. (2006). Morphological correlates to cognitive dysfunction in schizophrenia as studied with bayesian regression. *BMC Psychiatry*, 6(1), 31.
- Lee, J. & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: A meta-analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(4), 599-611.
- Lee, T. M. C., Chan, M. W. C., Chan, C. C. H., Gao, J., Wang, K. & Chen, E. Y. H. (2006). Prose memory deficits associated with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 81(2-3), 199-209.
- Lehrl, S. (1976). *Manual zum MWT-B*. Erlangen: Verlag Dr. med. D. Straube.
- Leiderman, E. A. & Strejilevich, S. A. (2004). Visuospatial deficits in schizophrenia: Central executive and memory subsystems impairments. *Schizophrenia Research*, 68(2-3), 217-223.
- Leitman, D. I., Hoptman, M. J., Foxe, J. J., Saccente, E., Wylie, G. R., Nierenberg, J. & Javitt, D. C. (2007). The neural substrates of impaired prosodic detection in schizophrenia and its sensorial antecedents. *American Journal of Psychiatry*, 164(3), 474-482.
- Lepore, A., Borelli, A., Patella, R. M., Ventriglio, A. & Bellomo, A. (2009). Cognitive impairment in patients affected by schizophrenia measured with moda rating scale. *Clinical Neuropsychiatry*, 6(3), 117-123.
- Levitt, J. J., Bobrow, L., Lucia, D. & Srinivasan, P. (2010). *A selective review of volumetric and morphometric imaging in schizophrenia*
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment (third edition)* (3.th ed.). New York: Oxford University Press.
- Liddle, P. F. (1987). Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychological Medicine*, 17(1), 49-57.

- Liddle, P.F. (1995). Inner connections with domain of dementia praecox: Role of supervisory mental processes in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245, 210-215.
- Lieberman, J. A., Tollefson, G. D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R. S. & Tohen, M. (2005). Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 62(4), 361-370.
- Lincoln, T. (2006). *Kognitive Verhaltenstherapie der Schizophrenie*. Göttingen: Hogrefe.
- Linden, D. E. (2005). The P300: Where in the brain is it produced and what does it tell us? *The Neuroscientist*, 11(6), 563-576.
- Linden, D. E. J., Prvulovic, D., Formisano, E., Völlinger, M., Zanella, F. E., Goebel, R. & Dierks, T. (1999). The functional neuroanatomy of target detection: An fMRI study of visual and auditory/oddball tasks. *Cerebral Cortex*, 9(8), 815-823.
- Liu, W. B., Chen, Q. Z., Yin, H. M., Zheng, L. L., Yu, S. H., Chen, Y. P. & Li, H. C. (2011). *[Event-related potentials P 300 with memory function and psychopathology in first-episode paranoid schizophrenia]*.
- Luck, S. J., Heinze, H., Mangun, G. & Hillyard, S. A. (1990). Visual event-related potentials index focused attention within bilateral stimulus arrays. II. functional dissociation of P1 and N1 components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75(6), 528-542.
- Luck, S. J., Woodman, G. F. & Vogel, E. K. (2000). Event-related potential studies of attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 432-440.
- MacDonald III, A. W., Carter, C. S., Kerns, J. G., Ursu, S., Barch, D. M., Holmes, A. J. & Cohen, J. D. (2005). Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 162(3), 475-484.
- Magliero, A., Bashore, T. R., Coles, M. G. H. & Donchin, E. (1984). On the dependence of P300 latency on stimulus evaluation processes. *Psychophysiology*, 21(2), 171-186.
- Magraf, J., Schneider S. & Ehlers A. (1991). *Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen (DIPS)*. Berlin: Springer.
- Marengo, J. T., Harrow, M., Lanin-Kettering, I. & Wilson, A. (1986). Evaluating bizarre-idiosyncratic thinking: A comprehensive index of positive thought disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 12(3), 497-511.

- Margraf, J. (1994). Diagnostisches Kurzinterview bei psychischen Störungen (Mini-Dips). Handbuch und Interviewleitfaden Springer, Berlin
- Mathalon, D. H., Hoffman, R. E., Watson, T. D., M., R.M, Roach, B. J. & Ford, J. M. (2009). Neurophysiological distinction between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3
- Mathalon, D. H., Ford, J. M. & Pfefferbaum, A. (2000). Trait and state aspects of p300 amplitude reduction in schizophrenia: A retrospective longitudinal study. *Biological Psychiatry*, 47(5), 434-449.
- Matsui, M., Sumiyoshi, T., Arai, H., Higuchi, Y. & Kurachi, M. (2008). Cognitive functioning related to quality of life in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(1), 280-287.
- McCarley, R. W., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Yurgelun-Todd, D. A., Tohen, M., Zarate, C. & Shenton, M. E. (2002). Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59(4), 321-331.
- McCarthy, G. & Donchin, E. (1981). A metric for thought: A comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, 211(4477), 77-80.
- Mccarthy, G., Luby, M., Gore, J. & Goldman-Rakic, P. (1997). Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. *Journal of Neurophysiology*, 77(3), 1630-1634.
- McGarry-Roberts, P. A., Stelmack, R. M. & Campbell, K. B. (1992). Intelligence, reaction time, and event-related potentials. *Intelligence*, 16(3-4), 289-313.
- McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C. & Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*, 2
- McGurk, S., Twamley, E., Sitzler, D., McHugo, G. & Mueser, K. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1791-1802.
- McIntosh, A. M., Job, D. E., Moorhead, W. J., Harrison, L. K., Whalley, H. C., Johnstone, E. C. & Lawrie, S. M. (2006). Genetic liability to schizophrenia or bipolar disorder and its relationship to brain structure. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, 141 B(1), 76-83.

- McKenna, P., Clare, L. & Baddeley, A. D. (1995, 271–292). *Schizophrenia, in handbook of memory disorders*. New York: John Wiley & Sons.
- Medalia, A. & Choi, J. (2009). Cognitive remediation in schizophrenia. *Neuropsychology Review, 19*(3), 353-364.
- Meichenbaum, D. & Cameron, R. (1973). Training schizophrenics to talk to themselves: A means of developing attentional controls. *Behavior Therapy, 4*(4), 515-534.
- Meltzer, H. Y. (1991). Beyond serotonin. *Journal of Clinical Psychiatry, 52*, 58-62.
- 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.
- Michie, P. T., Fox, A. M., Ward, P. B., Catts, S. V. & McConaghy, N. (1990). Event-related potential indices of selective attention and cortical lateralization in schizophrenia. *Psychophysiology, 27*(2), 209-227.
- Milev, P., Ho, B., Arndt, S. & Andreasen, N. C. (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: A longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry, 162*(3), 495-506.
- Mirsky, A. F., Anthony, B. J., Duncan, C. C., Ahearn, M. B. & Kellam, S. G. (1991). Analysis of the elements of attention: A neuropsychological approach. *Neuropsychology Review, 2*(2), 109-145.
- Miyake, A. & Shah, P. (1999). *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* Cambridge University Press.
- Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'Leary, D., Arndt, S. & Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: A study of first- episode patients. *Archives of General Psychiatry, 56*(8), 749-754.
- Monteiro, L. C., Silva, V. A. & Louzã, M. R. (2008). Insight, cognitive dysfunction and symptomatology in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 258*(7), 402-405.
- Mori, Y., Kurosu, S., Hiroshima, Y. & Niwa, S. (2007). Prolongation of P300 latency is associated with the duration of illness in male schizophrenia patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 61*(5), 471-478.

- Moritz, S., Heeren, D., Andresen, B. & Krausz, M. (2001). An analysis of the specificity and the syndromal correlates of verbal memory impairments in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 101(1), 23-31.
- Mucci, A., Galderisi, S., Kirkpatrick, B., Bucci, P., Volpe, U., Merlotti, E. & Maj, M. (2007). Double dissociation of N1 and P3 abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 92(1-3), 252-261.
- Mulert, C., Jäger, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Möller, H. & Hegerl, U. (2004). Integration of fMRI and simultaneous EEG: Towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage*, 22(1), 83-94.
- Müller, B. W., Sartory, G. & Bender, S. (2004). Neuropsychological deficits and concomitant clinical symptoms in schizophrenia. *European Psychologist*, 9(2), 96-106.
- Murray, R.M. & Lewis, S.W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal*, (295), 681-682.
- Näätänen, R., Sams, M., Järvilehto, T. & Soininen, K. (1980). Probability of deviant stimulus and event-related brain potentials. *Psychophysiology*, 1980, 397-405.
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T. & Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2544-2590.
- Nicolson, R., Lenane, M., Singaracharlu, S., Malaspina, D., Giedd, J. N., Hamburger, S. D. & Rapoport, J. L. (2000). Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: association with risk factors. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 794-800.
- Nieuwenhuis, E. & Hui, C. (2005). Hedgehog signaling and congenital malformations. *Clinical Genetics*, 67(3), 193-208.
- Nieuwenstein, M. R., Aleman, A. & De Haan, E. H. F. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: A meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatric Research*, 35(2), 119-125.
- Nomura, H., Inoue, S., Kamimura, N., Shimodera, S., Mino, Y., Gregg, L. & Tarrier, N. (2005). A cross-cultural study on expressed emotion in carers of people with

- dementia and schizophrenia: Japan and England. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 40(7), 564-570.
- Norman, R. M. G. & Malla, A. K. (1993). Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. *British Journal of Psychiatry*, 162(FEB.), 161-166.
- Novak, G. P., Ritter, W., Vaughan Jr, H. G. & Wiznitzer, M. L. (1990). Differentiation of negative event-related potentials in an auditory discrimination task. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75(4), 255-275.
- Nuechterlein, K. H. (1986). Childhood precursors of adult schizophrenia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 27(2), 133-144.
- Nuechterlein, K. H., Pashler, H. E. & Subotnik, K. L. (2006). Translating basic attentional paradigms to schizophrenia research: Reconsidering the nature of the deficits. *Development and Psychopathology*, 18(3), 831-851.
- Nunez, P.L. & Srinivasan, R. (2006). *Electric fields of the brain: The neurophysics of EEG* (2.th ed.). Oxford: Oxford University Press.
- O'Donnell, B. F., Hokama, H., McCarley, R. W., Smith, R. S., Salisbury, D. F., Mondrow, E. & Shenton, M. E. (1994). Auditory ERPs to non-target stimuli in schizophrenia: Relationship to probability, task-demands, and target ERPs. *International Journal of Psychophysiology*, 17(3), 219-231.
- Ogura, C., Nageishi, Y., Matsubayashi, M., Omura, F., Kishimoto, A. & Shimokochi, M. (1991). Abnormalities in event-related potentials, N100, P200, P300 and slow wave in schizophrenia. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, 45(1), 57-65.
- Ohl, F. W. & Scheich, H. (2005). Learning-induced plasticity in animal and human auditory cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(4), 470-477.
- Olbrich, R. & Mussgay, L. (1990). Reduction of schizophrenic deficits by cognitive training: An evaluative study. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 239(6), 366-369.
- Olney, J. W. & Farber, N. B. (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*,
- Öngür, D., Lin, L. & Cohen, B. M. (2009). Clinical characteristics influencing age at onset in psychotic disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 50(1), 13-19.
- Öngür, D., Lin, L. & Cohen, B. M. (2009). Clinical characteristics influencing age at onset in psychotic disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 50(1), 13-19.

- Oswald, W.D. & Fleischmann, U.M. (1994). *Nürnbergiger Alters-Inventar*. Erlangen: Universität Erlangen-Nürnberg.
- Overall, J.E. & Gorham, D.R. (1976): The Brief Psychiatric Rating Scale. In: Guy W (ed): ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, Maryland: 157-169.
- Palmer, B. W. & Heaton, R. K. (2000). Executive dysfunction in schizophrenia. In T. Sharma, & P. D. Harvey (Eds.), *Cognition in schizophrenia: Impairments, importance and treatment strategies* (pp. 51-72). Oxford: Oxford University Press.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J. & McGuire, P. K. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: A cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *The Lancet*, 361(9354), 281-288.
- Pantev, C., Oostenveld, R., Engelien, A., Ross, B., Roberts, L. E. & Hoke, M. (1998). Increased auditory cortical representation in musicians. *Nature*, 392(6678), 811-814.
- Parbery-Clark, A., Skoe, E. & Kraus, N. (2009). Musical experience limits the degradative effects of background noise on the neural processing of sound. *The Journal of Neuroscience*, 29(45), 14100-14107.
- Pashler, H. (2000). Task switching and multitask performance. In S. Monsell, & J. Driver (Eds.), *Control of cognitive processes* (pp. 277-307). Cambridge: The MIT Press.
- Petrides, M. (2002). The mid-ventrolateral prefrontal cortex and active mnemonic retrieval. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78(3), 528-538.
- Pineda, A. A. (1989). Selective extraction of plasma constituents. *Transfusion*, 29(4), 283-284.
- Pinel, J. P. J. (2001). In Boucsein W. (Ed.), *Biopsychologie* (2.th ed.). Berlin, Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag GmbH.
- Polich, J. (1990). P300, probability, and interstimulus interval. *Psychophysiology*, 27(4), 396-403.
- Polich, J. (1990). Probability and inter-stimulus interval effects on the P300 from auditory stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 10(2), 163-170.
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-2148.
- Polich, J., Howard, L. & Starr, A. (1983). P300 latency correlates with digit span. *Psychophysiology*, 20(6), 665-669.

- Polich, J. & Kok, A. (1995). Cognitive and biological determinants of P300: An integrative review. *Biological Psychology*, 41(2), 103-146.
- Polich, J. & Squire, L. R. (1993). P300 from amnesic patients with bilateral hippocampal lesions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86(6), 408-417.
- Popov, T., Jordanov, T., Rockstroh, B., Elbert, T., Merzenich, M. M. & Miller, G. A. (2011). Specific cognitive training normalizes auditory sensory gating in schizophrenia: A randomized trial. *Biological Psychiatry*, 69(5), 465-471.
- Posner, M. I. & Boies, S. J. (1971). Components of attention. *Psychological review*, 78(5), 391
- Posner, M. I. & Rafal, R. D. (1987). Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits. Meir, R. J, Diller L, Benton A.C. (Ed.). 1986:182–201 London: Churchill-Livingston.
- Price, G. W., Michie, P. T., Johnston, J., Innes-Brown, H., Kent, A., Clissa, P. & Jablensky, A. V. (2006). A multivariate electrophysiological endophenotype, from a unitary cohort, shows greater research utility than any single feature in the western australian family study of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 60(1), 1-10.
- Pukrop, R., Matuschek, E., Ruhrmann, S., Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., Bertsch, A. & Klosterkötter, J. (2003). Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62(3), 259-268.
- Ragland, J. D., Moelter, S. T., McGrath, C., Hill, S. K., Gur, R. E., Bilker, W. B. & Gur, R. C. (2003). Levels-of-processing effect on word recognition in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 54(11), 1154-1161.
- Ragland, J. D., Yoon, J., Minzenberg, M. J. & Carter, C. S. (2007). Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: Search for a pathophysiological mechanism. *International Review of Psychiatry*, 19(4), 419-429.
- Rass, O., Forsyth, J. K., Bolbecker, A. R., Hetrick, W. P., Breier, A., Lysaker, P. H. & O'Donnell, B. F. (2012). Computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia: A randomized single-blind pilot study. *Schizophrenia Research*,
- Reichenberg, A. & Harvey, P. D. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychological Bulletin*, 133(5), 833-858.

- Reif, A., Herterich, S., Strobel, A., Ehlis, A., Saur, D., Jacob, C. P. & Lesch, K. (2006). A neuronal nitric oxide synthase (NOS-I) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function. *Molecular Psychiatry*, 11(3), 286-300.
- Reinke, K. S., He, Y., Wang, C. & Alain, C. (2003). Perceptual learning modulates sensory evoked response during vowel segregation. *Cognitive Brain Research*, 17(3), 781-791.
- Riley, B., Asherson, P. J. & McGuffin, P. (2003). Genetics and schizophrenia. In Hirsch, S.R. & Weinberger, D. (eds). *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science
- Ritter, W. & Gaillard, A. (2000). *Tutorials in event related potential research: Endogenous components: Endogenous components* North Holland.
- Ritter, W., Simson, R., Vaughan, H. G. & Friedman, D. (1979). A brain event related to the making of a sensory discrimination. *Science*, 203(4387), 1358-1361.
- Ritter, W., Simson, R. & Vaughan Jr., H. G. (1972). Association cortex potentials and reaction time in auditory discrimination. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 33(6), 547-555.
- RM, R. (1955). The relation of the trail making test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, 19(5), 393-394.
- Rosburg, T., Boutros, N. N. & Ford, J. M. (2008). Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia? A critical review. *Psychiatry Research*, 161(3), 259-274.
- Roth, W. T. & Cannon, E. H. (1972). Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 27(4), 466-471.
- Rüsch, N., Spoletini, I., Wilke, M., Bria, P., Di Paola, M., Di Iulio, F. & Spalletta, G. (2007). Prefrontal-thalamic-cerebellar gray matter networks and executive functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 79-89.
- Sachs, G. (2012). *Neurokognition und Affektregulierung bei schizophrenen Psychosen: Neuropsychologie, Bildgebung, Testdiagnostik und Behandlung*. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J. & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), 0413-0433.
- Salgado-Pineda, P., Baeza, I., Pérez-Gómez, M., Vendrell, P., Junqué, C., Bargalló, N. & Bernardo, M. (2003). Sustained attention impairment correlates to gray matter

- decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neuroimage*, 19(2), 365-375.
- Salisbury, D. F., Kuroki, N., Kasai, K., Shenton, M. E. & McCarley, R. W. (2007). Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 521-529.
- Salisbury, D. F., Shenton, M. E., Griggs, C. B., Bonner-Jackson, A. & McCarley, R. W. (2002). Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59(8), 686-694.
- Sartory, G., Zorn, C., Groetzinger, G. & Windgassen, K. (2005). Computerized cognitive remediation improves verbal learning and processing speed in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 75(2), 219-223.
- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I. (2003). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen- Textrevision- DSM – IV – TR*. Göttingen: Hogrefe.
- Saß, H., Wittchen, H.-U. & Zaudig, M. (1996). *Skala zur Erfassung des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus*.
- Satzger, W., Fessmann, H. & Engel, R. R. (2002). Liefern HAWIE-R, WST und MWT-B vergleichbare IQ-Werte? *Zeitschrift für differentielle und diagnostische Psychologie*, 23, 159-170.
- Savilla, K., Kettler, L. & Galletly, C. (2008). Relationships between cognitive deficits, symptoms and quality of life in schizophrenia. *Australasian Psychiatry*, 42(6), 496-504.
- Schandry, R. (1981). *Psychophysiologie: Körperliche Indikatoren menschlichen Verhaltens*. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg.
- Schellig, D., Drechsler, R., Heinemann, D. & Sturm W. (2009). *Handbuch Neuropsychologischer Testverfahren*. Göttingen: Hogrefe.
- Scherk, H. & Falkai, P. (2006). Effects of antipsychotics on brain structure. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(2), 145-150.
- Schmidt, F. & Schaible, H.-G. (2006). *Neuro- und Sinnesphysiologie* (5.th ed.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Schuepbach, D., Hill, S. K., Sanders, R. D., Hell, D., Keshavan, M. S. & Sweeney, J. A. (2004). Early treatment-induced improvement of negative symptoms predicts

- cognitive functioning in treatment-naïve first episode schizophrenia: A 2-year followup. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4), 837-848.
- Schüpbach, D., von Rickenbach, B., Baumgartner, R. W. & Hell, D. (2006). Veränderte Hirnperfusion während einer Planungsaufgabe bei Patienten mit Schizophrenie: Eine funktionelle transkranielle Dopplersonographie-Studie. *Schweizer Archiv Für Neurologie Und Psychiatrie*, 157, 284-289.
- Schüpbach, D., Harris, M. S., Keshavan, M. S. & Sweeney, J. A. (2007). The impact of negative symptoms on cognitive performance in treatment-naive patients with first-episode schizophrenia. *Schweizer Archiv Fur Neurologie Und Psychiatrie*, 158(1), 32-38.
- Schwartz, R. C. (2007). Concurrent validity of the global assessment of functioning scale for clients with schizophrenia. *Psychological Reports*, 100(2), 571-574.
- Selemon, L. D. & Goldman-Rakic, P. S. (1999). The reduced neuropil hypothesis: A circuit based model of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45(1), 17-25.
- Selemon, L. D., Rajkowska, G. & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: Application of a three-dimensional, stereologic counting method. *The Journal of Comparative Neurology*, 392(3), 402-412.
- Şevik, A. E., Anıl Yağcıoğlu, A. E., Yağcıoğlu, S., Karahan, S., Gürses, N. & Yıldız, M. (2011). Neuropsychological performance and auditory event related potentials in schizophrenia patients and their siblings: A family study. *Schizophrenia Research*, 130(1), 195-202.
- Shahin, A., Roberts, L. E., Pantev, C., Trainor, L. J. & Ross, B. (2005). Modulation of P2 auditory-evoked responses by the spectral complexity of musical sounds. *Neuroreport*, 16(16), 1781-1785.
- Shamsi, S., Lau, A., Lencz, T., Burdick, K. E., DeRosse, P., Brenner, R. & Malhotra, A. K. (2011). Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 126(1-3), 257-264.
- Shenton, M. E., Faux, S. F., McCarley, R. W., Ballinger, R., Coleman, M. & Duffy, F. H. (1989). Clinical correlations of auditory P200 topography and left temporo-central deficits in schizophrenia: A preliminary study. *Journal of Psychiatric Research*, 23(1), 13-34.

- Shenton, M. E., Faux, S. F., McCarley, R. W., Ballinger, R., Coleman, M., Torello, M. & Duffy, F. H. (1989). Correlations between abnormal auditory P300 topography and positive symptoms in schizophrenia: A preliminary report. *Biological Psychiatry*, 25(6), 710-716.
- Shepherd, M., Watt, D., Falloon, I. & Smeeton, N. (1989). The natural history of schizophrenia: A five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychological Medicine*, 19(15), 1-46.
- Shin, Y., Krishnan, G., Hetrick, W. P., Brenner, C. A., Shekhar, A., Malloy, F. W. & O'Donnell, B. F. (2010). Increased temporal variability of auditory event-related potentials in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Research*, 124(1-3), 110-118.
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W. & Gur, R. C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(10), 1809-1816.
- Simons, C. J. P., Sambeth, A., Krabbendam, L., Pfeifer, S., van Os, J. & Riedel, W. J. (2011). Auditory P300 and N100 components as intermediate phenotypes for psychotic disorder: Familial liability and reliability. *Clinical Neurophysiology*, 122(10), 1984-1990.
- Siris, S. G. (1991). Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: Implications for DSM-IV. *Schizophrenia Bulletin*, 17(1), 75-98.
- Smith, M. J., Barch, D. M. & Csernansky, J. G. (2009). Bridging the gap between schizophrenia and psychotic mood disorders: Relating neurocognitive deficits to psychopathology. *Schizophrenia Research*, 107(1), 69.
- Smith, E. E. & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283(5408), 1657-1661.
- Smith, M. E., Halgren Sokolik, E. M., Baudena, P., Musolino, A., Liegeois-Chauvel, C., & Chauvel, P. (1990). The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 76(3), 235-248.
- Snitz, B. E., MacDonald III, A. W. & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 179-194.

- Sobizack, N., Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Binder, J., Hecht, S. & Scherer, J. (1999). Neuropsychological deficits in the initial acute episode of schizophrenia. A comparison with chronic schizophrenic patients. *Der Nervenarzt*, 70(5), 408-415.
- Soltani, M. & Knight, R. T. (2000). Neural origins of the P300. *Critical Reviews in Neurobiology*, 14(3-4), 199-224.
- Spieler, L., Tardif, E., Sperdin, H., Murray, M. M. & Clarke, S. (2007). Learning-induced plasticity in auditory spatial representations revealed by electrical neuroimaging. *The Journal of Neuroscience*, 27(20), 5474-5483.
- Squires, K. C., Wickens, C. R., 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, N. K., Squires, K. C. & Hillyard, S. A. (1975). Two varieties of long latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38(4), 387-401.
- Startup, M., Jackson, M.C & Bendix, S. (2002). The concurrent validity of the global assessment of functioning (GAF). *British Journal of Clinical Psychology*, 41, 417-422.
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M. & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 188(JUNE), 510-518.
- Stefanopoulou, E., Manoharan, A., Landau, S., Geddes, J. R., Goodwin, G. & Frangou, S. (2009). Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: A meta-analysis. *International Review of Psychiatry*, 21(4), 336-356.
- Strauss, S., Sherman, E.M.S. & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests. administration, norms, and commentary*. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Su, L., Cai, Y., Shi, S. & Wang, L. (2012). Meta-analysis of studies in china about change in P300 latency and amplitude that occur in patients with schizophrenia during treatment with antipsychotic medication. *Shanghai Arch Psychiatry*, 24(4), 200-207.
- Sur, S. & Sinha, V. (2009). Event-related potential: An overview. *Industrial Psychiatry Journal*, 18(1), 70.

- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J. & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150(3700), 1187-1188.
- Szeszko, P. R., Robinson, D. G., Ashtari, M., Vogel, J., Betensky, J., Sevy, S. & Bilder, R. M. (2008). Clinical and neuropsychological correlates of white matter abnormalities in recent onset schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 33(5), 976-984.
- Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M. -, Méary, A., Schürhoff, F. & Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 192(4), 248-257.
- Tan, H., Choo, W., Fones, C. S. L. & Chee, M. W. L. (2005). fMRI study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1849-1858.
- Tandon, R., Keshavan, M. S. & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*, 102(1), 1-18.
- Tewes, U. (1991). Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-Revision 1991 (HAWIE-R). *Huber, Bern*,
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail making test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), 203-214.
- Tombaugh, T. N., Kozak, J. & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14(2), 167-177.
- Tong, Y., Melara, R. D. & Rao, A. (2009). P2 enhancement from auditory discrimination training is associated with improved reaction times. *Brain Research*, 1297, 80-88.
- Tracy, J. I., Mattson, R., King, C., Bundick, T., Celenza, M. A. & Glosser, G. (2001). A comparison of memory for verbal and non-verbal material in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 50(3), 199-211.
- Tremblay, K., Kraus, N., McGee, T., Ponton, C. & Otis, B. (2001). Central auditory plasticity: Changes in the N1-P2 complex after speech-sound training. *Ear and Hearing*, 22(2), 79-90.
- Tse, C. & Penney, T. B. (2008). On the functional role of temporal and frontal cortex activation in passive detection of auditory deviance. *Neuroimage*, 41(4), 1462-1470.

- Turetsky, B. I., Calkins, M. E., Light, G. A., Olincy, A., Radant, A. D. & Swerdlow, N. R. (2007). Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: The viability of selected candidate measures. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 69-94.
- Twamley, E. W., Jeste, D. V. & Bellack, A. S. (2003). A review of cognitive training in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29(2), 359-382.
- Umbricht, D. & Krljes, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 76(1), 1-23.
- Umbricht, D. S. G., Bates, J. A., Lieberman, J. A., Kane, J. M. & Javitt, D. C. (2006). Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 59(8), 762-772.
- Van Der Stelt, O., Frye, J., Lieberman, J. A. & Belger, A. (2004). Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 61(3), 237-248.
- van Tricht, M. J., Nieman, D. H., Koelman, J. H. T. M., van der Meer, J. N., Bour, L. J., de Haan, L. & Linszen, D. H. (2010). Reduced parietal P300 amplitude is associated with an increased risk for a first psychotic episode. *Biological Psychiatry*, 68(7), 642-648.
- Van Zomeren, A. H. & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention* Oxford University Press, USA.
- Vauth, R., Barth, A. & Stieglitz, R. (2001). Evaluation eines kognitiven Strategietrainings in der ambulanten beruflichen Rehabilitation Schizophrener. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 30(4), 251-258.
- Ventura, J., Thames, A. D., Wood, R. C., Guzik, L. H. & Helleman, G. S. (2010). Disorganization and reality distortion in schizophrenia: A meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophrenia Research*, 121(1), 1-14.
- Verleger, R. (1997). On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology*, 34(2), 131-156.
- Verleger, R., Görden, S., & Jaśkowski, P. (2005). An ERP indicator of processing relevant gestalts in masked priming. *Psychophysiology*, 42(6), 677-690.

- Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C. & Dieci, M. (2006). Brain morphology in first-episode schizophrenia: A meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophrenia Research*, 82(1), 75-88.
- Wagner, B. (1968). The training of attending and abstracting responses in chronic schizophrenics. *J Exper Res Personality*, 3, 77-88.
- Wagner, S., Helmreich, I., Dahmen, N., Lieb, K., & Tadi, A. (2011). Reliability of three alternate forms of the trail making tests A and B. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(4), 314-321.
- Walhovd, K. B. & Fjell, A. M. (2003). The relationship between P3 and neuropsychological function in an adult life span sample. *Biological Psychology*, 62(1), 65-87.
- Wang, J., Hirayasu, Y., Hokama, H., Tanaka, S., Kondo, T., Zhang, M. & Xiao, Z. (2005). Influence of duration of untreated psychosis on auditory P300 in drug-naive and first-episode schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59(2), 209-214.
- Ward, J.C. & Dow, M.G. (1994). *The functioning assessment rating scale*. Tempa, FL: Florida Mental Health Institute.
- Wechsler, D. (1987). *WMS-R Wechsler Memory Scale – revised. Manual*. The Psychological Corporation.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44(7), 660-669.
- Weiss, A. P., Schacter, D. L., C Goff, D., Rauch, S. L., Alpert, N. M., Fischman, A. J. & Heckers, S. (2003). Impaired hippocampal recruitment during normal modulation of memory performance in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53(1), 48-55.
- Westmoreland Corson, P., Nopoulos, P., Miller, D. D., Arndt, S. & Andreasen, N. C. (1999). Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: Typical versus atypical neuroleptics. *American Journal of Psychiatry*, 156(8), 1200-1204.
- Wiedl, K. H., Wienöbst, J., Schöttke, H. H., Green, M. F. & Nuechterlein, K. H. (2001). Attentional characteristics of schizophrenia patients differing in learning proficiency on the wisconsin card sorting test. *Schizophrenia Bulletin*, 27(4), 687-696.
- Windmüller, C. (2007). *Fremdes Ich*. Norderstedt: Books on Demand GmbH.

- Winterer, G., Egan, M. F., Rädler, T., Coppola, R. & Weinberger, D. R. (2001). Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *50*(6), 407-417.
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. & Zaudig, M. (1997). *SKID-I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Interviewheft*. Göttingen: Hogrefe.
- Wittchen, H. & Hoyer, J. (Eds.). (2006). *Klinische Psychologie und Psychotherapie* (1st ed.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Wittchen, H. U., Zaudig, M., Spengler, P. & Mombour, W. (1991). Wie zuverlässig ist operationalisierte Diagnostik? Die test-retest-Reliabilität des strukturierten klinischen Interviews für DSM-III-R. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, *20*(2), 136-156.
- Wölwer, W., Brinkmeyer, J., Riesbeck, M., Freimüller, L., Klimke, A., Wagner, M. & Gaebel, W. (2008). Neuropsychological impairments predict the clinical course in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *258*(5), 28-34.
- Wölwer, W. & Gaebel, W. (2002). Impaired trail-making test-B performance in patients with acute schizophrenia is related to inefficient sequencing of planning and acting. *Journal of Psychiatric Research*, *36*(6), 407-416.
- Woodberry, K., Giuliano, A. & Seidman, L. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: A meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, *165*(5), 579-587.
- Woodruff, P. W. R., McManus, I. C. & David, A. S. (1995). Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *58*(4), 457-461.
- Woods, D. L. & Courchesne, E. (1986). The recovery functions of auditory event-related potentials during split-second discriminations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *65*(4), 304-315.
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W. R., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *157*(1), 16-25.
- Wykes, T., Brammer, M., Mellers, J., Bray, P., Reeder, C., Williams, C. & Corner, J. (2002). Effects on the brain of a psychological treatment: Cognitive remediation therapy functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, *181*(2), 144-152.

- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R. & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: Methodology and effect sizes. *American Journal of Psychiatry*, 168(5), 472-485.
- Wykes, T., Reeder, C., Corner, J., Williams, C. & Everitt, B. (1999). The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 291-307.
- Wykes, T., Reeder, C., Williams, C., Corner, J., Rice, C. & Everitt, B. (2003). Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 61(2), 163-174.
- Yagi, Y., Coburn, K. L., Estes, K. M. & Arruda, J. E. (1999). Effects of aerobic exercise and gender on visual and auditory P300, reaction time, and accuracy. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 80(5), 402-408.
- Yamaguchi, S. & Knight, R. T. (1992). Effects of temporal-parietal lesions on the somatosensory P3 to lower limb stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Evoked Potentials*, 84(2), 139-148.
- Yeung, N. & Sanfey, A. G. (2004). Independent coding of reward magnitude and valence in the human brain. *Journal of Neuroscience*, 24(28), 6258-6264.
- Yoshiura, T., Zhong, J., Shibata, D. K., Kwok, W. E., Shrier, D. A. & Numaguchi, Y. (1999). Functional MRI study of auditory and visual oddball tasks. *Neuroreport*, 10(8), 1683-1688.
- Zakzanis, K. K. & Hansen, K. T. (1998). Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophrenia Research*, 32(3), 201-206.
- Zhao, Y. L., Tan, S. P., Yang, F. D., Wang, L. L., Feng, W. F., Chan, R. C. K. & Zou, Y. Z. (2011). Dysfunction in different phases of working memory in schizophrenia: Evidence from ERP recordings. *Schizophrenia Research*, 133(1-3), 112-119.
- Ziedonis, D., Hitsman, B., Beckham, J.C., Zvolensky, M., Adler, L. E., Audrain-McGovern, J., Breslau, N., Brown, R. A., George, T. P., Williams, J., Calhoun, P.S. & Riley, W. T. (2008). Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National institute of mental health report. *Nicotine & Tobacco Research*, 10(12), 1691-1715.
- Zubin, J. & Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86(2), 103.

7 Anhang

7.1 Test zur Prüfung auf Normalverteilung

Tabelle 97: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

Gesunde Kontrollgruppe			
Variable	N	Kolmogorov-Smirnov-Z	Signifikanz p-Wert
Alter	15	.855	.721
MWT-B	15	.694	.721
Textreproduktion (direkt)	15	.510	.957
Textreproduktion (verz.)	15	.522	.948
Trail Making Test-A	15	.706	.701
Trail Making Test-B	15	.656	.783
Trail Making Test A - B	15	.759	.611
Wortflüssigkeit korrekt	15	.884	.415
Wortflüssigkeit Fehler	15	1.599	.006**
Wortflüssigkeit Wiederhol.	15	1.441	.031*
Buchstaben-Zahlen-Test	15	.785	.568
Zahlen-Symbol-Test	15	.976	.297
Zahlennachspr. (vorw.)	15	.611	.850
Zahlennachspr.(rückw.)	15	.809	.530

Tabelle 98: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

Gesunde Kontrollgruppe			
Variable	N	Kolmogorov-Smirnov-Z	Signifikanz p-Wert
FzL_p300	15	1.394	.041*
FzA_p300	15	.731	.659
CzL_p300	15	1.013	.257
CzA_p300	15	.517	.952
PzL_p300	15	.936	.345
PzA_p300	15	.559	.351
FzL_N1	15	.834	.490
FzA_N1	15	.518	.951
FCzL_N1	15	.661	.775
FCzA_N1	15	.708	.698
CzL_N1	15	.838	.484
CzA_N1	15	.612	.848
FzL_P2	15	.416	.995
FzA_P2	15	.582	.888
FCzL_P2	15	.393	.998
FCzA_P2	15	.537	.935
CzL_P2	15	.716	.685
CzA_P2	15	.723	.672
FzL_N2	15	.768	.597
FzA_N2	15	.547	.926
FCzL_N2	15	.723	.673
FCzA_N2	15	.533	.939
CzL_N2	15	.979	.293
CzA_N2	15	.546	.927

Tabelle 99: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

Patientengruppe			
Variable	N	Kolmogorov-Smirnov-Z	Signifikanz P-Wert
Alter	46	.830	.497
MWT-B	46	.787	.565
Textreproduktion (direkt)	46	.922	.362
Textreproduktion (verz.)	46	.919	.367
Trail Making Test-A	46	1.419	.036*
Trail Making Test-B	46	1.043	.227
Trail Making Test A - B	46	.991	.729
Wortflüssigkeit korrekt	46	.704	.705
Wortflüssigkeit Fehler	46	1.902	.001***
Wortflüssigkeit Wiederhol.	46	1.711	.006**
Buchstaben-Zahlen-Test	46	.906	.348
Zahlen-Symbol-Test	46	.608	.854
Zahlennachspr. (vorw.)	46	1.065	.207
Zahlennachspr.(rückw.	46	1.011	.258
Erkrankungsalter	46	1.485	.024*
Erkrankungsdauer	46	.684	.738
SOFAS	46	.897	.397
GAF	46	.917	.370
PANSS Positivskala	46	1.077	.196
PANSS Negativskala	46	1.581	.014*
PANSS Globalskala	46	1.166	.132

Tabelle 100: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

Patientengruppe			
Variable (Elektrophysiologie)	N	Kolmogorov-Smirnov-Z	Signifikanz p-Wert
FzL_p300	46	1.170	.129
FzA_p300	46	.870	.463
CzL_p300	46	1.038	.231
CzA_p300	46	.770	.593
PzL_p300	46	.1281	.075
PzA_p300	46	.810	.528
FzL_N1	46	.987	.285
FzA_N1	46	.610	.851
FCzL_N1	46	1.238	.093
FCzA_N1	46	.492	.969
CzL_N1	46	1.392	.042*
CzA_N1	46	.443	.990
FzL_P2	46	1.050	.220
FzA_P2	46	.332	.100
FCzL_P2	46	.913	.375
FCzA_P2	46	.477	.977
CzL_P2	46	1,018	.251
CzA_P2	46	.500	.964

7.2 Test auf Homogenität der Fehlervarianzen (Levenè Test)

Tabelle 101: Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (Elektrophysiologie MZ1)

Patientengruppe (N= 46) /Kontrollgruppe (N = 15)				
	Statistik	df1	df2	Signifikanz
FzA_p300_MZ1	.633	1	59	.429
CzA_p300_MZ1	.793	1	59	.377
PzA_p300_MZ1	.105	1	59	.747
FzL_p300_MZ1	.898	1	59	.347
CzL_p300_MZ1	.105	1	59	.747
PzL_p300_MZ1	1.458	1	59	.232
FzA_N1_MZ1	.015	1	59	.904
FCzA_N1_MZ1	.039	1	59	.843
CzA_N1_MZ1	.000	1	59	.987
FzL_N1_MZ1	1.462	1	59	.231
FCzL_N1_MZ1	.325	1	59	.571
CzL_N1_MZ1	.231	1	59	.633
FzA_P2_MZ1	.031	1	59	.862
FCzA_P2_MZ1	.233	1	59	.631
CzA_P2_MZ1	.958	1	59	.332
FzL_P2_MZ1	.460	1	59	.500
FCzL_P2_MZ1	3.265	1	59	.076
CzL_P2_MZ1	1.997	1	59	.163
FzA_N2_MZ1	.676	1	59	.414
FCzA_N2_MZ1	.830	1	59	.366
CzA_N2_MZ1	.996	1	59	.322
FzL_N2_MZ1	9.977	1	59	.002
FCzL_N2_MZ1	11.513	1	59	.001
CzL_N2_MZ1	5.527	1	59	.022

Tabelle 102: Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (Neuropsychologie MZ1)

Patientengruppe (N= 46) /Kontrollgruppe (N = 15)				
	Statistik	df1	df2	Signifikanz
Alter	.284	1	59	.596
Bildungsjahre	3.485	1	59	.067
MWT-B	.110	1	59	.741
Prä Gesch. direkt	1.701	1	59	.197
Prä Gesch. verzögert	.460	1	59	.500
Prä TMT-A Zeit	1.018	1	59	.002
Prä TMT-B Zeit	2.618	1	59	.111
Prä TMT Differenz	.216	1	59	.644
Prä FAS korr. Summe	.365	1	59	.548
Prä FAS Fehler Summe	8.720	1	59	.005
Prä FAS Wiederh. Summe	.000	1	59	.996
Prä BZT	.871	1	59	.354
Prä ZST	.007	1	58	.935
Prä Zahlenspr. vorw	.002	1	59	.966
Prä Zahlenspr. rückw	.059	1	59	.810

Tabelle 103: Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (N1, MZ1 und MZ2)

auditive Gruppe (N = 16), visuelle Gruppe (N = 15) TAU Gruppe (N = 15)				
	F	df1	df2	Signifikanz
FzA_N1_MZ1	1.034	2	43	.364
FzA_N1_MZ2	.240	2	43	.787
FCzA_N1_MZ1	1.464	2	43	.243
FCzA_N1_MZ2	.157	2	43	.855
CzA_N1_MZ1	1.992	2	43	.149
CzA_N1_MZ2	.316	2	43	.731
FzL_N1_MZ1	.662	2	43	.521
FzL_N1_MZ2	2.799	2	43	.072
FCzL_N1_MZ1	.622	2	43	.541
FCzL_N1_MZ2	1.644	2	43	.205
CzL_N1_MZ1	1.174	2	43	.319
CzL_N1_MZ2	1.468	2	43	.242

Tabelle 104: Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (P2, MZ1 und MZ2)

auditive Gruppe (N = 16), visuelle Gruppe (N = 15) TAU Gruppe (N = 15)				
	F	df1	df2	Signifikanz
FzA_P2_MZ1	.933	2	43	.401
FzA_P2_MZ2	.627	2	43	.539
FCzA_P2_MZ1	.900	2	43	.414
FCzA_P2_MZ2	1.243	2	43	.299
CzA_P2_MZ1	.326	2	43	.724
CzA_P2_MZ2	1.25	2	43	.297
FzL_P2_MZ1	.064	2	43	.938
FzL_P2_MZ2	.482	2	43	.621
FCzL_P2_MZ1	.988	2	43	.381
FCzL_P2_MZ2	1.103	2	43	.341
CzL_P2_MZ1	1.419	2	43	.253
CzL_P2_MZ2	1.056	2	43	.357

Tabelle 105: Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (N2, MZ1 und MZ2)

auditive Gruppe (N = 16), visuelle Gruppe (N = 15) TAU Gruppe (N = 15)				
	F	df1	df2	Signifikanz
FzA_N2_MZ1	.687	2	43	.509
FzA_N2_MZ2	1.888	2	43	.164
FCzA_N2_MZ1	1.084	2	43	.347
FCzA_N2_MZ2	2.091	2	43	.136
CzA_N2_MZ1	1.768	2	43	.183
CzA_N2_MZ2	2.199	2	43	.123
FzL_N2_MZ1	1.114	2	43	.337
FzL_N2_MZ2	1.575	2	43	.219
FCzL_N2_MZ1	.95	2	43	.395
FCzL_N2_MZ2	1.096	2	43	.343
CzL_N2_MZ1	.68	2	43	.512
CzL_N2_MZ2	1.439	2	43	.248

Tabelle 106: Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (P300, MZ1 und MZ2)

auditive Gruppe (N = 16), visuelle Gruppe (N = 15) TAU Gruppe (N = 15)				
	F	df1	df2	Signifikanz
FzA_p300_MZ1	.901	2	43	.414
FzA_p300_MZ2	1.724	2	43	.190
CzA_p300_MZ1	.222	2	43	.802
CzA_p300_MZ2	1.248	2	43	.297
PzA_p300_MZ1	.495	2	43	.613
PzA_p300_MZ2	1.262	2	43	.293
FzL_p300_MZ1	.726	2	43	.489
FzL_p300_MZ2	5.241	2	43	.009
CzL_p300_MZ1	2.245	2	43	.118
CzL_p300_MZ2	.203	2	43	.817
PzL_p300_MZ1	3.714	2	43	.033
PzL_p300_MZ2	.358	2	43	.701

Tabelle 107: Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (N1, MZ2 und MZ3)

auditive Gruppe (N = 15), visuelle Gruppe (N = 15) TAU Gruppe (N = 13)				
	F	df1	df2	Signifikanz
FzV_N1_MZ2	.226	2	40	.799
FzV_N1_MZ3	.833	2	40	.442
FCzV_N1_MZ2	.424	2	40	.657
FCzV_N1_MZ3	.231	2	40	.795
CzV_N1_MZ2	.628	2	40	.539
CzV_N1_MZ3	.660	2	40	.523
FzL_N1_MZ2	3.046	2	40	.059
FzL_N1_MZ3	1.025	2	40	.368
FCzL_N1_MZ2	1.709	2	40	.194
FCzL_N1_MZ3	.609	2	40	.549
CzL_N1_MZ2	1.231	2	40	.303
CzL_N1_MZ3	.622	2	40	.542

Tabelle 108: Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (P2, MZ2 und MZ3)

auditive Gruppe (N = 15), visuelle Gruppe (N = 15) TAU Gruppe (N = 13)				
	F	df1	df2	Signifikanz
FzV_P2_MZ2	.990	2	40	.380
FzV_P2_MZ3	.917	2	40	.408
FCzV_P2_MZ2	1.479	2	40	.240
FCzV_P2_MZ3	.970	2	40	.388
CzV_P2_MZ2	1.955	2	40	.155
CzV_P2_MZ3	.571	2	40	.570
FzL_P2_MZ2	.266	2	40	.768
FzL_P2_MZ3	1.987	2	40	.150
FCzL_P2_MZ2	1.151	2	40	.327
FCzL_P2_MZ3	.636	2	40	.534
CzL_P2_MZ2	.844	2	40	.437
CzL_P2_MZ3	.597	2	40	.555

Tabelle 109: Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (N2, MZ2 und MZ3)

auditive Gruppe (N = 15), visuelle Gruppe (N = 15), TAU Gruppe (N = 13)				
	F	df1	df2	Signifikanz
FzV_N2_MZ2	.949	2	40	.396
FzV_N2_MZ3	1.967	2	40	.153
FCzV_N2_MZ2	1.425	2	40	.252
FCzV_N2_MZ3	3.019	2	40	.060
CzV_N2_MZ2	1.601	2	40	.214
CzV_N2_MZ3	2.428	2	40	.101
FzL_N2_MZ2	.736	2	40	.486
FzL_N2_MZ3	.064	2	40	.939
FCzL_N2_MZ2	1.348	2	40	.271
FCzL_N2_MZ3	.042	2	40	.959
CzL_N2_MZ2	1.755	2	40	.186
CzL_N2_MZ3	.109	2	40	.897

Tabelle 110: Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (P300, MZ2 und MZ3)

auditive Gruppe (N = 15), visuelle Gruppe (N = 15) TAU Gruppe (N = 13)				
	F	df1	df2	Signifikanz
FzV_p300_MZ2	1.537	2	40	.227
FzV_p300_MZ3	.176	2	40	.839
CzV_p300_MZ2	1.186	2	40	.316
CzV_p300_MZ3	.357	2	40	.702
PzV_p300_MZ2	1.924	2	40	.159
PzV_p300_MZ3	.004	2	40	.996
FzL_p300_MZ2	4.457	2	40	.018
FzL_p300_MZ3	1.522	2	40	.231
CzL_p300_MZ2	.072	2	40	.931
CzL_p300_MZ3	.610	2	40	.548
PzL_p300_MZ2	2.301	2	40	.113
PzL_p300_MZ3	.244	2	40	.784

Tabelle 111: Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (1. MZ)

	Statistik	df1	df2	Signifikanz
Alter	1.293	2	43	.285
Bildungsjahre	9.362	2	43	.000
Erkrankungsdauer	1.160	2	42	.323
Jahre seit Erstmanifestation	3.249	2	42	.049
SOFAS	1.365	2	43	.266
GAF	1.764	2	43	.183
PANSS Positiv Gesamt	.715	2	43	.495
PANSS Negativ Gesamt	.033	2	43	.968
PANSS Global Gesamt	1.318	2	43	.278

Tabelle 112: Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (1. und 2. MZ)

	Statistik	df1	df2	Signifikanz
MWT-B	.457	3	57	.713
Prä TMT-A Zeit	.176	2	42	.839
Post TMT-A Zeit	.957	2	42	.392
Prä TMT-B Zeit	.226	2	42	.799
Post TMT-B Zeit	.810	2	42	.452
Prä TMT Differenz	.299	2	42	.743
Post TMT Differenz	.446	2	42	.643
Prä Gesch. direkt	.065	2	42	.937
Post Gesch. direkt	.843	2	42	.438
Prä Gesch. verzögert	.861	2	42	.430
Post Gesch. verzögert	.741	2	42	.483
Prä FAS korr. Summe	.231	2	42	.795
Post FAS korr. Summe	2.810	2	42	.072
Prä FAS Fehler Summe	1.119	2	42	.336
Post FAS Fehler Summe	2.094	2	42	.136
Prä FAS Wiederh. Summe	.791	2	42	.460
Post FAS Wiederh. Summe	1.702	2	42	.195
Prä BZT	.052	2	42	.949
Post BZT	.304	2	42	.739
Prä ZST	.190	2	42	.828
Post ZST	.381	2	42	.685
Prä Zahlennachspr. vorw.	.153	2	42	.858
Post Zahlennachspr. vorw.	.580	2	42	.564
Prä Zahlennachspr. rückw	2.495	2	42	.095
Post Zahlennachspr. rückw	3.103	2	42	.055

Tabelle 113: Levenè-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen (1. und 2. MZ)

auditive Gruppe (N = 16), visuelle Gruppe (N = 15) TAU Gruppe (N = 15)				
	F	df1	df2	Signifikanz
PRÄ SOFAS	1.365	2	43	.266
Post SOFAS	1.036	2	43	.364
Prä GAF	1.764	2	43	.183
Post GAF	1.175	2	43	.319
Prä PANSS Pos.Gesamt	.715	2	43	.495
Post PANSS Pos. Gesamt	.943	2	43	.397
Prä PANSS Neg. Gesamt	.033	2	43	.968
Post PANSS Neg. Gesamt	.010	2	43	.990
Prä PANSS Glob. Gesamt	1.318	2	43	.278
Post PANSS Glob. Gesamt	.345	2	43	.710

7.3 ANOVAS (Neuropsychologie x MZ x Bedingung) ohne signifikante Ergebnisse

Tabelle 114: Anovas (Neuropsychologie x MZ x Bedingung)

	Quelle	df1	df2	F-Wert	p-Wert
TMT A-B	MZ	1	43	1.940	.228
	MZ x Bedingung	2	43	.729	.488
	Bedingung	2	43	.521	.598
FAS korrekt Summe	MZ	1	43	.236	.630
	MZ x Bedingung	2	43	.036	.964
	Bedingung	2	43	.299	.743
FAS Fehler	MZ	1	43	.376	.543
	MZ x Bedingung	2	43	1.044	.361
	Bedingung	2	43	.021	.979
FAS Wiederholungen	MZ	1	43	.129	.722
	MZ x Bedingung	2	43	.009	.991
	Bedingung	2	43	.294	.747
BZT	MZ	1	43	2.446	.125
	MZ x Bedingung	2	43	.492	.615
	Bedingung	2	43	1.111	.339
Zahlennachsprechen vorwärts	MZ	1	43	2.775	.103
	MZ x Bedingung	2	43	.255	.776
	Bedingung	2	43	.054	.947

7.4 Korrelationen

Tabelle 115: Korrelationen zwischen der P300 und den klinischen Variablen (1.MZ)

		FzL_p300	FzA_p300	CzL_p300	CzA_p300	PzL_p300	PzA_p300
Erkrankungs- dauer	r	-.095	-.192	.083	-.230	.166	-.385
	p	.535	.207	.586	.129	.276	.009
	N	45	45	45	45	45	45
Erkrankungs- alter	r	.078	.077	-.026	.145	-.021	.069
	p	.610	.613	.864	.343	.891	.653
	N	45	45	45	45	45	45
SOFAS	r	-.266	-.020	-.112	-.032	-.170	.151
	p	.074	.895	.457	.834	.259	.317
	N	46	46	46	46	46	46
GAF	r	-.249	-.082	-.096	-.095	-.124	.063
	p	.095	.588	.525	.530	.412	.679
	N	46	46	46	46	46	46
PANSS Positiv	r	.338*	.094	.178	.032	.083	-.137
	p	.021	.534	.236	.832	.584	.365
	N	46	46	46	46	46	46
PANSS Negativ	r	.125	.010	.227	.028	.154	.020
	p	.407	.948	.129	.854	.306	.896
	N	46	46	46	46	46	46
PANSS Global	r	.226	.139	.251	.149	.176	.029
	p	.131	.356	.092	.322	.242	.846
	N	46	46	46	46	46	46

Tabelle 116: Korrelationen zwischen der P300 und der Neuropsychologie (1.MZ)

		FzL_p300	FzA_p300	CzL_p300	CzA_p300	PzL_p300	PzA_p300
Geschichten	r	-.069	.232	-.177	.261	-.311	.390
direkt	p	.648	.120	.240	.080	.035	.007
	N	46	46	46	46	46	46
Geschichten	r	-.141	.054	-.259	.035	-.385	.195
verzögert	p	.350	.723	.082	.817	.008	.194
	N	46	46	46	46	46	46
TMT-A Zeit	r	.069	-.335	.135	-.295	.256	-.361
	p	.648	.023	.371	.046	.086	.014
	N	46	46	46	46	46	46
TMT-B Zeit	r	.036	-.257	-.048	-.280	.127	-.348
	p	.811	.084	.752	.060	.400	.018
	N	46	46	46	46	46	46
TMT Differenz	r	.005	-.138	-.155	-.195	.009	-.247
	p	.973	.360	.305	.193	.953	.098
	N	46	46	46	46	46	46
FAS korrekt	r	-.103	.104	-.038	.046	-.213	.041
Summe	p	.498	.493	0.8	.762	.155	.789
	N	46	46	46	46	46	46
FAS Fehler	r	.116	.120	-.045	.072	.141	.037
Summe	p	.443	.426	.766	.636	.349	.809
	N	46	46	46	46	46	46
FAS Wiederh.	r	.179	.226	.172	.206	.075	.099
Summe	p	.235	.131	.253	.169	.619	.513
	N	46	46	46	46	46	46
BZT	r	-.201	.164	-.151	.196	-.246	.227
	p	.179	.277	.315	.192	.099	.129
	N	46	46	46	46	46	46
ZST	r	-.017	.369	-.140	.295	-.263	.342
	p	.912	.013	.359	.0490	.081	.022
	N	45	45	45	45	45	45
Zahlennachspr.	r	-.196	.347	-.100	.339	-.317	.323
Vorwärts	p	.191	.018	.509	.021	.032	.028
	N	46	46	46	46	46	46
Zahlennachspr.	r	-.222	.258	-.198	.330	-.323	.430
Rückwärts	p	.138	.084	.188	.025	.028	.003
	N	46	46	46	46	46	46

Tabelle 117: Korrelationen zwischen der N1 und den demographischen sowie klinischen Variablen (1.MZ)

		FzL_N1	FzA_N1	CzL_N1	CzA_N1	FCzL_N1	FCzA_N1
Erkrankungsdauer	r	.069	.182	-.019	.098	.008	.117
	p	.652	.231	.900	.524	.957	.443
	N	45	45	45	45	45	45
Erkrankungsalter	r	-.061	-.138	-.149	.001	-.158	-.072
	p	.688	.367	.329	.995	.299	.637
	N	45	45	45	45	45	45
SOFAS	r	.030	-.149	.048	-.215	.012	-.160
	p	.843	.323	.753	.151	.938	.288
	N	46	46	46	46	46	46
GAF	r	-.004	-.141	.019	-.193	-.018	-.139
	p	.981	.351	.903	.198	.905	.357
	N	46	46	46	46	46	46
PANSS Positiv	r	-.271	.263	-.201	.199	-.187	.203
	p	.068	.078	.181	.185	.212	.177
	N	46	46	46	46	46	46
PANSS Negativ	r	-.084	.031	-.096	.086	-.105	.032
	p	.578	.839	.527	.571	.486	.833
	N	46	46	46	46	46	46
PANSS Global	r	-.178	.257	-.145	.244	-.143	.233
	p	.237	.084	.336	.103	.344	.119
	N	46	46	46	46	46	46

Tabelle 118: Korrelationen zwischen der N1 und der Neuropsychologie (1.MZ)

		FzL_N1	FzA_N1	FCzL_N1	FCzA_N1	CzL_N1	CzA_N1
Geschichten	r	.046	-.036	.144	-.034	.184	-.057
direkt	p	.761	.813	.340	.822	.222	.709
	N	46	46	46	46	46	46
Geschichten	r	.038	-.092	.113	-.084	.135	-.127
verzögert	p	0.8	.542	.453	.578	.369	.401
	N	46	46	46	46	46	46
TMT-A Zeit	r	-.053	-.080	-.107	-.041	-.113	.010
	p	.726	.599	.480	.787	.457	.947
	N	46	46	46	46	46	46
TMT-B Zeit	r	-.057	.145	-.114	.154	-.132	.202
	p	.705	.335	.453	.308	.383	.179
	N	46	46	46	46	46	46
TMT Differenz	r	-.045	.253	-.088	.239	-.109	.273
	p	.767	.090	.563	.109	.471	.067
	N	46	46	46	46	46	46
FAS korrekt	r	-.057	.249	.161	.161	.141	.091
Summe	p	.709	.096	.285	.286	.350	.549
	N	46	46	46	46	46	46
FAS Fehler	r	.033	-.089	-.146	-.068	-.190	-.071
Summe	p	.827	.557	.333	.653	.206	.637
	N	46	46	46	46	46	46
FAS Wiederholung	r	-.017	.007	-.027	-.035	-.033	-.029
Summe	p	.910	.964	.861	.816	.826	.847
	N	46	46	46	46	46	46
BZT	r	.241	-.089	.268	-.126	.312	-.158
	p	.106	.555	.071	.403	.035	.295
	N	46	46	46	46	46	46
ZST	r	-.028	-.016	.120	-.056	.139	-.149
	p	.853	.918	.434	.717	.362	.328
	N	45	45	45	45	45	45
Zahlennachspr.	r	-.050	-.023	.056	-.023	.070	-.053
vorwärts	p	.739	.878	.709	.881	.642	.726
	N	46	46	46	46	46	46
Zahlennachspr.	r	-.030	.143	.010	.127	.038	.142
rückwärts	p	.841	.344	.947	.400	.802	.346
	N	46	46	46	46	46	46

Tabelle 119: Korrelationen zwischen der P2 und den demographischen sowie klinischen Variablen (1.MZ)

		FzL_P2	FzA_P2	GzL_P2	GzA_P2	FCzL_P2	FCzA_P2
Erkrankungsdauer	r	.148	.218	.163	.154	.158	.162
	p	.332	.150	.285	.311	.301	.288
	N	45	45	45	45	45	45
Erkrankungsalter	r	-.003	.042	.158	.014	-.002	.008
	p	.986	.785	.300	.930	.991	.959
	N	45	45	45	45	45	45
SOFAS	r	-.171	-.319	-.295	-.292	-.201	-.317
	p	.256	.031	.046	.049	.180	.032
	N	46	46	46	46	46	46
GAF	r	-.158	-.276	-.325	-.245	-.164	-.266
	p	.295	.064	.028	.101	.275	.074
	N	46	46	46	46	46	46
PANSS Positiv	r	-.040	.404	.047	.324	-.028	.372
	p	.792	.005	.759	.028	.854	.011
	N	46	46	46	46	46	46
PANSS Negativ	r	.062	.115	.130	.141	.058	.136
	p	.684	.446	.388	.350	.699	.369
	N	46	46	46	46	46	46
PANSS Global	r	.109	.319	.129	.289	.094	.321
	p	.471	.030	.393	.052	.536	.030
	N	46	46	46	46	46	46

Tabelle 120: Korrelationen zwischen der P2 und der Neuropsychologie (1.MZ)

		FzL_P2	FzA_P2	CzL_P2	CzA_P2	FCzL_P2	FCzA_P2
Geschichten	r	-.010	-.206	.004	-.226	-.081	-.224
direkt	p	.950	.170	.979	.131	.591	.135
	N	46	46	46	46	46	46
Geschichten	r	-.111	-.314	-.100	-.271	-.159	-.276
verzögert	p	.461	.034	.509	.068	.290	.063
	N	46	46	46	46	46	46
TMT-A Zeit	r	-.014	.026	.018	-.009	.100	-.031
	p	.924	.866	.907	.953	.510	.840
	N	46	46	46	46	46	46
TMT-B Zeit	r	.106	.121	.127	.088	.171	.072
	p	.484	.422	.401	.563	.255	.633
	N	46	46	46	46	46	46
TMT Differenz	r	.156	.151	.164	.127	.172	.120
	p	.300	.317	.276	.401	.252	.427
	N	46	46	46	46	46	46
FAS korrekt	r	-.098	.141	-.051	.117	-.286	.081
Summe	p	.518	.349	.734	.440	.054	.591
	N	46	46	46	46	46	46
FAS Fehler	r	.246	.011	.193	.005	.309	-.064
Summe	p	.099	.944	.199	.972	.036	.673
	N	46	46	46	46	46	46
FAS Wiederholung	r	-.071	.209	-.093	.150	-.006	.118
Summe	p	.638	.162	.539	.319	.967	.436
	N	46	46	46	46	46	46
BZT	r	.063	-.288	.062	-.282	-.013	-.243
	p	.678	.052	.680	.058	.930	.103
	N	46	46	46	46	46	46
ZST	r	-.064	-.058	-.132	-.020	-.132	-.026
	p	.678	.706	.389	.899	.389	.864
	N	45	45	45	45	45	45
Zahlennachsprechen	r	-.134	-.006	-.125	.034	-.164	.038
vorwärts	p	.375	.971	.408	.822	.275	.803
	N	46	46	46	46	46	46
Zahlennachsprechen	r	-.178	-.107	-.179	-.054	-.181	.025
rückwärts	p	.236	.477	.234	.721	.229	.869
	N	46	46	46	46	46	46

Tabelle 121: Korrelationen zwischen der N2 und den klinischen Variablen (1.MZ)

		FzL_N2	FzA_N2	CzL_N2	CzA_N2	FCzL_N2	FCzA_N2
Erkrankungsdauer	r	.127	.267	.189	.164	.147	.217
	p	.405	.076	.214	.282	.334	.153
	N	45	45	45	45	45	45
Erkrankungsalter	r	.155	-.198	-.036	-.117	.166	-.140
	p	.311	.193	.816	.446	.276	.360
	N	45	45	45	45	45	45
SOFAS	r	-.189	-.275	-.163	-.272	-.190	-.283
	p	.207	.065	.279	.068	.206	.057
	N	46	46	46	46	46	46
GAF	r	-.205	-.169	-.165	-.173	-.199	-.185
	p	.171	.261	.272	.251	.185	.218
	N	46	46	46	46	46	46
PANSS Positiv	r	.156	.303*	.094	.282	.137	.313
	p	.301	.041	.534	.058	.364	.034
	N	46	46	46	46	46	46
PANSS Negativ	r	.107	.119	.132	.167	.131	.126
	p	.477	.429	.382	.268	.386	.404
	N	46	46	46	46	46	46
PANSS Global	r	.056	.313	.110	.323	.061	.319
	p	.710	.034	.468	.028	.686	.031
	N	46	46	46	46	46	46

Tabelle 122: Korrelationen zwischen der N2 und der Neuropsychologie (1.MZ)

		FzL_N2	FzA_N2	CzL_N2	CzA_N2	FCzL_N2	FCzV_N2
Geschichten	r	-.248	-.009	-.227	-.076	-.227	-.028
direkt	p	.097	.954	.129	.614	.130	.851
	N	46	46	46	46	46	46
Geschichten	r	-.163	-.144	-.132	-.214	-.118	-.171
verzögert	p	.280	.341	.381	.154	.435	.257
	N	46	46	46	46	46	46
TMT-A Zeit	r	.430	-.027	.449	.003	.221	-.027
	p	.003	.860	.002	.985	.139	.856
	N	46	46	46	46	46	46
TMT-B Zeit	r	.323	.072	.351	.061	.218	.015
	p	.029	.633	.017	.689	.145	.924
	N	46	46	46	46	46	46
TMT Differenz	r	.167	.117	.193	.082	.158	.038
	p	.268	.438	.199	.589	.295	.803
	N	46	46	46	46	46	46
FAS korrekt	r	-.159	.139	-.155	.093	-.008	.055
Summe	p	.291	.358	.305	.540	.960	.718
	N	46	46	46	46	46	46
FAS -Fehler	r	-.005	.016	.005	-.028	.098	-.067
Summe	p	.972	.916	.975	.855	.517	.657
	N	46	46	46	46	46	46
FAS Wiederh.	r	-.008	.004	-.049	-.023	-.027	-.078
Summe	p	.960	.978	.747	.881	.859	.607
	N	46	46	46	46	46	46
BZT	r	-.200	-.078	-.02	-.073	-.104	-.010
	p	.182	.607	.183	.630	.491	.947
	N	46	46	46	46	46	46
ZST	r	-.462	-.033	-.469	-.050	-.307	-.071
	p	.001	.831	.001	.746	.040	.642
	N	45	45	45	45	45	45
Zahlennachspr.	r	-.452	.005	-.442	-.016	-.408	-.007
vorwärts	p	.002	.971	.002	.917	.005	.963
	N	46	46	46	46	46	46
Zahlennachspr.	r	-.289	-.077	-.301	-.093	-.248	-.045
rückwärts	p	.051	.609	.042	.540	.096	.769
	N	46	46	46	46	46	46

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen wurden als solche gekennzeichnet. Die Dissertation hat in keinem anderen Fachbereich einer wissenschaftlichen Hochschule vorgelegen.

Wuppertal 2014