

Diplomarbeit

**Semantische Defizite in der Generierung von
Desorganisation und Wahrnehmungsstörungen bei
Schizophrenie**

eingereicht von

Christian Schlatzer

Matr.Nr.: 0433571

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie Graz

unter Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Dr.phil. Johann Fabisch

Mag. Werner Fitz

Graz, im Oktober 2010

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, im Oktober 2010

Gleichheitsgrundsatz

Der besseren Lesbarkeit wegen wird im Folgenden die männliche Schreibweise benutzt. Wenn von Patienten, Personen, Untersuchungsteilnehmern etc. geschrieben wird, so sind stets beide Geschlechter gemeint.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle sehr herzlich bei meinen Diplomarbeitsbetreuern bedanken. Ich danke Herrn Prof. DDr. Hans Fabisch sehr für die Ermöglichung dieser Arbeit. Ein großer Dank gilt Herrn Mag. Werner Fitz, der mir in vielen Stunden großartige Hilfe bei der Erstellung meiner Arbeit geleistet hat.

Solange ich zurückdenken kann, haben mich meine Eltern, Heidi und Heinz, immer und in jeglicher erdenkbarer Weise großartig unterstützt. Ich danke euch sehr!

Meiner Freundin Lisa danke ich für ihre liebevolle, wunderbare Unterstützung während meiner Studienzeit.

Bei meiner Schwester Conny möchte ich mich, neben vielen anderen Dingen, für das Korrektur lesen sehr herzlich bedanken.

Neben dem vielen Lernen gab es während meiner Studienzeit auch einiges zu feiern, wofür ich all meinen Freunden und Freundinnen sehr danken möchte.

Zusammenfassung

Dysfunktionen des semantischen Gedächtnisses wurden in der Vergangenheit oft mit sprachlicher Desorganisation und formalen Denkstörungen bei Patienten mit Schizophrenie in Verbindung gebracht. Eine Vielzahl an Semantic Priming Studien, entweder mit behavioralen Reaktionszeitmessungen oder ereigniskorrelierten Potenzialen, sowie Tests der Wortflüssigkeit, bestätigen diesen Zusammenhang.

Bei genauerer Betrachtung ergibt sich allerdings ein sehr uneinheitliches Bild: Weder bleibt der oben genannte Zusammenhang unwidersprochen, noch gibt es einen Konsens über zugrundeliegende pathogenetische Mechanismen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wird gar behauptet, dass Halluzinationen - und nicht formale Denkstörungen - einen Zusammenhang mit semantischen Defiziten bei Patienten mit Schizophrenie aufweisen.

Ziel der vorliegenden, ausgedehnten Literaturrecherche ist es zuerst, einen Überblick über die auf diesem Gebiet vorhandene Literatur zu geben. Methodologische Aspekte der verschiedenen Studiendesigns und deren Rolle bei der Entstehung der inhomogenen Ergebnisse sollen beleuchtet, manche Interpretationen kritisch hinterfragt werden. Die Einbettung der Ergebnisse in vorhandene theoretische pathogenetische Modelle wird überprüft. Nicht zuletzt soll die Arbeit konstruktive Vorschläge für zukünftige Studien bieten.

Abstract

Semantic memory dysfunctions have often been linked to disorganized speech and formal thought disorders in patients suffering from schizophrenia. A high number of semantic priming studies, based on either measuring behavioral reaction time or recording event-related potentials as well as tests of verbal fluency affirm this correlation.

A closer inspection, however, reveals a highly inhomogenous body of data. The connection mentioned above remains controversial, moreover there is no consensus on pathogenetics. A recently published study even claims that it is hallucinations - not formal thought disorders - that can be linked to semantic dysfunctions in patients suffering from schizophrenia.

The aim of this extensive review is, firstly, to provide an overview of existing data.

Secondly, the impact methodological aspects have on the inhomogenous results of studies will be discussed. Interpretations of results embedded in existing pathogenetic theories will be scrutinized as well.

One important purpose of this review will be to provide suggestions for future studies.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretischer Hintergrund.....	5
2.1	Definition von Semantik	5
2.2	Das mentale Lexikon.....	5
2.3	Neuroanatomische Grundlagen zu semantischer Verarbeitung	7
2.4	Untersuchungsmethoden	8
2.4.1	Semantisches Priming	8
2.4.2	Wortflüssigkeitsaufgaben (Verbal Fluency Tasks).....	11
2.4.3	Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden	12
2.4.3.1	N400	13
3	Ergebnisse	14
3.1	Semantische Defizite in der Generierung von Desorganisation	14
3.1.1	Behaviorale Semantic Priming Studien.....	14
3.1.2	Wortflüssigkeitsaufgaben (Verbal Fluency Tasks).....	24
3.1.3	Elektrophysiologische Studien	30
3.2	Semantische Defizite in der Generierung von Wahrnehmungsstörungen	39
3.2.1	Wortflüssigkeitsaufgaben (Verbal Fluency Tasks).....	39
4	Diskussion.....	40
4.1	Semantische Defizite in der Generierung von Desorganisation	40
4.1.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	40
4.1.1.1	Behaviorale Semantic Priming Studien	40
4.1.1.2	Wortflüssigkeitsaufgaben (Verbal Fluency Tasks)	40
4.1.1.3	Elektrophysiologische Untersuchungen	41
4.1.2	Direktes vs. indirektes semantisches Priming.....	42
4.1.3	Automatische vs. kontrollierte, strategische Prozesse	43
4.1.3.1	Automatische Prozesse	43

4.1.3.2	Kontrollierte, strategische Prozesse	46
4.1.4	Unterschiedliche semantische Beziehungen von Prime und Target .	47
4.1.5	Unterschiedliche Patientenkollektive – State or Trait?	48
4.1.6	Definitionen formaler Denkstörungen	50
4.1.7	Dopamin und die Rolle der Antipsychotika	51
4.1.8	P50 – Sensory Gating.....	53
4.2	Semantische Defizite in der Generierung von Wahrnehmungsstörungen	55
5	Literaturverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

AEP	Akustisch Evozierte Potentiale
ANOVA	Analysis of Variance
ASA	Automatic Spreading Activation
BNT	Boston Naming Test
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CÄD	Chlorpromazin-Äquivalenzdosis
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	Ereigniskorrelierte Potentiale
FDS	Formale Denkstörung/-en
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
IRT	Idiom Recognition Task
ISCT	Implicit Semantic Categorization Task
ISI	Inter Stimulus Interval
LDT	Lexical Decision Task
MANOVA	Multivariate Analysis of Variance
MEG	Magnetoenzephalographie
nonFDS	Keine/ohne Formale Denkstörungen
NWR	Non Word Ratio
p.m.	Punctum maximum
PANADSS	Positive And Negative And Disorganized Symptom Scale
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale

PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFC	Präfrontaler Cortex
PFT	Phonologic Fluency Task
PPVT	Peabody Picture Vocabulary Test
PWVT	Picture Word Verification Task
RP	Relatedness Proportion
RZ	Reaktionszeit/-en
SADS	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SFT	Semantic Fluency Task
SOA	Stimulus Onset Asynchrony
SP	Semantic/Semantisches Priming
SwFT	Switching Fluency Task
TLC	Scale for the Assessment of Thought, Language and Communication
VFT	Verbal Fluency Task
WPT	Word Pronunciation Task

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Modell eines semantischen Netzwerkes	6
Abb. 2: Überblick über automatische und kontrollierte Prozesse beim..... semantischen Priming (aus Minzenberg et al. 2002) (39)	11
Abb. 3: Zeitlicher Ablauf der Versuchsanordnung in der Studie von Kiefer et al. 2009 (67).....	20

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über behaviorale Semantic Priming Studien	23
Tab. 2: Kognitive Tests in der Studie von Goldberg et al. 1998 (72)	25
Tab. 3: Übersicht über verbale Wortflüssigkeitsaufgaben	29
Tab. 4: Übersicht über elektrophysiologische Untersuchungen.....	38

1 Einleitung

Die Störung der Assoziationen wurde seit der Definition von „Schizophrenie“ durch Eugen Bleuler im Jahre 1911 (1) als eines der Kardinalsymptome dieser Erkrankung angesehen (2):

„Die Assoziationen verlieren ihren Zusammenhang. Von den tausend Fäden, die unsere Gedanken leiten, unterbricht die Krankheit in unregelmäßiger Weise da und dort bald einzelne, bald mehrere, bald einen großen Teil. Dadurch wird das Denkresultat ungewöhnlich und oft logisch falsch. [...] Klangassoziationen bekommen eine ungewohnte Bedeutung; ebenso die mittelbaren Assoziationen. [...]; oft beherrscht eine irgendwie aufgefaßte Idee den Gedankengang [...]“ (Bleuler 1911, S. 10) (1).

Bleuler bezeichnete diese Störung als für die Schizophrenie charakteristisch und hierbei „zu jeder Zeit und in jedem Falle vorhanden, [...] Immer vorhanden ist z.B. die eigenartige Assoziationsstörung, nicht aber jede Teilerscheinung derselben“ (Bleuler 1911, S. 9 (1). Er nahm an, dass alle Symptome der Schizophrenie aus einer „mentalen Dissoziation“ entstehen würden; diese stellte auch die zugrundeliegende pathogenetische Theorie dar (3).

Auf derartige Theorien wurde im Laufe der Zeit zu Gunsten von atheoretischen, objektivier- und operationalisierbaren Ansätzen verzichtet. Die schizophrene Störung des Denkens und der Assoziationen bildet nach wie vor eines der grundlegenden Symptome dieser Erkrankung und wird nun als formale Denkstörung (FDS) bezeichnet oder als Teil eines schizophrenen Desorganisationssyndroms angesehen (3). Einige Forscher, wie z.B. Andreasen (4), sehen formale Denkstörungen allerdings nicht wie Bleuler als pathognomonisch für die schizophrene Erkrankung, weil auch andere psychiatrische Störungen, wie Manie oder Depression, mit formalen Denkstörungen einhergehen können. Außerdem seien diese nicht bei jedem Patienten mit Schizophrenie präsent (4). Wie auch immer, FDS schizophrener Patienten unterscheiden sich beispielsweise von jenen manischer Patienten, weil Erstere bezüglich Auffassungsvermögen, Aufmerksamkeit, semantischer Organisation, Redefluss und Sprachkomplexität stärker betroffen sind (5).

Mit FDS sind in dieser Arbeit vor allem positive formale Denkstörungen, wie z.B. Zerfahrenheit, assoziative Auflockerung, Neologismen usw. (6) gemeint, sofern nicht anders angegeben.

Verschiedene Symptomskalen, wie etwa die weit verbreitete *Scale for the Assessment of Thought, Language and Communication* (TLC) (4), haben zu sehr detaillierten und objektivierbaren Definitionen einzelner Störungen der Gedanken, der Sprache bzw. der Kommunikation geführt (3).

Die Relevanz dieses Symptomenkomplexes wird nicht zuletzt durch die faktorenanalytisch determinierte, desorganisierte Dimension der Schizophrenie bestärkt (3). Das Desorganisationssyndrom oder der desorganisierte Typus der Schizophrenie im DSM IV-TR (7) sind weitere Beschreibungen einer möglicherweise distinkten schizophrenen Patientengruppe. Die Grenzen des Desorganisationssyndroms (FDS, bizarres und katatonisches Verhalten, unangemessener Affekt, Aufmerksamkeitsstörung) sind weniger klar gezeichnet, als jene für positiv-produktive und negative Symptomenkomplexe, obwohl das Desorganisationssyndrom von allen schizophrenen Subsyndromen am stärksten erblich zu sein scheint. Hier zeigt sich eine Parallele zur hebephrenen Schizophrenie (desorganisierter Typus im DSM IV-TR (7)), welche unter allen Subtypen die höchste Erblichkeitsrate aufweist. Die Symptome der Desorganisation können Gedanken nahezu jedweder Art stören, Verhalten und Affekt vielfältig beeinflussen und damit zu schweren sozialen Beeinträchtigungen führen (5).

Was diesen Konzepten fehlt, ist eine pathogenetische Grundlage. Ein Weg könnte die Suche nach kognitiven Störungen, welche formalen Denkstörungen und anderen Symptomen der Schizophrenie zu Grunde liegen, sein (3).

Kaum ein Ansatz zur Erklärung formaler Denkstörungen bei Schizophrenie erscheint so intuitiv und nachvollziehbar wie der des semantischen Hyperpriming. Seit dem Vorschlag von Maher (8), dass FDS im Wesentlichen durch eine erhöhte Aktivierungsausbreitung im semantischen Gedächtnis entstehen würden (9), gingen über 30 behaviorale Semantic Priming (SP) Studien an Patienten mit Schizophrenie hervor (10). Dieser Annahme zufolge würde eine zu starke bzw. zu lange andauernde Aktivierungsausbreitung im semantischen Gedächtnis bei der Sprache schizophrener Patienten zu Intrusionen von Wörtern führen, welche norma-

lerweise durch die Irrelevanz des gegebenen Kontextes ausgeschlossen worden wären (9).

Erhöhtes semantisches Priming konnte in einigen weiteren Studien gezeigt werden, meist unter Verwendung eines Lexical Decision Task (LDT) (siehe dazu Kap. 2.4.1). Daneben existieren aber auch Untersuchungen, die bei formal denkgestörten Patienten mit Schizophrenie normales oder sogar vermindertes semantisches Priming ergaben. Die Studien, welche mittels ereigniskorrelierter Potentiale den Zusammenhang von FDS und dem semantischen Gedächtnis schizophrener Patienten untersuchten, bestätigten die Ergebnisse der behavioralen Studien auf neuronaler Ebene in vielen Punkten.

In dieser Arbeit sollen Studien zu semantischem Priming ausschließlich mit jenen Versuchsanordnungen behandelt werden, welche Neely 1991 (11) als „single-word semantic priming paradigm“ (S. 265) bezeichnete. Gemeint sind Versuchsanordnungen, bei denen zuerst ein Wort (das Prime) einen semantischen Kontext bildet und danach eine Buchstabenfolge (das Target) präsentiert wird (siehe dazu Kap. 2.4.1)

Die Ergebnisse von Wortflüssigkeitsaufgaben sprechen ebenso für einen Zusammenhang von semantischen Defiziten bei Schizophrenie mit der Entstehung formaler Denkstörungen.

Insgesamt bietet sich dem Betrachter der zahlreichen Studien dennoch ein sehr uneinheitliches Bild. Ziel der vorliegenden ausgedehnten Literaturrecherche ist es zuerst, einen Überblick über die auf diesem Gebiet vorhandene Literatur zu geben. Methodologische Aspekte der verschiedenen Studiendesigns und deren Rolle bei der Entstehung der inhomogenen Ergebnisse sollen beleuchtet, manche Interpretationen kritisch hinterfragt werden. Die Einbettung der Ergebnisse in vorhandene theoretische pathogenetische Modelle wird überprüft. Nicht zuletzt soll die Arbeit konstruktive Vorschläge für zukünftige Studien bieten.

Der zweite Teil dieser Arbeit fokussiert auf den möglichen Zusammenhang semantischer Defizite schizophrener Patienten mit dem Auftreten von Halluzinationen. DeFreitas et al. (12) konnten in ihrer Studie einen solchen Zusammenhang feststellen und boten gleichsam die Hypothese, dass in bisherigen Untersuchun-

gen womöglich die Assoziationen von semantischen Defiziten mit FDS zum Teil durch differierende Level an Halluzinationen in den Patientengruppen vorge-täuscht worden waren.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Definition von Semantik

Die Semiotik beschäftigt sich mit der Bedeutung von Zeichen aller Art (13). Dazu zählt beispielsweise auch die Bedeutung eines Verkehrsschildes (14). Oder die Bedeutung, die sich für uns ergibt, wenn eine Regierung eine bestimmte Politik verfolgt (15). Die Semantik dagegen handelt ausschließlich von der Bedeutung sprachlicher Zeichen, ist also ein Teilgebiet der Sprachwissenschaften (15).

2.2 Das mentale Lexikon

Der Begriff Mentales Lexikon beschreibt ein Kenntnissystem, in dem die Bedeutungen von Begriffen (vereinfacht gesagt: Wörtern) abgespeichert sind. Im normalen Sprachgebrauch wird dieses automatisch und unbewusst aktiviert (6,16). Es versteht sich als Teil des semantischen Gedächtnisses, welches neben dem Sprachwissen das gesamte Fakten- und Regelwissen eines Individuums beinhaltet. Dem gegenüber steht das episodische Gedächtnis, welches autobiographische und persönlich relevante Erlebnisse speichert. Hier kann allerdings keine strikte Trennlinie gezogen werden, da etwa bestimmte autobiographische Daten, wie z.B. Geburtsdaten oder Schulabschlüsse, eher dem semantischen als dem episodischen Gedächtnis zugerechnet werden. Die Funktion dieser zum Teil ineinander greifenden Gedächtnissysteme kann durch Hirnschädigungen selektiv beeinträchtigt sein, was man an Patienten mit amnestischen Syndromen beobachten kann (17).

Es gibt mehrere theoretische Modelle zum Aufbau des semantischen Gedächtnisses. Bei holistischen Modellen sind Repräsentationen von Wörtern (Konzepte) in einem Netzwerk organisiert (18), in dem semantisch oder phonologisch verwandte Wörter mit stärkeren Verbindungen verknüpft sind als solche, die eine geringe oder keine Verwandtschaft aufweisen (19) und damit einen schnelleren Zugriff auf die jeweiligen Gedächtnisinhalte ermöglichen (20). Vertreter holistischer Modelle, wie etwa Collins und Loftus (21) gehen davon aus, dass, sobald ein Wort gelesen oder gehört wird, sich die Aktivierung automatisch auf umliegende, semantisch assoziierte Wörter ausbreitet (Automatic Spreading Activation, ASA). Das Wort

Hund würde demnach Wörter wie Katze, Leine usw. präaktivieren, weil sie assoziativ-semantische Gemeinsamkeiten aufweisen (18).

Vertreter von modularen, distribuierten Modellen des semantischen Gedächtnisses, wie etwa Kawamoto (22), sehen die Einheiten eines semantischen Netzwerkes nicht als ganze Wörter, sondern als simple Eigenschaften, wie z.B. rund, groß, essbar, fruchtig usw. Das Wort Hund würde das Wort Katze nur deshalb präaktivieren, weil beide Konzepte ähnliche Eigenschaften besitzen (Featural Overlap). Damit wäre das Wissen über die Bedeutung von Wörtern auf viele Eigenschaften verteilt, welche wiederum in vielen anderen Konzepten enthalten sind (18).

Abb. 1 zeigt ein Modell, in dem die einzelnen Knoten des Netzwerkes die Konzepte bilden. Die Linien stellen die assoziativen Verbindungen dar.

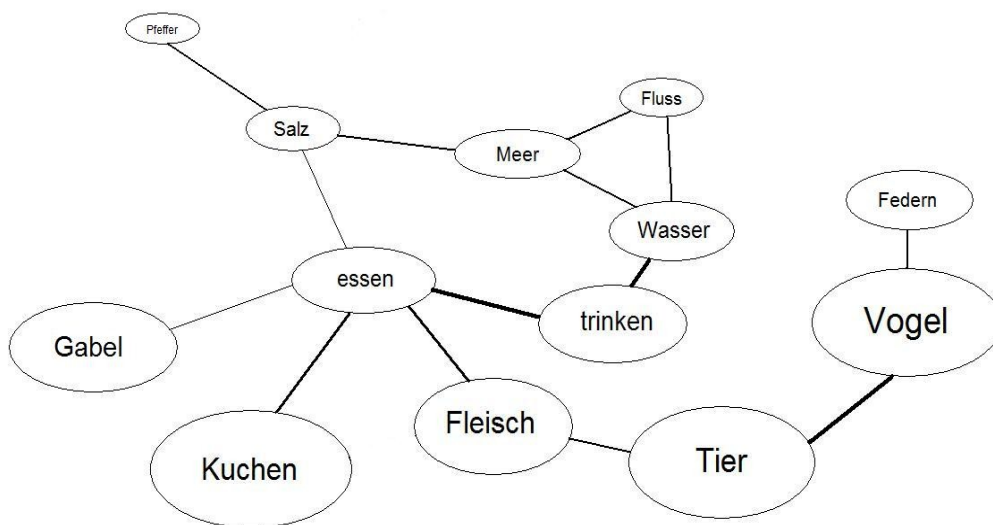


Abb. 1: Modell eines semantischen Netzwerkes

Ein alltägliches Problem, das wohl jedem bekannt ist, bestätigt diese Annahme eines als Netzwerk aufgebauten mentalen Lexikons. Wenn wir auf ein bestimmtes Wort in unserem Lexikon zugreifen möchten, uns dieses Wort aber nicht einfällt, es uns „auf der Zunge liegt“, neigen wir dazu, semantisch oder phonologisch verwandte Wörter auszusprechen (19).

Laut Aitchison (23) sind Wörter in semantischen Feldern organisiert. Innerhalb dieser Felder bestehen starke Verbindungen zwischen Wörtern derselben Wortklasse – wie z.B. Löwe und Tiger oder Messer, Gabel und Löffel. Diese Art der Organisation scheint optimal zur Sprachplanung geeignet zu sein, bei der vor allem die Wortbedeutung von Relevanz ist. Wenn es aber darum geht, gesprochene Sprache schnellstmöglich zu verstehen, bedarf es einer anderen Organisation. Hier scheint die phonologische Ähnlichkeit der Wörter die Stärke der Verbindungen zu prägen. Die Ausbreitung der Aktivierung innerhalb eines solchen neuronalen Netzwerkes vergleicht Aitchison (23) mit der in einem elektrischen Schaltkreis. Ein Beispiel: Jemand versucht seinem Gesprächspartner aufmerksam zuzuhören. Rund um die beiden gibt es allerlei Störgeräusche, weswegen etwa das Wort Post nicht eindeutig verstanden wird und sich initial wie Rost anhört. Im Sinne eines elektrischen Netzwerkes erhalten die Wörter Rost, Rast und Rest zuerst mehr Strom und damit mehr Aktivierung als das Wort Post. Im Laufe des gesprochenen Satzes erhält der Zuhörer weitere Wörter. Mit dem Mehr an Information scheint dann das Wort Post doch besser in den Kontext zu passen als die anderen Optionen. Deshalb werden Rost, Rast und Rest inhibiert, während Post mehr Aktivierung erfährt. Hier beeinflusst die Semantik also nachträglich die Auswahl eines passenden, bedeutungsvollen Satzteils. Der entscheidende Unterschied zwischen Sprachplanung und Sprachverständnis ist, dass der Prozess des Verstehens mit dem Klang eines Wortes beginnt, während zur Sprachplanung zuerst die Bedeutung eines Wortes entscheidend ist (23).

2.3 Neuroanatomische Grundlagen zu semantischer Verarbeitung

Neuropsychologische und bildgebende Untersuchungen deuten darauf hin, dass die linke und rechte Hemisphäre in unterschiedlicher Weise an der semantischen Informationsverarbeitung beteiligt sind. Die Bedeutung der linken Hemisphäre für die semantische Informationsverarbeitung wurde in vielen Untersuchungen bestätigt (24,25). Die Bedeutung der rechten Hemisphäre scheint weniger gesichert, sie könnte aber eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von weniger eng assoziierter semantischer Information spielen (24). In einer Studie von Kiefer et al. (24), in der gesunde Probanden einen Lexical Decision Task (LDT) absolvierten,

während ereigniskorrelierte Potentiale gemessen wurden, evozierten direkt assoziierte Wörter N400 Priming Effekte (siehe dazu Kap. 2.4.3.1) über der linken und rechten Hemisphäre. Indirekt assoziierte Wörter riefen einen N400 Priming Effekt dagegen nur über der rechten Hemisphäre hervor.

Das semantische Wissen ist laut Kutas und Federmeier (26) wohl nicht in einem bestimmten Hirnareal modalitätsunabhängig gespeichert. Wahrscheinlich ist das semantische Gedächtnis mosaikartig auf viele modalitäts-spezifische Areale verteilt. Verschiedene Stimuli aktivieren folglich verschiedene Hirnareale. Beispielsweise ist eine durch auditorische Stimuli evozierte N400 Amplitude gleichmäßiger auf die Kopfoberfläche verteilt als eine visuell evozierte N400 Amplitude, die ein klares zentroparietales Maximum aufweist. Die N400 Amplituden unterscheiden sich in ihrer Verteilung ebenso bei verschiedenen Arten von visuellen Stimuli (Bilder, Gesichter, Wörter) (26).

Viele Erkenntnisse und kognitive Theorien wurden durch die Arbeiten an Patienten mit kategorienspezifischen semantischen Defiziten gewonnen. Hier können Patienten isolierte Defizite für bestimmte Klassen von Objekten aufweisen (zum Beispiel Früchte) (27). Shelton und Caramazza (28,29) kamen aufgrund ihrer Ergebnisse zur Annahme, dass für die evolutionär wichtigen Kategorien Tiere, Pflanzen und Werkzeuge separate Hirnsysteme bestehen (27). Devlin et al. (27) konnten in einer Meta-Analyse zeigen, dass das semantische System neuroanatomisch zum Teil differenziert organisiert ist, allerdings fanden sie bei bestimmten Aufgabenstellungen eine anatomische Dissoziation nur zwischen lebenden und nicht lebenden Objekten. Silveri et al. (30) beobachteten mithilfe der Positronenemissionstomographie (PET), dass bei bilateralen Hirnschädigungen hauptsächlich die Verarbeitung von lebenden Objekten beeinflusst ist, bei unilateralen Schäden hauptsächlich die Verarbeitung nicht lebender Objekte.

2.4 Untersuchungsmethoden

2.4.1 Semantisches Priming

Semantisches Priming beschreibt einen Effekt, der es ermöglicht, auf einen Stimulus, wie z.B. ein Wort, schneller bzw. genauer zu respondieren, wenn jenes Wort zuvor durch ein semantisch naheliegendes Wort gebahnt wurde (Katze-

Hund), relativ zu einem Wort, das in keinem semantischen Zusammenhang zum ursprünglichen Wort steht (Tisch-Hund) (31). Dabei kommt es zu einer Präaktivierung des Zielwortes (Target, hier Hund) im semantischen Lexikon, welche durch den Abruf eines zuvor dargebotenen, assoziierten Konzeptes (Prime, hier Katze) ermöglicht wird (32). Üblicherweise beschreibt der Begriff Semantic Priming (SP) eine Bahnung durch semantische, aber auch assoziative Relationen, wie hier am Beispiel von Katze-Hund (31). Erstmals experimentell beschrieben wurde SP im Jahre 1971 von Meyer und Schvaneveldt (31,33).

In den letzten beiden Dekaden war SP eines der meist benutzten Paradigmen, wenn es darum ging, die Struktur und Funktion des semantischen Gedächtnisses zu untersuchen (34). In beinahe allen Experimenten, die SP untersuchten, kamen die folgenden beiden Versuchsanordnungen zum Einsatz (11): Beim Lexical Decision Task (LDT) sollen die Probanden nach dargebotenem Prime entscheiden, ob es sich beim danach präsentierten Target um ein reales Wort oder um ein Nicht-Wort handelt. Üblicherweise respondieren Probanden schneller und akkurater, wenn Prime und Target in semantischer Beziehung zueinander stehen (31). Beim Word Pronunciation Task (WPT) / Naming Task werden die Versuchsteilnehmer dazu instruiert, das Target so schnell wie möglich laut auszusprechen. Sie tun dies, in analoger Weise zum LDT, wiederum schneller, wenn eine semantische Verbindung zwischen Prime und Target vorliegt (31).

Die Stimulus Onset Asynchrony (SOA) beschreibt die Zeitspanne zwischen der Präsentation des Prime Wortes und der Präsentation des Target Wortes. Im Gegensatz zum Inter Stimulus Interval (ISI) inkludiert die SOA also die Dauer der Darbietung des Primes Wortes (35).

Die Relatedness Proportion (RP) gibt Auskunft über den Anteil semantisch relativer Prime-Target Wortpaare im Stimulusmaterial (36).

Man unterscheidet direktes SP von indirektem SP. Indirektes SP tritt auf, wenn Prime und Target erst durch ein Mediator-Wort in semantische Beziehung geraten (Löwe-(Tiger)-Streifen). Eine verstärkte und weiter reichende Ausbreitung der Aktivierung im semantischen Netzwerk (Spread Of Activation) wird für diesen Effekt als kausal angesehen (37).

Verschiedene Prozesse üben einen Einfluss auf die Entstehung von SP aus (11). Die oben erwähnte automatische Aktivierungsausbreitung stellt einen ersten, bewusst nicht beeinflussbaren Prozess dar (11,21). Will man diesen möglichst isoliert von nachfolgenden Prozessen untersuchen, empfiehlt es sich, eine kurze SOA und eine geringe RP in einem WPT zu verwenden (11) (siehe Abb. 2).

Wird einem Probanden ein Prime Wort präsentiert, so bildet dieser ein Set an erwartbaren Target Wörtern. Befindet sich das danach präsentierte Target in diesem Set an Wörtern, welche der Proband zuvor antizipiert hat, kann er ein solches schneller erkennen (Expectancy Set) (38,39).

Einen weiteren kontrollierten Prozess stellt Semantic Matching dar. Nach der Präsentation des Target Wortes können Probanden die semantische Verwandtschaft von Prime und Target prüfen und so die Reaktionszeit (RZ) beim LDT verkürzen. Der WPT dagegen erlaubt dies nicht (40). Semantic Matching tritt auf, nachdem das Target präsentiert wurde und ist, anders als bei der Erwartung, nicht von der SOA abhängig (41). Will man den Einfluss kontrollierter Prozesse auf SP untersuchen, so wird man einen LDT mit langer SOA und hoher RP bevorzugen (11) (siehe Abb. 2).

Kontrollierte Prozesse erfordern Aufmerksamkeit und die Implementierung strategischer Elemente. Während eine effiziente Informationsverarbeitung in experimentellen Bedingungen, welche automatische Prozesse wie ASA favorisieren, vorwiegend von Bottom-Up Prozessen abhängig sein dürfte, könnten Top-Down Prozesse die Grundlage für strategische, kontrollierte Prozesse bilden (39).

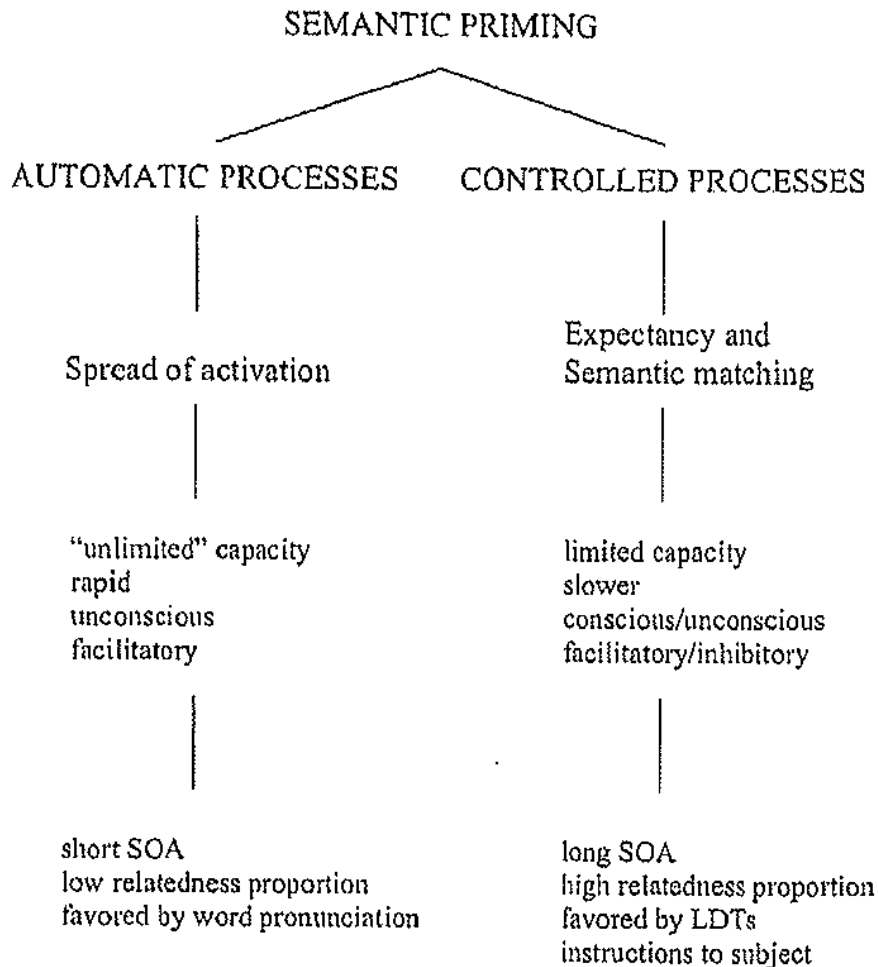


Abb. 2: Überblick über automatische und kontrollierte Prozesse beim semantischen Priming (aus Minzenberg et al. 2002) (39)

2.4.2 Wortflüssigkeitsaufgaben (Verbal Fluency Tasks)

Bei Verbal Fluency Tasks (VFT) werden Probanden gebeten, innerhalb einer vorgegebenen Zeit (meist eine Minute) möglichst viele Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben (Phonologic Fluency Task, PFT) bzw. einer bestimmten Kategorie (z.B. Tiere) zu nennen (Semantic Fluency Task, SFT).

Die beiden Tests unterscheiden sich hinsichtlich ihrer kognitiven Anforderungen. Der Fokus beim PFT liegt auf anterioren, vor allem präfrontalen Funktionen. Weil Wörter im Gehirn nicht nach Anfangsbuchstaben geordnet sind, bedarf es eines strategischen Konzeptes, um beim PFT ein gutes Ergebnis zu erzielen (42). Der SFT stellt zwar ähnliche Anforderungen an frontale Bereiche wie der PFT (43), daneben werden aber temporale Areale beim SFT stärker aktiviert (43,44). Troyer

et al. (45) schlugen zwei kognitive Mechanismen vor, welche für eine gute Performanz bei VFT mitverantwortlich sein könnten. Clustering bezeichnet die Produktion von Wörtern innerhalb von semantischen oder phonologischen Subkategorien. Switching beschreibt die Fähigkeit, zwischen Clustern effizient zu wechseln.

Mehrere Studien zeigten eine Tendenz, wonach gesunde Probanden bei SFT zu besseren Ergebnissen als bei PFT neigen (46).

2.4.3 Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden

Zwei Messtechniken stehen zur Verfügung: die Elektroenzephalographie (EEG), welche durch Ableitung von der Kopfoberfläche die elektrische Hirnaktivität misst und die Magnetoenzephalographie (MEG), welche das entsprechende magnetische Feld misst. Durch beide Verfahren können ereigniskorrelierte Potenziale (EKP) gemessen werden. Als besonders vorteilhaft erweist sich die hohe zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich (47).

Die EKP repräsentieren die an der Kopfoberfläche registrierten Summenpotentiale aus exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Aktivität einer größeren Anzahl von Pyramidenzellen und deren Dendriten (47,48). Meist werden aufgrund der kleinen Amplituden (48) 60, 100 oder 500 Ereignisse gemessen und anschließend gemittelt, um ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis gegenüber der nicht reizgebundenen (Spontan-)Aktivität zu erzielen (47,49). Gegenüber rein behavioralen Reaktionszeitmessungen bieten elektrophysiologische Untersuchungen den Vorteil, dass die Ergebnisse nicht von bewussten Entscheidungen der Probanden beeinflusst werden (47). Ein Nachteil dieser Messungen ist die im Vergleich zu modernen bildgebenden Verfahren, wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) oder der Positronenemissionstomographie (PET), geringere räumliche Auflösung (49). Aus diesem Grund gibt es in den letzten Jahren Bemühungen, diese Verfahren miteinander zu kombinieren (49), um die Orte der neuronalen Generatoren zu schätzen, die an den Prozessen der Sprachverarbeitung beteiligt sind (50).

2.4.3.1 N400

Die N400 bildet eine Komponente der EKP und beschreibt die Reaktion auf eine Vielzahl an Stimuli, wie z.B. visuelle und akustische Wörter, Bilder, Gesten usw. (51). Der Begriff N400 setzt sich zusammen aus einem negativen (N) Potenzial, dessen maximale Amplitude etwa 400ms nach dem Stimulus auftritt (50,51). Die maximalen N400 Amplituden bei visuellen Stimuli können über zentroparietalen Elektroden gemessen werden (51). Die N400 wurde erstmals in einem Experiment beschrieben, in dem Probanden Wort für Wort Sätze mit teils semantisch erwartbarem Satzende, teils semantisch inkongruentem Satzende präsentiert wurden. Inkongruente Wörter am Satzende, später auch in Mittelstellung, riefen eine größere N400 hervor als semantisch kongruente Wörter (52).

Faktoren, welche die Amplitude der N400 beeinflussen: (siehe dazu (51))

- Frequenz, in welcher Wörter in einer Sprache verwendet werden
- Maß an orthographischer Nähe der Wörter zueinander
- Wortwiederholungen
- Semantisches Priming/Assoziatives Priming
- Erwartung, Cloze Probability
- Aufmerksamkeit

Faktoren, welche die Amplitude der N400 nicht beeinflussen: (51,53)

- Kontextuelle Einschränkung
- Negation/Quantifikation
- Grammatische/Thematische Verletzungen
- Physikalische, morphosyntaktische Abweichungen der Stimuli (z.B.: Schriftgröße) (50)

3 Ergebnisse

3.1 Semantische Defizite in der Generierung von Desorganisation

3.1.1 Behaviorale Semantic Priming Studien

In einer frühen Arbeit untersuchten Manschreck et al. (54) semantisches Priming an 18 Patienten mit Schizophrenie, darunter 12 mit formalen Denkstörungen, verglichen mit 9 unipolar affektiv Erkrankten und 11 gesunden Kontrollprobanden. Alle Patienten wurden an einer ambulanten Klinik rekrutiert. Die Untersucher verwendeten einen LDT mit einer SOA von 250ms, die hier fälschlicherweise als ISI bezeichnet wurde, und einer RP von 50% (39). Die Autoren diagnostizierten FDS, wenn Patienten in mindestens einer von fünf Kategorien der *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (SADS) (55) mindestens 3 von 5 Ausprägungsgraden erzielten.

Manschreck et al. (54) fanden eine in allen Gruppen verstärkte Bahnung, also verstärktes SP in der assoziierten vs. nicht assoziierten Bedingung. Der Effekt war bei den schizophrenen Patienten mit FDS am stärksten ausgeprägt, was von den Autoren als im Einklang mit der Theorie der erhöhten ASA stehend interpretiert wurde. Die verkürzten RZ der schizophrenen Patienten mit FDS führten nicht zu einem bei Reaktionszeittests häufig zu beobachtenden Speed-Accuracy Tradeoff, also einer Abnahme der RZ zu Lasten der Akkuratessse.

Minzenberg et al. (39) verwiesen in ihrer Literaturrecherche auf den Umstand, dass die durchschnittlichen RZ der formal denkgestörten Patienten mit Schizophrenie gegenüber anderen Gruppen sowohl in der assoziierten, als auch in der nicht assoziierten Bedingung verkürzt waren, was deren Recherche zufolge bei keiner anderen vergleichbaren Studie gefunden wurde.

Spitzer et al. (56) wollten in ihrer Studie die Hypothese bestätigen, wonach im Besonderen formal denkgestörte schizophrene Patienten im semantischen Lexikon entweder eine verstärkte assoziative Aktivierung, eine verringerte Inhibierung oder beides zeigen würden. 70 stationär behandelte Patienten mit Schizophrenie wurden mit 44 Kontrollprobanden verglichen, wobei die Daten der letztgenannten

Gruppe von einer anderen, nicht veröffentlichten Untersuchung von Spitzer et al. stammten. Mit der *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (57) wurden die Patienten in zwei Subgruppen unterteilt. Ein BPRS (57) (Item 4) Wert von 1-3 kennzeichnete die schwach oder nicht formal denkgestörte Patientengruppe, ein Wert von 4-7 die stärker formal denkgestörte Gruppe. Die Autoren wählten den LDT, drei verschiedene SOA von 200ms, 400ms und 700ms sowie eine RP von circa 30%, wobei in dieser Studie auch phonologisch assoziierte Prime-Target Paare präsentiert wurden.

Eine dreifaktorielle ANOVA mit RZ als abhängiger Variable ergab hoch signifikante Effekte für Gruppe und Bedingung (semantisch assoziiert vs. semantisch nicht assoziiert). Dagegen hatten die unterschiedlichen SOA keinen signifikanten Einfluss. Die Ergebnisse der Untersuchung wurden als weiteres Indiz für die Hypothese, dass FDS zu einem verstärkten SP Effekt bei den Patienten führt, gewertet. Dass dieser, gemessen durch die RZ-Abnahme in der assoziierten vs. nicht assoziierten Bedingung, nur einen Artefakt der generell verlangsamten RZ schizophrener Patienten darstellt, schlossen die Autoren mit der Begründung, dass der größte Unterschied zwischen der FDS Gruppe und nonFDS Gruppe bestanden hat, aus.

In einer weiteren Studie versuchten Spitzer et al. (2) der Überlegung Rechnung zu tragen, wonach die Präsentation eng assoziierter Targets im Rahmen des LDT wenig sinnvoll sei, weil diese sowohl von gesunden Probanden, als auch von Patienten mit Schizophrenie automatisch aktiviert würden und demnach nur eine „vergleichbar stärkere“ Aktivierung im semantischen Netzwerk schizophrener Patienten zu erwarten sei. Die Autoren nahmen an, dass die Darbietung indirekt assoziierter Targets die weitaus bessere Methode sei, um die Hypothese der verstärkten assoziativ-semantischen Aktivierung formal denkgestörter schizophrener Patienten zu überprüfen. 50 stationär behandelte Patienten mit Schizophrenie (29 mit FDS, 21 ohne FDS) und 50 Kontrollprobanden waren involviert. Ein LDT mit SOA von 200ms und 700ms und einer RP von circa 33% (indirekt semantisch assoziierte Wortpaare inkludiert) wurde durchgeführt. Mittels BPRS Item 4 (57) trennten die Autoren schwach bis gar nicht formal denkgestörte Patienten (Werte von 1-2) von FDS Patienten (Werte von 3-7).

Die Autoren räumten ein, dass die generell längeren RZ der FDS Patienten im Sinne eines Artefaktes für die erhöhten SP Effekte verantwortlich sein könnten, solange man diese nur in absoluten Differenzwerten angibt. Die Untersuchung ergab, dass, wenn man den SP Effekt in Prozente relativen Zuwachses an Reaktionsgeschwindigkeit umrechnete, eine hoch signifikante Erhöhung des SP Effektes nur noch für indirektes SP in der FDS Gruppe bei einer SOA von 200ms vorlag. Der indirekte SP Effekt trat also nicht bei der längeren SOA von 700ms auf, was eher auf zugrundeliegende schnelle, automatische Prozesse als auf kontrollierte Prozesse hinweisen würde.

Barch et al. (58) konstatierten, dass neben den Studien, die Hinweise für erhöhtes SP bei Patienten mit Schizophrenie, besonders unter kurzen SOA fanden, auch zunehmend Untersuchungen veröffentlicht wurden, die zum Teil gegensätzliche Ergebnisse hervor brachten. So verwiesen sie unter anderem auf die Studien von Vinogradov et al. (59) und Henik et al. (60), welche mit LDT und kurzen SOA normales oder sogar vermindertes SP bei Patienten mit Schizophrenie fanden (verglichen mit gesunden Kontrollprobanden) (58). Die Autoren argumentierten, dass eine Reihe methodologischer Probleme vergangener Studien zu inkonsistenten Befunden beigetragen hätten. Sie nannten Unterschiede bei experimentellen Designs, bei Techniken der Datenanalyse und Effekte der Medikation als mögliche Einflussfaktoren.

An Stelle des häufig benutzten LDT verwendeten Barch et al. (58) in ihrer Untersuchung den WPT. Mehr als der WPT sei der LDT von kontrollierten Prozessen, wie Semantic Matching beeinflusst (11,61). Daher sei es bei Verwendung des LDT auch mit kurzen SOA schwer, SP Effekte automatischen Prozessen, wie ASA, zuzuordnen.

100 stationär behandelte Patienten mit Schizophrenie (75 medikamentös behandelt, 25 zum Teil aufgrund von Noncompliance nicht medikamentös behandelt) wurden in die Studie aufgenommen und mit 10 Patienten mit Major Depression und 28 Kontrollprobanden verglichen. Zur späteren Analyse wurden die Patienten mit Schizophrenie in analoger Weise zur Untersuchung von Spitzer et al. (2) mittels BPRS (57) Item 4 in 34 formal denkgestörte Patienten (Werte von 3-7) und 66 nicht formal denkgestörte Patienten (Werte von 1-2) unterteilt. Ein

WPT mit SOA von 200, 300, 450, 700, 950ms und einer RP von 50% kam zum Einsatz.

Patienten mit Schizophrenie zeigten in dieser Studie vergleichbare SP Effekte wie depressive Patienten und Kontrollprobanden, solange eine SOA <950ms angewandt wurde, während signifikant geringeres Priming bei einer SOA von 950ms gefunden wurde. Formale Denkstörungen waren bei keiner SOA mit erhöhtem SP assoziiert. Diese Ergebnisse interpretierten die Autoren als im Einklang stehend mit der Hypothese, dass Patienten mit Schizophrenie intaktes SP unter automatischen Einflussfaktoren zeigen, dass aber kontrollierte Prozesse, wie Erwartung und Semantic Matching, dysfunktional sind.

Die automatische Aktivierungsausbreitung im semantischen Netzwerk schizophrener Patienten wollten auch Aloia et al. (62) in ihrer Studie untersuchen. Die Autoren orteten methodologische Probleme bei früheren Arbeiten anderer Autoren und verwendeten, um dies zu vermeiden, in ihrer Untersuchung den WPT mit kurzem ISI. Dies sollte automatische Prozesse favorisieren bzw. minimale Entscheidungsprozesse seitens der Probanden erfordern (welche beim LDT eine große Rolle spielen). Es wurden intrakategoriale Wortpaare unterschiedlicher Nähe zueinander präsentiert (stark, mittel, schwach assoziiert). Die einer Studie von Jenkins (63) entnommenen Wort-Assoziationsnormen definierten, dass ein Wort dann eng assoziiert zu einem anderen war, wenn mindestens 50% der Probanden dieses als erste Antwort nannten (bzw. 25-40% für mittelstark assoziierte, und 8-15% für schwach assoziierte Wörter). Die RP betrug circa 63%, wenn man auch die mittel und schwach assoziierten Wortpaare mit einbezieht.

20 stationär behandelte Patienten mit Schizophrenie und 21 Kontrollprobanden nahmen an der Studie teil. Alle Patienten waren neuroleptisch behandelt und wurden mittels *Scale for the Assessment of Thought, Language and Communication* (TLC) (4) in 11 stärker formal denkgestörte Patienten mit Schizophrenie (TLC global score >2) und 9 weniger stark formal denkgestörte Patienten mit Schizophrenie unterteilt.

Eine zweifaktorielle ANOVA ergab Haupteffekte für Gruppe und Assoziation der Wortpaare, sowie eine Interaktion der beiden Faktoren. T-Tests zeigten, dass die Gruppe mit stärker ausgeprägten FDS in keiner Assoziationsstufe einen SP Effekt

erfuhr, während die Gruppe der Kontrollprobanden und jene mit schwächer ausgeprägten FDS sowohl in der stark als auch mittelmäßig assoziierten Stufe signifikante SP Effekte zeigten.

Zusammenfassend kamen die Autoren zu der Meinung, dass eine verminderte ASA in semantischen Netzwerken den FDS auslösenden kognitiven Mechanismus darstellen könnte.

Minzenberg et al. (39) haben in ihrer Literaturrecherche angemerkt, dass in eben erwähnter Studie keine fixierten SOA verwendet wurden, weil vor dem ISI das Prime Wort von den Probanden erst ausgesprochen werden musste und damit bei den typischen RZ schizophrener Patienten sowie bei normalen Kontrollprobanden eine SOA von mindestens 500ms gegeben wäre. Dies hätte in Verbindung mit der hohen RP von circa 63% eher kontrollierte, strategische Prozesse favorisiert.

Moritz et al. (64) griffen die Annahme von Spitzer et al. (37) wieder auf, wonach die Messung von indirektem SP die bessere Methode sei, um die Theorie der erhöhten ASA formal denkgestörter schizophrener Patienten zu bestätigen. In allen Studien, in denen die frühen Hyperpriming Befunde widerlegt wurden, wären lediglich direkte SP Effekte gemessen worden. Barch et al. (58) auf der anderen Seite argumentierten, dass der LDT keine rein automatischen Prozesse abbilden würde, sämtliche Studien, welche Hyperpriming bei FDS zeigten, aber diesen verwendet hätten.

Nach eigenen Angaben war dies die erste Studie, in welcher indirekte SP Effekte bei schizophrenen Patienten mit FDS mittels WPT gemessen werden sollten. Zur Verwendung kam eine SOA von 200ms, ein ISI von 0ms (Targets folgten direkt auf Primes) und eine RP von 50% (indirekt assoziierte Wortpaare mit eingerechnet). Es wurden den Versuchsteilnehmern direkt, indirekt und nicht assoziierte Wortpaare, sowie „neutrale“ Wortpaare (xxx als Prime, reguläre Targets) präsentiert.

32 mit atypischen Antipsychotika behandelte schizophrene Versuchsteilnehmer und 65 gesunde Kontrollprobanden nahmen an der Studie teil. Das Auftreten einer Lockerung von Assoziationen unterteilte die Patienten mit Schizophrenie in eine Subgruppe mit FDS und eine Subgruppe ohne FDS. Auf erstgenannte Gruppe

entfielen jene Patienten, die beim Item Associative Loosening auf der *Positive And Negative And Disorganized Symptom Scale* (PANADSS) (65) einen Wert von mindestens 3 von 7 zeigten.

Eine zweifaktorielle ANOVA ergab Haupteffekte für Gruppe und Bedingung, sowie eine Interaktion der beiden Faktoren. Die weitere statistische Analyse ergab, dass der direkte SP Effekt in allen Gruppen annähernd gleich stark ausgeprägt war, wenn die nicht assoziierte Bedingung als Nulllinie zur Berechnung der RZ-Differenzen verwendet wurde. Dagegen war der indirekte SP Effekt in der FDS Gruppe auch dann signifikant stärker als in den anderen Gruppen ausgeprägt, wenn die Bedingung mit neutralen Wortpaaren als Nulllinie angewandt wurde. Die Daten wurden als Beleg für die Annahme, dass Hyperpriming auch bei Verwendung des WPT auftritt, interpretiert.

Zwei LDT führten Besche et al. (66) in ihrer Studie an 34 schizophrenen, 14 depressiven, 20 stationär behandelten orthopädischen Patienten und 20 Kontrollprobanden durch. Damit beabsichtigte man, den Einfluss formaler Denkstörungen auf zwei verschiedenen Ebenen lexikalischer Verarbeitung zu explorieren. Task 1 untersuchte SP, Task 2 syntaktische Effekte. Die Hypothese der französischen Gruppe war folgende: Während der syntaktische LDT keine Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und anderen Gruppen erbringt, würden formal denkgestörte Patienten mit Schizophrenie vermindertes Priming im semantischen LDT zeigen.

Alle Patienten waren in stationärer Behandlung. FDS wurden als TLC (4) Wert >7 definiert, dies ergab 24 formal denkgestörte Patienten mit Schizophrenie. Gewählt wurde eine SOA von 500ms und eine RP von 50% (im semantischen LDT).

Eine zweifaktorielle ANOVA mit RZ als abhängiger Variable ergab signifikante Haupteffekte für Gruppe und Bedingung, zusätzlich eine signifikante Interaktion der beiden Faktoren. Weitere statistische Analysen zeigten, dass Task 1 für alle Gruppen signifikante Priming Effekte ergab, mit Ausnahme der FDS Gruppe.

Die Autoren argumentierten, dass der nicht vorhandene SP Effekt bei FDS Patienten durch die Abwesenheit kontrollierter Prozesse, namentlich Semantic Matching, erklärbar sei und einen spezifischen Befund darstelle, da dieser bei

keiner anderen Gruppe gefunden worden wäre. Die Untersuchung zeigte weiters, dass syntaktische Prozesse bei Patienten mit Schizophrenie erhalten sind.

Um die ASA bei Patienten mit und ohne FDS genauer untersuchen zu können, setzten Kiefer et al. (67) in ihrer Pilotstudie ein maskiertes SP Paradigma ein. Unbewusst perzipierte Primes sollten es ermöglichen, automatische Prozesse isoliert darzustellen bzw. zu messen. Der zeitliche Ablauf machte es den Probanden unmöglich, die Primes bewusst zu verarbeiten (siehe Abb. 3).

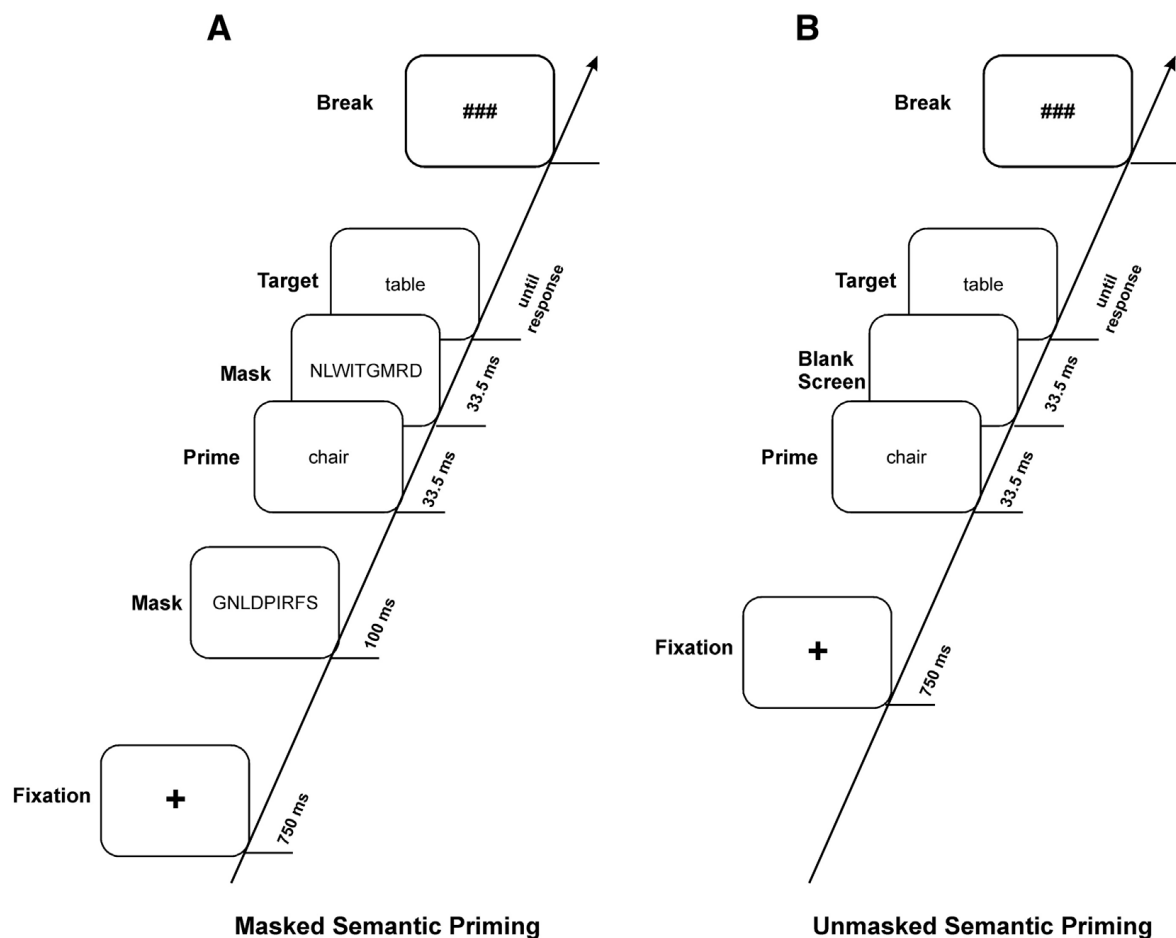


Abb. 3: Zeitlicher Ablauf der Versuchsanordnung in der Studie von Kiefer et al. 2009 (67)

Teilgenommen haben an der Studie 26 Patienten mit Schizophrenie, 2 Patienten mit der Diagnose schizophrene Störung und 14 gesunde Kontrollprobanden. Eine mediane Trennlinie beim Item Conceptual Disorganization der *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS) (68) diente zur Einteilung in FDS Gruppe (n=14) und nonFDS Gruppe (n=14). Um den generell verlangsamten RZ der Patienten gerecht zu werden, wurde SP, gemessen in Prozentwerten, für die statistische Analyse verwendet (siehe auch (2)).

Planned Contrasts zeigten einen signifikant größeren maskierten Priming Effekt in der FDS Gruppe (5,5%) als in der non FDS Gruppe (3,0%) und der Kontrollgruppe (2,3%), allerdings scheint es keine signifikanten Haupteffekte gegeben zu haben. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in der unmaskierten Bedingung.

Die Autoren schlussfolgerten, dass dieser Effekt eindeutig der automatischen Aktivierungsausbreitung im semantischen Netzwerk zugeordnet werden kann, da Probanden die Primes unbewusst wahrgenommen haben mussten.

Studie	Manschreck et al. 1988	Spitzer et al. 1994	Spitzer et al. 1993	Barch et al. 1996
Paradigma Task	Semantisches Priming, LDT	Semantisches Priming, LDT	Semantisches Priming, LDT	Semantisches Priming, WPT
SOA RP	SOA: 250ms RP: 50%	SOA: 200, 400, 700ms RP: 30,55%	SOA: 200, 700ms RP: 33,33%	SOA: 200, 300, 450, 700, 950ms RP: 50%
Studien- teilnehmer n	18 schizophrene Patienten (12 FDS, 6 nonFDS) 9 unipolar affektiv 11 Kontrollprb.	70 schizophrene Patienten (36 FDS, 34 nonFDS) 44 Kontrollprb.	50 schizophrene Patienten (29 FDS, 21 nonFDS) 50 Kontrollprb.	100 schizophrene Patienten (24FDS, 66 nonFDS) 10 Major Depression 28 Kontrollprb.
Klinischer Subtyp	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Geschlecht m/w	FDS: 11/1 nonFDS: 6/0 Unip.: 2/7 Ktrl.: 5/6	FDS: 18/18 nonFDS: 18/16 Ktrl.: 23/21	FDS: 16/13 nonFDS: 14/7 Ktrl.: 27/23	In%: FDS: 85/15 non FDS: 83/17 MD: 30/70 Ktrl.: 46/54
Medikation Dosis mg/d	FDS: 10 CÄD: 450, 2 MF nonFDS: 6 CÄD: 322 Unip.: 5 Tri-cyclika, 4 MF	Alle Patienten wurden neuroleptisch behandelt, keine Angaben zur Dosierung	k.A.	FDS: CÄD 433,5, 8 MF nonFDS: 49 CÄD 391,0, 17 MF
Diagnose, Klassifikation	DSM III SADS	ICD-9 BPRS	DSM III-R BPRS	DSM III-R BPRS
Studienergebnisse, Konklusion, Bemerkungen	Hyperpriming in der assoziierten vs. nicht assoziierten Bedingung in allen Gruppen; signifikant stärker ausgeprägtes Hyperpriming in der Gruppe schizophrener Patienten mit FDS ggü. anderen Gruppen	Hyperpriming v. a. in der FDS Pat.-gruppe, keine sign. Varianz d. SP-Effektes unter den 3 versch. SOA. Hyperpriming durch FDS, nicht durch Wahnsymptomatik bedingt. Kein sign. Einfluss d. Faktors Alter auf durchschn. RZ.	Messung der RZ-Differenzwerte ungenügend, weil erhöhte SP-Effekte allein durch generell verlangsamte RZ schizophrener Pat. bedingt sein könnten:>Angabe in % relativen Zuwachses an RZ: dann nur hochsign. SP-Effekt b. indir. SP b. FDS-Pat. und kurzer SOA.	Bei SOA <950ms vergleichbares SP in allen Gruppen. Bei SOA 950ms: Hypopriming b. Pat. m. Schizophrenie. FDS unter keiner SOA mit erhöht. SP assoziiert. Einfluss v. Medikamentendosis auf mittlere RZ und SP.

(Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite)

Studie	Aloia et al. 1998	Moritz et al. 2002	Besche et al. 1997	Kiefer et al. 2009
Paradigma Task	Semantisches Priming, WPT	Semantisches Priming, WPT	Sem. Priming, Syntakt. Priming, LDT	Maskiertes sem. Priming LDT
SOA	SOA: nicht fixiert	SOA: 200ms	SOA: 500ms	SOA: 67ms
RP	ISI: 350ms RP: 63,4%	RP: 50%	RP: 50% (SP)	RP: 25%
Studien- teilnehmer n	20 schizophrene Patienten (11 stärk. FDS 9 schwäch. FDS) 21 Kontrollprb.	32 schizophrene Patienten (12 FDS, 20 nonFDS) 65 Kontrollprb.	34 schiz. Pat. (24 FDS, 10 nonFDS) 14 Depr., 20 orthop. hosp. Pat. 20 Kontrollprb.	26 schiz. Pat. 2 Schizophrenif. (14 FDS, 14 nonFDS) 14 Kontrollprb.
Klinischer Subtyp	k.A.	k.A.	FDS: 4 paran., 10 undiff., 5 residual, 5 disorg. nonFDS: 7 paran., 2 undiff., 1 resid.	k.A.
Geschlecht m/w	Schiz.: 15/5 Ktrl.: 12/9	Schiz.: 23/9 Ktrl.: 37/28	FDS: 17/7 nonFDS: 7/3 Depr.: 3/11 Orthop.: 15/5 Ktrl.: 15/5	FDS: 11/3 nonFDS: 9/5 Ktrl.: 9/5
Medikation Dosis mg/d	Schiz.: 9 Clozapin, 4 Risperidon, 7 Haloperidol, Fluphenazin od. Locapin	Schiz.: CÄD 389,69	FDS: CÄD 800 nonFDS: CÄD 1339,0 Depr.: 7/14 neuroleptisch behandelt	FDS: CÄD 519,3 nonFDS: CÄD 775,4
Diagnose Klassifikation	DSM IV TLC	DSM IV PANADSS	DSM III-R TLC MADRS	DSM IV PANSS
Studiener- gebnisse, Konklusion, Bemerkungen	Hypopriming bei FDS-Pat. in allen Assoziations- stufen ggü. Kontrollprb. Er- gebn. mit rel. Schwächen von Pat. m. Schizo- phrenie bei SFT vereinbar.	Indirektes Hyper- priming in FDS- Gruppe in allen Konditionen signi- fikant. Erste Stu- die, welche mit WPT indir. sem. Hyperpriming bei schiz.Pat. mit FDS zeigen konnte.	Statistisch sign. SP-Effekte in allen Gruppen, mit Ausnahme der FDS-Gruppe. Syntakt. Prozesse scheinen bei Pat. mit Schizophrenie erhalten zu sein.	Unbewusste Aktivierungs- ausbreitung im semant. Netzwerk bei FDS erhöht, gemessen durch maskiertes Priming.

Tab. 1: Übersicht über behaviorale Semantic Priming Studien¹

¹ Abkürzungen: ASA = Automatic Spreading Activation, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale (57), ggü. = gegenüber, CÄD = Chlorpromazin-Äquivalenzdosis, FDS = Formale Denkstörungen, ISI = Inter Stimulus Interval, Ktrl. = Kontrollprobanden, LDT = Lexical Decision Task, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale (69), MF = Medikamentenfrei, nonFDS = keine/ohne Formale Denkstörungen, PANADSS = Positive And Negative And Disorganized Symptom Scale (65), PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale (68), Pat. = Patienten, RP = Relatedness Proportion, RZ = Reaktionszeit/-en, SADS = Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (55), SP = Semantisches Priming, TLC = Scale for the Assessment of Thought, Language and Communication (4), WPT = Word Pronunciation Task

3.1.2 Wortflüssigkeitsaufgaben (Verbal Fluency Tasks)

In der Studie von Gourovitch et al. (70) gingen die Autoren der Frage nach, ob Defizite schizophrener Patienten bei Wortflüssigkeitsaufgaben auf Probleme beim systematischen Abruf von Wörtern, oder auf eine Desorganisation im semantischen Lexikon zurückzuführen sind. Sie argumentierten, dass, wenn Letzteres der Fall sein sollte, die semantische Wortflüssigkeit bei Patienten mit Schizophrenie in stärkerem Ausmaß als die phonologische Wortflüssigkeit beeinträchtigt sein müsste.

27 Patienten mit Schizophrenie und 24 Kontrollprobanden nahmen an der Untersuchung teil. Um das semantische Wissen der Probanden zu schätzen, wandten die Untersucher den *Boston Naming Task* (BNT) (71) an. Neben Messungen zur phonologischen und semantischen Wortflüssigkeit kam auch ein *Switching Fluency Task* (SwFT) zum Einsatz. Hier sollten Probanden alle 15 Sekunden zwischen der Produktion von Wörtern mit den Anfangsbuchstaben F und A wechseln (insgesamt 120 Sekunden), danach in selber Weise zwischen den Kategorien Früchte und Gemüse.

Eine MANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Gruppe. Die weitere statistische Analyse zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in allen Messungen. Die Kontrollprobanden konnten beim *Semantic Fluency Task* (SFT) mehr Wörter produzieren als beim *Phonologic Fluency Task* (PFT), während Patienten mit Schizophrenie spiegelbildliche Ergebnisse zeigten. Verglichen mit der Kontrollgruppe erzielte die schizophrene Patientengruppe beim PFT 76%, beim SFT dagegen nur 60%. Der Vergleich der Anzahl produzierter Wörter zwischen den SwFT und den beiden nicht wechselnden Tests erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Es sollte erwähnt werden, dass ein t-Test signifikante Gruppenunterschiede für den zuvor durchgeführten BNT (71) zeigte und die Performanz der schizophrenen Gruppe beim BNT signifikant mit dem Ausmaß der Differenz zwischen phonologischer und semantischer Wortflüssigkeit korrelierte.

Zusammenfassend notierten die Autoren, dass die unverhältnismäßig schlechteren Ergebnisse schizophrener Patienten bei der Messung semantischer Wortflüssigkeit mit einer Desorganisation semantischer Information einhergehen könnten

und für ein Defizit sprechen, welches über die bei schizophrenen Patienten bekannten Störungen der Exekutivfunktionen im Frontalhirn hinausgeht.

Interessante Ergebnisse erbrachte auch die Studie von Goldberg et al. (72). Die Autoren hatten sich zum Ziel gesetzt, jene kognitive Komponente zu finden, welche am ehesten imstande ist, FDS bei Patienten mit Schizophrenie vorherzusagen.

23 Kontrollprobanden nahmen an der Untersuchung ebenso teil wie 23 Patienten mit Schizophrenie, darunter drei mit der Diagnose Schizoaffektive Störung/ gegenwärtig depressive Phase. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie in stationärer Behandlung und wurden neuroleptisch behandelt. Die TLC-Skala (4) wurde herangezogen, um die Patienten in zwei Gruppen mit gar nicht bis mild ausgeprägten FDS (Globalwert <2; N=13) und moderat bis schwer ausgeprägten FDS (Globalwert 2 oder mehr; N=10) zu unterteilen. Neben Tests der verbalen Wortflüssigkeit wurden kognitive Tests, welche Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Semantik erfassen sollten, durchgeführt (für eine Auflistung aller durchgeführten Tests siehe Tab. 2).

Arbeitsgedächtnis	Aufmerksamkeit	Semantik
Wisconsin Card Sorting Test	Dementia Rating Scale: Attention Subtest	Peabody Picture Vocabulary Test
Letter-Number Span Test		Speed and Capacity of Language-Processing Test
		Phonologic Fluency Task-Semantic Fluency Task Difference Score
		Boston Naming Test

Tab. 2: Kognitive Tests in der Studie von Goldberg et al. 1998 (72)

Die Gruppe der moderat bis schwer formal denkgestörten Patienten mit Schizophrenie erzielte beim SFT weniger Wörter als beim PFT, während die anderen beiden Gruppen beim PFT bessere Ergebnisse erreichen konnten. Die statistische Analyse ergab, dass der Differenzwert erzielter Wörter aus PFT-SFT und die Ergebnisse des *Peabody Picture Vocabulary Test* (PPVT) (73) gemeinsam für 43% der Varianz für die klinisch ermittelten positiven FDS anhand der TLC (4) verantwortlich waren. Weder die Tests, welche das Arbeitsgedächtnis untersuchten sollten, noch jene für die Untersuchung der Aufmerksamkeit trugen

zu einem signifikanten Anteil der Varianz bei. Die Ergebnisse gaben Anlass zur Vermutung, dass positive FDS durch ein fehlerhaftes semantisches System, das möglicherweise desorganisiert ist, zustande kommen.

Die Autoren schlugen vor, in Zukunft neben anderen etablierten Verfahren den Differenzwert aus PFT-SFT zur klinischen Diagnose formaler Denkstörungen einzusetzen.

Bokat et al. (46) führten eine Meta-Analyse durch und wollten damit überprüfen, ob Patienten mit Schizophrenie bei SFT unverhältnismäßig schlechtere Ergebnisse als bei PFT erbringen würden, wie in einigen Studien berichtet worden war (72). Sollte dies zutreffen, so wäre dies ein weiterer Anhaltspunkt für die Hypothese, dass der sprachlichen Desorganisation schizophrener Patienten ein Defizit im semantischen System zu Grunde liegt (46).

Insgesamt 915 Probanden (526 Patienten mit Schizophrenie, 389 Kontrollprobanden) wurden aus 13 Studien zur Berechnung von Effektgrößen herangezogen. Für jede einzelne Studie wurden die Effektgrößen aus PFT und SFT errechnet. Die Untersucher verwendeten dafür *Cohen's d*. Die Effektstärken wurden gewichtet, um unterschiedliche Gruppengrößen zu berücksichtigen.

Die Differenz der ungewichteten Effektstärken beider Wortflüssigkeitsaufgaben betrug 0.21; eine demnach gerade noch „moderate“ Differenz. Die Differenz der gewichteten Effektstärken wurde von den Autoren als „real“ eingestuft.

Bokat et al. (46) verwiesen auf den Umstand, dass der zugrundeliegende Mechanismus für die Schwächen schizophrener Patienten beim SFT unbekannt wäre, sie boten aber zwei Hypothesen an. So könnte eine verminderte Aktivierungsausbreitung im semantischen Netzwerk dazu führen, dass Patienten mehr Zeit benötigen, um von einem Wort auf umliegende, assoziierte Wörter zu gelangen und auf diesem Wege weniger Wörter einer Kategorie (SFT) nennen können. Alternativ könnte aber auch Hyperpriming bei Patienten mit Schizophrenie zu Problemen beim Inhibieren falscher Wörtern führen, was wiederum mehr Zeit bedürfte, um beim SFT Wörter zu nennen.

Keine eindeutige Assoziation FDS + Wortflüssigkeit konnte bei der Auswertung hergestellt werden, allerdings untersuchten diese Assoziation nur 5 der 13 Studien.

Einen anderen Weg gingen Kerns et al. (74). Sie untersuchten jeweils aufeinander folgende Wortpaare, welche Patienten mit Schizophrenie in einem PFT nannten. Das Ziel war, etwaige Zusammenhänge von Sprach- und Gedächtnisprozessen mit zwei Symptomen der Schizophrenie herzustellen bzw. zu verwerfen: FDS und Halluzinationen. In diesem Teil der Arbeit wird Ersteres besprochen werden, die Zusammenhänge mit Halluzinationen dagegen in Kap. 3.2.1.

Drei Hypothesen bezüglich FDS wurden überprüft. Die erste Hypothese beruhte auf theoretischen Annahmen von Hoffmann (75), die bei Patienten mit FDS von einem desorganisierten semantischen Gedächtnis ausgehen. Hypothese 2 war jene der verstärkten automatischen Aktivierungsausbreitung (ASA), welche etwa auch Spitzer et al. (56) vertreten. Dass Patienten mit FDS ein Mangel an semantischer Information gemeinsam sei, bildete die dritte Hypothese.

26 stationär behandelte Patienten mit Schizophrenie wurden untersucht. Mit der *Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)* (76) schätzte man FDS (Summe aus den Werten folgender Items: Incoherence, Derailment, Tangentiality, Clanging) und Halluzinationen (Globalwert).

Die Patienten sollten innerhalb von fünf Minuten möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben S schreiben, außerdem innerhalb von 4 Minuten möglichst viele vier Buchstaben lange Wörter mit dem Anfangsbuchstaben C. Zwei voneinander unabhängige Beurteiler untersuchten dann jeweils aufeinander folgende Wortpaare ob ihres semantischen, phonologischen oder semantisch- und phonologischen Zusammenhanges. Man unterschied zwischen kategorial assoziierten (z.B. Swordfish-Shark) und kontextuell assoziierten (z.B.: Ship-Sailor) Wortpaaren.

Die Autoren sahen die Hypothese des desorganisierten semantischen Gedächtnisses als bestätigt an, weil FDS mit der Produktion von mehr nicht-assozierten Wörtern einherging. Für die dritte Hypothese sprach der Befund, dass FDS mit weniger produzierten kontextuell relatierten, nicht aber kategorial relatierten Wör-

tern vergesellschaftet war. Die Autoren meinten, dass die Bestimmung kontextuell relatierter Wörter gegenüber der Bestimmung kategorial relatierter Wörter den sensitiveren Indikator für semantische Defizite darstellen würde, weil zwischen kategorial assoziierten Wörtern mehr Verbindungen bestehen würden und diese von Defiziten im semantischen Gedächtnis weniger betroffen seien. Die zweite Hypothese konnte nicht bestätigt werden, denn dafür hätten FDS positiv mit der Anzahl relatierter Wörter assoziiert sein müssen. Andererseits hielten es die Untersucher für möglich, dass durch eine verstärkte Aktivierungsausbreitung viele auch nicht semantisch oder phonologisch verbundene Wörter aktiv werden, was der Korrelation von FDS und der vermehrten Produktion nicht assoziierter Wörter in dieser Studie Rechnung tragen würde.

Es sollte erwähnt werden, dass in dieser Studie kein Vergleich mit nicht-psychiatrischen Kontrollprobanden stattgefunden hat, wenngleich die Autoren meinten, dass der Einschluss von Kontrollprobanden nichts an der Assoziation von FDS mit Gedächtnisprozessen bei Patienten mit Schizophrenie geändert hätte.

Studie	Gourovitch et al. 1996	Goldberg et al. 1998	Bokat et al. 2003	Kerns et al. 1999
Paradigma Task	Verbale Wortfluenz PFT, SFT, SwFT	Verbale Wortfluenz PFT, SFT s.a. Tab.2	Meta-Analyse PFT, SFT	Verbale Wortfluenz PFT Anzahl semant./phonolog. assoziierter aufeinander folg. Wortpaare
Studien- teilnehmer n	27 schizophrene Patienten 24 Kontrollprb.	23 schizophrene Patienten 23 Kontrollprb.	526 schizophrene Patienten 389 Kontrollprb.	26 schizophrene Patienten
Klinischer Subtyp	k.A.	14 Undiff., 5 Paranoid, 3 Schizoaffektiv/ ggw. Depressiv, 1 Desorg.	k.A.	k.A.
Geschlecht m/w	k.A.	Schiz.: 18/5 Ktrl.: 13/10	In %: Schiz.: 84/16 Ktrl: 67/33	In %: 78/22
Medikation Dosis mg/d	Alle Patienten erhielten psychotrope Medikamente. Keine Angaben zu Wirkstoffen/ Dosierungen.	9 Clozapin 4 Risperidon 10 Haloperidol, Fluphenazin od. Loxapin k.A. zur Dosierung	In 10/13 Studien wurden alle Pat. neuroleptisch behandelt.	Mittlere CÄD: 1231 (0-4625)
Diagnose Klassifikation	DSM III-R WRAT-R BNT	DSM III-R TLC WRAT-R	DSM III-R DSM IV	DSM III-R SAPS
Studienergebnisse Konklusion, Bemerkungen	Disproportional schlechteres Ergebn. schizophrener Pat. bei SFT ggü. PFT. Dies wurde mit einer Desorganisation sem. Information erklärt. Keine sign. Unterschiede zw. SwFT und den beiden nicht wechselnden Bedingungen.	Differenzwert aus PFT-SFT und Ergebn. aus PPVT waren für 43% d. Varianz für pos. FDS verantwortlich. Weder Tests zu Arbeitsged. noch zu Aufmerksamkeit trugen zu sign. Var. pos. FDS bei: >Semant. Desorg. könnte pos. FDS zugrunde liegen.	Die Meta-Analyse bestätigt die unverhältnismäßig stärker ausgeprägten Schwächen schizophrener Patienten bei SFT vs.PFT. Keine eindeutige Assoziation FDS und Wortfluenz.	Positive Korrelation FDS und nicht assoziierter Wörter, neg. Korr. FDS und assoziierter Wörter. Autoren sahen zwei Hypothesen bestätigt: 1)Desorganisiertes Gedächtnis 2)Verlust an sem. Information. Keine Kontrollprb. involviert.

Tab. 3: Übersicht über verbale Wortflüssigkeitsaufgaben²

² Abkürzungen: BNT = Boston Naming Test (71), CÄD = Chlorpromazin-Äquivalenzdosis, ggw. = gegenwärtig, FDS = Formale Denkstörungen, Ktrl. = Kontrollprobanden, nonFDS = keine/ohne Formale Denkstörungen, PFT = Phonologic Fluency Task, SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms (76), SFT = Semantic Fluency Task, SwFT = Switching Fluency Task, TLC = Scale for the Assessment of Thought, Language and Communication (4), WRAT-R = Wide Range Achievement Test – Revised (77)

3.1.3 Elektrophysiologische Studien

In einer frühen EKP Studie von Strandburg et al. (78) kam ein Idiom Recognition Task (IRT) zum Einsatz. Probanden sollten dabei mittels Knopfdruck über die Sinnhaftigkeit von nacheinander präsentierten Wortpaaren entscheiden, die entweder einen idiomatischen (z.B. Vicious-Circle), einen buchstäblichen (z.B. Vicious-Dog) oder keinen Sinn (z.B. Square-Wind) ergaben. Teilnehmer der Studie waren 17 Patienten mit Schizophrenie und 19 in Alter, Geschlecht und Ausbildungsdauer entsprechende Kontrollprobanden.

Die Patientengruppe erbrachte in Bezug auf Reaktionszeiten und Fehlerraten signifikant schlechtere Ergebnisse. Eine dreifaktorielle ANOVA (Gruppe x Bedingung x Elektrode) mit der N400 Amplitude als abhängiger Variable ergab zwar keinen Haupteffekt für Gruppe, dafür aber einen hochsignifikanten Haupteffekt für Bedingung, sowie eine signifikante Interaktion für Gruppe x Kondition. Die genauere Untersuchung der Daten ergab nun, dass sowohl Patienten mit Schizophrenie, als auch Kontrollprobanden klar negative N400 Amplituden in der unsinnigen Bedingung zeigten, welche sich statistisch nicht unterschieden und auch in Latenz und Topographie vergleichbar waren. Anders bei den Bedingungen mit idiomatischem bzw. buchstäblichem Sinn: Hier zeigten Kontrollprobanden eine Abnahme der (negativen) N400 Amplitude von unsinnig>buchstäblich>idiomatisch. Das bedeutet, dass bei Gesunden in der Idiom Bedingung maximales SP auftritt, was sich in abnehmender N400 Amplitude (=N400 Effekt) spiegelt. Die buchstäbliche Bedingung evozierte bei den Kontrollprobanden deutlich geringeres SP (mittlere N400 Amplitude). Bei Patienten mit Schizophrenie hingegen evozierten die Bedingungen mit idiomatischen und buchstäblichen Wortpaaren in etwa gleich große N400 Amplituden, die sich auch nicht signifikant von der Amplitude in der unsinnigen Bedingung unterschieden.

Die Autoren boten folgende Interpretation der Ergebnisse: Die Cloze Probability (siehe dazu Kap. 2.4.3.1 oder (51)) und in weiterer Folge SP von idiomatischen Wortpaaren ist bei Gesunden maximal, weil solche Wortpaare als Einheit gelernt und verarbeitet werden (79). Buchstäbliche Wortpaare erzeugen weniger SP, während nicht sinnvolle Wortpaare semantisch inkongruent sind und daher kein

SP erzeugen. Dies ist nach Ansicht der Autoren mit Ergebnissen der Studien von Kutas und Hillyard (53,80,81) vereinbar.

SP bei der Präsentation sinnvoller Wortpaare scheint bei Patienten mit Schizophrenie, gemäß den Ergebnissen dieser Studie, herabgesetzt oder gar abwesend zu sein.

Hier wurde also ein Zusammenhang zwischen Schizophrenie und N400 Effekt bestätigt.

Kostova et al. (82) wollten darüber hinaus in ihrer Studie klären, welches klinische Profil bei Schizophrenie für N400 Anomalien verantwortlich sei. Sie hatten beobachtet, dass keineswegs alle Patienten mit Schizophrenie N400 Anomalien zeigten und verwiesen damit auf die Wichtigkeit genauer Subklassifizierung innerhalb der schizophrenen Patientengruppen.

Psychotische Symptome der 50 Studienteilnehmer mit Schizophrenie wurden mit der PANSS-Skala (68), FDS mit der TLC-Skala (4) (Wahl der Items nicht angegeben) evaluiert. 40 gesunde, in Alter, Ausbildungsdauer und Wortschatz entsprechende Personen dienten als Kontrollprobanden. EKP wurden aufgenommen, während die Versuchsteilnehmer einen LDT in französischer Sprache absolvierten (SOA: 450ms, RP: 16,7%).

Ergebnis der Untersuchung war - wie auch in oben erwähnter Studie - ein signifikant erniedrigter N400 Effekt bei Patienten mit Schizophrenie. Interessant ist die signifikante Korrelation der Amplitude des N400 Effektes an der zentroparietalen Elektrode mit den klinischen Werten auf der TLC-Skala (4) ($r=0.53$). Weitere signifikante Korrelationen mit klinischen oder sozialen Variablen wurden nicht gefunden.

Condray et al. (83) versuchten in ihrer Studie einerseits den Einfluss automatischer Prozesse auf Defizite im semantischen Gedächtnis schizophrener Patienten, andererseits jenen der kontrollierten Prozesse, zu untersuchen. EKP während eines LDT wurden zur Klärung der Fragestellung gemessen. Faktoren, welche entweder automatische oder kontrollierte Prozesse favorisieren, wurden variiert (SOA: 350/950ms, RP: 31/63%).

Versuchsteilnehmer waren 37 Patienten mit Schizophrenie, die zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer doppelblinden Haloperidol/Placebo Studie teilgenommen hatten, und 34 gesunde Kontrollprobanden (alle Daten entstammten einer früheren Untersuchung von Condray et al. (84)).

Die Kontrollprobanden zeigten deutliche Unterschiede in den N400 Amplituden zwischen der assoziierten vs. nicht assoziierten Bedingung (N400 Effekt). Jener war in der Patientengruppe solcher Art reduziert, dass ein signifikanter N400 Priming Effekt überhaupt nur in der mit Haloperidol behandelten Gruppe auftrat, und hier nur über der frontozentralen Elektrode. In der medikamentenfreien Patientengruppe war über keiner Elektrode ein signifikanter N400 Effekt detektierbar (siehe dazu auch Kap. 4.1.7). Die Auswertung der behavioralen Reaktionszeitmessungen ergab bei den Patienten allerdings signifikante SP Effekte in beiden pharmakologischen Phasen. In dieser Studie übte die SOA keinen signifikanten Einfluss auf den N400 Effekt aus. Insgesamt erhöhten Einflussfaktoren, welche die kontrollierte Verarbeitung fördern, nur in der Gruppe der Kontrollprobanden den N400 Effekt.

Die Autoren fassten zusammen, dass möglicherweise sowohl die automatische Aktivierung, als auch kontrollierte Mechanismen beim Zugriff auf das semantische Gedächtnis schizophrener Patienten gestört sind.

In den bisher beschriebenen EKP Studien kamen jeweils Aufgabenstellungen zum Einsatz, die eine bewusste Antwort der Probanden erforderten. Eine Tatsache, die laut Kreher et al. (85) zu verfälschten Ergebnissen führen könnte, wenn man die Hypothese der schneller und weiter reichenden Aktivierungsausbreitung untersuchen möchte. Eine behaviorale Antwort dürfte nämlich selbst unter Bedingungen, welche automatische Prozesse bevorzugen, zum Teil Prozesse der Entscheidungsfindung mit einbeziehen. Um diesen möglichen Störfaktor zu umgehen, wählten Kreher et al. (85) einen Implicit Semantic Categorization Task (ISCT) mit kurzer SOA von 350ms (zur Erklärung ISCT siehe unten). EKP auf Targets, die zu den Primes in direkter, indirekter oder nicht vorhandener Relation standen, wurden gemessen. Die TLC-Skala (4) (Summe aus den folgenden Items: Circumstantiality, Tangentiality, Loss of Goal, Derailment, Illogicality, Incoherence) unterteilte die 17 ambulant behandelten Versuchsteilnehmer mit Schizophrenie

per Median-Split in 8 positiv formal denkgestörte und 9 nonFDS Patienten. Um genauere Einsichten in den zeitlichen Verlauf der N400 Komponente zu erhalten, lokalisierte man die individuellen Amplitudenmaxima und erstellte zwei Zeitfenster (100ms vor bzw. nach Maximum). Weil aber die arbiträr definierten Zeitfenster 300-400ms bzw. 400-500ms (nach Präsentation des Targets) die gleichen Resultate wie jene der individuellen Messung erbrachten, galten die arbiträr definierten Zeitfenster als zuverlässige Abbilder von Aufschwung bzw. Abschwung der N400 Kurve.

Die Studie ergab Folgendes: Patienten mit FDS zeigten, im Gegensatz zu Kontrollprobanden, im frühen Zeitfenster (300-400ms) signifikantes indirektes SP. Nicht formal denkgestörte Patienten dagegen, boten an manchen Elektroden sogar einen inversen indirekten SP Effekt. Darüber hinaus prognostizierte der Schweregrad an FDS in der Patientengruppe nicht nur das Ausmaß an indirektem, sondern auch das Ausmaß an direktem SP. Keine andere psychopathologische Variable war dazu in der Lage. Im Zeitfenster von 400-500ms gab es keine Gruppenunterschiede, nicht für direktes und auch nicht für indirektes SP.

Diese Ergebnisse führten zum Vorschlag der Autoren, dass FDS bei Patienten mit Schizophrenie durch eine weiter reichende Aktivierungsausbreitung innerhalb kürzerer Zeit, entstehen könnte.

Aus derselben Arbeitsgruppe ging eine weitere interessante Studie hervor. In dieser wandten Kreher et al. (86) zwei verschiedene Versuchsanordnungen mit jeweils spezifischem Fokus an. Beim ersten Teil, dem impliziten Task, sollten die 18 Patienten mit Schizophrenie und 18 demographisch entsprechende Kontrollprobanden dann einen Knopf drücken, wenn auf dem Monitor ein Wort aus der Kategorie Nahrung erschien. Diese Wörter stellten allerdings nur Füllwörter dar, welche nicht der eigentlichen Untersuchung dienten. Jene Prime-Target Wortpaare, welche zur Messung der EKP herangezogen wurden, enthielten solche Füllwörter nicht. Damit sollte besonderer Fokus auf die semantische Verarbeitung gelegt werden, strategische Effekte sollten aber möglichst ausgeblendet werden. Beim zweiten Teil, dem expliziten Task, drückten dieselben Teilnehmer nach allen dargebotenen Wortpaaren einen Knopf und zeigten damit an, ob diese in direkter, indirekter oder nicht vorhandener semantischer Assoziation begriffen waren. Die

beiden Tasks wurden nicht am selben Tag, sondern in einem zeitlichen Abstand von mindestens zwei Wochen abgehalten. In dieser Zeit wurden keine medikamentösen Änderungen vorgenommen. Die Annahme der Autoren war nun, dass, wenn man davon ausging, dass der explizite Task strategische Prozesse erforderte, die Patienten mit Schizophrenie weniger N400 Priming zeigen würden, nicht aber beim impliziten Task. Bei beiden Teilen kam eine kurze SOA von 350ms zum Einsatz. Positive FDS wertete man anhand der TLC-Skala (4) (wie in Kreher et al. (85)).

Wie von den Untersuchern erwartet, hatte das experimentelle Design entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse. Normales direktes und indirektes Priming zeigten Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu den Kontrollprobanden beim impliziten Task an posterioren Elektroden, formal denkgestörte Patienten sogar erhöhtes direktes und indirektes Priming. FDS waren signifikant mit dem Ausmaß an direkten und indirekten Priming Effekten korreliert. Reduziertes direktes und indirektes Priming an denselben Elektroden war die Folge, wenn Patienten mit Schizophrenie beim expliziten Task strategische Prozesse wie Semantic Matching anwenden sollten.

Zusammenfassend meinten die Autoren, dass bei Patienten mit Schizophrenie die beiden Mechanismen der erhöhten automatischen Aktivierungsausbreitung einerseits und jener der reduzierten Fähigkeit, semantischen Kontext strategisch zu verarbeiten andererseits, durchaus in ein und demselben Patienten wirksam sein könnten, allerdings unter verschiedenen Umständen.

Kiang et al. (87) untersuchten EKP von 18 ambulanten Patienten mit Schizophrenie und 18 Kontrollpersonen. Den Probanden wurden Beschreibungen von Kategorien auf Monitoren präsentiert (z.B. „ein Saiteninstrument“ oder „eine Krankheit“). Darauf folgten die Präsentationen eines für die jeweilige Kategorie sehr typischen Exemplars, eines weniger typischen Exemplars und eines non Exemplars. Aufgabe der Teilnehmer war es, mittels Knopfdruck zu entscheiden, ob das dargebotene Exemplar der zuvor beschriebenen Kategorie entsprach. Das Ziel der Studie war festzustellen, ob Kategorien deren Exemplare im semantischen Netzwerk schizophrener Patienten anormal aktivieren und ob sich ein Zusammenhang mit bestimmten Symptomen finden ließe. Um Letzteres genauer

bestimmen zu können, erstellte man anhand der *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) (88) und anhand der SAPS-Skala (76) drei Symptomcluster: Psychotische Symptome (Halluzinationen + Wahn), Negative Symptome (Affektverflachung + Willensschwäche/Apathie + Anhedonie/Dissozialität) und Symptome der Desorganisation (Positive FDS + Bizarres Verhalten).

Entgegen den Erwartungen der Autoren unterschieden sich die einzelnen N400 Amplituden und N400 Effekte von Patienten und Kontrollprobanden nicht signifikant, auch wenn es einen statistischen Trend zu verringerten N400 Differenzen zwischen non Exemplaren und weniger typischen Exemplaren bei Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden gab. Als wichtiger wurde die Korrelation ($r=0,65$) in der Patientengruppe von stärker ausgeprägten psychotischen Symptomen und verringerten N400 Amplitudendifferenzen zwischen sehr typischen und weniger typischen Exemplaren bewertet.

In dieser Studie korrelierten N400 Effekte bei Patienten mit Schizophrenie also nicht mit Symptomen der Desorganisation, sondern mit psychotischen Symptomen. Die Autoren merkten aber an, dass der Schweregrad an Desorganisation in der untersuchten Patientengruppe relativ gering war und dieser Umstand zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit einer solchen Korrelation mit N400 Effekten geführt haben könnte.

In der EKP Untersuchung von Mathalon et al. (89) kam ein Picture-Word Verification Task (PWVT) zum Einsatz. Den 26 an Schizophrenie erkrankten Patienten und 29 altersentsprechenden Kontrollpersonen wurden jeweils 325ms (SOA) nach der Darbietung einer Zeichnung, modalitätsübergreifend ein Target Wort präsentiert. Dieses Target Wort konnte nun entweder der zuvor gezeigten Zeichnung entsprechen (KAMEL-Kamel), die Eigenschaft eines nicht entsprechenden Wortes derselben Kategorie besitzen (KAMEL-Kuh > InCat), bzw. keinen Zusammenhang bieten (KAMEL-Kerze > OutCat). Die Probanden sollten per Knopfdruck entscheiden, ob das jeweilige Target Wort der Bedeutung der Zeichnung exakt entsprach oder nicht. Auch Targets, welche ein kategorialer Zusammenhang mit der Zeichnung charakterisierte, galten als nicht entsprechend bzw. indirekt assoziiert (hier: Kuh).

Sowohl Kontrollprobanden, als auch Patienten zeigten einen generellen N400 Priming Effekt für gebahnte vs. nicht gebahnte Wörter, dieser Effekt war in der Patientengruppe geringer ausgeprägt. Die Patienten mit Schizophrenie zeigten eine kleinere N400 Amplitude auf nicht gebahnte Wörter, verglichen mit den gesunden Kontrollpersonen. Das entspricht einem Zuviel an Priming für nicht verwandte Wörter und könnte laut den Autoren auf eine erhöhte automatische Aktivierungsausbreitung in einem unorganisierten semantischen Netzwerk bei Patienten mit Schizophrenie schließen (für eine kritische Beurteilung dieser Darstellung siehe Kap. 4.1.4). Wie erwartet, riefen OutCat Wörter größere N400 Amplituden hervor als InCat Wörter. Diese subtile semantische Unterscheidungsfähigkeit war bei Kontrollprobanden über allen Gehirnarealen vorhanden, wohingegen diese bei Patienten mit Schizophrenie nur über der linken Hemisphäre bis hin zur Mittellinie detektierbar war, nicht aber über der rechten Hemisphäre. Das bedeutet, dass die Aufzeichnungen über der rechten Hemisphäre schizophrener Patienten keine N400 Differenzen zwischen OutCat und InCat Wörtern ergaben.

Gebahnte Wörter erzeugten in der Patientengruppe stärker negative N400 Amplituden, was laut den Autoren auf eine fehlerhafte Nutzung des durch die Prime Zeichnung gegebenen semantischen Kontextes deuten könnte.

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung formaler Denkstörungen und N400 Messungen hergestellt werden.

Studie	Strandburg et al. 1997	Kostova et al. 2005	Condray et al. 2003	Kreher et al. 2008
Paradigma, Task	N400 SP, IRT: SOA 600ms	N400 SP, LDT: SOA: 450ms, RP: 16,67%	N400 SP, LDT: SOA: 350/950ms, RP: 31/63%	N400 SP, ISCT: SOA: 350ms
Studien- teilnehmer n	17 schizophrene Patienten 19 Kontrollprb.	50 schizophrene Patienten 40 Kontrollprb.	37 schizophrene Patienten 34 Kontrollprb.	18 schizophrene Patienten 18 Kontrollprb.
Klinischer Subtyp	k.A.	k.A.	15 Undiff., 13 Paran., 4 Resid., 1 Schizophrenif., 4 Schizoaff.	k.A.
Geschlecht m/w	Schiz.: 16/1 Ktrl.: 18/1	Schiz.: 36/14 Ktrl.: 19/21	Alle männlich	FDS: 5/3 nonFDS: 7/2 Ktrl.: 12/6
Medikation Dosis mg/d	14 Schiz.: 12,5 Fluphenazin dep. 3 Schiz.: 6,25 Fluphenazin dep.	Alle Patienten wurden neuroleptisch behandelt Mittl. CÄD: 656,63	Haloperidol-Gruppe: mittl. Dosis 8,97	17/18 Patienten waren antipsychotisch mediziert, FDS: CÄD 456 nonFDS: CÄD 393
Diagnose, Klassifikation	DSM III-R RDC PSE, WAIS	DSM IV PANSS TLC Binois-Pichot test (90)	DSM III-R BPRS WRAT	DSM IV-TR TLC SANS PANSS
Studienergebnisse, Konklusion, Bemerkungen	SP scheint bei der Präsentation von sinnvollen Wortpaaren bei schizophrenen Pat. herabgesetzt oder sogar abwesend zu sein. >Erniedrigter N400-Effekt.	Signifikant erniedrigter N400 Effekt bei schizophrenen Patienten. Sign. Korrelation N400 Effekt + TLC-Werte., keine weiteren sign. Korrelationen mit N400 Effekt.	Deutlicher N400 Effekt in d. Ktrl.-gr. Bei Pat. nur in der Haloperidol-Gr. signif. N400 Effekt über Fz-Elektrode detektierbar. Möglicherw. autom. und kontroll. Prozesse beeinträchtigt. Tlw.gegensätzliche behaviorale Ergebnisse.	Sign. indir. SP im N400-Zeitfenster 300-400ms nach target-Präsentation in der FDS-Patientengruppe, nicht in nonFDS-Gruppe/Kontrollgruppe. FDS als Prädiktor für das Ausmaß an dir.+indir. SP(300-400ms).

(Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite)

Studie	Kreher et al. 2009	Kiang et al. 2007	Mathalon et al. 2010
Paradigma, Task	N400 SP, Implizit. + Expli- zit. Task. SOA: 350ms	N400 SP, Categorization Task. SOA: 2400-2800ms	N400 SP, RepP?, PWVT, SOA: 325ms
Studien- Teilnehmer n	18 schizophrene Patienten 18 Kontrollprb.	18 schizophrene Patienten 18 Kontrollprb.	26 schizophrene Patienten 29 Kontrollprb.
Klinischer Subtyp	k.A.	k.A.	4 Undiff., 19 Paran., 3 Resid.
Geschlecht m/w	Schiz.: 5/11 Ktrl.: 3/9	Schiz.: 13/5 Ktrl.: 12/6	Schiz.: 21/5 Ktrl.: 23/6
Medikation Dosis mg/d	Alle außer einem Pat. waren neuroleptisch behandelt. Mittl. CÄD: 364	12 Atyp. AP 2 Typ. AP 2 Atyp.+Typ. AP 2 MF. k.A. zu Wirkstoff/ Dosierung	22 Atyp. AP 1 Typ. AP 3 Atyp.+Typ. AP k.A. zu Wirkstoff/ Dosierung
Diagnose, Klassifikation	DSM IV-TR SANS PANSS TLC	DSM IV PPVT SANS SAPS	DSM IV PANSS
Studiener- gebnisse, Konklusion, Bemerkungen	FDS signifikant mit dem Ausmaß an direkten und indirekten Pri- ming Effekten korreliert. Ent- scheidender Ein- fluss d. experi- mentellen Designs auf Ergebnisse.	Keine signifikanten Gruppenunter- schiede bezügl. N400 Effekt. Korrelation N400 Effekt + psychoti- sche Symptome, nicht Desorganisation.	Ergebn. sprechen für erhöhte ASA + fehlerhafte Nutzung von semant. Kontext bei schizophrenen Patienten Kein Zusammen- hang FDS+N400.

Tab. 4: Übersicht über elektrophysiologische Untersuchungen³

³ Abkürzungen: AP = Antipsychotika, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale (57), CÄD = Chlorpromazin-Äquivalenzdosis, FDS = Formale Denkstörungen, IRT = Idiom Recognition Task, ISCT = Implicit Semantic Categorization Task, Ktrl. = Kontrollprobanden, MF = Medikamentenfrei, nonFDS = keine/ohne formale Denkstörungen, PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale (68), PPVT = Peabody Picture Vocabulary Test (73), PSE = Present State Examination (91), RDC = Research Diagnostic Criteria (92), RepP = Repetition Priming, RP = Relatedness Proportion, SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms (88), SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms (76), SOA = Stimulus Onset Asynchrony, SP = Semantisches Priming, TLC = Scale for the Assessment of Thought, Language and Communication (4), WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale, WRAT = Wide Range Achievement Test (77)

3.2 Semantische Defizite in der Generierung von Wahrnehmungsstörungen

3.2.1 Wortflüssigkeitsaufgaben (Verbal Fluency Tasks)

In der Studie von DeFreitas et al. (12) waren 75 stationär und ambulant behandelte Patienten mit Schizophrenie involviert. Symptome wurden mit der SANS-Skala (88) und der SAPS-Skala (76) gewertet. Der PFT bestand aus drei, je 60 Sekunden dauernden, Teilen mit den Anfangsbuchstaben F, A und S. Der SFT bestand ebenso aus drei, je 60 Sekunden dauernden, Teilen mit den Kategorien Tiere, Gemüsesorten und Teile eines Hauses. Ein Differenzwert aus der Anzahl genannter Wörter (PFT - SFT) wurde errechnet und mit verschiedenen Symptomen korreliert.

Nur eine Korrelation war statistisch signifikant: Differenzwert aus PFT - SFT und Halluzinationen. Die Korrelation blieb auch nach der Kontrolle von FDS, Alter und einer Maßzahl für die verbale Intelligenz signifikant. Es gab dagegen keine signifikante Korrelation von FDS und dem Differenzwert aus PFT - SFT (Interpretation der Ergebnisse in Kap. 4.2).

Kerns et al. (74) untersuchten in ihrer Studie 26 stationär behandelte Patienten mit Schizophrenie. Halluzinationen und FDS wurden mittels SAPS-Skala (76) gewertet. Der Test unterschied sich von herkömmlichen VFT in mehreren Punkten. Patienten sollten innerhalb von 5 Minuten möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben S und innerhalb von 4 Minuten möglichst viele vier Buchstaben lange Wörter mit dem Anfangsbuchstaben C schreiben. Danach wurden jeweils aufeinander folgende Wortpaare auf semantische (intrakategorial / kontextuell), phonologische, oder semantische und phonologische Assoziationen überprüft und gezählt.

Bei der statistischen Analyse zeigte sich eine positive Korrelation von Halluzinationen mit der Produktion von assoziierten Wörtern (semantisch und phonologisch), während FDS mit einer verringerten Produktion kontextuell assoziierter Wörter und einem Mehr an nicht assoziierten Wörtern korreliert war (Interpretation der Ergebnisse in Kap. 4.2).

4 Diskussion

4.1 Semantische Defizite in der Generierung von Desorganisation

4.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1.1.1 Behaviorale Semantic Priming Studien

Weit über 30 Studien, welche behaviorales SP an Patienten mit Schizophrenie untersuchten, gingen bis dato hervor (10). Frühe Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe von Spitzer et al. (2,56,93) sowie die Studie von Manschreck et al. (54) ergaben relativ konsistente Befunde. Ihren Arbeiten zufolge zeigten Patienten mit Schizophrenie erhöhte SP Effekte. Diese waren jeweils bei Patienten mit formalen Denkstörungen am stärksten ausgeprägt. Später kamen einige Untersucher zu anderen Ergebnissen. Barch et al. (58), Chapin et al. (90) u.a. attestierten Patienten mit Schizophrenie in ihren Studien normales SP, Aloia et al. (62) und Besche et al. (66) konnten sogar zeigen, dass - entgegen früherer Meinungen - formal denkgestörte Patienten mit Schizophrenie vermindertes SP zeigen würden.

Mehr und mehr wurde klar, dass man größeren Wert auf methodologische Faktoren, wie die Auswahl des experimentellen Designs und des Patientenkollektivs legen musste, um valide und vor allem vergleichbare Ergebnisse zu erzielen (siehe unten).

4.1.1.2 Wortflüssigkeitsaufgaben (Verbal Fluency Tasks)

Anders als gesunde Probanden, die meist mehr Wörter bei semantischen, als bei phonologischen Wortflüssigkeitsaufgaben bilden konnten, zeigten Patienten mit Schizophrenie ein umgekehrtes Bild. Die Schwäche bei SFT wurde häufig mit einem desorganisierten semantischen Netzwerk in Verbindung gebracht. Goldberg et al. (72) konnten zeigen, dass ein Differenzwert aus PFT - SFT gemeinsam mit den Werten des *Peabody Picture Vocabulary Test* (PPVT) (73) für 43% der Varianz von klinisch ermittelten, positiven FDS verantwortlich waren. Auch wenn andere (46) keine klare Korrelation von Wortflüssigkeit und FDS fanden, scheint ein unorganisiertes semantisches Gedächtnis für diese Schwäche am ehesten ursächlich zu sein. Zukünftige Studien sollten aber auch die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass ein Mangel an semantischem Wissen für die Schwächen

von Patienten mit Schizophrenie beim SFT zumindest mitverantwortlich sein könnte, wie die Studien von Gourovitch et al. (70) und Kerns et al. (74) zeigen.

Wie lässt sich dieses spezifische Defizit semantischer Wortflüssigkeit nun eigentlich mit den Ergebnissen der Priming Studien abgleichen? Aloia et al. (62) meinen, dass semantisches Hyperpriming die relative Schwäche schizophrener Patienten bei semantischer Wortflüssigkeit nicht erklären könne. Viel mehr vermutet die Gruppe, dass FDS durch eine gestörte (verminderte) Aktivierungsausbreitung im semantischen Gedächtnis zustande kommen.

4.1.1.3 Elektrophysiologische Untersuchungen

Behaviorale Reaktionszeitmessungen boten eine erste, grobe Einsicht in die zeitlichen Abläufe mentaler Verarbeitung. Die elektrophysiologischen Studien sind als Weiterentwicklung zu sehen, bieten sie doch die Möglichkeit einer viel genaueren zeitlichen Analyse und der Untersuchung spezifischer sprachlicher Komponenten (37).

Auch dieser Technik gelang es bisher aber nicht, eindeutige Befunde zu erbringen. In den Untersuchungen von Strandburg et al. (78), Kostova et al. (82) und Condray et al. (83) zeigten Patienten mit Schizophrenie semantisches Hypopriming. Kreher et al. (85) dagegen, konnten bei Patienten mit Schizophrenie Hyperpriming nachweisen.

In Wahrheit sind die Bezeichnungen Hypopriming und Hyperpriming wohl zu grob gefasste Begriffe, um eine bestimmte Patientengruppe zu beschreiben. Denn bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass sowohl das eine, als auch das andere bei einem einzelnen Individuum (theoretisch) gleichzeitig auftreten kann, abhängig nur von der Auswahl experimenteller Faktoren.

Konsistente Befunde zum Zusammenhang semantischer Defizite mit dem Auftreten positiver formaler Denkstörungen existieren ebenso wenig. Während FDS in den Studien von Kreher et al. (85,86) einen Prädiktor für das Ausmaß an direktem und indirektem SP darstellen, sehen Kiang et al. (87) einen Zusammenhang von N400 Effekten mit psychotischen Symptomen schizophrener Patienten. Stark differierende Patientenkollektive und Unterschiede in der Auswahl der Instrumente

zur Klassifizierung von Symptomen könnten diese Diskrepanzen erklären (siehe unten).

4.1.2 Direktes vs. indirektes semantisches Priming

In vielen Studien (2,64,85,94) zeigten formal denkgestörte Patienten mit Schizophrenie bei kurzen SOA stabile SP Effekte in der indirekten Bedingung, aber widersprüchliche Resultate in der direkten Bedingung. Hier reicht die Spannweite von reduzierten SP Effekten über normale bis hin zu erhöhten SP Effekten (6). Spitzer (37) relativierte diese inkonsistenten Befunde und argumentierte mit der seit langer Zeit bestehenden klinischen Erfahrung, dass Patienten mit Schizophrenie in Wortassoziationstests (95) weniger eng assoziierte Wörter und stattdessen mehr indirekte Assoziationen bilden würden. Demzufolge sei es auch sinnvoll, indirekte Assoziationen zu untersuchen. Wenn man davon ausgeht, dass die Theorie der erhöhten ASA nicht nur eine schnellere, sondern auch eine weiterreichende Ausbreitung bedeutet, dann sollten indirekte Assoziationen eher in der Lage sein, zwischen normalen und anormal aktivierten assoziativen Netzwerken zu unterscheiden, so Spitzer (37). Damit könnte zumindest ein Ceiling Effekt verhindert werden, welcher besagt, dass mit direkt assoziierten Wortpaaren bei Patienten mit FDS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen lediglich ein „vergleichbar höherer“ SP Effekt zu erwarten sei. Neely (11) sieht in der Demonstration des indirekten SP Effektes einen der besten Beweise für die Theorie der erhöhten ASA im semantischen Gedächtnis formal denkgestörter Patienten mit Schizophrenie.

Die EKP Studie von Kreher et al. (85) konnte auf neuronaler Ebene die behavioralen Befunde bestätigen, wonach positiv formal denkgestörte Patienten mit Schizophrenie vor allem verstärktes indirektes SP zeigen. Demgegenüber konnten Kiang et al. (96) auch unter der kurzen SOA von 300ms weder direktes noch indirektes SP in der Patientengruppe mit Schizophrenie feststellen. Zudem gab es keine Korrelation von N400 Amplituden und FDS.

Dazu sei erwähnt, dass in den beiden letztgenannten Studien unterschiedliche experimentelle Designs angewandt wurden und dies zu den gegensätzlichen Ergebnissen beigetragen haben könnte (86) (siehe Kap. 3.1.3).

4.1.3 Automatische vs. kontrollierte, strategische Prozesse

4.1.3.1 Automatische Prozesse

Generelle Aussagen über SP von Patienten mit Schizophrenie bei Untersuchungen, welche automatische Prozesse fördern sollten, sind schwer zu treffen (39), weil die Ergebnisse der Studien untereinander nicht verlässlich vergleichbar sind. Oftmals wurden unterschiedliche experimentelle Designs verwendet. In vielen Studien ist eine Interpretation der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich, da die verwendeten experimentellen Parameter eine klare Trennung von automatischen und kontrollierten Prozessen häufig nicht zulassen (39). Die Patientenkollektive waren in Bezug auf den diagnostischen Subtyp, die Schwere der Erkrankung, die Erkrankungsdauer, die Ausprägung bestimmter klinischer Symptome (v.a. FDS) usw. heterogen.

Einige Forscher (2,64,94) berichteten bei Patienten mit FDS im Vergleich zu Patienten ohne FDS und gesunden Kontrollprobanden von erhöhten indirekten SP Effekten. Diese Befunde wurden als Evidenz für die Theorie der schnelleren und weiter reichenden automatischen Aktivierungsausbreitung im semantischen Gedächtnis formal denkgestörter Patienten mit Schizophrenie gewertet (58). Andere (58,60) widerlegten diese Ergebnisse und fanden unter Voraussetzungen für automatische Prozesse normales oder sogar vermindertes direktes SP, ohne aber explizit indirektes SP zu untersuchen. Ober et al. (41) fanden unter Voraussetzungen für automatische Prozesse ebenfalls semantisches Hypopriming, unterteilten die Patientengruppe aber nicht nach dem Auftreten von Desorganisation, sondern nach dem Auftreten von Paranoia.

Jene Studien, welche indirektes SP bei Patienten mit FDS unter Voraussetzungen für automatische Prozesse nicht nachweisen konnten, versuchten Moritz et al. (64) auf mögliche methodologische Schwächen hin zu analysieren. Neben den bereits erwähnten Unterschieden kritisierten die Autoren, dass Prime Wörter in etlichen Studien (41,58,59,97) sehr kurz präsentiert worden wären, nämlich 100ms oder kürzer. Dies könne eine tiefe semantische Verarbeitung bei Patienten mit Schizophrenie unmöglich machen, da die meisten Patienten perzeptuell verlangsamt wären bzw. Probleme bei der Verarbeitung schnell präsentierten Materials hätten. Moritz et al. (64) verwiesen außerdem auf die Studie von Aloia et

al. (62). In dieser wollten die Untersucher automatische Prozesse maximieren. Doch wie auch Minzenberg et al. (39) bereits erwähnten, wurden keine fixierten SOA verwendet, stattdessen ein ISI von 350ms. Zuvor musste das Prime Wort von den Probanden erst ausgesprochen werden, was bei den typischen RZ schizophrener Patienten, aber auch bei den typischen RZ normaler Kontrollprobanden wohl eine SOA von mindestens 500ms ergeben hat. Zudem wurde eine RP von etwa 63% gewählt (mittel und schwach assoziierte Wortpaare mit eingerechnet). Neben automatischen Prozessen dürften bei dieser Versuchsanordnung also auch strategische und kontrollierte Prozesse entscheidenden Einfluss auf die dadurch möglicherweise verfälschten Ergebnisse genommen haben.

Auf der anderen Seite sind auch die Studien von Manschreck et al. (54) und Spitzer et al. (2,56,93) nicht frei von methodologischer Kritik (64). In all diesen Untersuchungen wurde der LDT verwendet. Barch et al. (58) sehen dies zum Teil darin begründet, dass der LDT im Vergleich zum WPT üblicherweise größere SP Effekte hervorruft. Mehr als der WPT scheint der LDT aber von kontrollierten Prozessen, wie Semantic Matching, beeinflusst zu sein (40) (siehe Kap. 4.1.3.1.1). Barch et al. (58) meinen, dass es bei Verwendung eines LDT auch mit einer kurzen SOA schwer sei, anormales SP (wie in oben genannten Studien berichtet) eindeutig automatischen Prozessen, wie der ASA, zuzuordnen.

Dieser Kritik nahmen sich Moritz et al. (64) an und untersuchten indirektes SP bei formal denkgestörten Patienten mit Schizophrenie erstmals unter Verwendung eines WPT. Patienten mit FDS zeigten in dieser Untersuchung gegenüber Patienten ohne FDS und gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöhtes indirektes SP. Laut dieser Studie ist also semantisches Hyperpriming zumindest in der indirekten Bedingung nicht auf den LDT beschränkt.

Ein weiterer Kritikpunkt betrifft sämtliche rein behaviorale SP Studien. Es ist bekannt, dass die Reaktionszeiten schizophrener Patienten generell langsamer sind, als jene gesunder Probanden. Schatz (98) kam in seiner Meta-Analyse zu dem Ergebnis, dass die generalisierte Verlangsamung schizophrener Patienten einen hochsignifikanten Aspekt der Informationsverarbeitung darstellt und alleine für 87% der Varianz der Reaktionszeiten aller Studien verantwortlich ist. Weitere

Varianzen ergaben sich bei der genaueren Untersuchung domänenspezifischer Defizite, wobei Patienten mit Schizophrenie bei lexikalischen Aufgabenstellungen 1.8-mal langsamer, als gesunde Kontrollpersonen reagierten. Dies könnte die Priming Effekte laut Pomarol-Clotet et al. (10) hochtreiben, was sie anhand eines einfachen arithmetischen Rechenbeispiels erklärten: Die Differenz einer mittleren Reaktionszeit von 900ms in der nicht gebahnten und 600ms in der gebahnten Bedingung ist zahlenmäßig größer, als jene zwischen 600ms und 400ms in der Kontrollgruppe, obwohl die proportionale Zunahme dieselbe ist. In deren Meta-Analyse war die generelle Verlangsamung schizophrener Patienten dann auch ein signifikanter Moderator der Effektgröße SP Effekt.

Spitzer et al. (2) versuchten, dieser potentiellen Störgröße zu entkommen. Sie berechneten den SP Effekt neben der herkömmlichen Messung als Differenzwert zwischen den RZ der nicht assoziierten weniger der assoziierten Bedingung, zusätzlich als Prozentwert relativen Zuwachses an Reaktionsgeschwindigkeit.

Elektrophysiologische Untersuchungen haben die behavioralen Daten grundsätzlich in vielen Punkten bestätigt. Indirektes SP tritt bei formal denkgestörten Patienten mit Schizophrenie auch hier auf, wenn die experimentellen Bedingungen den Einfluss strategischer Prozesse minimieren und gleichzeitig erlauben, dass die Effekte der ASA hervortreten (99).

4.1.3.1.1 Die lexikalische Entscheidungsaufgabe (Lexical Decision Task)

Wie schon bei den behavioralen SP Studien kam in beinahe jeder N400 Studie ein LDT zum Einsatz, bei dem es schwer ist, kontrollierte Effekte gänzlich auszuschließen, weil eine bewusste Entscheidung stets Teil dieser Untersuchungsmethode ist. LDT können sich im Detail unterscheiden. Meist wird der Two-Choice LDT verwendet, bei dem Probanden nach der Präsentation des Targets entweder den Word oder den Nonword Knopf drücken. Besteht zwischen Prime und Target eine semantische Verbindung, wird der Proband dazu tendieren, den Word Knopf zu drücken (11,40). Besteht keine Verbindung, wird der Proband manchmal dazu verleitet sein, den Nonword Knopf zu betätigen, auch wenn es sich möglicherweise um ein reales Wort handelt (Nonword Bias). Eine hohe Nonword Ratio (NWR; hoher Anteil von Nonword Targets bei nicht assoziierten Prime-Target Wortpaaren) kann dazu in besonderem Maße beitragen (18). Man glaubt, diesen

Nonword Bias umgehen zu können, indem man die Nonword Antwort erst gar nicht anbietet (11). Ober et al. (41) bedienen sich daher des Single-Choice LDT. Das heißt, dass Probanden nur einen Knopf betätigen sollen und zwar dann, wenn das Target ein reales Wort darstellt. Mit dem Single-Choice LDT meinen die Autoren (41), den Einfluss von Semantic Matching zumindest minimieren zu können. Weitere Variationen sind der Double LDT, bei dem sich Probanden zu Prime und Target gleichzeitig entscheiden sollen, oder auch der Single Presentation LDT, der direkt nach der Präsentation sowohl des Primes, als auch des Targets eine Antwort vorsieht (99).

Mit dem WPT kann man Semantic Matching wahrscheinlich gänzlich ausschließen (18).

Kreher et al. (86) sind der Meinung, dass mit den EKP Untersuchungen auf neuronaler Ebene eine direktere Messung der automatischen Aktivierung möglich ist, im Umkehrschluss aber deren Aussagekraft bzw. Validität in noch stärkerem Maße vom experimentellen Design abhängig sei.

4.1.3.2 Kontrollierte, strategische Prozesse

Behaviorale und N400 Studien zu SP ergaben relativ konsistente Befunde, wenn kontrollierte und strategische Prozesse favorisiert wurden. Hier scheinen Patienten mit Schizophrenie Schwierigkeiten zu haben, suffiziente kognitive Strategien zu entwickeln. Zwar sind jene prinzipiell dazu in der Lage, diese zu nutzen, um größere SP Effekte zu erzielen, als mit automatischen Prozessen alleine. Verglichen mit gesunden Kontrollprobanden sind bei Patienten mit Schizophrenie aber sowohl die eben erwähnte Zunahme an SP, als auch der totale SP Effekt unter Einflussfaktoren, welche die kontrollierte Verarbeitung fördern, abgeschwächt (39). Die Beobachtung vieler Untersucher, dass Patienten mit Schizophrenie bei Verwendung langer SOA weniger Priming zeigen als gesunde Personen, passt gut zur Hypothese, wonach Patienten Schwierigkeiten haben würden, Target Wörter in den zuvor aufgebauten semantischen Kontext zu integrieren (Deficient Use of Semantic Context) (89,96). Diese Hypothese könnte die desorganisierte Sprache formal denkgestörter Patienten mit Schizophrenie ebenso erklären wie es die Hypothese der schnelleren und weiter reichenden

Aktivierungsausbreitung kann (96). Beiden Annahmen könnte eine anormale Aktivierung/Desinhibierung im semantischen Gedächtnis zugrunde liegen.

4.1.4 Unterschiedliche semantische Beziehungen von Prime und Target

Die semantische Nähe von Wortpaaren, die meist als direkt assoziiert oder indirekt assoziiert bezeichnet wird, kann bei genauer Betrachtung unterschiedlich sein. Zur Veranschaulichung sollen die Studien von Kreher et al. (85), Ober et al. (41), Aloia et al. (62) und Mathalon et al. (89) dienen.

In der Studie von Kreher et al. (85) galten folgende Prime-Target Konstellationen als direkt assoziiert: Wortpaare derselben Kategorie (intrakategoriale, superordinate Wortpaare), wie z.B. Maus-Katze; untergeordnete (extrakategoriale, subordinate) Wortpaare, wie z.B. Henne-Ei; Worte, welche gehäuft gemeinsam auftreten, aber nicht notwendigerweise semantisch relatiert sind, wie z.B. Ring-Finger; und auch Wortpaare, welche assoziativ eine gemeinsame Aktion beschreiben, wie z.B. Hammer-Nagel.

Ober et al. (41) setzten in der direkten Bedingung intrakategoriale und extrakategoriale Wortpaare ein. Sie konnten zeigen, dass signifikant größeres SP erzielt wird, wenn die direkt assoziierten Wortpaare derselben Kategorie angehören, verglichen mit extrakategorialen Wortpaaren.

Aloia et al. (62) benutzten ausschließlich intrakategoriale Wortpaare. Diese unterteilten sie in stark, mittel und schwach assoziierte Paare.

Die Studie von Mathalon et al. (89) distanzierte sich methodologisch in mehreren Punkten von anderen Untersuchungen. a) Es kam ein Picture-Word Verification Task zum Einsatz (siehe oben). b) Als direkt assoziiert galt nur ein Picture-Word Match (KAMEL-Kamel). Repetition Priming könnte die Ergebnisse demnach mit beeinflusst haben (siehe dazu (11,51)). c) Die Hälfte der Nonmatch-Targets waren Wörter derselben Kategorie wie jene des zuvor präsentierten Prime-Bildes (z.B. KAMEL-Kuh), galten aber als nicht gebahnt bzw. indirekt assoziiert.

Intrakategoriale Bild-Wort Paarungen als nicht gebahnt bzw. indirekt assoziiert zu bezeichnen, hatten Mathalon et al. (89) zu einer diskussionswürdigen Interpretation ihrer Ergebnisse geführt: Sie argumentierten anhand eines Beispiels, dass

für Patienten mit Schizophrenie die semantische Inkongruenz von Schwan (Bild) und Ente (Wort) weniger offenkundig war als für gesunde Kontrollprobanden. Bei solchen (intrakategorialen) Bild-Wort Paarungen zeigten Patienten nämlich kleinere (weniger negative) N400 Amplituden. Mathalon et al. (89) meinten dazu, dass diese „nicht gebahnten“ Bild-Wort Paarungen von Patienten stärker gebahnt wurden, als sie sollten. Weiter wurde argumentiert, dass dies möglicherweise aus einer verringerten Sensitivität für sprachliche Inkongruenzen, durch eine allzu weit reichende Spreading Activation in einem lose organisierten semantischen Netzwerk schizophrener Patienten, entstehen würde.

Man könnte Schwan und Ente auch als direkt assoziiert bezeichnen, weil sie viele Gemeinsamkeiten aufweisen bzw. derselben Kategorie angehören (Beide sind Tiere aus der Familie der Gänsevögel, sind hauptsächlich im Wasser zu finden und besitzen einen Schnabel).

Auch in Anbetracht der Tatsache, dass Ober et al. (41) erhöhtes SP bei intrakategorialen im Vergleich zu extrakategorialen Wortpaaren experimentell nachweisen konnten, sollte in zukünftigen Untersuchungen auf die präzise Auswahl und Zuordnung der Stimulus Wörter geachtet werden.

4.1.5 Unterschiedliche Patientenkollektive – State or Trait?

Ein Vergleich mehrerer Studien bzw. die Interpretation von Ergebnissen ist auch deshalb sehr schwierig, weil die untersuchten Patientengruppen in vielerlei Hinsicht eine große Variation zeigen. In nur wenigen Studien wurden Patienten anhand ihres klinischen Subtyps charakterisiert (siehe Tab. 1, Tab. 3, Tab. 4). Demzufolge bleibt die Frage nach Unterschieden im semantischen Gedächtnis verschiedener klinischer Subtypen der Schizophrenie unbeantwortet. Gerade ein Vergleich des desorganisierten Typus mit anderen Subtypen wäre aber durchaus von großem Interesse.

Mehr Beachtung sollte der Auswahl von Patientengruppen hinsichtlich deren Akuität bzw. Chronizität geschenkt werden. Die Geschwindigkeit der automatischen Aktivierungsausbreitung bei Patienten mit Schizophrenie könnte erheblich durch die Akuität moduliert werden. Die Studien von Spitzer et al. (2,56), Moritz et al. (64), Gouzoulis-Mayfrank et al. (100) u.a., involvierten allesamt akut erkrankte,

stationär behandelte Patienten, und in all diesen Studien wurde semantisches Hyperpriming gezeigt. Ober et al. (41) fanden vermindertes semantisches Priming, wenn automatische Prozesse favorisiert wurden, involvierten allerdings klinisch stabile, ambulant betreute Patienten.

Die damit verbundene Frage blieb bisher ungelöst: Sind SP-Anomalitäten ein Charakteristikum desorganisierter schizophrener Patienten, oder reflektieren sie einen Aspekt des Verlaufes der schizophrenen Erkrankung? State or Trait?

Maher et al. (101) untersuchten 30 Patienten mit Schizophrenie mit unterschiedlicher Erkrankungsdauer von 5 - 31 Jahren in einem LDT. Jene mit relativ kurzer Erkrankungsdauer zeigten hohe SP Effekte. Dagegen zeigten die chronischen Patienten, mit einer Erkrankungsdauer von 15 Jahren oder mehr, kleine oder sogar negative SP Effekte. Einflüsse von Alter und Medikation als Artefakte wurden ausgeschlossen. Die Autoren räumten ein, dass die Aussagekraft durch die Konzeption als Querschnittstudie eingeschränkt sei. Es könnte sein, dass verschiedene zugrundeliegende Psychopathologien, welche die Chronizität des Verlaufes bestimmen, auch für die differierenden SP Effekte verantwortlich sind. Oder wie Gouzoulis-Mayfrank et al. (100) meinten, dass der Abfall der SP Effekte ein Kontinuum von positiven FDS bis hin zu negativen Aspekten formaler Denkstörungen spiegelt. Die Subtypisierung der an Schizophrenie erkrankten Patienten hätte auch hier zusätzliche Evidenz erbringen können, wie Maher et al. (101) reflektierten.

Eine andere Richtung verfolgten Moritz et al. (102), die bei Personen mit subtilen Schizophrenie-ähnlichen, sprachbezogenen Defiziten semantisches Hyperpriming fanden. Eine mögliche Interpretation dieser Ergebnisse sieht Hyperpriming in dieser Population als Effekt einer zugrundeliegenden subtilen Störung der Informationsverarbeitung im semantischen Netzwerk, welche einen prädisponierenden Faktor für die Entstehung einer Psychose mit formalen Denkstörungen und desorganisiertem, bizarren Verhalten darstellen könnte (100).

Gouzoulis-Mayfrank et al. (100) erkannten, dass eine Longitudinalstudie wohl den besten Ansatz darstellt, um in der State or Trait Frage Erkenntnisse zu gewinnen. Die Intention der Autoren war, SP Effekte im Verlauf einer schizophrenen Episode vom Akutstadium bis zur Teilremission zu messen. Zu diesem Zwecke wurden 60

akut erkrankte Patienten mit Schizophrenie kurz nach Aufnahme zur stationären Behandlung rekrutiert, um einen LDT (SOA: 700ms, RP: ca. 33%) zu absolvieren. 3 - 4 Monate später wurden möglichst viele derselben Patienten erneut, diesmal in partieller Remission, getestet. Alle Patienten waren an beiden Testtagen medikamentös behandelt. 20 gesunde Kontrollprobanden nahmen an der Untersuchung ebenfalls zwei Mal teil. Die SP Effekte wurden nach der Methode von Spitzer et al. (2) in Prozentwerte umgerechnet, um der allgemeinen Verlangsamung der Patienten Rechnung zu tragen.

Relativ zu den gesunden Kontrollpersonen zeigten die formal denkgestörten Patienten mit Schizophrenie (statistisch nicht signifikantes) direktes semantisches Hyperpriming (kein indirektes semantisches Hyperpriming). Dies allerdings nur im Akutstadium und nicht zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung, als FDS und andere Symptome kaum noch vorhanden waren. Die wichtigste Erkenntnis dieser Studie ist die Beobachtung, dass sich semantisches Hyperpriming parallel zur Reduktion der Symptomatik (SAPS) (76) der Patienten normalisierte. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass semantisches Hyperpriming als ein Marker für das Akutstadium einer schizophrenen Psychose mit formalen Denkstörungen gelten sollte.

Dieser Interpretation sollte hinzugefügt werden, dass SP in der Patientengruppe ohne FDS vom Akutstadium zur Phase der Teilremission in etwa gleich stark abnahm, wie in der Patientengruppe mit FDS. Das bedeutet, dass möglicherweise nicht positive formale Denkstörungen alleine, sondern die schizophrene Positiv-Symptomatik insgesamt, das Ausmaß an SP modulieren.

4.1.6 Definitionen formaler Denkstörungen

Nur schwer sind valide Aussagen darüber möglich, ob und inwieweit semantische Abnormitäten bei Patienten mit Schizophrenie in Zusammenhang mit positiven formalen Denkstörungen im engeren Sinne, bzw. mit schizophrener Desorganisation im weiteren Sinne, stehen. Dies liegt zum Teil daran, dass die Definitionen von formalen Denkstörungen bei verschiedenen Autoren variieren, als auch die verwendeten Beurteilungsskalen zur qualitativen und quantitativen Messung formaler Denkstörungen uneinheitlich sind. Dementsprechend schwierig ist es auch, formale Denkstörungen bzw. Desorganisation zu operationalisieren und

verlässlich zu messen, zumal FDS wohl eine der komplexesten und vielfältigsten psychopathologischen Phänomene darstellen (41). Meist wurden anhand von Beurteilungsskalen nicht standardisierte, willkürlich gewählte Grenzen gezogen, um die Patienten in Gruppen mit FDS und Gruppen ohne FDS zu unterteilen (39).

Semantisches Hyperpriming ist laut Moritz et al. (64) eine Folge nur von positiven formalen Denkstörungen. Dass in einigen Studien (62,66) Patienten eher nach globalen, als nach positiven FDS unterteilt wurden (100), mag insofern suboptimal erscheinen. Es wäre denkbar, dass bei dieser Einteilung etwa Patienten mit prominenten negativen FDS wie Gedanken(Sprach-)armut der FDS Gruppe zugeteilt werden, obwohl möglicherweise keine positiven FDS, wie zum Beispiel eine Lockerung der Assoziationen, vorliegen. Eine Durchmischung der Patientengruppen wäre die Folge, was eine Korrelation von SP Effekten mit positiven FDS abschwächen könnte.

4.1.7 Dopamin und die Rolle der Antipsychotika

Neben einer dopaminergen Hyperaktivität v.a. im limbischen System, welche zur Positiv-Symptomatik führt, ist auch eine dopaminerge Unteraktivität im Frontalhirn (Hypofrontalität) Teil der Dopaminhypothese der Schizophrenie (103). Dopamin könnte dabei als Neuromodulator fungieren, der relevante Dimensionen fokussiert, indem starke Signale verstärkt und schwache Signale geschwächt werden (das Signal-Rausch-Verhältnis wird erhöht) (104).

Umgelegt auf semantisches Priming, das auch mit Netzwerken des präfrontalen Cortex (PFC) in Verbindung gebracht wurde (105), könnte Dopamin einzelne Konzepte (Wörter) in einem semantischen Netzwerk fokussieren, gleichzeitig die Aktivierung umliegender Konzepte hemmen. Eine verminderte Aktivierungsausbreitung auf entfernte Wörter wäre die Folge und damit vermindertes indirektes SP (105). Stimmt diese Hypothese, dann müsste die Ingestion von L-DOPA, dem Vorläufer von Dopamin, das Signal-Rausch-Verhältnis im semantischen Netzwerk erhöhen und zu einer Abnahme der Effekte der ASA führen (37).

Kischka et al. (106) führten eine doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie an 31 gesunden Personen durch, in der nach Ingestion von entweder 100mg L-DOPA + 25mg Benserazid oder Placebo mit einem LDT (SOA: 200ms, 700ms) direktes

und indirektes SP gemessen wurde. Der indirekte SP Effekt war in der L-DOPA-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe reduziert. Die Autoren schlussfolgerten, dass Dopamin das Signal-Rausch-Verhältnis in semantischen Netzwerken erhöhe, was zu einer Fokussierung der Aktivierung und zu vermindertem indirekten SP führen würde.

Eine signifikante positive Korrelation von SP und antipsychotischer Medikation fanden Barch et al. (58) (siehe Kap. 3.1.1). Je höher die verabreichte Chlorpromazin-Äquivalenzdosis der Patienten mit Schizophrenie, desto größer war der SP Effekt bei SOA unter 950ms.

Zu dem Ergebnis, dass Antipsychotika wie Haloperidol möglicherweise die automatische Aktivierungsausbreitung in den semantischen Netzwerken schizophrener Patienten erhöhen, kamen auch Condray et al. (83) in deren N400 Studie (siehe dazu Kap. 3.1.3)

Einen interessanten Ansatz verfolgten Roesch-Ely et al. (105). Sie gingen auf neuroanatomische Befunde ein, wonach in mesocorticalen Bahnen (Projektionen von den Basalganglien zum PFC) Dopamin D1-Rezeptoren gegenüber D2-Rezeptoren dominieren würden. Es wird vermutet, dass mit dem PFC assoziierte kognitive Defizite vorrangig der Modulation von Agonisten mit D1-Profil unterliegen. Die Frage der Untersucher war nun, ob Dopamin Agonisten mit unterschiedlichen Rezeptor-Affinitäten SP unterschiedlich beeinflussen. 40 gesunde Probanden absolvierten dazu einen lateralisierten LDT, bei dem Targets alternierend im linken oder rechten Gesichtsfeld der Probanden präsentiert wurden (SOA: 750ms). Da zur Zeit der Untersuchung kein selektiver D1 Agonist verfügbar war, wählte man Pergolid, ein gemischter D1/D2 Agonist und zum Vergleich Bromocriptin, ein selektiver D2 Agonist, bzw. Placebo.

Bei Präsentationen zur linken Hemisphäre zeigten die Probanden unter Pergolid reduziertes indirektes SP, verglichen mit Bromocriptin. Dies allerdings nur nach der Berechnung von Lateralization Scores, bei denen die SP Effekte der rechten Gesichtshälfte von jenen der linken Gesichtshälfte subtrahiert wurden. Mit herkömmlichen Methoden der Datenauswertung war kein Unterschied in SP zwischen den beiden Substanzen festzustellen.

Die dopaminerge Modulation kognitiver Funktionen im PFC ist sehr komplex (105). Weitere Studien mit robusten Ergebnissen werden nötig sein, um eventuell selektive Dopamin-Agonisten als adjuvante psychopharmakologische Therapie bei formal denkgestörten Patienten mit Schizophrenie einsetzen zu können.

4.1.8 P50 – Sensory Gating

P50 bezeichnet eine positive Komponente akustisch evozierter Potentiale (AEP), dessen maximale Amplitude mit einer Latenz von etwa 50ms auftritt. Werden zwei gleichartige akustische Stimuli in kurzem zeitlichen Abstand von etwa 500ms präsentiert, fällt bei gesunden Personen die P50 Amplitude auf den zweiten Stimulus (S2) kleiner aus, als auf den ersten Stimulus (S1). Dieses sogenannte Sensory Gating beschreibt einen inhibitorischen Prozess auf den Stimulus S2, weil bereits S1 alle relevanten Informationen enthält und das Gehirn so möglicherweise vor Überlastung mit unnötigen Inputs geschützt werden soll. Das Verhältnis von S2/S1 kann als Maßzahl inhibitorischer Mechanismen im auditorischen System interpretiert werden (107,108).

Von einer anormalen Suppression der P50 auf den zweiten Stimulus wurde in vielen Studien berichtet bei Patienten mit Schizophrenie, Verwandten ersten Grades schizophrener Patienten, aber auch bei einer Vielzahl anderer psychischer Störungen. Es wurde auch vorgeschlagen (109), dass es sich bei diesem Phänomen um ein generelles Merkmal schizophrener Patienten und daneben um ein stadienabhängiges Defizit anderer schwerer psychischer Krankheiten handeln könnte (107).

Vinogradov et al. (110) reflektierten die Überlegungen vieler Untersucher, dass einige der wichtigsten Symptome der Schizophrenie – wie etwa formale Denkstörungen, Halluzinationen oder Aufmerksamkeitsstörungen – möglicherweise auf gemeinsamen Defekten inhibitorischer Bahnen beruhen. So fragten sich die Autoren, ob denn eine Korrelation zwischen SP Effekten und P50 Sensory Gating bei Patienten mit Schizophrenie zu finden sei.

Dazu wurden 31 klinisch stabile, chronisch an Schizophrenie erkrankte Teilnehmer mit 21 gesunden Kontrollpersonen in einem LDT (SOA: 250ms, RP: 10%) verglichen. Assoziierte Wortpaare bestanden zu gleichen Teilen aus intrakategorialen

und extrakategorialen Exemplaren. 13 der 31 in der SP Studie involvierten Patienten nahmen 2-12 Monate später an der P50 Studie teil.

Die Autoren fanden eine starke positive Korrelation von Sensory Gating und SP Effekten für intrakategoriale, aber nicht für extrakategoriale Wortpaare. Dabei zeigten gerade jene Patienten gestörtes Sensory Gating (hohes P50 S2/S1 Verhältnis), welche besonders hohe SP Effekte zeigten. Vinogradov et al. (110) fassten zusammen, dass a) ein ähnlicher Defekt inhibitorischer Bahnen vielleicht sowohl gestörtem Sensory Gating, als auch einer supranormalen automatischen Aktivierungsausbreitung im semantischen Netzwerk mancher Patienten mit Schizophrenie zu Grunde liegt; b) intrakategoriale Konzepte mancher Patienten mit Schizophrenie vielleicht besonders empfindlich auf hemmende Einflüsse reagieren und diese Effekte einige Gemeinsamkeiten mit Faktoren, welche Sensory Gating beeinflussen, haben könnten.

Sensory Gating involviert die Alpha7-nikotinisch Rezeptor-vermittelte Freisetzung von Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) durch hippocampale Interneuronen (111). Es ist bekannt, dass Patienten mit Schizophrenie verglichen mit der Normalbevölkerung auffallend häufiger zur Zigarette greifen (über 80% sind Raucher (112)). Das Rauchen von nikotinhaltigen Zigaretten könnte tatsächlich eine Art Selbst-Medikation schizophrener Patienten darstellen; in einem Versuch, die zugrundeliegende biologische Pathologie zu behandeln. Rauchen normalisiert dabei nicht nur akustisch evozierte Potentiale, sondern verbessert auch kognitive Funktionen (112). Agonisten am Alpha7-nikotinischen Rezeptor stellen einen viel versprechenden Ansatz für zukünftige therapeutische Interventionsmöglichkeiten bei Schizophrenie dar (111,112).

4.2 Semantische Defizite in der Generierung von Wahrnehmungsstörungen

Semantische Defizite bei Patienten mit Schizophrenie wurden vorwiegend mit FDS in Verbindung gebracht (12). In einem VFT konnten etwa Goldberg et al. (72) zeigen, dass ein Differenzwert aus phonologischer - semantischer Wortflüssigkeit signifikant mit dem Auftreten formaler Denkstörungen korreliert (siehe Kap. 3.1.2). In einer ähnlichen Untersuchung fanden auch Stirling et al. (113) einen signifikanten Zusammenhang von spezifisch verminderter semantischer Wortflüssigkeit und FDS (12).

In einer kürzlich veröffentlichten Studie stießen DeFreitas et al. (12) in eine andere Richtung. Ihrer Meinung zufolge könnten in oben genannten Studien auch andere Symptome als FDS mit semantischen Dysfunktionen korreliert sein. Es sei anzunehmen, dass in schizophrenen Patientengruppen mit schweren FDS auch andere Symptome stärker ausgeprägt waren, als in den Patientengruppen ohne FDS. Konkret vermuten DeFreitas et al. (12), dass stärker ausgeprägte Halluzinationen in den Gruppen mit FDS eine Korrelation von FDS und semantischen Defiziten lediglich vorgetäuscht hätten (Details der Untersuchung in Kap. 3.2.1).

Die Studie erbrachte Hinweise für einen Zusammenhang von Störungen im semantischen System und dem Grad an Halluzinationen. Genauer gesagt wurde der Vorsprung phonologischer Wortflüssigkeit gegenüber semantischer Wortflüssigkeit parallel mit dem Ausmaß an Halluzinationen größer. Eine Korrelation von Wortflüssigkeit und formalen Denkstörungen konnten die Autoren in dieser Studie nicht belegen.

Gestützt durch diese Ergebnisse schlugen DeFreitas et al. (12) vor, dass ein defektes semantisches Netzwerk schizophrener Patienten für die Ausbildung von Halluzinationen verantwortlich sein könnte.

Die Aussagekraft dieser Untersuchung könnte allerdings durch folgende Faktoren eingeschränkt sein: a) Es wurden keine Kontrollprobanden in die Studie einbezogen. b) Eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch unterschiedliche Medikamente/Dosierungen wurde nicht geprüft. c) Die SANS (88) /SAPS (76) Symptom Werte waren durchwegs gering ausgeprägt (Skala 0-5), z.B. Halluzina-

tionen im Mittel 1,3 (1 entspricht „fragwürdig, ob vorhanden“, 2 entspricht „mild, [...] mitunter zweifeln die Patienten die Existenz von Halluzinationen an“ (76) S. 5). Ähnliche Werte waren bei den anderen Symptomenkomplexen gegeben. Für einen Beleg verlässlicher Korrelationen mag die Auswahl der Patienten daher suboptimal erscheinen.

Kerns et al. (74) testeten verschiedene Hypothesen, die von einem Zusammenhang unter anderem semantischer Prozesse der Sprache und des Gedächtnisses mit zwei Symptomen der Schizophrenie handeln: Halluzinationen und formale Denkstörungen. Dafür analysierten sie semantische und phonologische Assoziationen aufeinander folgender Wortpaare, welche Patienten mit Schizophrenie in einem PFT nannten (Details der Untersuchung in Kap. 3.2.1).

Dass Halluzinationen mit der Produktion sowohl semantisch, als auch phonologisch assoziierter Wörter positiv korreliert waren, bestätigte beide vorab gestellte Hypothesen der Untersucher: a) Lexikalische Überaktivität. b) Exzessives synaptisches Pruning. Die genaue Erläuterung dieser Theorien würde den Rahmen dieser Arbeit wohl überschreiten. Jedenfalls argumentierten die Autoren, dass die Überaktivierung von Einheiten des semantischen Gedächtnisses bzw. exzessives Pruning synaptischer Verbindungen möglicherweise die Perzeption organisierter innerer Sprache fördern und auf diesem Wege an der Entstehung von Halluzinationen beteiligt sein könnten.

Die Resultate der Studie von DeFreitas et al. (12) und Kerns et al. (74) unterscheiden sich in gewisser Weise diametral, und doch stellen beide eine Verbindung von Halluzinationen mit semantischen Defiziten her. Diese Beobachtung reflektierten auch die Autoren erstgenannter Studie. Kerns et al. (74) verwendeten einen neuen PFT, bei dem die Anzahl semantischer Assoziationen von Wort zu Wort gezählt wurde, obwohl die eigentliche Aufgabe der Teilnehmer darin bestand, Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben zu bilden. Folgerichtig erhöhten nicht aufgabengebundene semantische Assoziationen die Anzahl der semantischen Assoziationen, während in der Studie von DeFreitas et al. (12) nicht aufgabengebundene semantische Assoziationen inkorrekte Antworten dargestellt hätten und damit den Wert eher erniedrigten, so die Autoren.

Trotz unterschiedlicher Herangehensweisen vermuten die Autoren beider Studien, dass eine Störung im semantischen Netzwerk schizophrener Patienten zur Ausbildung des Symptoms Halluzinationen führen kann. Wie diese Störung genau aussieht, bzw. wie eine solche Störung zu Halluzinationen führen könnte, bleibt Gegenstand zukünftiger Forschung. Möglicherweise führt ein defektes semantisches Netzwerk zu einer desorganisierten inneren Sprache mit gelockerten Assoziationen. Entspricht der Inhalt der inneren Sprache dann nicht mehr dem aktuellen Kontext, könnte diese von höheren Gehirnzentren als von extern generiert interpretiert werden (12).

Zukünftige Untersuchungen sollten semantische Defizite schizophrener Patienten bei der Erforschung der Ursachen und Entstehungsmechanismen von Halluzinationen in jedem Fall berücksichtigen. Manche Hypothesen sind vielleicht zu eng gefasst und schließen damit andere Theorien a priori aus. Rückschlüsse auf Mechanismen, die an diesem Symptomenkomplex beteiligt sind, sollten vorsichtig gezogen werden. Die zugrundeliegenden Mechanismen zur Entstehung sprachlicher Halluzinationen mögen nämlich bei der Schizophrenie, bei der bipolaren Störung oder durch Phencyclidin herbeigeführt, unterschiedlich sein (114). Hoffmann et al. (114) meinen, dass Modelle neuronaler Netzwerke und auch Computer-Simulationen von Dysfunktionen des Gehirns die weitere Erforschung der Schizophrenie beeinflussen und lenken werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Bleuler E. Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig und Wien: Franz Deuticke; 1911.
2. Spitzer M, Braun U, Hermle L, Maier S. Associative Semantic Network Dysfunction in Thought-Disordered Schizophrenic Patients: Direct Evidence from Indirect Priming. *Biol Psychiatry*. 1993 Dec 15;34(12):864-77.
3. Hardy-Bayle MC, Sarfati Y, Passerieux C. The Cognitive Basis of Disorganization Symptomatology in Schizophrenia and its Clinical Correlates: Toward a Pathogenetic Approach to Disorganization. *Schizophr Bull*. 2003;29(3):459-71.
4. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Thought, Language and Communication (TLC). *Schizophr Bull*. 1986;12(3):473-82.
5. Lewis S, Escalona PR, Keith SJ. Phenomenology of Schizophrenia. In: Sadock VA, Ruiz P, Sadock BJ, Herausgeber. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9. Auflage. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. S.1447-8.
6. Kirner A, Zellagui N, Kircher T. Formale Denkstörungen-Psychologie. In: Kircher T, Gauggel S, Herausgeber. *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. S. 435-7.
7. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4. Auflage, Text Revision. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000.
8. Maher BA. A Tentative Theory of Schizophrenic Utterance. In: Maher WB, Maher BA, Herausgeber. *Progress in Experimental Personality Research*, Band 12. New York: Academic Press; 1983.
9. McKenna P, Oh T. *Schizophrenic Speech: Making Sense of Bathrooms and Ponds that fall in Doorways*. Cambridge : Cambridge University Press; 2005.

10. Pomarol-Clotet E, Oh TMSS, Laws KR, McKenna PJ. Semantic priming in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008 Feb;192(2):92-7.
11. Neely JH. Semantic priming effects in visual word recognition: A selective review of current findings and theories. In: Besner D, Humphreys GW, Herausgeber. *Basic processes in reading: Visual word recognition*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.; 1991. S. 264-336.
12. DeFreitas CM, Dunaway LA, Torres IJ. Preferential semantic fluency impairment is related to hallucinations, but not formal thought disorder. *Schizophr Res*. 2009 Feb;107(2-3):307-12.
13. Pöckl W, Rainer F, Pöll B. *Einführung in die romanische Sprachwissenschaft*. 4. Auflage. Tübingen: Max Niemayer Verlag; 2007.
14. Busch A, Stenschke O. *Germanistische Linguistik: Eine Einführung*. Tübingen: Narr Francke Attempo Verlag GmbH & Co. KG; 2007.
15. Löbner S. *Semantik: Eine Einführung*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2003.
16. Koll-Stobbe A. Verstehen von Bedeutungen: Situative Wortbildungen und mentales Lexikon. In: Börner W, Vogel K, Herausgeber. *Kognitive Linguistik und Fremdsprachenerwerb*. 2. Auflage. Tübingen : Gunter Narr Verlag; 1997. S. 56.
17. Sturm W, Hartje W. Amnesie. In: Hartje W, Poeck K, Herausgeber. *Klinische Neuropsychologie*. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006. S. 248-95.
18. Hutchison KA. Is semantic priming due to association strength or feature overlap? A microanalytic review. *Psychon Bull Rev*. 2003 Dec;10(4):785-813.
19. Cruse DA, Hundsnurscher F, Job M, Lutzeier PR. *Lexikologie: Ein internationales Handbuch zur Natur und Struktur von Wörtern und Wortschätzen*. 2. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2005.

20. Neveling C. Wörterlernen mit Wörternetzen: Eine Untersuchung zu Wörternetzen als Lernstrategie und als Forschungsverfahren. Tübingen: Günther Narr Verlag; 2004.
21. Collins AM, Loftus EF. A spreading activation theory of semantic processing. *Psychol Rev.* 1975;82(6):407-28.
22. Kawamoto AH. Nonlinear dynamics in the resolution of lexical ambiguity: A parallel distributed processing account. *J Mem Lang.* 1993;32:474-516.
23. Aitchison J. *Words in the Mind: An Introduction to the Mental Lexicon.* 3. Auflage. UK: Blackwell Publishing; 2003.
24. Kiefer M, Weisbrod M, Kern I, Maier S, Spitzer M. Right Hemisphere Activation during Indirect Semantic Priming: Evidence from Event-Related Potentials. *Brain Lang.* 1998 Oct 1;64(3):377-408.
25. Amunts K, Heim S, Fink GR. Funktionelle Neuroanatomie der Sprache. In: Schneider F, Fink GR, Herausgeber. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. S. 314-5.
26. Kutas M, Federmeier KD. Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends Cogn Sci.* 2000 Dec 1;4(12):463-470.
27. Devlin JT, Moore CJ, Mummery CJ, Gorno-Tempini ML, Phillips JA, Noppeney U et al. Anatomic Constraints on Cognitive Theories of Category Specificity. *Neuroimage.* 2002 Mar;15(3):675-85.
28. Caramazza A, Shelton J. Domain-specific knowledge systems in the brain: The animate–inanimate distinction. *J Cogn Neurosci.* 1998 Jan;10(1):1-34.
29. Shelton JR, Caramazza A. Deficits in lexical and semantic processing: Implications for models of normal language. *Psychon Bull Rev.* 1999 Mar;6(1):5-27.
30. Silveri MC, Gainotti G, Perandi D, Cappelletti JY, Carbone G, Fazio F. Naming deficit for non-living items: Neuropsychological and PET study. *Neuropsychologia.* 1997 Mar;35(3):359-67.

31. McNamara TP. Semantic Priming: Perspectives from word and memory recognition. *Essays in Cognitive Psychology*. New York: Taylor&Francis Group, LLC; 2005.
32. Klaering C, Kircher T. Formale Denkstörungen-Bildgebung. In: Kircher T, Gauggel S, Herausgeber. *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. S. 450.
33. Meyer DE, Schvaneveldt RW. Facilitation in recognizing pairs of words: Evidence of a dependence between retrieval operations. *J Exp Psychol*. 1971 Oct;90(2):227-34.
34. Kuperberg GR, Kreher DA, Ditman T. What can Event-related Potentials tell us about language, and perhaps even thought? *Int J Psychophysiol*. 2010 Feb;75(2):66-76.
35. Gouzoulis-Mayfrank E. Kognition bei Modellpsychosen. In: Kircher T, Gauggel S, Herausgeber. *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. S. 90.
36. Perea M, Rosa E. Does the proportion of associatively related pairs modulate the associative priming effect at very brief stimulus-onset asynchronies? *Acta Psychol (Amst)*. 2002 May;110(1):103-24.
37. Spitzer M. A Cognitive Neuroscience View Of Schizophrenic Thought Disorder. *Schizophr Bull*. 1997;23(1):29-50.
38. Becker, CA. Semantic context effects in visual word recognition: An analysis of semantic strategies. *Mem Cognit*. 1980 Nov;8(6):493-512.
39. Minzenberg MJ, Ober BA, Vinogradov S. Semantic priming in schizophrenia: A review and synthesis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Jul;8(5):699-720.
40. Neely JH, Keefe DE, Ross KL. Semantic priming in the lexical decision task: Roles of prospective prime-generated expectancies and retrospective semantic matching. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1989 Nov;15(6):1003-19.
41. Ober BA, Vinogradov S, Shenaut GK. Automatic Versus Controlled Semantic Priming in Schizophrenia. *Neuropsychology*. 1997 Oct;11(4):506-13.

42. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological Assessment. 4. Auflage. New York: Oxford University Press; 2004.
43. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*. 2004 Apr;18(2):284-95.
44. Gourovitch ML, Krikby BS, Goldberg TE, Weinberger DR. A comparison of rCBF patterns during letter and semantic fluency. *Neuropsychology*. 2000 Jul;14(3):353-60.
45. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G. Clustering and switching as two components of verbal fluency: Evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*. 1997 Jan;11(1):138-46.
46. Bokas CE, Goldberg TE. Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2003 Nov 1;64(1):73-8.
47. Friederici, AD. Neurobiologische Grundlagen der Sprache. In: Karnath HO, Thier P, Herausgeber. *Neuropsychologie*. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. S. 347-8.
48. Birbauer N, Schmidt RF. Allgemeine Physiologie der Großhirnrinde. In: Schmidt RF, Lang F, Herausgeber. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 30. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. S. 198.
49. Buchner H, Milnik V. Allgemeine Methodik der evozierten Potenziale. In: Buchner H, Noth J, Herausgeber. *Evozierte Potenziale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie: Methodik und klinische Anwendung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005. S. 3.
50. Streb J. Spezielle Verfahren II: Elektrophysiologische Methoden. In: Rickheit G, Herrmann T, Deutsch W, Herausgeber. *Psycholinguistik: Ein internationales Handbuch*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2003. S. 168-71.
51. Kutas M, Federmeier KD. N400. *Scholarpedia*. 2009;4(10):7790.
52. Kutas M, Van Petten CK, Kluender R. Psycholinguistics Electrified II (1994-2005). In: Traxler MJ, Gernsbacher MA, Herausgeber. *Handbook of Psycholinguistics*. 2. Auflage. Oxford: Elsevier Inc.; 2006. S. 659-724.

53. Kutas M, Hillyard SM. Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*. 1980 Jan 11;207(4427):203-5.
54. Manschreck TC, Maher BA, Milavetz JJ, Ames D, Weisstein CC, Schneyer ML. Semantic priming in thought disordered schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 1988 Jan-Feb;1(1):61-6.
55. Spitzer R, Endicott J. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS). New York: Biometric Research; 1977.
56. Spitzer M, Weisker I, Winter M, Maier S, Hermle L, Maher BA. Semantic and Phonological Priming in Schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 1994 Aug;103(3):485-94.
57. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*. 1962;10:799-812.
58. Barch DM, Cohen JD, Servan-Schreiber D, Steingard S, Steinhauer SS, van Kammen DP. Semantic Priming in Schizophrenia: An Examination of Spreading Activation Using Word Pronunciation and Multiple SOAs. *J Abnorm Psychol*. 1996 Nov;105(4):592-601.
59. Vinogradov S, Ober BA, Shenaut GK. Semantic priming of word pronunciation and lexical decision in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1992 Dec;8(2):171-81.
60. Henik A, Priel B, Umansky R. Attention and automaticity in semantic processing of schizophrenic patients. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1992;5:161-169.
61. Seidenberg MS, Waters GS, Sanders M, Langer P. Pre- and postlexical loci of contextual effects on word recognition. *Mem Cognit*. 1984 Jul;12(4):315-28.
62. Aloia MS, Gourovitch ML, Missar D, Pickar D, Weinberger DR, Goldberg TE. Cognitive Substrates of Thought Disorder, II: Specifying a Candidate Cognitive Mechanism. *Am J Psychiatry*. 1998 Dec;155(12):1677-84.
63. Jenkins JJ. The 1952 Minnesota word association norms. In: Postman L, Keppel G, Herausgeber. *Norms of Word Association*. New York: Academic Press; 1970. S. 1-35.

64. Moritz S, Woodward TS, Küppers D, Lausen A, Schickel M. Increased automatic spreading of activation in thought-disordered schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2003 Feb 1;59(2-3):181-6.
65. Andresen B, Moritz S. Positive and Negative and Disorganized Symptoms Scales for Schizophrenia (PANADSS). Westerau: PPV; 2000.
66. Besche C, Passerieux C, Segui J, Sarfati Y, Laurent JP, Hardy-Bayle MC. Syntactic and Semantic Processing in Schizophrenic Patients Evaluated by Lexical-Decision Tasks. *Neuropsychology.* 1997 Oct;11(4):498-505.
67. Kiefer M, Martens U, Weisbrod M, Hermle L, Spitzer M. Increased unconscious semantic activation in schizophrenia patients with formal thought disorder. *Schizophr Res.* 2009 Oct;114(1-3):79-83.
68. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
69. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979 Apr;134:382-9.
70. Gourovitch ML, Goldberg TE, Weinberger DR. Verbal Fluency Deficits in Patients With Schizophrenia: Semantic Fluency is Differentially Impaired as Compared With Phonologic Fluency. *Neuropsychology.* 1996;10(4):573-7.
71. Kaplan EF, Goodglass H, Wintraub S. The Boston Naming Test. Experimental edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
72. Goldberg TE, Aloia MS, Gourovitch ML, Missar D, Pickar D, Weinberger DR. Cognitive Substrates of Thought Disorder, I: The Semantic System. *Am J Psychiatry.* 1998 Dec;155(12):1671-6.
73. Dunn LM, Dunn LM. Peabody Picture Vocabulary Test-Revised Manual: Circle Pines: American Guidance Service; 1981.
74. Kerns JG, Berenbaum H, Barch DM, Banich MT, Stolar N. Word production in schizophrenia and its relationship to positive symptoms. *Psychiatry Res.* 1999 Jul 30;87(1):29-37.

75. Hoffmann RE. Computer simulations of neural information processing and the schizophrenia/mania dichotomy. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Feb;44(2):178-88.
76. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa: University of Iowa Press; 1984.
77. Jastak JF, Wilkinson G. The wide range achievement test: Manual for instructions. Wilmington: Jastak Associates; 1984.
78. Strandburg RJ, Marsh JT, Brown WS, Asarnow RF, Guthrie D, Harper R et al. Event-Related Potential Correlates of Linguistic Information Processing in Schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1997 Oct 1;42(7):596-608.
79. Swinney DA, Cutler A. The access and processing of idiomatic expressions. *J Verb Learn*. 1979;18:523-34.
80. Kutas M, Hillyard SA. Event-related brain potentials to semantically inappropriate and surprisingly large words. *Biol Psychol*. 1980 Sep;11(2):99-116.
81. Kutas M, Hillyard SA. Reading between the lines: Event-related brain potentials during natural sentence processing. *Brain Lang*. 1980 Nov;11(2):354-73.
82. Kostova M, Passerieux C, Laurent JP, Hardy-Bayle MC. N400 anomalies in schizophrenia are correlated with the severity of formal thought disorder. *Schizophr Res*. 2005 Oct 15;78(2-3):285-91.
83. Condray R, Siegle GJ, Cohen JD, van Kammen DP, Steinhauer SR. Automatic Activation of the Semantic Network in Schizophrenia: Evidence from Event-Related Brain Potentials . *Biol Psychiatry*. 2003 Dec 1;54(11):1134-48.
84. Condray R, Steinhauer SR, Cohen JD, van Kammen DP, Kasperek A. Modulation of Language Processing in Schizophrenia: Effects of Context and Haloperidol on the Event-Related Potential. *Biol Psychiatry*. 1999 May 15;45(10):1336-55.
85. Kreher DA, Holcomb PJ, Goff D, Kuperberg GR. Neural Evidence for Faster and Further Automatic Spreading Activation in Schizophrenic Thought Disorder. *Schizophr Bull*. 2008 May;34(3):473-82.

86. Kreher DA, Goff D, Kuperberg GR. Why all the confusion? Experimental task explains discrepant semantic priming effects in schizophrenia under “automatic” conditions: Evidence from Event-Related Potentials. *Schizophr Res.* 2009 Jun;111(1-3):174-81.
87. Kiang M, Kutas M, Light GA, Braff DL. Electrophysiological insights into conceptual disorganization in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 May;92(1-3):225-36.
88. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa; 1984.
89. Mathalon DH, Roach BJ, Ford JM. Automatic semantic priming abnormalities in schizophrenia. *Int J Psychophysiol.* 2010 Feb;75(2):157-66.
90. Binois R, Pichot P. Test de Vocabulaire (VOC). Editions du Centre de Psychologie Appliquee (ECPA). Paris; 1959.
91. Wing JK, Cooper JE, Sartorius N. The Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms. New York: Cambridge University Press; 1974.
92. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria (RDC) for a selected group of functional disorders. 3. Auflage. New York: New York Psychiatric Institute; 1980.
93. Spitzer M, Braun U, Maier S, Hermle L, Maher BA. Indirect semantic priming in schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 1993 Dec;11(1):71-80.
94. Weisbrod M, Maier S, Harig S, Himmelsbach U, Spitzer M. Lateralized semantic and indirect semantic priming effects in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1998 Feb;172:142-6.
95. Kent GH, Rosanoff AJ. A study of associations in insanity. *American Journal of Insanity.* 1910 Oct;67:317-90.
96. Kiang M, Kutas M, Light GA, Braff DL. An Event-Related Brain Potential Study of Direct and Indirect Semantic Priming in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2008 Jan;165(1):74-81.

97. Blum NA, Freides D. Investigating thought disorder in schizophrenia with the lexical decision task. *Schizophr Res.* 1995 Aug 15;16(3):217-24.
98. Schatz J. Cognitive processing efficiency in schizophrenia: generalized vs domain specific deficits. *Schizophr Res.* 1998 Feb 27;30(1):41-9.
99. Kreher DA, Holcomb PJ, Kuperberg GR. An electrophysiological investigation of indirect semantic priming. *Psychophysiology.* 2006 Nov;43(6):550-63.
100. Gouzoulis-Mayfrank EG, Voss T, Mörth D, Thelen B, Spitzer M, Meincke U. Semantic hyperpriming in thought-disordered patients with schizophrenia: state or trait?—a longitudinal investigation. *Schizophr Res.* 2003 Dec 15;65(2-3):65-73.
101. Maher BA, Manschreck TC, Redmond D, Beaudette S. Length of illness and the gradient from positive to negative semantic priming in schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 1996 Nov 15;22(2):127-32.
102. Moritz S, Andresen B, Domin F, Martin T, Probst E, Kretschmer G et al. Increased automatic spreading activation in healthy subjects with elevated scores in a scale assessing schizophrenic language disturbances. *Psychol Med.* 1999 Jan;29(1):161-70.
103. Frank W. *Psychiatrie.* 15.Auflage. München: Elsevier GmbH; 2007.
104. Cohen JD, Servan-Schreiber D. Context, cortex, and dopamine: A connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychol Rev.* 1992 Jan;99(1):45-77.
105. Roesch-Ely D, Weiland S, Scheffel H, Schwaninger M, Hundemer HP, Kolter T et al. Dopaminergic Modulation of Semantic Priming in Healthy Volunteers. *Biol Psychiatry.* 2006 Sep 15;60(6):604-11.
106. Kischka U, Kammer TH, Maier S, Weisbrod M, Thimm M, Spitzer M. Dopaminergic modulation of semantic network activation. *Neuropsychologia.* 1996 Nov;34(11):1107-13.
107. Niznikiewicz MA, Spencer KM, Salisbury DF, McCarley RW. Event Related Potentials. In: Lawrie SM, Weinberger DR, Johnstone EC, Herausgeber.

Schizophrenia: from neuroimaging to neuroscience. Oxford: Oxford University Press; 2004. S. 293-330.

108. Bender S, Weisbrod M, Resch F. Functional and Structural Endophenotypes in Schizophrenia. In: Ritsner MS, Herausgeber. The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes: Volume II: Neuroanatomical and Neuroimaging Endophenotypes and Biomarkers. Springer Science + Business Media B.V.; 2009. S. 67-86.

109. Baker N, Adler LE, Franks RD, Waldo M, Berry S, Nagamoto H et al. Neurophysiological assessment of sensory gating in psychiatric inpatients: comparison between schizophrenia and other diagnoses. *Biol Psychiatry*. 1987 May;22(5):603-17.

110. Vinogradov S, Solomon S, Ober BA, Biggins CA, Shenaut GK, Fein G. Do Semantic Priming Effects Correlate with Sensory Gating in Schizophrenia? *Biol Psychiatry*. 1996 May 1;39(9):821-4.

111. Martin LF, Kem WR, Freedman R. Alpha-7 nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2004 Jun;174(1):54-64.

112. Leonard S, Mexal S, Freedman R. Smoking, Genetics and Schizophrenia: Evidence for Self Medication. *J Dual Diagn*. 2007 Nov 1;3(3-4):43-59.

113. Stirling J, Hellewell J, Blakey A, Deakin W. Thought disorder in schizophrenia is associated with both executive dysfunction and circumscribed impairments in semantic function. *Psychol Med*. 2006 Apr;36(4):475-84.

114. Hoffman RE, Rapaport J, Mazure CM, Quinlan DM. Selective Speech Perception Alterations in Schizophrenic Patients Reporting Hallucinated "Voices". *Am J Psychiatry*. 1999 Mar;156(3):393-9.