

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

**Elektrophysiologische Untersuchung
zu bottom up und top down Defiziten
selektiver visueller Aufmerksamkeit
bei Schizophrenie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christine Anna Margarethe Karl
aus Berlin

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	5
Abstract	7
1. Einleitung	9
2. Wissenschaftliche Grundlagen	11
2.1 Schizophrenie.....	11
2.1.1 Historische Begriffsentwicklung.....	11
2.1.2 Epidemiologie.....	12
2.1.3 Psychopathologische Symptome und Klassifikation.....	12
2.1.4 Ätiopathogenese.....	13
2.1.5 Neuropsychologische und -physiologische Defizite	14
2.2 Bottom up und top down Prozesse.....	15
2.3 Aufmerksamkeit.....	15
2.3.1 Begriffsklärung.....	15
2.3.2 Theoretische Modelle der selektiven Aufmerksamkeit.....	16
2.3.3 Aufmerksamkeitsnetzwerke.....	16
2.4 N1 als Messparameter der Aufmerksamkeit.....	18
3. Zielsetzung und Hypothesenbildung	20
3.1 Hypothese 1.....	20
3.2 Hypothese 2.....	20
3.3 Hypothese 3.....	20
4. Methoden	21
4.1 Studienteilnehmer.....	21
4.1.1 Patienten.....	21
4.1.2 Gesunde Probanden.....	21
4.2 Untersuchungsablauf	22
4.3 Neuropsychologische Basistestung.....	22
4.4 Attention Network Test.....	22
4.5 Elektrophysiologische Methoden.....	25
4.5.1 Das Elektroenzephalogramm.....	25
4.5.2 Ableitung des EEG.....	26
4.5.3 Ereigniskorrelierte Potentiale.....	26

4.5.4 Analyse des EEG und Erstellung der EKP.....	27
4.5.5 sLORETA zur anatomischen Lokalisation.....	28
4.6 Statistische Auswertung	30
4.7 Ethik.....	31
5. Ergebnisse.....	32
5.1 Stichprobenmerkmale.....	32
5.2 Behaviorale Ergebnisse.....	33
5.2.1 Reaktionszeiten.....	33
5.2.2 ANT-Effekte.....	35
5.2.3 Genauigkeit.....	35
5.2.4 Einfluss des Alters auf die behavioralen Daten.....	36
5.3 Elektrophysiologische Ergebnisse.....	37
5.3.1 cue N1.....	38
5.3.2 target N1.....	43
5.3.3 Korrelationen zwischen cue N1 und target N1.....	46
5.3.4 Einfluss des Alters auf die elektrophysiologischen Ergebnisse.....	46
5.4 Quellenlokalisierung.....	47
5.4.1 Quellen der cue N1.....	47
5.4.2 Quellenvergleich der cue N1 zwischen Probanden und Patienten mit Schizophrenie.....	49
5.4.3 Quellen der target N1.....	51
5.4.4 Quellenvergleich der target N1 zwischen Probanden und Patienten mit Schizophrenie.....	53
6. Diskussion.....	56
6.1 Behaviorale Daten.....	56
6.2 Diskussion der Hypothesen.....	57
6.2.1 Die cue-evozierte N1 als Ausdruck eines bottom up Prozesses (Hypothese 1a).....	57
6.2.2 Kortikale Darstellung der cue-evozierten N1 (Hypothese 1b).....	57
6.2.3 Die target-abhängige N1 als Ausdruck eines top down Prozesses (Hypothese 2a).....	59
6.2.4 Kortikale Darstellung der target-abhängigen N1 (Hypothese 2b).....	60

6.2.5 Korrelation des bottom up und top down Defizites (Hypothese 3a).....	61
6.2.6 Vergleich der Quellenlokalisierung (Hypothese 3b).....	62
6.3 Grenzen der vorliegenden Arbeit.....	62
6.3.1 Studiendesign.....	62
6.3.2 Hypothese 3a.....	63
6.3.3 Altersunterschied.....	63
6.4 Bedeutung der Ergebnisse dieser Arbeit.....	63
6.5 Ausblick: Frühe visuelle Defizite - Ein potentieller Endophänotyp?.....	65
7. Literaturverzeichnis.....	68
8. Abbildungsverzeichnis.....	77
9. Tabellenverzeichnis.....	79
10. Abkürzungsverzeichnis.....	80
11. Eidesstattliche Versicherung.....	81
12. Anteilserklärung an Publikationen.....	82
13. Lebenslauf.....	83
14. Publikationsliste.....	84
15. Danksagung.....	85

Abstrakt

Einleitung: Bezüglich neuropsychologischer und -physiologischer Defizite bei Schizophrenie hatte sich die Forschung lange Zeit auf top down Defizite konzentriert. In den letzten Jahren konnten jedoch einige Studien, auch anhand ereigniskorrelierter Potentiale, ebenfalls Defizite in bottom up Prozessen der auditorischen und visuellen Verarbeitung aufzeigen. Es stellt sich somit die Frage, inwiefern die bisher gut belegten top down Defizite durch bottom up Defizite beeinflusst werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden top down und bottom up Prozesse bei Schizophrenie anhand von frühen visuellen Potentialen untersucht, um mögliche Defizite und deren Interaktionen darzustellen.

Methoden: Insgesamt wurden 33 Patienten mit Schizophrenie und 61 gesunde Kontrollprobanden in die Arbeit eingeschlossen. Zur Gewinnung der visuellen ereigniskorrelierten Potentiale (VEKP) wurde während der Ableitung eines Elektroenzephalogrammes (EEG) ein Aufmerksamkeitsparadigma durchgeführt. Zur Darstellung der top down und bottom up Prozesse wurde die Amplitude der N1-Komponente des abgeleiteten VEKP gruppenvergleichend untersucht. Dabei spiegelte die nach Präsentation der Zielreize evozierte N1 top down Prozesse (*target* N1) und die bei Präsentation der Hinweisreize evozierte N1 bottom up Prozesse (*cue* N1) wider. Des Weiteren erfolgte eine statistische kortikale Quellenlokalisierung der N1 mittels sLORETA (standardized low resolution brain electromagnetic tomography).

Ergebnisse: Als Hauptergebnis stellte sich eine signifikante Amplitudenreduktion, sowohl der *target* N1, als auch der *cue* N1 bei den Patienten mit Schizophrenie dar. Eine verminderte Modulation der bottom up und top down Prozesse in der an Schizophrenie erkrankten Gruppe konnte anhand einer signifikanten Reduktion des Anstieges der Regressionsgeraden der *cue* N1 und *target* N1 gezeigt werden. Die in der Quellenlokalisierung mit den top down und bottom up Funktionen assoziierten minderaktivierten Kortexareale zeigten eine partielle Überlappung im Okzipitallappen. Zudem ergab sich bei der Generierung der *cue* N1 ein Defizit im rechten Parietallappen sowie bei der *target* N1 im anterioren Cingulum.

Diskussion: Insgesamt konnten in der vorliegenden Arbeit sowohl Defizite der bottom up, als auch der top down Prozesse in der an Schizophrenie erkrankten Gruppe festgestellt werden. Anhand der überlappenden minderaktivierte Kortexareale in der Quellenlokalisierung der top down und bottom up Prozesse kann von einer gegenseitigen Beeinflussung dieser Prozesse ausgegangen werden, wobei ein signifikanter statistischer Nachweis in Form der Korrelation der Regressionsgeraden nicht erbracht werden konnte. Bezüglich der defizitären bottom up Funktion zeigte sich die Amplitudenhöhe der *cue* N1 bei den Patienten mit Schizophrenie abhängig von der Größe des Hinweisreizes, so dass sich hier ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Studienergebnisse zu Defiziten der visuellen N1 bei Schizophrenie ergab.

Abstract

Introduction: Until recently, research on neurocognitive deficits in schizophrenia has been focussing mainly on top down deficits and neglecting bottom up processes. But recent studies showed bottom up deficits in visual and auditory processing in schizophrenia. This leads to the question if these bottom up deficits interfere with the well known top down deficits.

This thesis focuses on bottom up as well as top down processes in early visual processing in schizophrenia and examines their interaction.

Methods: Thirty-three schizophrenic patients and 61 healthy controls were included in the study. Early visual processing was examined by event-related potentials (ERP). An electroencephalogram (EEG) was recorded while performing the attention network test (ANT). The N1 amplitude after presentation of *cues* was used as surrogate parameter for bottom up processes, and the N1 amplitude after presentation of *targets* for top down processes. Linear regression slopes were calculated for *cue* N1 as a function of stimulus saliency and for *cue-locked target* N1 as a function of *attentional load*. sLORETA was used for cortical source location of the recorded potentials.

Results: As main result, significant reductions of *cue* N1 as well as *cue-locked target* N1 were found in schizophrenic patients. Furthermore the patients showed a significant reduction in steepness of both N1 regression slopes relative to controls, with a most pronounced reduction for *target* N1 with high *attentional load*. Source analysis and comparison of *cue* N1 and *target* N1 sources showed a partial overlap in the occipital lobe. A deficit in the right inferior parietal lobe associated with the *cue* N1 as well as a deficit in the anterior cingulate associated with the *target* N1 was found in schizophrenic patients.

Discussion: The study found a deficit in top down as well as in bottom up processes in early visual processing in schizophrenic patients. The partial overlap in the source analysis indicates an interaction between these deficits in schizophrenia, even though the statistical evidence with the correlation of the regression slopes could not be

obtained. Interestingly, in this study the deficit of the *cue* N1 was strongly dependent on the size of the *cues*. This may be an explanation why studies examining early visual processing in schizophrenia yielded inconsistent results so far.

1. Einleitung

Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende psychiatrische Störung multifaktorieller Genese mit einem Lebenszeiterkrankungsrisiko von annähernd 1 % (Lieb, 2008). Störungen, sowohl im Denken, als auch in der Wahrnehmung und des Affekts kennzeichnen die Krankheit. Kognitive Defizite stellen dabei eines der Hauptmerkmale dar und sind seit vielen Jahren Gegenstand der Forschung zur Schizophrenie.

Bleuler (1911) prägte die Vorstellung, dass sich die neuropsychologischen Defizite der Schizophrenie in einer Störung der höheren kognitiven Verarbeitung und Interpretation sensorischer Information begründen und nicht in einer Störung der primären sensorischen Verarbeitung. Analog hatte sich die Forschung zu kognitiven Defiziten bei Schizophrenie bisher vor allem auf höhere kognitive Prozesse, so genannte top down Komponenten der Kognition, fokussiert, während die als bottom up Prozess bezeichnete primär sensorische Verarbeitung von Reizen häufig außer Acht gelassen wurde. Studien, die sich mit elektrophysiologischen Veränderungen bei Schizophrenie anhand ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) beschäftigten, konzentrierten sich zumeist auf für top down Prozesse charakteristische späte Komponenten wie die akustisch evozierte P3, während frühen EKP-Komponenten eine eher nachgeordnete Bedeutung beigemessen wurde (Ford, 1999; van der Stelt et al., 2004).

In den letzten Jahren ergaben sich jedoch Hinweise, dass die charakteristischen neuropsychologischen Defizite der Schizophrenie nicht alleine durch Defizite höherer kognitiver Funktionen bedingt sind, sondern ebenfalls durch Störungen der primär sensorischen Verarbeitung (Javitt, 2009). In Studien zu akustisch evozierten Potentialen konnten robuste Daten zu frühen sensorischen Defiziten bei Schizophrenie anhand einer signifikante Reduktion der N1 erhoben werden (Rosburg et al., 2008; Salisbury et al., 2009).

In der frühen visuellen Verarbeitung wurden ebenfalls elektrophysiologisch messbare Defizite aufgezeigt, wie die Verminderung der P1 bei Patienten mit Schizophrenie (Butler et al., 2007) und ihren nicht erkrankten Geschwistern (Yeap et al., 2006). Bezüglich der N1 Komponente des visuellen EKP konnten bisher jedoch insgesamt keine einstimmigen Ergebnisse herausgearbeitet werden. Einige Studien sprechen für eine allgemeine Verminderung der visuellen N1 bei Schizophrenie im Sinne einer

Dysfunktion des exogenen, bottom up, Prozesses (Bruder et al., 1999; Butler et al., 2007; Galletly et al., 2005), während andere Studien dieses Defizit der exogenen N1 Komponente nicht bestätigen konnten (Doniger et al., 2002; Foxe et al., 2001; Wood et al., 2006). Dahingegen sind die Ergebnisse zu Defiziten der endogenen, top down, Komponente der N1 bei Schizophrenie einstimmig (Davenport et al., 2006; Kathmann et al., 1995; Strandburg et al., 1990).

Es stellt sich somit anhand der Studienlage zu den Ergebnissen der visuellen N1 bei Schizophrenie die Frage, inwieweit Defizite der primär sensorischen, bottom up, Verarbeitung die bisher gut untersuchten Defizite der höher kognitiven, top down, Prozesse bei Schizophrenie mitbedingen.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind Defizite der bottom up und top down Funktionen bei Schizophrenie und der Zusammenhang dieser anhand der exogenen und endogenen Komponente der visuellen N1. Die Untersuchung der Komponenten erfolgt durch eine elektrophysiologische Analyse des Attention Network Test (ANT) (Fan et al., 2002). Diese Analyse beinhaltet die Untersuchung der Amplituden der exogenen und endogenen N1 Komponenten sowie die Lokalisation ihrer kortikalen Quellen. Die Ergebnisse der Patienten mit Schizophrenie werden mit denen von gesunden Studienteilnehmern verglichen, um die hypothetischen Defizite bei den Patienten aufzuzeigen.

2. Wissenschaftliche Grundlagen

2.1 SCHIZOPHRENIE

2.1.1 Historische Begriffsentwicklung

Das Krankheitsbild der heute als Schizophrenie bezeichneten psychiatrischen Erkrankung hat im Laufe der Zeit häufig den Namen und auch die zugrundeliegenden Krankheitskonzepte gewechselt. Einig war man sich jedoch zu jeder Zeit, dass es sich bei der Erkrankung um eine schwerwiegende und vielfältige Veränderung des Erlebens und des Verhaltens handelt.

Im 19. Jahrhundert gehörte unter anderem Wilhelm Griesinger zu den Vertretern der „Einheitspsychose“. Diesem nosologischen Konzept der psychiatrischen Erkrankungen liegt die Vorstellung zugrunde, dass alle psychiatrischen Störungen Ausdruck aufeinanderfolgender Stadien eines kontinuierlichen Krankheitsprozesses sind und eine Unterscheidung in verschiedene psychiatrische Krankheitseinheiten deswegen nicht zwingend notwendig ist.

Emil Kraepelin wiederum favorisierte eine dichotome Einteilung, in der er die „Dementia praecox“ gegen das „manisch-depressive Irresein“ abgrenzte (Kraepelin, 1899). Kraepelin betonte in seiner Einteilung den Verlauf der Erkrankungen, bei dem es seiner Meinung nach bei der „Dementia praecox“ im Gegensatz zum „manisch-depressiven Irresein“ nicht zu einer Rückbildung der Symptome kommen kann. Kraepelin bezog sich in seiner Beschreibung der Erkrankung auch stark auf kognitive Elemente (Hoff & Theodoridou, 2008).

Eugen Bleuler (1911) wiederum führte die Bezeichnung Schizophrenie erstmals ein und löste somit die Bezeichnung „Dementia praecox“ ab. Bleuler entwickelte eine Systematik der psychopathologischen Symptome der Erkrankung, die er in Grundsymptome und akzessorische Symptome einteilte. Zu den Grundsymptomen, die nach Bleulers Meinung bei jeder schizophrenen Erkrankung vorliegen, zählte er die Ambivalenz, Assoziationsstörung, gestörte Affektivität und Autismus. An akzessorischen Symptomen beschrieb er halluzinatorisches Erleben und Wahn. Im Gegensatz zu Kraepelin sah Bleuler die Erkrankung nicht zwingend in einer „Demenz“ enden, sondern beschrieb unter anderem auch vollständig remittierte Patienten. Kurt Schneider

wiederum führte in der Bemühung einer möglichst präzisen psychopathologischen Beschreibung der Symptomatik die Einteilung in „Symptome des ersten Ranges“ und „Symptome des zweiten Ranges“ ein (Schneider, 1992), die auch Einzug in die Klassifikationssysteme DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, American Psychiatric Association, 2000)¹ und ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, World Health Organization, 2010) fanden.

2.1.2 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie liegt, fast kulturunabhängig, bei 1 % mit einer Inzidenz von ca. 19/100.000 in Deutschland (Lieb, 2008). Somit sind Krankheiten des schizophrenen Formenkreises keine seltene psychiatrische Diagnose. Innerhalb des psychiatrischen Formenkreises ist die Schizophrenie jene Erkrankung, die am häufigsten zu einer langfristigen Einschränkung des Berufs- und Soziallebens führt. Weltweit gilt die Schizophrenie als eine der zehn häufigsten Krankheiten, die zu einer lebenslangen Behinderung führen (Mueser & McGurk, 2004).

Das Prädilektionsalter für die Krankheitsmanifestation zeigt einen Geschlechterunterschied, wobei Männer früher erkranken (zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr) und Frauen später (zwischen dem 20. bis 30. Lebensjahr). Somit beginnt der Großteil der schizophrenen Erkrankungen zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr, wobei man einen späteren Beginn ab dem 40. Lebensjahres als Spätschizophrenie („late-onset“) bezeichnet (Lieb, 2008).

2.1.3 Psychopathologische Symptome und Klassifikation

Dem Kern des Krankheitsbildes der Schizophrenie mit seiner Vielzahl an psychopathologischen Veränderungen liegt ein abnormes Erleben der Patienten zugrunde. Der ICD-10 und DSM-IV berücksichtigen die von Kurt Schneider eingeführten Symptomen des ersten und zweiten Ranges, sowie die von Bleuler geprägten Grund- und Assoziationssymptome und die von Kraepelin betonte Bedeutung des Verlaufs der Erkrankung. Im Vordergrund für die Diagnose stehen nach ICD die charakteristischen Störungen des Denkens und der Wahrnehmung sowie ein verflachter oder inadäquater

¹ Dahingegen bezieht sich der aktuelle DSM-V (2013) weit weniger auf die Einordnung nach Kurt Schneider, als der vorhergehende DSM-IV. Da der Einschluss der Patienten jedoch erfolgte, bevor der DSM-V erschien, wird in der weiteren Arbeit vorrangig auf den DSM-IV Bezug genommen.

Affekt, wobei es keinen einzigen Parameter oder ein psychopathologisches Symptom gibt, das alleine spezifisch für eine Schizophrenie ist (World Health Organization, 2010). Man unterteilt die vielfältige Symptomatik klinisch auch in Symptomcluster, die Positiv- und Negativsymptomatik. Unter Positivsymptomatik versteht man dabei Symptome der Antriebssteigerung, Halluzinationen, inhaltliche Denkstörungen wie Wahneinfall sowie Ich-Störungen, häufig mit dem Eindruck der Fremdbeeinflussung wie Gedankenlautwerdung oder Gedankenentzug. Zur Negativsymptomatik zählt man unter anderem Affektverflachung, Antriebsmangel und Aufmerksamkeitsstörungen.

Je nach der im Vordergrund stehenden psychopathologischen Symptomatik unterscheidet man verschiedene Unterformen der Schizophrenie. Die häufigste Form stellt die paranoide Schizophrenie dar mit ausgeprägtem Wahnerleben, Halluzinationen und Ich-Störungen. Bei der hebephrenen Schizophrenie dominieren Negativsymptome mit Affektverflachung, Antriebsmangel und Aufmerksamkeitsstörungen. Des Weiteren zählt der ICD-10 die Schizophrenia simplex, die postpsychotische Depression und die katatone Schizophrenie zum schizophrenen Formenkreis (World Health Organization, 2010). Im DSM-IV werden der paranoide, desorganisierte, katatone sowie undifferenzierte Typus unterschieden (American Psychiatric Association, 2000).

2.1.4 Ätiopathogenese

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung mit verschiedenen Interaktionen der Faktoren. Die genaue Ätiologie der Erkrankung ist bis heute weitgehend ungeklärt. Als empirisch gesicherte Risikofaktoren werden eine familiäre Häufung, Komplikationen bei der Geburt, eine verzögerte frühkindliche Entwicklung sowie das Leben in städtischen Gebieten aufgeführt (Lieb, 2008).

Eine genetische Disposition der Erkrankung gilt als gesichert und wird durch Familien- und Adoptivstudien unterstützt, so liegt die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge bei 50 %, die bei zweieiigen Zwillingen bei 15 % (Farmer et al., 1987; Möller et al., 2005).

Bisher konnte eine Vielzahl von Genen identifiziert werden, die mit einem erhöhten Krankheitsrisiko verbunden sind, unter anderem Gene für die Kodierung verschiedener Faktoren im dopaminergen Transmitterhaushalt, wie die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) (Egan et al., 2001) und den Dopamin-Rezeptor D4 (DRD4) (Kaiser et al., 2000).

Analog des Vulnerabilitäts-Stress-Modells (Zubin et al., 1985) kommen zu der genetischen Prädisposition noch weitere Faktoren hinzu, die eine Manifestation der Krankheit begünstigen oder verhindern. Hierbei spielen das soziale Umfeld und individuelle Bewältigungsstrategien eine Rolle.

2.1.5 Neuropsychologische und -physiologische Defizite

Neuropsychologische Defizite bei schizophrenen Patienten sind in einer Vielzahl von Studien gut dokumentiert und haben heutzutage bereits einen gewissen Stellenwert in der klinischen Routinediagnostik. Durch zahlreiche Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass auch zu Beginn der Manifestation, sowie bei nicht erkrankten Verwandten, neuropsychologische Veränderungen vorliegen (Aas et al., 2014; Hoff et al., 1992). Somit setzt sich zunehmend die Vorstellung durch, dass neuropsychologische Veränderungen nicht Folge eines degenerativen Vorgangs im Rahmen der Dauer der chronischen Erkrankung oder der medikamentösen Behandlung sind, sondern Ausdruck einer neuronalen Entwicklungsstörung.

Im Gegensatz zu den deskriptiven Darstellungen der psychopathologischen Veränderungen lassen sich neuropsychologische Defizite standardisiert und im Idealfall untersucherunabhängig erheben. Zu den am häufigsten untersuchten neuropsychologischen Funktionen bei Schizophrenie gehören die selektive Aufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis und die exekutive Kontrollfunktion (Cohen & Servan-Schreiber, 1992; Dima et al., 2010; Goldman-Rakic, 1999; Silverstein et al., 1996; Weinberger & Gallhofer, 1997). Diese Funktionen fallen unter den Bereich der höher kognitiven Funktionen, den sogenannten top down Prozessen.

In den letzten Jahren konnten, auch anhand von elektrophysiologischen Untersuchungen, ebenfalls Defizite der primären sensorischen Verarbeitung, im Sinne von gestörten bottom up Funktionen, sowohl in der visuellen als auch auditorischen Reizverarbeitung bei Schizophrenie-Patienten aufgezeigt werden (Doniger et al., 2002; Javitt, 2009; Johnson et al., 2005). Im visuellen Bereich wurden die bottom up Defizite von Butler und Kollegen im Zusammenhang mit einer Störung der magnozellulären Reizverarbeitung gesehen (Butler et al., 2001, 2005).

Durch die Identifikation einer Vielzahl neuropsychologischer und -physiologischer Defizite erhofft man sich ein besseres Verständnis der pathophysiologischen

Grundlagen der Krankheit sowie einen Rückschluss auf die der Krankheit zugrunde liegende Genotypen.

2.2 BOTTOM UP UND TOP DOWN PROZESSE

Als bottom up Prozesse bezeichnet man eine datengesteuerte Verarbeitung. Im Bezug auf zerebrale Funktionen versteht man darunter eine Verarbeitung von Reizen auf Grundlage ihrer physikalischen Eigenschaften. Diese Eigenschaften umfassen unter anderem Farbe, Helligkeit und Größe des Reizes.

Top down Prozesse, oder auch konzeptgesteuerte Verarbeitung, sind dadurch gekennzeichnet, dass höhere mentale Prozesse zur Identifikation und Wiedererkennung eines Objekts mit herangezogen werden. Bei dieser Art von kognitiver Wahrnehmungsanalyse spielen unsere Erfahrungen, Vorwissen und die Aufmerksamkeit eine Rolle. Ausgangspunkt dieser Verarbeitung sind Konzepte, mit denen wir den wahrgenommenen Reizen Bedeutung verleihen (Corbetta & Shulman, 2002).

2.3 AUFMERKSAMKEIT

2.3.1 Begriffsklärung

Schon zu Ende des 19. Jahrhunderts fasste William James mit seinem bekannten Ausspruch die allgemeine Vorstellung des Begriffs Aufmerksamkeit zusammen:

„Everyone knows what attention is. It is the taking possession by the mind, in clear and vivid form, of one out of what seem several simultaneously possible objects or train of thoughts.” (James, 1890)

James bezieht sich hierbei auf den heutzutage als selektive Aufmerksamkeit bezeichneten Teilbereich der allgemeinen Aufmerksamkeit. Sie umfasst die kognitiven Prozesse, die es ermöglichen relevante Reize oder Gedanken zu verarbeiten, während irrelevante Reize ignoriert werden und wird als Faszilitationsprozess zur Verarbeitung relevanter Reize in verschiedenen sensorischen Modalitäten angesehen. Da die Kapazitäten der bewussten Wahrnehmung eingeschränkt sind, wird durch selektive Aufmerksamkeit die bevorzugte Verarbeitung relevanter Stimuli bei gleichzeitiger

Darbietung von Distraktoren sichergestellt (Sohlberg & Mateer, 2001). In der vorliegenden Arbeit werden Aspekte der selektiven Aufmerksamkeit untersucht.

2.3.2 Theoretische Modelle der selektiven Aufmerksamkeit

Das Modell der eingeschränkten Kapazität informationsverarbeitender Prozesse wurde in den 50er Jahren von Broadbent eingeführt, wobei die Aufmerksamkeit eine Art Tor öffnen kann, damit relevante Informationen durch den „Flaschenhals“ der eingeschränkten Kapazität gelangen (Broadbent, 1958). Bezüglich der Frage, in welchem Stadium der Informationsverarbeitung dieses Tor, oder auch Filter, seine Funktion ausübt, argumentierte Broadbent für eine frühe Selektion, bei der ein Reiz nicht die vollständige primär sensorische Verarbeitung durchlaufen muss, bevor er als irrelevant verworfen oder als relevant weiterverarbeitet wird. Mit diesem Modell der Selektion konnte jedoch nicht geklärt werden, wie es möglich ist, zum Beispiel in einem, nicht aufmerksam verfolgten, Gespräch den eigenen Namen heraus zu hören, da nach dem Modell von Broadbent die nicht mit Aufmerksamkeit belegten Reize schon vor ihrer semantischen Verarbeitung aussortiert worden wären. Dem entgegenstehend wurden Modelle entwickelt, die eine späte Selektion favorisierten, bei der ein Reiz unabhängig von seiner Relevanz bis zu einer semantischen Ebene verarbeitet wird, bevor er selektiert wird. Eine Beeinflussung der Aufmerksamkeit auf die primär sensorische Verarbeitung von Reizen war in diesen Modellen der späten Selektion nicht vorgesehen. Anne Treisman entwickelte schließlich ein Modell, in das sich beide Ansätze integrieren ließen. Sie schlug ein modifiziertes Modell von Broadbents Ansichten vor, in dem die nicht mit Aufmerksamkeit belegten Reize nicht vollständig ausselektiert werden, sondern abgeschwächt mit einer geringeren Signalstärke höhere Verarbeitungsstufen erreichen können (Treisman, 1969).

Heutzutage sieht man in der Aufmerksamkeit einen graduellen Prozess, der in verschiedenen Stufen der Informationsverarbeitung eingreifen kann, wobei die Interaktion von stimulusabhängigen bottom up Prozessen und zielgerichteten top down Prozessen bestimmt, welche Reize unser Bewusstsein erlangen und welche nicht.

2.3.3 Aufmerksamkeitsnetzwerke

In der vorliegenden Arbeit wird zur objektivierbaren Messung der selektiven Aufmerksamkeit der Attention Network Test von Fan und Mitarbeitern verwendet (Fan et al., 2002, 2004, 2009). Dieser beruht auf einem von Posner und Kollegen entwickelten

Modell verschiedener Aufmerksamkeitsnetzwerke, auf das in diesem Kapitel näher eingegangen wird.

Posner und Kollegen prägten mit ihren Arbeiten unter anderem den heute häufig benutzen Begriff des inneren, mentalen Scheinwerfers der Aufmerksamkeit, der auch verdeckt ohne Augenbewegung innerhalb des visuellen Feldes platziert werden kann (Posner & Petersen, 1990). Diese Beobachtung machte schon Hermann von Helmholtz und legte seine Gedanken hierzu in seinem „Handbuch der physiologischen Optik“ nieder (1909 - 1911). Um den Prozess der selektiven visuellen Aufmerksamkeit genauer zu untersuchen, führten Posner und Kollegen verschiedene Testreihen mit gesunden Probanden und Patienten, die an einem milden Neglect-Syndrom erkrankt waren, durch. Anhand der Ergebnisse ihrer Studien entwickelten die Wissenschaftler ein hypothetisches Modell der selektiven Aufmerksamkeitsfunktion, das drei anatomisch unterschiedliche Aufmerksamkeitsnetzwerke umfasst, die in Zusammenarbeit die Funktion der selektiven visuellen Aufmerksamkeit ausüben (Posner, 1980; Posner & Presti, 1987; Posner & Driver, 1992).

Das Netzwerk der Wachsamkeit (*Alerting*) führt bei bevorstehendem Stimulus zu einer kurzen, zeitlich begrenzten Steigerung der Vigilanz. Diesem System liegen eine Reihe verschiedener anatomischer Strukturen zugrunde, wobei der Locus coeruleus mit Noradrenalin als Transmitter eine große Rolle spielt. Des Weiteren konnten eine Beteiligung des Thalamus sowie des Frontal- und Parietallappens nachgewiesen werden (Marrocco et al., 1994).

Das Orientierungsnetzwerk (*Orienting*) umfasst diejenigen Komponenten der Aufmerksamkeit, die spezifische Informationen aus der Fülle des sensorischen Inputs auswählen. Bei der reflexiven, exogenen Orientierung zieht ein plötzliches Ereignis Aufmerksamkeit auf sich, während bei der endogenen Orientierung eine Absicht der Person zugrunde liegt. So lässt sich das zielgerichtete Absuchen des visuellen Feldes als Beispiel für die endogene Orientierung auffassen. Orientierung kann sowohl offensichtlich durch Kopf- oder Augenbewegungen, als auch im Verborgenen durch reine Aufmerksamkeitsverlagerung ohne motorische Komponente ablaufen. Die drei elementaren Operationen des orientierenden Netzwerkes beinhalten das Lösen der Aufmerksamkeit von dem aktuellen Fokus, das Verschieben der Aufmerksamkeit zur neuen Lokalisation und das Erfassen des neuen Ziels. Anatomisch wird die Orientierung

der Aufmerksamkeit mit dem Parietallappen, dem frontalen Augenfeld, den superioren Colliculi und dem Thalamus in Zusammenhang gebracht. Auf Neurotransmitterebene scheint das cholinerge System eine bedeutende Rolle zu spielen (Posner & Petersen 1990).

Die exekutive Kontrollfunktion (*Conflict*) der Aufmerksamkeit spielt eine entscheidende Rolle beim Erkennen und Lösen widersprüchlicher Verarbeitungsprozesse (Bush et al., 2000). Verschiedene Testverfahren untersuchen diesen Aspekt der Aufmerksamkeit, zum Beispiel in Konfliktsituationen. Beim Stroop Test muss der Proband auf die Eigenschaft eines Zielreizes reagieren, die im Widerspruch zu anderen, hervorspringenden Eigenschaften steht (Stroop, 1935). Auch im Flanker Test wird eine solche kognitive Konfliktsituation geschaffen (Eriksen & Eriksen, 1974). Außerhalb der experimentellen Situation spielt die exekutive Kontrollfunktion unter anderem eine Rolle in den alltäglichen Bereichen der Problemlösung, Fehlererkennung und Überwindung gewohnter Handlungen. Als anatomische Grundlage dieses Aufmerksamkeitsprozesses ließen sich bislang das anteriore Cingulum und der laterale Präfrontalkortex identifizieren. Beide Gebiete stehen unter dem Einfluss des dopaminergen Systems (Benes, 2000).

Der in dieser Arbeit verwendete Attention Network Test (ANT) zur Messung der Effizienz der drei Aufmerksamkeitsnetzwerke (*Alerting, Orienting & Conflict*) ist ein halbstündiges Testverfahren, bei dem die *cued reaction time* von Posner (1980) mit dem Flanker Test von Eriksen und Eriksen (1974) kombiniert wurde. Eine methodische Darstellung des ANT, wie er in dieser Arbeit verwendet wurde, findet sich ausführlicher im Methodenteil.

2.4 N1 ALS MESSPARAMETER DER AUFMERKSAMKEIT

In der vorliegenden Arbeit wird zur Objektivierung eines Defizits der bottom up und top down Prozesse der visuellen selektiven Aufmerksamkeit bei Schizophrenie die Amplitude der N1 im visuellen ereigniskorrelierten Potential (VEKP) verwendet. Nach Präsentation eines Reizes zeigen sich im VEKP verschiedene charakteristische Ausschläge, die nach ihrem zeitlichen Auftreten sowie nach ihrer Polarität bezeichnet werden, zum Beispiel P1 (80 - 130 ms) und N1 (140 - 200 ms). Durch aufmerksame Verarbeitung der Stimuli kommt es typischerweise zu einer Veränderung der Amplitudenhöhe bestimmter EKP Komponenten. Im visuell evozierten Potential war die N1 die erste Komponente, die als Zeichen der elektrischen Aktivität der visuellen

Aufmerksamkeit identifiziert werden konnte (Eason et al., 1969). In weiteren VEKP Studien zur selektiven Aufmerksamkeit wurde eine von der Aufmerksamkeit abhängige Amplitudenzunahme, ohne signifikante Latenzveränderung, sowohl bei der N1, als auch bei der P1 beobachtet (Mangun, 1995; Hillyard & Anllo-Vento, 1998; Hillyard et al., 1998). Diese Amplitudenzunahme in Abhängigkeit der top down Funktion selektive Aufmerksamkeit wird auch als endogene N1-Konstituente bezeichnet.

Die Amplitude der N1 wird des Weiteren ebenfalls in Abhängigkeit der physikalischen Eigenschaften des Reizes im Sinne einer Reizdiskriminierung moduliert und als exogene N1-Konstituente bezeichnet (Vogel & Luck, 2000). Sie spiegelt bottom up Prozesse wider.

Mit Hilfe der visuellen N1 in einem Aufmerksamkeitsparadigma kann somit sowohl die exogene, bottom up, Komponente anhand der rein sensorischen Hinweisreizverarbeitung, als auch die endogene, top down, Komponente anhand des aufmerksam erwarteten Zielreizes untersucht werden.

3. Zielsetzung und Hypothesenbildung

Allgemeine Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung von frühen visuellen Defiziten bei Schizophrenie anhand der bottom up und top down Komponente der N1 im visuellen EKP während eines Aufmerksamkeitsparadigmas. Bisher ist eine Vielzahl defizitärer neurokognitiver Prozesse wie Aufmerksamkeit, exekutive Funktion oder Gedächtnisleistungen bei Schizophrenie identifiziert worden. Neuere Studienergebnisse werfen die Frage auf, inwieweit diese top down Prozesse durch eine Störung der primären sensorischen Verarbeitung konfundiert werden. Das Herausarbeiten einer möglichen Interaktion dieser Prozesse sowie die Defizite in den jeweiligen Bereichen ist Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit.

3.1 HYPOTHESE 1

Bei Patienten mit Schizophrenie liegt ein signifikantes Defizit der bottom up Prozesse vor:

- a) die *cue*-evozierte N1 Amplitude in den EKP ist bei Schizophrenie signifikant reduziert;
- b) assoziierte sensorische kortikale Areale sind bei Schizophrenie minderaktiviert.

3.2 HYPOTHESE 2

Bei Patienten mit Schizophrenie liegt ein signifikantes Defizit der top down Prozesse vor:

- a) die *cue*-assoziierte, *target*-evozierte N1 Amplitude in den EKP ist bei Schizophrenie signifikant vermindert;
- b) mit top down Prozessen assoziierte kortikale Areale sind bei Schizophrenie minderaktiviert.

3.3 HYPOTHESE 3

Bei Patienten mit Schizophrenie beeinflussen die bottom up Defizite die top down Defizite:

- a) es liegt eine positive Korrelation der Regressionsgeraden der beiden N1-Amplituden vor;
- b) kortikale Generatoren der bottom up und top down Prozesse überlappen sich.

4. Methoden

4.1 STUDIENTEILNEHMER

Es wurden insgesamt 94 Personen in die Studie eingeschlossen, wobei sich die Patientengruppe aus 33 Patienten mit Schizophrenie und die Kontrollgruppe aus 61 gesunden Probanden zusammensetzten.

Alle Studienteilnehmer erfüllten folgende Einschlusskriterien: Alter zwischen 18 und 65 Jahren, uneingeschränkter oder korrigierter Visus, Rechtshändigkeit, ein unauffälliges Ruhe-EEG (Elektroenzephalogramm) während einer Ableitungsdauer von mindestens fünf Minuten, Ausschluss eines Substanzabusus (ausgenommen Nikotin), Ausschluss neurologischer Störungen und Ausschluss eines Schädel-Hirn-Traumas in der Anamnese.

4.1.1 Patienten

Bei allen teilnehmenden Patienten lag eine von einem erfahrenen Psychiater nach ICD-10 (World Health Organization, 2010) diagnostizierte Schizophrenie vor. Außer der Schizophrenie lagen (ausgenommen Nikotinabusus bzw. -abhängigkeit) keine weiteren psychiatrischen Erkrankungen vor. Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Studie in ambulanter oder stationärer Behandlung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Die Patienten wiesen eine für die Teilnahme an der vorliegenden Studie ausreichende klinische Stabilität auf. Alle Patienten wurden medikamentös behandelt, davon 32 mit atypischen Neuroleptika und ein Patient mit Flupentixol Decanoat. Demographische und klinische Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay et al., 1987), durchschnittliche Erkrankungsdauer in Jahren und Anzahl der schizophrenen Episoden sind in Tabelle 2 dargestellt.

4.1.2 Gesunde Probanden

Die gesunden Probanden wurden durch Aushänge in den Kliniken der Charité und Anzeigen in regionalen Tageszeitungen rekrutiert. Der Einschluss in die Studie erfolgte nach einem Gespräch mit einem Psychiater und Ausschluss einer psychiatrischen Erkrankung anhand des Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.; Sheehan et al., 1998) sowie Erfüllung der Einschlusskriterien.

4.2 UNTERSUCHUNGSABLAUF

Zu Beginn der Untersuchung wurden mittels eines demographischen Fragebogens Alter, Geschlecht, Beruf, Erkrankungen, Medikamenteneinnahme und, im Falle der Patientengruppe, Krankheitsdauer und Episodenanzahl der Schizophrenie erhoben.

Danach erfolgte die neuropsychologische Basistestung. Im Anschluss wurde die EEG-Haube angelegt und der Teilnehmer in einen abgedunkelten, elektromagnetisch abgeschirmten Raum geführt, in welchem ein leicht reclinierter Stuhl mit Kopf- und Armstütze bereitstand. Nach Einnehmen einer bequemen Sitzposition wurde ein Computerbildschirm im Abstand von 60 cm aufgestellt und eine Tastatur in den Schoß des Probanden gelegt. Auf der Tastatur befanden sich je rechts und links eine markierte Reaktionstaste, um auf den Zielreiz im ANT zu reagieren. Nach Kontrolle der Elektrodenimpedanz wurde über mindesten fünf Minuten ein Ruhe-EEG aufgezeichnet. Bei unauffälligem Befund erfolgte im Anschluss die Durchführung des ANT.

4.3 NEUROPSYCHOLOGISCHE BASISBESTUNG

Zur Beurteilung der verbalen und non-verbalen Intelligenz wurden der Mehrfachwortschatztest (MWT-B, Lehrl, 2005) und das Leistungsprüfsystem (LPS-3, Horn, 1983) verwendet. Die Trail Making Tests A und B (TMT-A/B, Reitan, 1958) sowie der Digit Symbol Test (DST, Wechsler, 1981) wurden durchgeführt, um ein Maß für grundlegende psychomotorische Funktionen zu erhalten. Die Durchführung der einzelnen Aufgaben erfolgte nacheinander, wobei vor jedem Test eine standardisierte Aufklärung durch den Versuchsleiter erfolgte. Insgesamt dauerte die Bearbeitung der fünf basispsychologischen Tests circa eine halbe Stunde.

4.4 ATTENTION NETWORK TEST

Der Attention Network Test (Fan et al., 2002) ist ein Verfahren zur Messung der Effizienz der drei Aufmerksamkeitsnetzwerke *Alerting*, *Orienting* und *Conflict*. Es handelt sich um eine Kombination aus dem *cued detection* Paradigma (Posner, 1980) sowie dem Flanker Test von Eriksen & Eriksen (1974). Zusammengefasst werden Hinweisreize (*cues*), die keine Reaktion erfordern, sowie imperative Zielreize (*targets*) präsentiert, auf die der Proband durch Drücken der Reaktionstaste reagieren soll. Die Präsentation der visuellen Stimuli erfolgte dabei auf einem Röhrenbildschirm mit 60 cm

Abstand zum Teilnehmer. Ausgeführt wurde das Programm durch *Experimental Run Time System* (ERTS; Berisoft Cooperation, Frankfurt/Main) auf einem IBM-kompatiblen PC.

Am Anfang des ANT erfolgte eine Erklärung zur richtigen Durchführung des Tests durch das Programm. Es folgte eine Übungseinheit aus 24 Einheiten wobei das Programm dem Teilnehmer ein Feedback zur Durchführung gab. Vor Beginn des anschließenden Testteils des ANT wurde nochmals mündlich darauf hingewiesen, die Aufgaben so schnell und richtig wie möglich zu lösen und während der gesamten Testzeit das Kreuz in der Mitte des Bildschirms zu fixieren.

Insgesamt setzt sich der ANT aus 288 pseudorandomisierten Testtrials zusammen. Jedes Trial besteht aus einer variablen Fixierzeit (400 – 1600 ms), einer invarianten Präsentation des Hinweisreizes (*cue*, 100 ms) mit darauf folgender Fixationszeit (400 ms) und Präsentation des imperativen Zielreizes (*target*, Reaktionszeit maximal 1700 ms), gefolgt von einer variablen Fixierzeit direkt nach Antwort durch den Teilnehmer, so dass insgesamt eine invariante Trialdauer von 4000 ms erreicht wird. Abbildung 1 gibt eine Übersicht über den zeitlichen Ablauf des ANT. Ein Kreuz in der Mitte des Bildschirms (0,37° visueller Winkel), das als Fixierpunkt diente, war während der gesamten Dauer des ANT sichtbar.

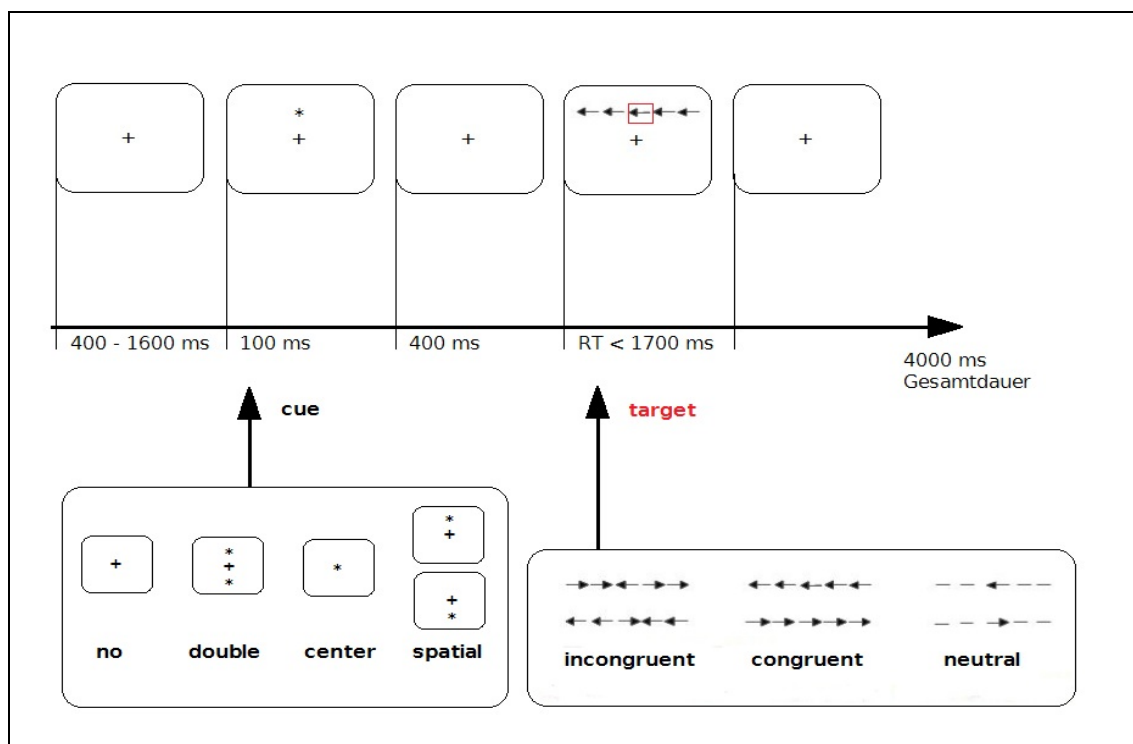


Abbildung 1: Schematische Darstellung ANT

Es wurden vier verschiedene *cue*-Bedingungen dargeboten. Der *spatial cue* erschien entweder $1,01^\circ$ über oder unter dem Fixationskreuz, der *double cue* war sowohl über als auch unter dem Kreuz ($1,01^\circ$) sichtbar und der *center cue* tauchte auf dem Fixationskreuz auf. Die vierte Möglichkeit bestand in einem Ausbleiben des Hinweisreizes (*no cue*). Die *spatial cues* zeigten die Lokalisation des darauf folgenden *target* immer valide an. Für die spätere Analyse des Zusammenhangs zwischen der Komplexität der *cues* und der Amplitudengröße der *cue* N1 wurde für jeden Hinweisreiz die morphologische Komplexität als Surrogatparameter der Saliency (*saliency* = das Herausragen) ermittelt. Die Saliency ergab sich dabei aus der Summe der visuellen Winkel des betreffenden Stimulus und der Entfernung zum Fixierkreuz. Somit errechneten sich folgende Werte: *no cue* 0, *center cue* $0,37$ ($0,37^\circ$ visueller Winkel), *spatial cue* $1,38$ ($0,37^\circ$ plus $1,01^\circ$ vertikaler Winkel), *double cue* $2,76$ ($2 \times 1,38^\circ$).

Die *targets* wiederum bestanden aus fünf horizontalen Linien oder Pfeilen ($3,02^\circ$ für den horizontalen Umriss der *targets*), die entweder $1,01^\circ$ über oder unter dem Fixationskreuz erschienen. Durch Drücken der Reaktionstasten sollte der Teilnehmer die Richtung des mittleren Pfeils anzeigen. Für die umgebenden Linien des mittleren Pfeils (*flanker*) existierten drei unterschiedliche Präsentationsformen. Entweder bestanden die *flanker* nur aus Linien (neutraler Zielreiz), oder aus Pfeilen, die entweder dem mittleren Pfeil gleichgerichtet (kompatibler Zielreiz, *congruent*) oder entgegengerichtet (inkompatibler Zielreiz, *incongruent*) waren.

Somit ergaben sich aus der Kombination der vier *cue*- und drei *target*-Bedingungen insgesamt zwölf unterschiedliche Möglichkeiten für die einzelnen Trials. Abbildung 1 zeigt die Kombinationsmöglichkeiten der *cues* und *targets*.

Die Effekte der Aufmerksamkeitsnetzwerke wurden durch Differenzbildung der Reaktionszeiten der unterschiedlichen Testbedingungen ermittelt (Fan et al., 2002). Die genauen Berechnungen für *Alerting*, *Orienting* und *Conflict* zeigt Tabelle 1. Zusätzlich wurden die durchschnittliche Reaktionszeit und die durchschnittliche Genauigkeit aller Trials bestimmt und als prozentualer Anteil richtig beantworteter Trials angegeben. Für alle Berechnungen wurden nur korrekt beantwortete Trials verwendet.

Tabelle 1: Berechnung der ANT Effekte

ANT-Effekte	Berechnung durch Differenzbildung der Reaktionszeiten (RT)
<i>Orienting</i>	RT (<i>targets ohne cue</i>) – RT (<i>targets nach double cue</i>)
<i>Alerting</i>	RT (<i>targets nach center cue</i>) – RT (<i>targets nach spatial cue</i>)
<i>Conflict</i>	RT (<i>incongruent targets</i>) – RT (<i>congruent targets</i>)

ANT: Attention Network Test

4.5 ELEKTROPHYSIOLOGISCHE METHODEN

4.5.1 Das Elektroenzephalogramm

Das von Hans Berger (1929) entwickelte Elektroenzephalogramm stellt die an der Schädeloberfläche über die Zeit registrierten elektrischen Spannungs-veränderungen dar und ist die Grundlage für die Gewinnung von EKP. Den Potentialschwankungen des EEG liegt die neuronale Aktivität des Kortex zugrunde. Um einen messbaren Ausschlag zu erhalten, müssen verschiedene Bedingungen erfüllt sein. Zum einen muss eine ausreichend große Population von Neuronen synchron aktiviert werden, damit sich die einzelnen Spannungsveränderungen zu registrierbaren Summenpotentialen aufsummieren können. Diese Synchronität wird vor allem durch thalamokortikale Afferenzen gewährleistet. Zum anderen müssen die einzelnen Feldpotentiale die gleiche vektorielle Ausrichtung besitzen, damit sie sich gegenseitig summieren und nicht aufheben. Dies wird durch die weitgehend parallele und senkrecht zur Kortexoberfläche ausgerichtete Anordnung der Pyramidenzellen mit ihren Dendriten in Schichten I-II und dem Somata in Schichten III-VI gewährleistet (Zschocke & Hansen, 2002).

Die Synapsen stellen dabei den Potentialgenerator des EEG dar. Vor allem die postsynaptischen Potentiale (PSP) bilden mit ihren kortikalen Feldpotentialen die Grundlage des ableitbaren EEG, wobei die messbaren Potentialschwankungen hauptsächlich durch die exzitatorischen PSP im Bereich der apikalen Dendriten zustande kommen.

Die im EEG sichtbaren Potentialmuster werden durch Afferenzen aus subkortikalen Schichten, vor allem aus dem Thalamus bedingt. Dabei unterliegt das EEG dem

Einfluss sämtlicher Afferenzen und über Rückkopplungsmechanismen den motorischen Efferenzen (Zschocke & Hansen, 2002).

4.5.2 Ableitung des EEG

Für die EEG-Aufzeichnung in dieser Arbeit wurden eine Elektrodenhaube mit 29 Ag/AgCl Elektroden sowie drei separat angebrachte Elektroden verwendet. Die Hauben standen in drei unterschiedlichen Größen zur Verfügung. Durch Ausmessung des Kopfumfangs wurde für jeden Teilnehmer die passende Haubengröße gewählt. Die Positionierung der Elektrodenhaube erfolgte nach dem international normierten erweiterten 10-20-System (Jasper, 1958) unter Verwendung folgender Elektroden: C3, C4, CP5, CP6, Cz, F3, F4, F7, F8, FC1, FC2, FC5, FC6, Fp1, Fp2, Fz, T1, T2, T3, T4, T5, T6, P3, P4, P9, P10, O1, O2, Pz. Als interne Referenzelektrode diente Cz. Zusätzlich wurden die separaten Elektroden A1 und A2 auf den beiden Mastoiden angebracht. Mit der, 1 cm neben dem linken Auge angebrachten, EOG-Elektrode wurden Augenbewegungen registriert, um bei der späteren Analyse entsprechende Artefakte besser identifizieren zu können. Mittels Elektroden-Gel wurde die Impedanz der einzelnen Elektroden unter 5 k Ω gehalten. Die Ableitung des EEG erfolgte während der Durchführung des ANT in einem akustisch und elektromagnetisch abgeschirmten Raum mit dem Verstärker SynAmps (Fa. Neuroscan Inc.). Die Abtastrate betrug 250 Hz. Des Weiteren wurde ein analoger 0,1 Hz Hochpassfilter verwendet.

4.5.3 Ereigniskorrelierte Potentiale

Ereigniskorrelierte Potentiale sind Veränderungen der elektrischen Hirnaktivität, die als spezifische Antwort nach einem sensorischen oder motorischen Ereignis auftreten oder mit kognitiven Prozessen, wie der Aufmerksamkeit, assoziiert sind. Die Amplituden dieser Spannungsveränderungen sind kleiner als das Spontan-EEG und werden daher von diesem überlagert. Man erhält das EKP durch mehrmalige Reizpräsentation und Mittelung der stimulusbezogenen EEG-Abschnitte, wodurch sich die zufälligen, nicht ereignisbezogenen Teile des EEG herausmitteln. Die einzelnen Wellen des EKP werden dabei durch ihre Polarität und ihre Latenz gekennzeichnet, so handelt es sich bei der N100 um einen negativen Ausschlag in einem zeitlichen Bereich von 100 ms nach Stimuluspräsentation, bei der N1 um den ersten negativen Ausschlag. Die Mittelungstechnik (Averaging) setzt eine Digitalisierung der Daten voraus.

4.5.4 Analyse des EEG und Erstellung der EKP

Die Auswertung des EEG eines jeden Teilnehmers wurde mit Brain Vision Analyzer 1.05 (Brain Products, München) ausgeführt. Die Korrektur von Augenbewegungs- und Blinzelartefakten erfolgte durch eine Independent Component Analysis (ICA), die eine Entfernung einzelner Komponenten des EEG-Signals ermöglicht (Jung et al., 2001). In einem weiteren Schritt wurden Artefakte mit einer Amplitude größer 80 μV zur späteren Entfernung markiert. Die Daten wurden auf eine gemittelte Durchschnittsreferenz re-referenziert und ein digitaler Tiefpassfilter von 20 Hz sowie ein zusätzlicher Kerbfilter bei 50 Hz zugefügt. Die darauf folgende Segmentierung der korrekt beantworteten Trials erfolgte relativ zum Zielreiz: 500 ms vor und 800 ms nach der Präsentation des Zielreizes. Anschließend erfolgten die Entfernung artefaktbehafteter Segmente und eine Ausrichtung der Kurven an der Null- μV -Linie für das Prästimulusintervall (Baseline-Korrektur -800 bis -500 ms). Danach wurden, getrennt nach den vier *cue*-Bedingungen, jeweils mindestens 30 artefaktfreie Segmente gemittelt.

Die Bestimmung der N1 Amplitudenmaxima (*peaks*) erfolgte semiautomatisch an den Elektroden P3, P4, Pz, O1 und O2 als negativster Gipfel in einem Zeitfenster von 100 - 300 ms nach *cue*- bzw. *target*-Präsentation. Die beiden *peaks* wurden dabei jeweils separat für die vier *cue*-Bedingungen bestimmt. Alle *peaks* wurden nochmals visuell nachkontrolliert und - wenn nötig - manuell korrigiert.

Zur Darstellung der bottom up und top down Prozesse erfolgte eine weiterführende Analyse der *cue* N1 und *target* N1 Amplituden. Dabei wurden bei jedem Teilnehmer der Mittelwert der *cue* N1 bzw. *target* N1 Amplituden der fünf posterioren Elektroden ermittelt.

Für die Beurteilung der bottom up und top down Prozesse wurden Regressionsfunktionen erstellt. Zur Darstellung der bottom up Prozesse erfolgte die Berechnung der Steigung der gemittelten *cue* N1 Amplituden in Abhängigkeit von der Salienz des *cues*, wobei den einzelnen Bedingungen folgende Werte für die Salienz zugeteilt wurden: *no cue* 0, *center cue* 0,37, *spatial cue* 1,38, *double cue* 2,76. Analog erfolgte die Darstellung der top down Prozesse als Steigung der gemittelten *target* N1 Amplituden in Abhängigkeit des aufmerksamkeitsleitenden Informationsgehaltes (*attentional load*) der vorangegangenen *cues*, wobei den *cues* folgende Werte für den *attentional load* arbiträr zugeordnet wurden: *no cue* 0 (kein Informationsgehalt), *double* und *center cue* 1 (zeitlicher Informationsgehalt, da die Präsentation des Zielreizes nach

500 ms erfolgt), *spatial cue 2* (zeitlicher und räumlicher Informationsgehalt). Nach Ermittlung der Regressionsfunktion eines jeden Teilnehmers erfolgte die Mittelung der Regressionsparameter getrennt für die beiden Studiengruppen. Insgesamt ergaben sich somit für jede Gruppe jeweils zwei Funktionen der N1-Amplitudensteigungen, eine für die bottom up Prozesse als Abhängigkeit zwischen *cue* N1 Amplitude und visuellem Winkel sowie eine für die top down Prozesse als Abhängigkeit zwischen der *target* N1 Amplitude und dem Informationsgehalt.

4.5.5 sLORETA zur anatomischen Lokalisation

Zur Quellenlokalisierung der elektrischen Aktivität des VEKP wurde in dieser Arbeit das frei verfügbare, akademische Softwarepaket sLORETA (standardized low resolution brain electromagnetic tomography) (Pascual-Marqui et al., 2002) gewählt. Bei der sLORETA handelt es sich um eine neuere Version des 1994 erschienen Programms LORETA. Im Gegensatz zur LORETA werden die Generatoren anhand standardisierter Stromstärken geschätzt, was eine noch genauere Lokalisierung ermöglicht. Die Bestimmung der kortikalen und subkortikalen Quellen, die zu der im EEG oberflächlich registrierten elektrischen Aktivität führen, wird als inverses Problem bezeichnet. Das Problem besteht darin, dass der gemessenen Aktivität im EEG eine nahezu unbegrenzte Anzahl und Kombination von Generatoren zugrunde liegen kann. Um aus dieser Vielzahl an mathematisch möglichen Quellenlokalisationen die physiologisch sinnvollste Verteilung auszuwählen, gibt es verschiedene Ansätze.

Das Prinzip der sLORETA beruht auf der physiologischen Überlegung, dass benachbarte Neuronen am wahrscheinlichsten synchron und simultan aktiviert werden. Mathematisch ausgedrückt wird von allen Verteilungsmöglichkeiten der Generatoren diejenige gewählt, die die höchste Homogenität aufweist. Die Darstellung der Generatoren erfolgt in dem Programm mit einer gewissen räumlichen Unschärfe. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass es möglich ist, mit sLORETA eine verlässliche Quellenlokalisierung der Aktivität des EEGs durchzuführen (Sekihara et al., 2005).

Die Durchführung der zugrunde liegenden Berechnungen erfolgt an einem idealisierten, runden Kopfmodell, bestehend aus drei Schalen, welche die unterschiedliche Leitfähigkeit der Kopfhaut, des Schädelknochens und der intrakraniellen Medien repräsentieren. Die neuroanatomischen Daten des Modells basieren auf der MRT-

Version des Talairach Atlas (Talairach & Tournoux, 1988) vom Brain Imaging Center, Montreal Neurologic Institute (MNI). Die Darstellung der Quellen beschränkt sich auf die graue Masse des Kortex und des Hippokampus, was zu einer Anzahl von insgesamt 6239 Voxel (Schnittpunkt der x-, y-, und z-Achse in der grauen Substanz nach den MNI Koordinaten) mit einer räumlichen Auflösung von 5 mm führt. sLORETA berechnet dabei die standardisierte Stromstärke für jeden dieser Voxel. Die Berechnung basiert dabei auf linear gewichteten Summen der oberflächlich registrierten Potentiale.

In dieser Arbeit wurden für die räumliche Darstellung der Generatoren der *cue* N1 und *target* N1 diejenigen *cue*-Bedingungen gewählt, die unter der jeweiligen Bedingung die höchste N1 Amplitude erzeugten. Zur Bestimmungen der Generatoren der *cue* N1 wurden die 61 Datensätze der Probanden unter der *double cue* Bedingung verwendet. Das Aktivierungsmuster im Zeitfenster von 150 - 250 ms nach Erscheinen des *cues* wurde mit der Baseline im Prästimulusintervall (-700 bis -600 ms vor Erscheinen des Zielreizes) verglichen. Der Aktivierungsunterschied wurde mithilfe der enthaltenen statistischen Software für abhängige Gruppen ausgewertet. Zur Darstellung der *target* N1 Generatoren wurden die Datensätze der Probanden unter der *spatial cue* Bedingung verwendet. Dabei wurde das Zeitfenster der *target* N1 (150 - 250 ms nach Erscheinen des *targets*) mit der Baseline (-700 bis -600 ms vor Erscheinen des Zielreizes) verglichen.

Ein Vergleich der Aktivierungsmuster zwischen den gesunden Probanden und den Patienten mit Schizophrenie fand mittels der enthaltenen Statistiksoftware für unabhängige Gruppen statt. Für die *cue* N1 wurden dazu die Aktivierungsmuster der Voxels der 61 Datensätze der Probanden mit denen der 33 Datensätzen der Patienten unter der *double cue* Bedingung verglichen. Das Zeitfenster wurde analog zur Generatorenbestimmung bei Probanden gewählt, d. h. ca. 150 - 250 ms nach Erscheinen des *cues*. Die Darstellung von Aktivierungsunterschieden der *target* N1 wurde ebenfalls über den Gruppenvergleich mittels der Statistiksoftware ermittelt. Dabei wurde die *spatial cue* Bedingung der Datensätze gewählt und ein Zeitfenster von ca. 150 - 250 ms nach Erscheinen des *targets* gewählt.

4.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS 15.0 für Windows (Chicago, IL, USA). Die Gaussche Verteilung der behavioralen und EKP Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov Test überprüft.

Rein deskriptiv erfolgte zunächst die Darstellung der Verteilung der Variablen Alter, Geschlecht, Ergebnisse der neuropsychologischen Basistestung und PANSS-Werte. Gruppenunterschiede der Variablen Alter, LPS-IQ, MWT-B, TMT-A/B und DST wurden mittels einer t-Statistik für unabhängige Gruppen ausgewertet. Der Gruppenvergleich der Verteilung der Variable Geschlecht erfolgte mittels des Chi²-Tests.

Reaktionszeit und Genauigkeit wurden jeweils mit einer univariaten Analyse der Kovarianz (ANOVA) ausgewertet, wobei Gruppenzugehörigkeit als Faktor und Alter als Kovariate dienten. Die Effekte *Orienting*, *Alerting* und *Conflict* wurden mittels einer multivariaten Analyse der Kovarianz (MANOVA), ebenfalls mit dem Faktor Gruppenzugehörigkeit und der Kovariate Alter, analysiert. Zur weiterführenden Analyse der Variablen Alter auf verschiedene behaviorale Parameter wurden Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt. Dabei wurden, jeweils getrennt für die Versuchsgruppen, die Variablen Alter, Genauigkeit, *Conflict*, *Alerting* und *Orienting* korreliert. Zur Darstellung eines Geschwindigkeits-Genauigkeitsausgleich (*speed-accuracy tradeoff*) wurde, wiederum getrennt für beide Gruppen, eine Korrelation nach Pearson zwischen den Variablen Reaktionszeit und Genauigkeit durchgeführt.

Zur weiterführenden Analyse der Reaktionszeiten wurden diese mit einer Messwiederholungs-Varianzanalyse (repeated measures ANOVA, rmANOVA) untersucht. Dabei dienten als Innersubjektfaktoren die *target*- und *cue*-Bedingungen, als Zwischensubjektfaktor die Gruppenzugehörigkeit und als Kovariate das Alter. Somit wurde ein 3 x 4 x 2 Design (*cue*-Bedingung x *target*-Bedingung x Gruppe) gewählt. Zur Post-hoc Testung wurde, jeweils für die Gruppen getrennt, eine Korrelation des Alters und der *target*-Bedingungen berechnet.

Es erfolgte eine getrennte Untersuchung der *cue* N1 und der *target* N1 mittels einer rmANOVA. Dabei wurden als Innersubjektfaktoren die vier *cue*-Bedingungen und die fünf Elektroden, als Zwischensubjektfaktor Gruppenzugehörigkeit und als Kovariate Alter eingebracht. Es ergab sich somit für die *target* N1 und die *cue* N1 ein 4 x 5 x 2

Design (*cue*-Bedingung x posteriore Elektroden x Gruppe). Zur post hoc Analyse der signifikanten Haupteffekte wurden t-Tests für unabhängige Proben durchgeführt.

Die Analyse der Steigungen der *cue* N1 und *target* N1 erfolgte in jeweils separaten univariaten Kovarianz-Analysen mit Gruppe als Faktor und Alter als Kovariate.

4.7 ETHIK

Die Studie wurde genehmigt vom Ethik-Komitee der Universitätsklinik Charité Berlin. Die neuropsychologische Testung sowie die EEG-Untersuchung erfolgten durch den Versuchsleiter und dauerten insgesamt etwa 60 Minuten.

Die Patienten wurden ebenso wie die gesunden Kontrollprobanden darüber informiert, dass die Untersuchung freiwillig ist und dass die Daten anonymisiert und ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden. Nach der mündlichen und schriftlichen Aufklärung über Ablauf, Inhalt und Zweck der Studie gaben alle Studienteilnehmer ihr schriftliches Einverständnis. Alle Studienteilnehmer wurden darauf hingewiesen, dass ein Abbruch jederzeit möglich sei und ihnen in diesem Falle kein Nachteil entstehen würde.

Die gesunden Probanden erhielten für die Teilnahme eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

5. Ergebnisse

5.1 STICHPROBENMERKMALE

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug $36,76 \pm 9,12$ Jahre und unterschied sich signifikant vom Alter der gesunden Probanden mit durchschnittlich $30,62 \pm 8,01$ Jahren ($t = -3,374$, $p < 0,01$). Keine Unterschiede bestanden hingegen in der geschlechtlichen Zusammensetzung der Gruppen.

Die zwei zu untersuchenden Gruppen unterschieden sich des Weiteren anhand der Testleistungen der basisneuropsychologischen Tests, ausgenommen des MWT-B. Tabelle 2 gibt die Durchschnittswerte der demographischen Daten und der Testleistung an und fasst die statistischen Ergebnisse zusammen.

Tabelle 2: Demographische Merkmale und Testleistungen beider Gruppen

	Patienten	Probanden	p
N (Frauen/Männer)	33 (16/17)	61 (31/30)	0,829 ^a
Alter [Jahre]	$36,76 \pm 9,12$	$30,62 \pm 8,01$	0,001^b
PANSS pos.	$12,03 \pm 3,37$	-	-
neg.	$16,62 \pm 4,78$	-	-
allg.	$32,58 \pm 8,51$	-	-
Erkrankungsdauer [Jahre]	$9,68 \pm 7,34$	-	-
Episodenanzahl	$3,70 \pm 3,46$	-	-
LPS-IQ	$107,77 \pm 13,36$	$115,13 \pm 9,32$	0,009^b
MWT_B-IQ	$109,70 \pm 15,84$	$115,98 \pm 13,55$	0,052 ^b
DST	$46,33 \pm 13,21$	$63,27 \pm 10,47$	<0,001^b
TMT-A	$32,33 \pm 9,57$	$26,58 \pm 7,47$	0,009^b
TMT-B	$77,33 \pm 32,36$	$52,49 \pm 18,37$	0,000^b

^aPearson Chi², ^bt-Test; signifikante Ergebnisse fett hervorgehoben, **PANSS**: Positive Negative Syndrome Scale

5.2 BEHAVIORALE ERGEBNISSE

5.2.1 Reaktionszeiten

Die durchschnittliche Reaktionszeit der Probanden betrug 540,44 ms, die der Patienten 645,37 ms. Zur genaueren Darstellung der Modulation der Reaktionszeiten durch die *target*- und *cue*-Bedingungen, der Gruppenzugehörigkeit und des Alters wurde eine rmANOVA durchgeführt. Dabei ergaben sich folgende signifikanten Haupteffekte: *target*-Bedingung ($F = 15,878 / p = <0,001$) und *cue*-Bedingung ($F = 18,519 / p < 0,001$). Der Zwischensubjektfaktor Gruppenzugehörigkeit ($F = 18,513 / p < 0,001$) stellte sich als signifikanter Einfluss dar. Der Effekt des Alters auf die Reaktionszeit wird in einem eigenständigen Kapitel behandelt (Kapitel 6.2.4).

Zur explorativen Darstellung des signifikanten Einflusses der *cue*-Bedingung auf die Reaktionszeiten der einzelnen *target*-Bedingungen wurde eine graphische Darstellung gewählt. Abbildungen 2 und 3 zeigen, getrennt für beide Gruppen die Abhängigkeit der Reaktionszeiten von den *target*- und *cue*-Bedingungen.

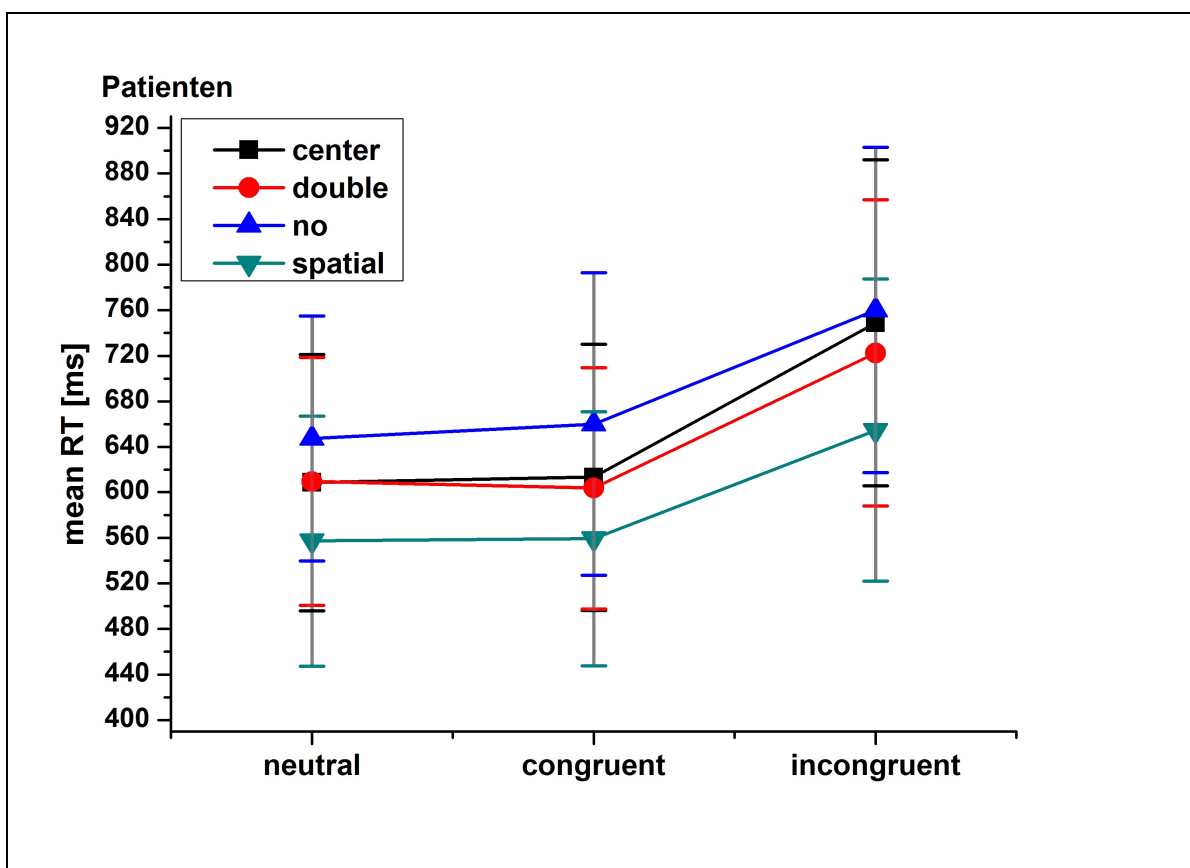


Abbildung 2: Darstellung der mittleren Reaktionszeit mit Standardabweichung der einzelnen *target*-Bedingungen (*neutral*, *congruent*, *incongruent*) in Abhängigkeit der *cue*-Bedingungen (*center*, *double*, *no*, *spatial cue*), Patienten (N = 33)

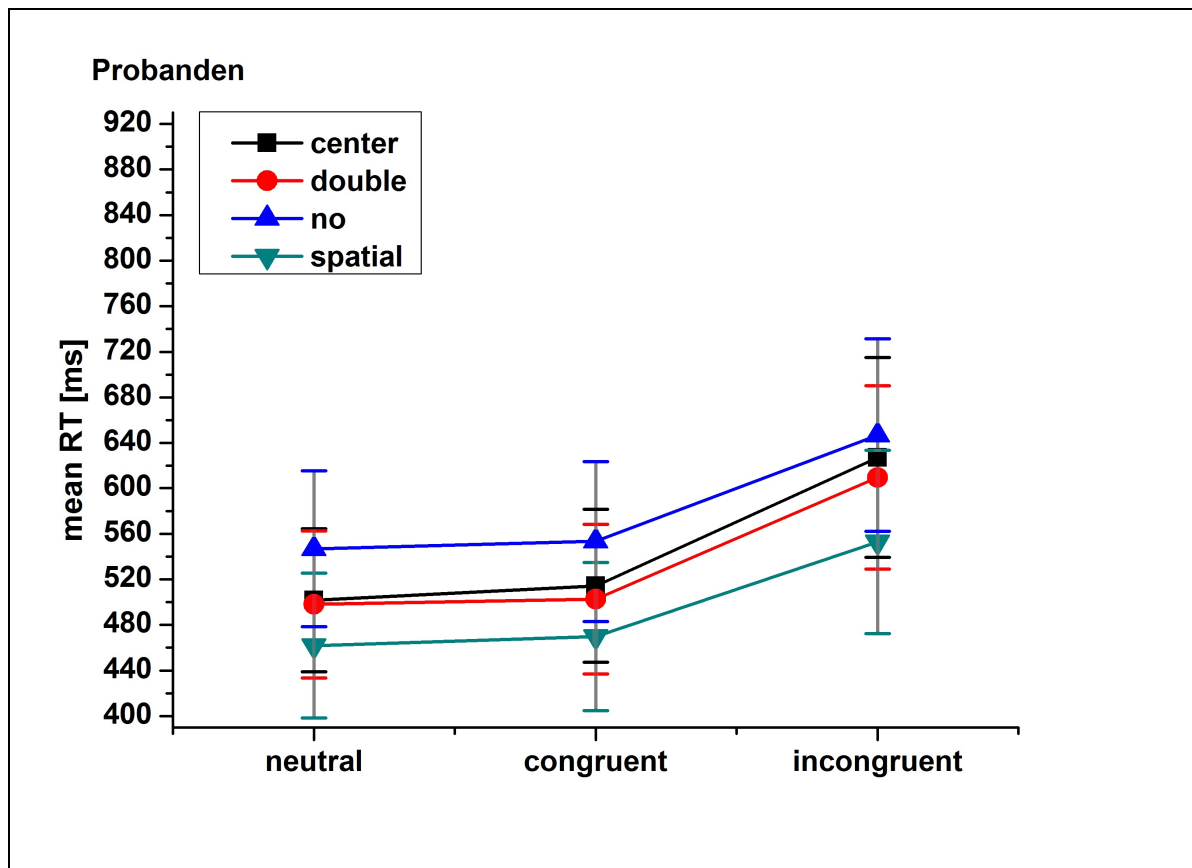


Abbildung 3: Darstellung der mittleren Reaktionszeit mit Standardabweichung der einzelnen *target*-Bedingungen (*neutral*, *congruent*, *incongruent*) in Abhängigkeit der *cue*-Bedingungen (*center*, *double*, *no*, *spatial cue*), Probanden (N = 61)

Für beide Gruppen zeigt sich, dass die *no cue*-Bedingung die längsten Reaktionszeiten und die *spatial cue*-Bedingung die kürzesten Reaktionszeiten liefert. Die *center cue*- und *double cue*-Bedingungen liegen, was die Höhe der Reaktionszeiten angeht, an zweiter und dritter Stelle. Man erkennt, dass das Reaktionszeitenmuster der vier *cue*-Bedingungen für beide Gruppen eine ähnliche Form annimmt, mit dem einzigen Unterschied, dass die Reaktionszeiten der Patienten durchschnittlich höher sind, als die der Probanden. Analog zeigt sich auch in Abhängigkeit der *target*-Bedingungen in beiden Gruppen ein ähnlicher Verlauf mit einer stetigen Zunahme der Reaktionszeit von *neutral* über *congruent* bis *incongruent*, wobei auch hier die Reaktionszeiten der Patienten durchschnittlich höher sind. Statistisch gesehen sind diese ähnlichen Muster der Reaktionszeiten Ausdruck der fehlenden Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und *cue*- bzw. *target*-Bedingung.

5.2.2 ANT-Effekte

Mithilfe der durchgeführten MANOVA konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen im Bezug auf die ANT-Effekte *Orienting*, *Alerting* und *Conflict* dargestellt werden.

Tabelle 3 gibt die Durchschnittswerte \pm Standardabweichung der behavioralen Daten und der ANT Effekte an und fasst die statischen Ergebnisse zusammen.

Tabelle 3: Gruppenunterschiede der behavioralen ANT Ergebnisse

	Patienten	Probanden	F	p
Reaktionszeit (ms)	645,37 \pm 115,79	540,44 \pm 67,68	18,513	<0,001^a
Genauigkeit (%)	96,66 \pm 5,20	98,56 \pm 1,54	9,748	0,002^a
<i>Alerting</i>	43,92 \pm 40,74	45,57 \pm 25,69	0,006	0,936 ^b
<i>Orienting</i>	66,46 \pm 34,93	52,88 \pm 25,07	2,452	0,121 ^b
<i>Conflict</i>	112,49 \pm 58,76	99,11 \pm 31,65	0,444	0,507 ^b

^aANOVA mit Gruppe/Alter, ^bMANOVA mit Gruppe/Alter; signifikante Ergebnisse fett hervorgehoben.

5.2.3 Genauigkeit

Die durchgeführten ANOVAs zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Patienten und den Probanden in Bezug auf die durchschnittliche Genauigkeit. Bei der Gruppe der gesunden Probanden betrug die durchschnittliche Genauigkeit 98,56 %, bei den Patienten 96,66 %. Die Abbildung 4 zeigt den Unterschied zwischen den an Schizophrenie erkrankten Patienten und den gesunden Probanden in Bezug auf die Genauigkeit. Die nach Gruppen getrennte Korrelation der Reaktionszeit mit der Genauigkeit zur Untersuchung des *speed-accuracy tradeoff* zeigte bei der Gruppe der Probanden eine signifikante, positive Korrelation ($r = 0,314 / p < 0,05$), bei der Gruppe der Patienten ließ sich keine Korrelation nachweisen ($r = -0,244 / p > 0,05$). Ein *speed-accuracy tradeoff* konnte somit bei keiner der Gruppen dargestellt werden. Bei den Probanden zeigte sich ein eher gegenteiliger Effekt mit einer höheren Genauigkeit bei schnelleren Reaktionszeiten.

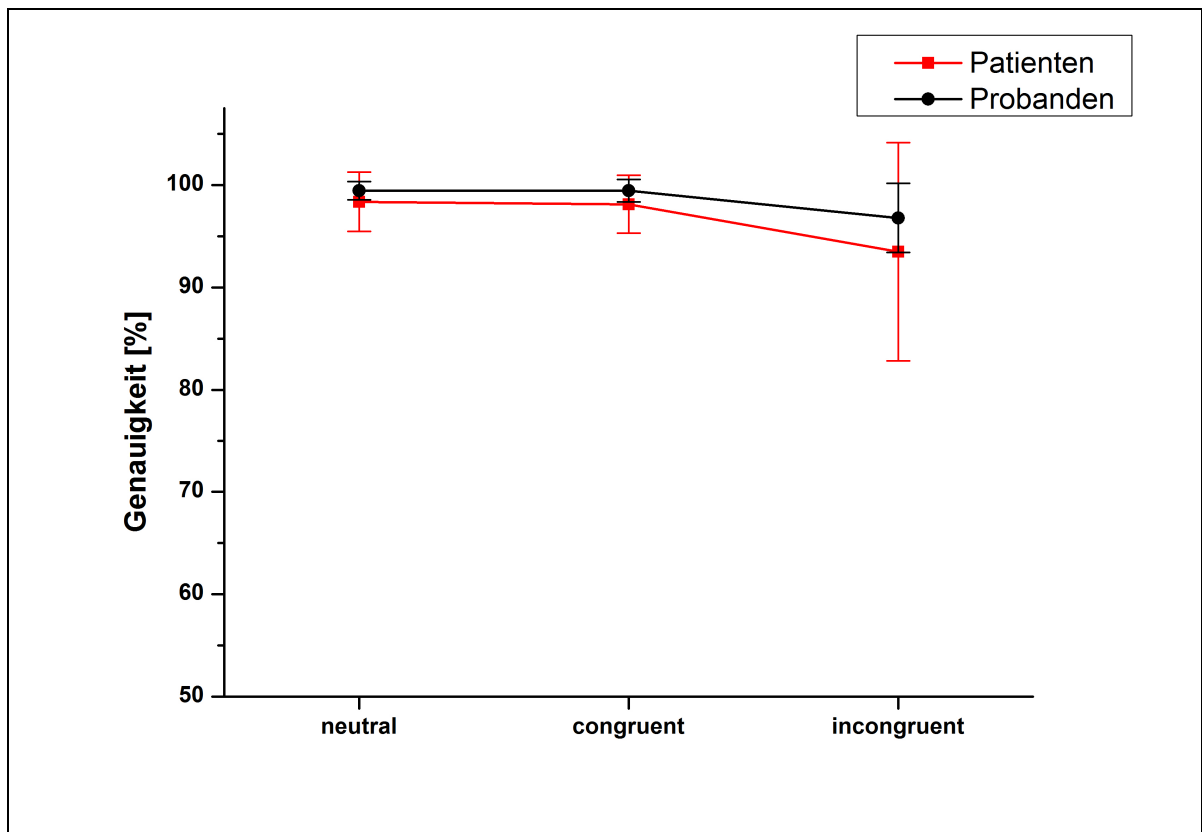


Abbildung 4: Gruppengengetrennte Darstellung der Genauigkeit (%) in Abhängigkeit der *target*-Bedingungen (*neutral*, *congruent*, *incongruent*).

5.2.4 Einfluss des Alters auf die behavioralen Daten

Um einen Konfounder durch den signifikanten Altersunterschied der Gruppen zu vermeiden, wurde der Einfluss des Alters in der statistischen Auswertung der behavioralen Daten genauer untersucht.

Bezüglich der Reaktionszeit stellten sich in der durchgeführten *rmANOVA* die Kovariate Alter ($F = 18,513 / p < 0,001$) sowie die Interaktion Alter * *target* RT als signifikante Effekte dar ($F = 4,487 / p = 0,013$). Weitere Interaktionen waren nicht signifikant. Zur explorativen *post-hoc* Analyse der signifikanten Interaktion *target*-Bedingung * Alter wurde, nach Gruppenzugehörigkeit getrennt, eine Korrelation der Variablen Alter und der drei verschiedenen *target*-Bedingungen durchgeführt. Die Ergebnisse der Korrelationen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Das Alter korrelierte mit allen *target*-Bedingungen signifikant positiv, mit Ausnahme der Bedingung *incongruent* bei der Gruppe der Patienten. Dies erklärt auch den generell signifikanten Effekt des Alters auf die Reaktionszeit.

Tabelle 4: Korrelation Alter * durchschnittliche Reaktionszeit

target Bedingungen	neutral	congruent	incongruent
Patienten	r=0,368 (*)	r=0,346 (*)	r=0,341
Probanden	r=0,444 (**)	r=0,422 (**)	r=0,476 (**)

(**) Korrelation signifikant bei $p < 0,01$; (*) Korrelation signifikant bei $p < 0,05$.

In Bezug auf die ANT-Effekte hatte die Kovariate Alter als Kovariate der MANOVA einen modulierenden Einfluss auf *Conflict* ($F = 4,678 / p = 0,033$), nicht aber auf *Alerting* ($F = 0,0196 / p = 0,659$) oder *Orienting* ($F = 2,272 / p = 0,135$).

Zur genaueren Darstellung des Effekts der Variable Alter wurden, für beide Gruppen getrennte, Korrelationen nach Pearson durchgeführt. Für die Gruppe der gesunden Probanden zeigten sich signifikante, positive Korrelationen zwischen dem Alter und der Reaktionszeit ($r = 0,485 / p < 0,01$) sowie des *Conflicts* ($r = 0,347 / p < 0,01$). Für die Gruppe der an Schizophrenie erkrankten Patienten ließ sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Alter und der Reaktionszeit darstellen ($r = 0,358 / p < 0,05$). Weitere Korrelationen mit dem Alter waren nicht signifikant.

Die Kovariate Alter als Zwischensubjektfaktor zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Genauigkeit ($F = 3,095 / p = 0,082$).

5.3 ELEKTROPHYSIOLOGISCHE ERGEBNISSE

Wie auch anhand der Studienlage zu erwarten (Ford et al., 1994), ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der Dosis der eingenommenen Neuroleptika und der elektrophysiologischen Ergebnisse in der Gruppe der Patienten. Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die Grand Averages der beiden untersuchten Gruppen unter Zusammenfassung der fünf Elektroden (P3, P4, Pz, O1, O2) und Darstellung der vier *cue*-Bedingungen. Tabelle 5 gibt die Mittelwerte der Segmentanzahlen an, die für die Bildung der EKP Kurven der Probanden und Patienten verwendet wurden.

Tabelle 5: Anzahl der gemittelten Segmente für die EKP Kurven der vier cue Bedingungen

	Patienten	Probanden	p
<i>no cue</i>	54,91 ± 11,33	62,26 ± 7,59	0,002 ^a
<i>center cue</i>	56,64 ± 11,06	61,92 ± 7,94	0,016 ^a
<i>double cue</i>	56,64 ± 11,33	61,93 ± 8,07	0,019 ^a
<i>spatial cue</i>	56,85 ± 12,18	61,64 ± 8,38	0,049 ^a

± Standardabweichung; ^a Gruppenunterschied gemessen mit t-Test

5.3.1 cue N1

Die rmANOVA der cue N1 zeigte folgende signifikante Haupteffekte: Elektrode ($F = 2,565 / p = 0,038$) und cue-Bedingung ($F = 17,990 / p < 0,01$). Des Weiteren stellten sich die Interaktionen cue-Bedingung * Gruppe ($F = 3,086 / p = 0,028$) und Elektrode * cue-Bedingung ($F = 2,068 / p = 0,017$) als signifikant heraus. Die Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor zeigte eine statistische Tendenz zur Beeinflussung der mittleren cue N1 Amplitude ($F = 3,860 / p = 0,052$).

Der Haupteffekt der Elektrodenposition auf die mittlere cue N1-Amplitude ist deskriptiv in Tabelle 6 dargestellt. Eine weiterführende post-hoc Analyse mittels gepaarter t-Tests ergab einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) der cue N1-Amplituden zwischen allen Elektroden, außer zwischen den Elektrodenpositionen O1 und O2 ($t = 1,598 / p = 0,113$).

Tabelle 6: cue N1 [µV] Amplituden beider Gruppen (N = 94)

Elektrode	P3	P4	Pz	O1	O2
*cue N1	-2,49 ± 1,42	-2,87 ± 1,65	-1,72 ± 1,26	-3,72 ± 1,61	-3,88 ± 1,71

* Mittelwert cue N1-Amplitude aller vier cue Bedingungen gemessen an einer Elektrode;
± Standardabweichung

Zur graphischen Darstellung des signifikanten Einflusses der cue-Bedingungen wurden Grand Averages gebildet, bei denen die fünf Elektroden zu einer gemittelten Elektrode zusammengeführt wurden. Die cue-Bedingungen wurden als jeweils einzelne Kurve für

die Bedingungen *no cue*, *center cue*, *spatial cue* und *double cue* dargestellt (Abbildung 5 und 6).

In Bezug auf den Einfluss der *cue*-Bedingungen auf die *cue* N1 Amplituden zeigten die Grand Averages beider Gruppen eine ähnliche Modulation der Amplituden, wenngleich sie sich in der Höhe der Amplituden unterschieden.

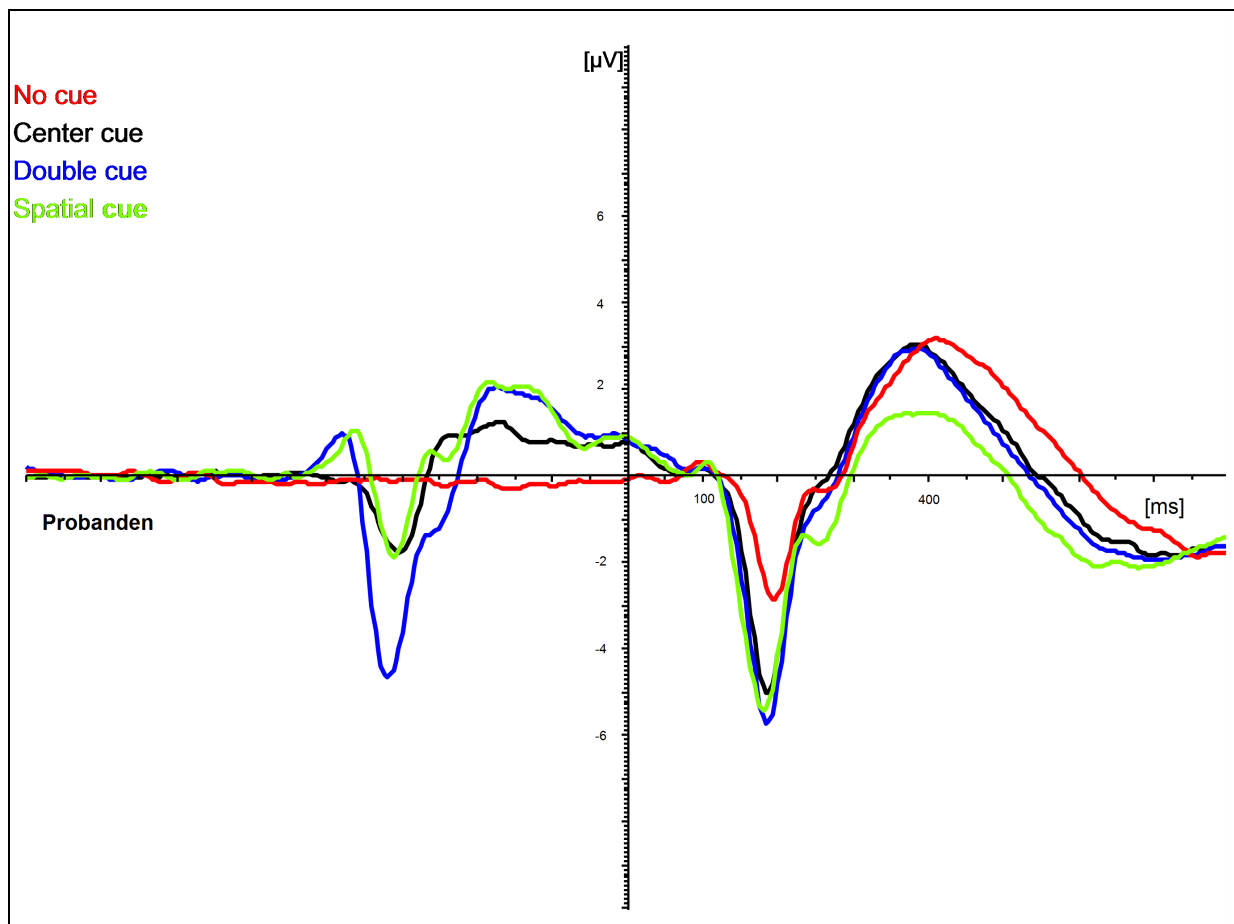


Abbildung 5: Grand Average der Probanden (N = 61) unter Zusammenfassung der fünf posterioren Elektroden

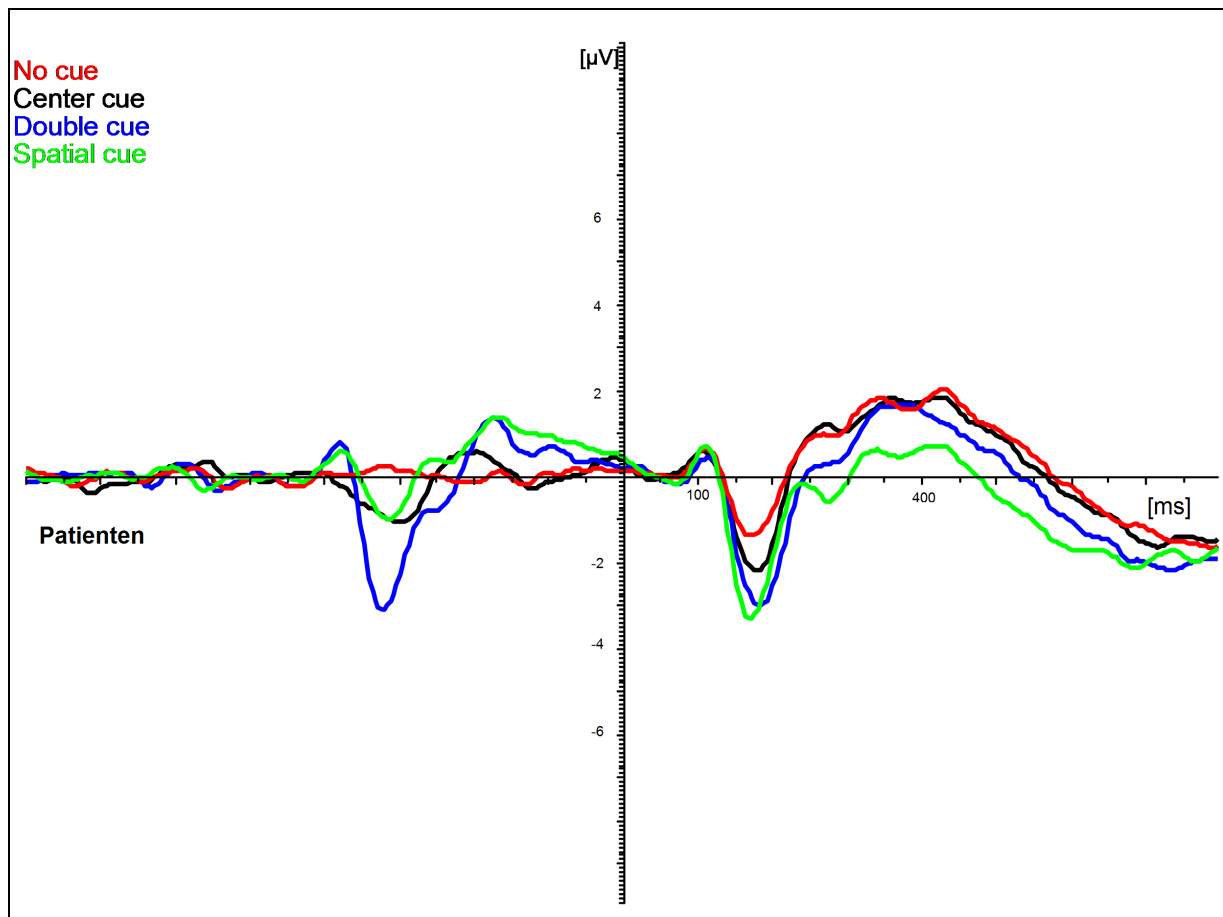


Abbildung 6: Grand Average der Patienten (N = 33) unter Zusammenfassung der fünf posterioren Elektroden

Tabelle 7 zeigt die Interaktion *cue*-Bedingung * Gruppenzugehörigkeit durch Darstellung der mittleren Amplitudenhöhe der fünf posterioren Elektroden (P3, P4, Pz, O1, O2 gemittelt) in Abhängigkeit der *cue*-Bedingung.

Tabelle 7: *cue* N1 [μ V] nach *cue*-Bedingug

<i>cue</i> N1	Patienten	Probanden	t	p
<i>no cue</i>	- 1,18 \pm 0,74	- 1,07 \pm 0,74	0,715	0,477 ^a
<i>center cue</i>	- 2,35 \pm 0,99	- 3,01 \pm 1,78	- 2,302	0,024 ^a
<i>double cue</i>	- 4,27 \pm 1,62	- 5,70 \pm 2,77	- 3,163	0,002 ^a
<i>spatial cue</i>	- 2,25 \pm 1,14	- 2,89 \pm 1,63	- 2,024	0,046 ^a

Mittelwert \pm Standardabweichung unter Zusammenfassung aller fünf Elektroden und Aufteilung nach der *cue*-Bedingung, ^aGruppenunterschied gemessen mit t-Test

Abbildungen 7 und 8 zeigen die Verteilung der Messwerte der *cue* N1 und die Zuordnung des visuellen Winkels zu den einzelnen *cues*. Die Regressionsgerade der *cue* N1 Amplituden in Abhängigkeit der Salienz der einzelnen *cues* stellt die Interaktion *cue*-Bedingung * Gruppe dar (Abbildung 9).

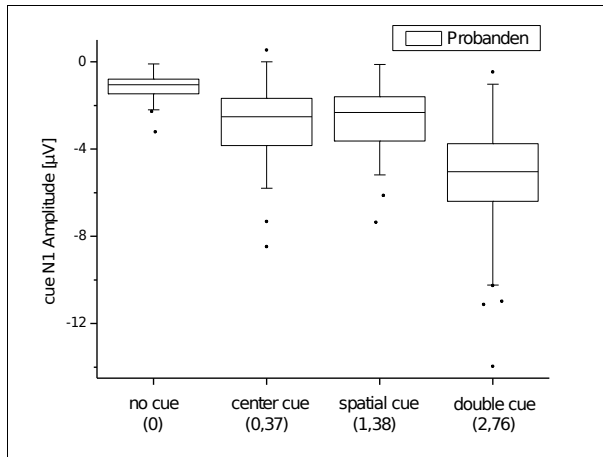


Abbildung 7: Verteilung der *cue* N1 Messwerte aufgeteilt nach *cue*-Bedingung (visueller Winkel), Probanden.

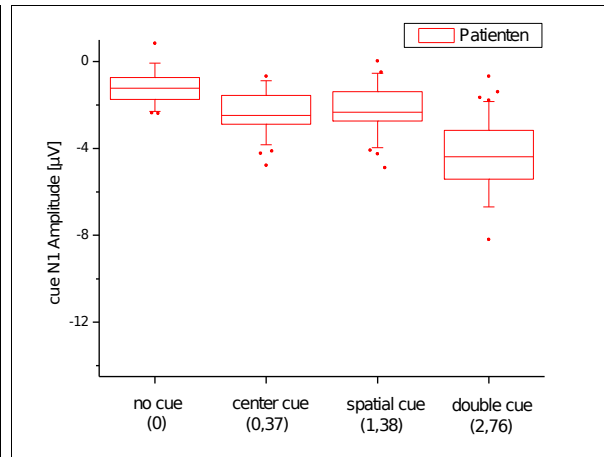


Abbildung 8: Verteilung der *cue* N1 Messwerte aufgeteilt nach *cue*-Bedingung (visueller Winkel), Patienten

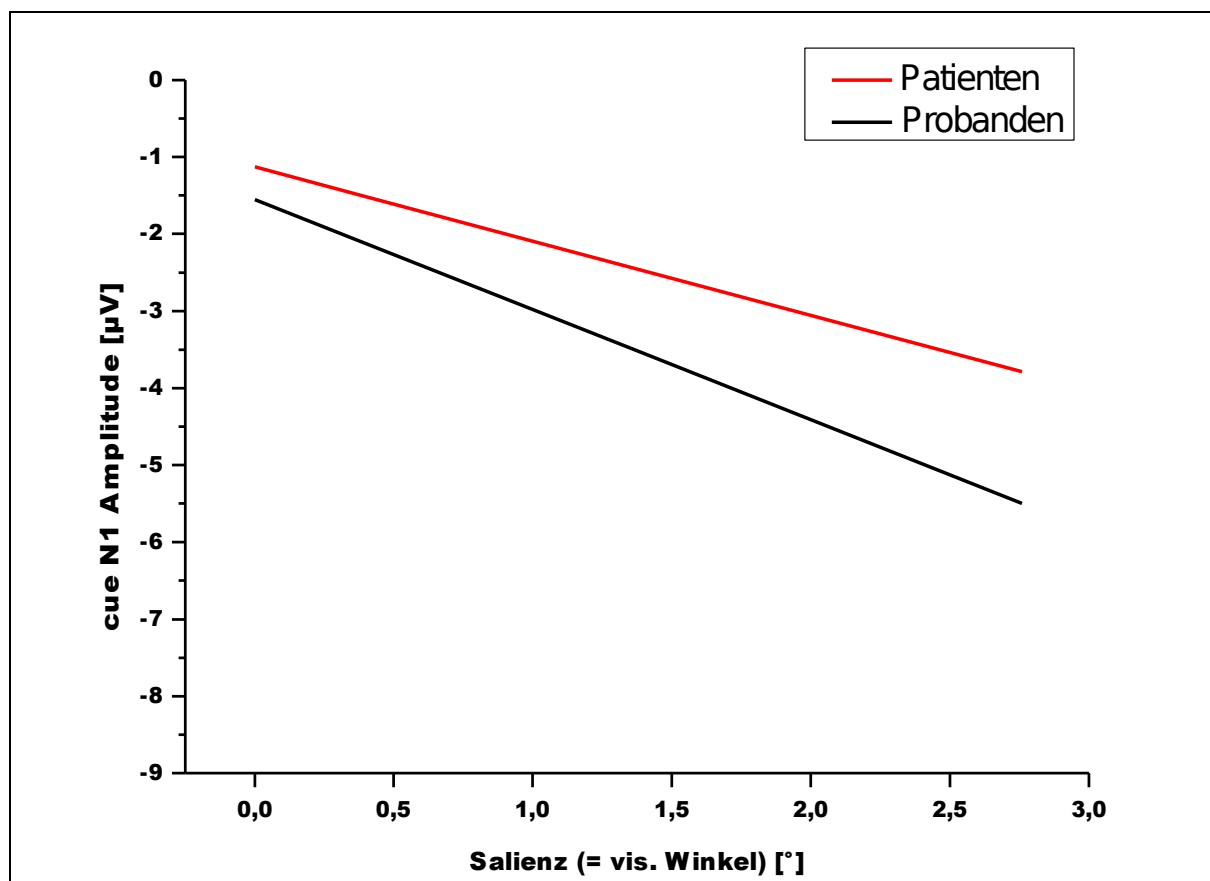


Abbildung 9: Regressionsfunktion der bottom up Prozesse als Abhängigkeit der *cue* N1 Amplituden vom visuellen Winkel (Details zur Erstellung, siehe Methoden)

Da die *cue* N1 bottom up Prozesse widerspiegelt, decken die Regressionsgeraden die hypothetischen Defizite der bottom up Prozesse bei den an Schizophrenie erkrankten Patienten auf.

Die Regressionsgeraden werden dabei durch folgende Funktionen beschrieben:

$$y_{\text{Probanden}} = -1,43x - 1,55$$

$$y_{\text{Patienten}} = -0,96x - 1,42$$

In diesen Gleichungen entspricht y der mittleren Amplitude der *cue* N1, x entspricht der Salienz der *cues*.

Die Gruppe der Patienten wies im Vergleich zu der Gruppe der gesunden Probanden insgesamt geringere Amplitudenhöhen auf. Die Modulation der *cue* N1 in Abhängigkeit der Salienz, im Sinne einer Amplitudenzunahme der N1 bei zunehmender Salienz, ließ sich für beide Gruppen darstellen. Die Kurve der Patienten verlief jedoch insgesamt flacher im Vergleich zu der Gruppe der Probanden. Die statistische Analyse des Gruppenunterschieds im Bezug auf die Steigung der einzelnen Regressionsgeraden konnte einen signifikanten Gruppenunterschied bestätigen ($F = 4,434 / p = 0,038$).

Eine explorative Darstellung der Interaktion *cue*-Bedingung * Elektrode gibt die Tabelle 8, mit der deskriptiven Darstellung der *cue* N1 Amplituden in Abhängigkeit der Elektrodenposition und der *cue*-Bedingung wieder. Auf eine weiterführende statistische post hoc Analyse der Interaktion wurde verzichtet, da sie sich zum Teil aus den genauer dargestellten signifikanten Haupteffekten ergibt und sie nicht relevant für die zu untersuchenden Hypothesen ist.

Tabelle 8: *cue* N1 [μ V] an den einzelnen Elektroden beider Gruppen (N = 94)

<i>cue</i> N1	P3	P4	Pz	O1	O2
<i>no cue</i>	-1,03 \pm 0,77	-1,07 \pm 0,80	-1,10 \pm 0,88	-1,13 \pm 0,90	-1,21 \pm 1,11
<i>center cue</i>	-2,42 \pm 1,67	-2,39 \pm 1,90	-1,31 \pm 1,29	-3,91 \pm 2,32	-3,86 \pm 2,49
<i>double cue</i>	-4,29 \pm 2,65	-5,35 \pm 3,32	-2,76 \pm 2,73	-6,59 \pm 3,08	-6,98 \pm 3,27
<i>spatial cue</i>	-2,23 \pm 1,80	-2,69 \pm 1,95	-1,69 \pm 1,79	-3,26 \pm 1,97	-3,45 \pm 1,91

Mittelwert \pm Standardabweichung

5.3.2 *target* N1

Die rmANOVA der *target* N1 deckte als signifikanten Haupteffekt die *cue*-Bedingung ($F = 4,918 / p = 0,002$) auf. Zudem stellten sich die Interaktionen *cue*-Bedingung * Gruppe ($F = 5,331 / p = 0,001$) und Elektrode * *cue*-Bedingung ($F = 3,152 / p < 0,001$) als signifikant heraus. Die Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor hatte einen signifikanten Einfluss auf die *target* N1 Amplitudenhöhe ($F = 8,354 / p = 0,005$).

Zur graphischen Darstellung des signifikanten Einflusses des Haupteffekts der *cue*-Bedingung wird auf die Abbildungen 5 und 6 verwiesen. Die *no cue*-Bedingung ruft bei beiden untersuchten Gruppen die kleinste *target* N1 Amplitude hervor. Die größten Amplituden ergeben sich bei der Gruppe der Patienten und der Probanden unter der *spatial cue*-Bedingung. Zur explorativen post-hoc Analyse des Haupteffekts *cue*-Bedingung wurden die mittleren *target* N1 Amplituden der posterioren Elektroden beider Gruppen (N = 94) mittels gepaarter t-Tests untereinander im Bezug auf die *cue*-Bedingung untersucht. Es ergaben sich signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) zwischen allen *cue*-Bedingungen, außer zwischen dem *spatial cue* und dem *double cue* ($t = -0,014 / p = 0,99$).

Zur explorativen Darstellung der Interaktion Gruppe mit *cue*-Bedingung wurden post-hoc-t-Tests durchgeführt. Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse des Gruppenvergleichs der *target* N1 Amplituden unter den unterschiedlichen *cue*-Bedingungen.

Tabelle 9: Gruppenvergleich der *target* N1 [μ V]

<i>target</i> N1	Patienten	Probanden	t	p
<i>no cue</i>	-3,07 \pm 1,64	-3,90 \pm 2,07	-1,99	0,050 ^a
<i>center cue</i>	-3,50 \pm 2,00	-5,80 \pm 2,70	-4,30	< 0,001 ^a
<i>double cue</i>	-4,21 \pm 2,11	-6,35 \pm 2,82	-3,82	< 0,001 ^a
<i>spatial cue</i>	-4,50 \pm 2,37	-6,20 \pm 2,44	-3,25	0,002 ^a

Mittelwert \pm Standardabweichung bei Mittelung der fünf posterioren Elektroden und Aufteilung nach *cue*-Bedingung, ^a Gruppenunterschied gemessen mit t-Test

Abbildungen 10 und 11 zeigen die Verteilung der Messwerte der *target* N1 und die Zuordnung des *attentional load* zu den einzelnen *cues*. Die Regressionsgerade der *target* N1 Amplituden in Abhängigkeit des *attentional loads* der einzelnen *cues* stellt die Interaktion *cue*-Bedingung * Gruppe dar (Abbildung 12). Da die *target* N1 neben bottom up auch top down Prozesse widerspiegelt, decken die Regressionsgeraden auch Defizite der top down Prozesse bei den Patienten auf.

Die Regressionsgeraden werden dabei durch folgende Funktionen beschrieben:

$$y_{\text{Probanden}} = -1,15x - 4,41$$

$$y_{\text{Patienten}} = -0,75x - 3,11$$

Y stellt die mittlere Amplitude der *target* N1 aller fünf Elektroden dar und x den *attentional load* der *cues*.

Die Modulation der *target* N1 in Abhängigkeit des *attentional loads*, im Sinne einer Amplitudenzunahme bei größerem aufmerksamkeitsleitenden Informationsgehalt der *cues*, ließ sich für beide Gruppen darstellen. Die Gerade der Patienten verlief jedoch insgesamt flacher. Die statistische Analyse der einzelnen Steigungen bestätigte den visuell beobachteten Gruppenunterschied ($F = 5,434 / p = 0,022$).

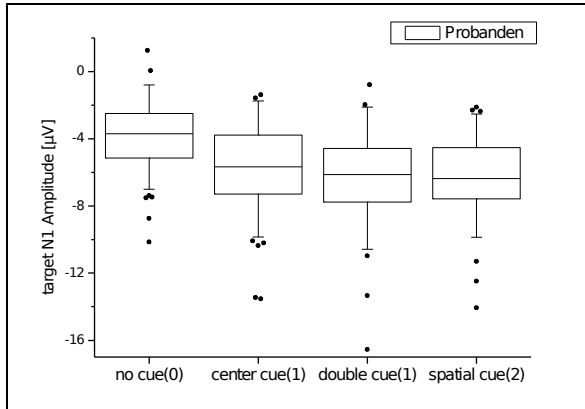


Abbildung 10: Verteilung der *target N1* Messwerte aufgeteilt nach *cue*-Bedingung (*attentional load*), Probanden

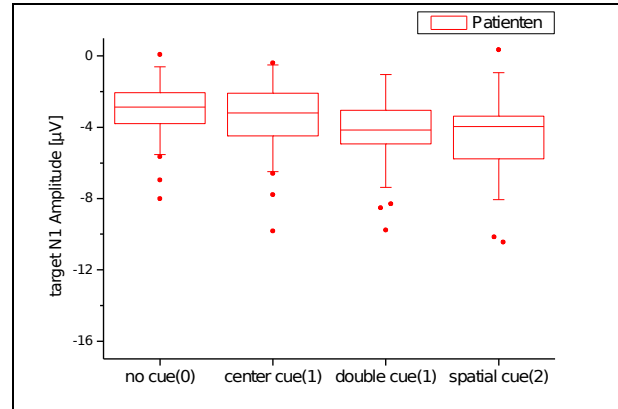


Abbildung 11: Verteilung der *target N1* Messwerte aufgeteilt nach *cue*-Bedingung (*attentional load*), Patienten

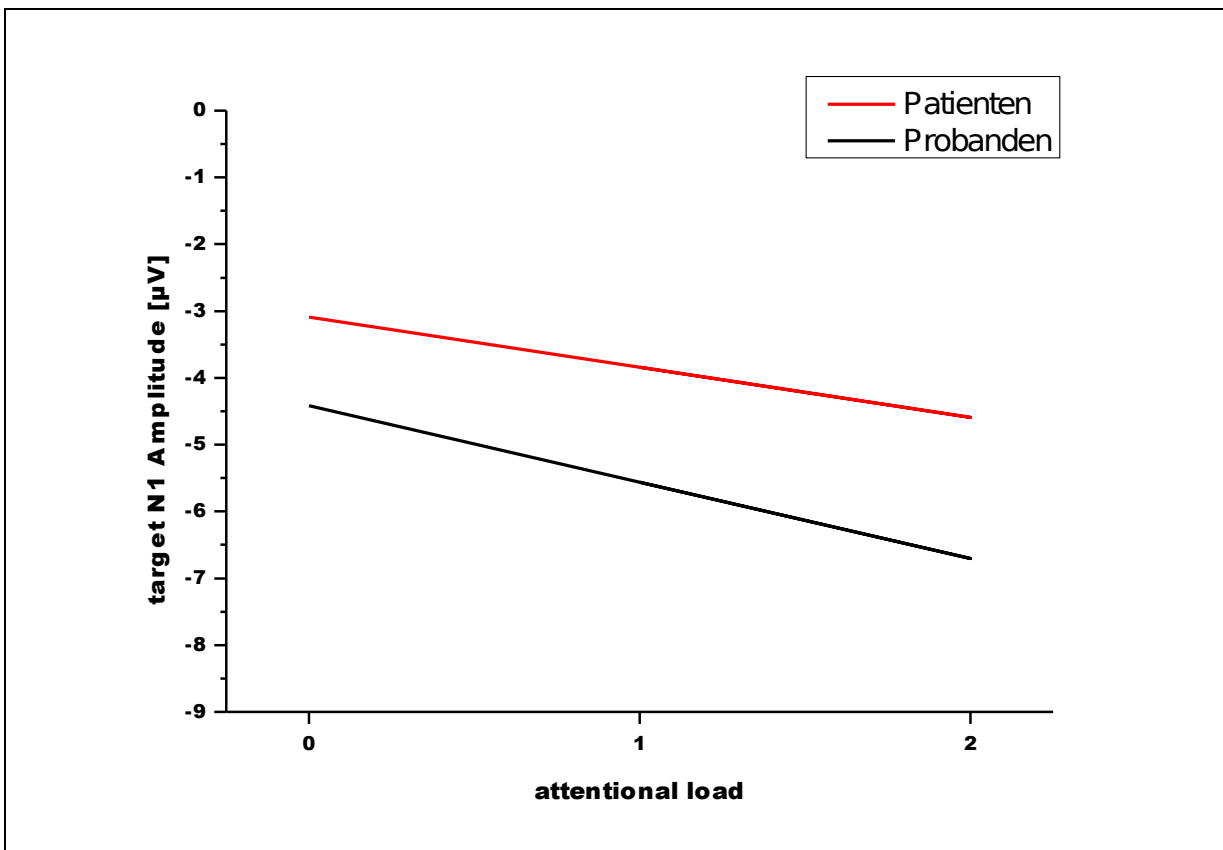


Abbildung 12: Regressionsfunktion der top down Prozesse als Abhängigkeit der *target N1* Amplituden vom *attentional load* der einzelnen *cues* (Details zur Erstellung, siehe Methoden)

Eine explorative Darstellung der Interaktion *cue*-Bedingung * Elektrode gibt die Tabelle 10, mit der deskriptiven Darstellung der *target* N1 Amplituden in Abhängigkeit der Elektrodenposition und der *cue*-Bedingung wieder. Auf eine weiterführende statistische post hoc Analyse der Interaktion wurde verzichtet.

Tabelle 10: *target* N1 [μ V] beider Gruppen an den einzelnen Elektroden

<i>target</i> N1	P3	P4	Pz	O1	O2
<i>no cue</i>	-3,37 \pm 1,98	-3,35 \pm 2,39	-2,27 \pm 2,21	-4,54 \pm 2,72	-4,53 \pm 2,78
<i>center cue</i>	-4,84 \pm 3,07	-5,08 \pm 3,11	-4,25 \pm 3,15	-5,49 \pm 3,42	-5,29 \pm 3,07
<i>double cue</i>	-5,61 \pm 2,90	-5,56 \pm 3,07	-5,58 \pm 3,16	-5,83 \pm 3,52	-5,41 \pm 3,38
<i>spatial cue</i>	-5,23 \pm 2,68	-5,38 \pm 2,94	-4,54 \pm 2,64	-6,58 \pm 3,28	-6,27 \pm 3,37

Mittelwert \pm Standardabweichung der einzelnen Elektroden

5.3.3 Korrelationen zwischen *cue* N1 und *target* N1

Anhand von Korrelationsanalysen wurde der Einfluss der *cue* N1 Amplitudenhöhe auf die Höhe der *target* N1 Amplituden untersucht. Zur Vermeidung eines kumulativen alpha-Fehlers wurde für die Berechnungen die über die posterioren Elektroden gemittelte Amplitude verwendet. Eine Korrelation nach Pearson der *cue* N1 Amplitude unter der *double cue* Bedingung und der *target* N1 Amplituden unter den unterschiedlichen Bedingungen, zeigte sowohl in der Gruppe der Probanden (alle $r \geq 0,68$ / alle $p \leq 0,001$), als auch in der Gruppe der Patienten (alle $r \geq 0,564$ / alle $p \leq 0,006$) eine signifikante Korrelation.

Um einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der bottom up N1 und einem Anstieg der top down N1 darzustellen, wurden die Anstiege der *cue* N1 und *target* N1 korreliert. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

5.3.4 Einfluss des Alters auf die elektrophysiologischen Ergebnisse

In der durchgeführten rmANOVA zur statistischen Auswertung der *cue* N1 ergab sich kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Amplituden ($F = 0,978$ / $p = 0,325$). Des Weiteren zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Steigung der Regressionsgeraden der *cue* N1 ($F = 1,465$ / $p = 0,229$).

In Bezug auf die *target* N1 ergab sich in der rmANOVA ein signifikanter Effekt des Faktors Alter ($F = 4,408 / p = 0,039$). Der Einfluss des Alters auf die *target* N1 wurde post-hoc explorativ mittels einer Korrelation nach Pearson untersucht. Dabei wurde das Alter mit den Amplituden der gemittelten *target* N1 unter den verschiedenen *cue*-Bedingungen korreliert. Die Ergebnisse der Korrelation sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

In der Gruppe der Patienten zeigte sich keine signifikante Korrelation des Alters mit der *target* N1 Amplitude. In der Gruppe der Probanden korrelierte die *target* N1 mit jeder *cue*-Bedingung, außer der *spatial cue*-Bedingung, positiv mit dem Alter.

Auf die Steigung der Regressionsgeraden der *target* N1 hatte das Alter keinen signifikanten Einfluss.

Tabelle 11: Korrelation Alter * *target* N1 [μ V]

<i>target</i> N1	Patienten	Probanden
<i>no cue</i>	0,082	0,264 (*)
<i>center cue</i>	0,186	0,312 (*)
<i>double cue</i>	0,035	0,276 (*)
<i>spatial cue</i>	0,014	0,185

Amplituden unter Mittelung der fünf posterioren Elektroden, Aufteilung nach *cue*-Bedingung, (*) signifikante Korrelation mit einem $p < 0,05$

5.4 QUELLENLOKALISATION

5.4.1 Quellen der *cue* N1

Für die Darstellung der kortikalen Quellen der *cue* N1 wurden die EEG Datensätze innerhalb der Gruppe der gesunden Probanden ($N = 61$) unter *double cue*-Bedingung mithilfe der sLORETA ausgewertet, da dieser Hinweisreiz die größten bottom up Effekte hervorruft. Das Zeitfenster der *cue* N1 wurde analog zur EEG Analyse gewählt (150 - 250 ms nach Erscheinen des Hinweisreizes) und mit der Baseline im Prästimulusintervall verglichen (Abbildung 13). Visuell stellen sich die Generatoren der *cue* N1 als diffus aktivierte Gebiete der okzipitalen, parietalen und temporalen Regionen

beider Hemisphären dar. Tabelle 12 stellt die lokal maximal aktivierten Voxel jedes Gebiets unter Angabe des Brodmann Areals (BA) und der MNI Koordinaten (MNI x, y, z) sowie des T-Wertes des Voxels dar. T-Werte $\geq 3,09$ waren signifikant mit einem p-Wert $\leq 0,05$; T-Werte $\geq 3,73$ signifikant mit einem p-Wert $\leq 0,01$.

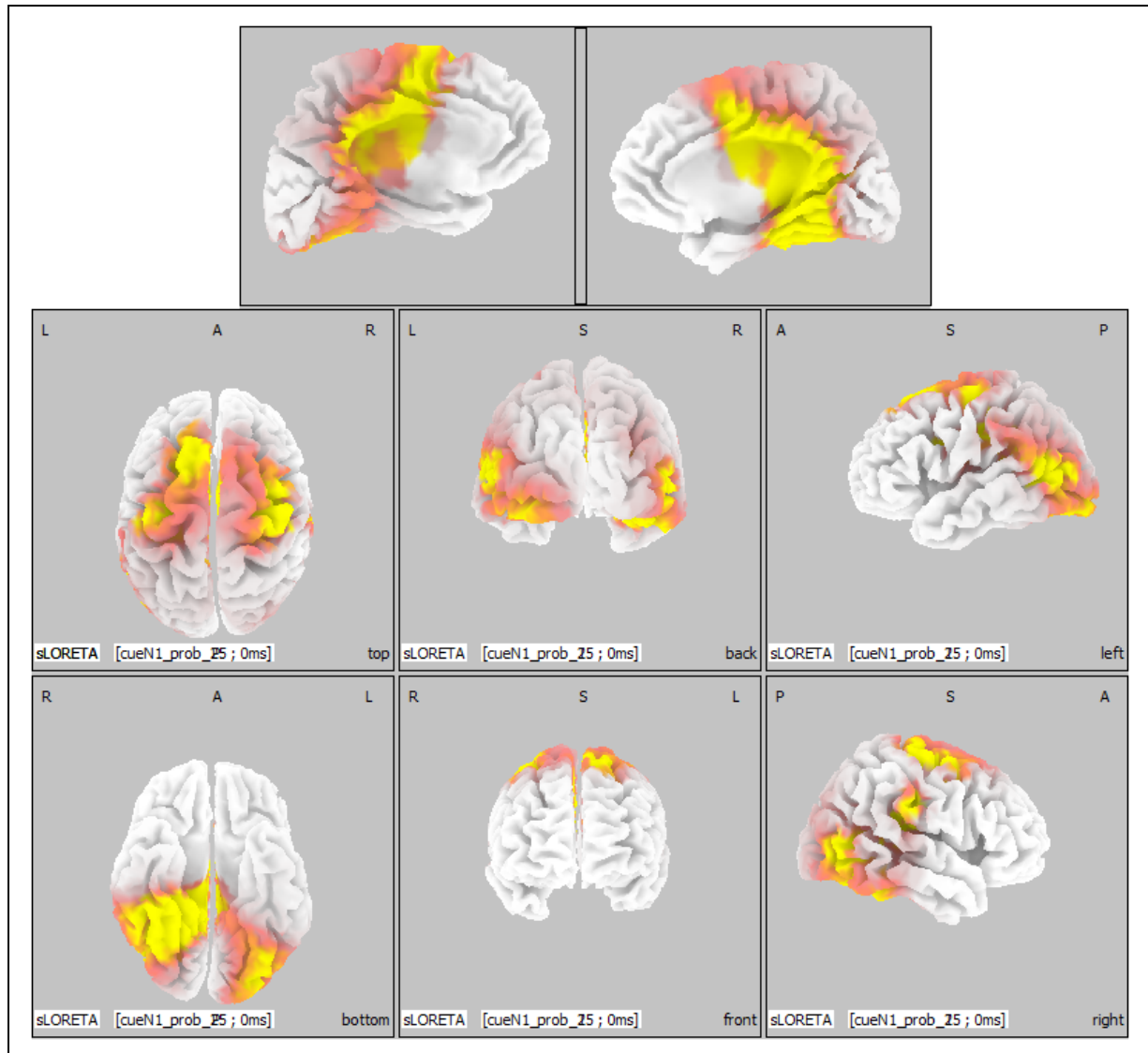


Abbildung 13: Potentialquellen der cue N1, Probanden

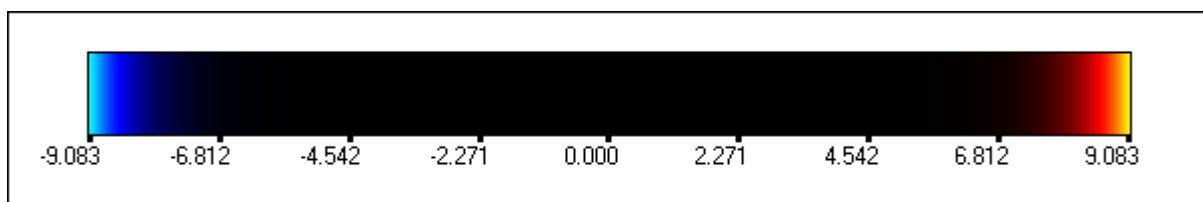


Abbildung 14: Farbskala zu Abbildung 13

Tabelle 12: maximal aktivierte Voxels *cue* N1

Kortikale Struktur	BA	Koordinaten			Voxel Wert	
		x	y	z	T	p
G. praecentralis (r)	6	35	-12	42	10,99	<0,01
G. cinguli (r)	24	15	2	37	10,86	<0,01
G. parahippocampalis (r)	30	15	-42	25	10,50	<0,01
G. lingualis (r)	18	20	-53	7	10,45	<0,01
G. fusiformis (r)	37	30	-44	-15	10,24	<0,01
L. parietalis inf. (r)	40	54	-23	29	10,01	<0,01
Präcuneus (r)	31	10	-47	30	10,00	<0,01

Vergleich innerhalb der Probandengruppe (N = 61); T = statistischer Voxel Wert; BA = Brodmann Areal / MNI = Montreal Neurological Institute

5.4.2 Quellenvergleich der *cue* N1 zwischen Probanden und Patienten mit Schizophrenie

Um die Quellen der verminderten Amplituden der *cue* N1 bei den Patienten mit Schizophrenie zu identifizieren, wurde ein Gruppenvergleich der Stromstärkendichte im Zeitintervall der *cue* N1 durchgeführt. Analog zu der Quellenlokalisierung der *cue* N1 innerhalb der Gruppe der gesunden Probanden, wurde die *double cue*-Bedingung für den Vergleich gewählt. Der Vergleich deckte bei den Patienten Aktivitätsminderungen in der posterioren rechten Hemisphäre auf. Abbildung 15 zeigt die Stromdichtenverteilungen. Tabelle 13 stellt die lokal maximal minderaktivierte Voxels unter Angabe des Brodmann Areals und der MNI Koordinaten sowie des T-Wertes des Voxels dar. T-Werte $\geq 3,60$ waren signifikant mit einem p-Wert $\leq 0,05$; T-Werte $\geq 4,20$ signifikant mit einem p-Wert $\leq 0,01$.

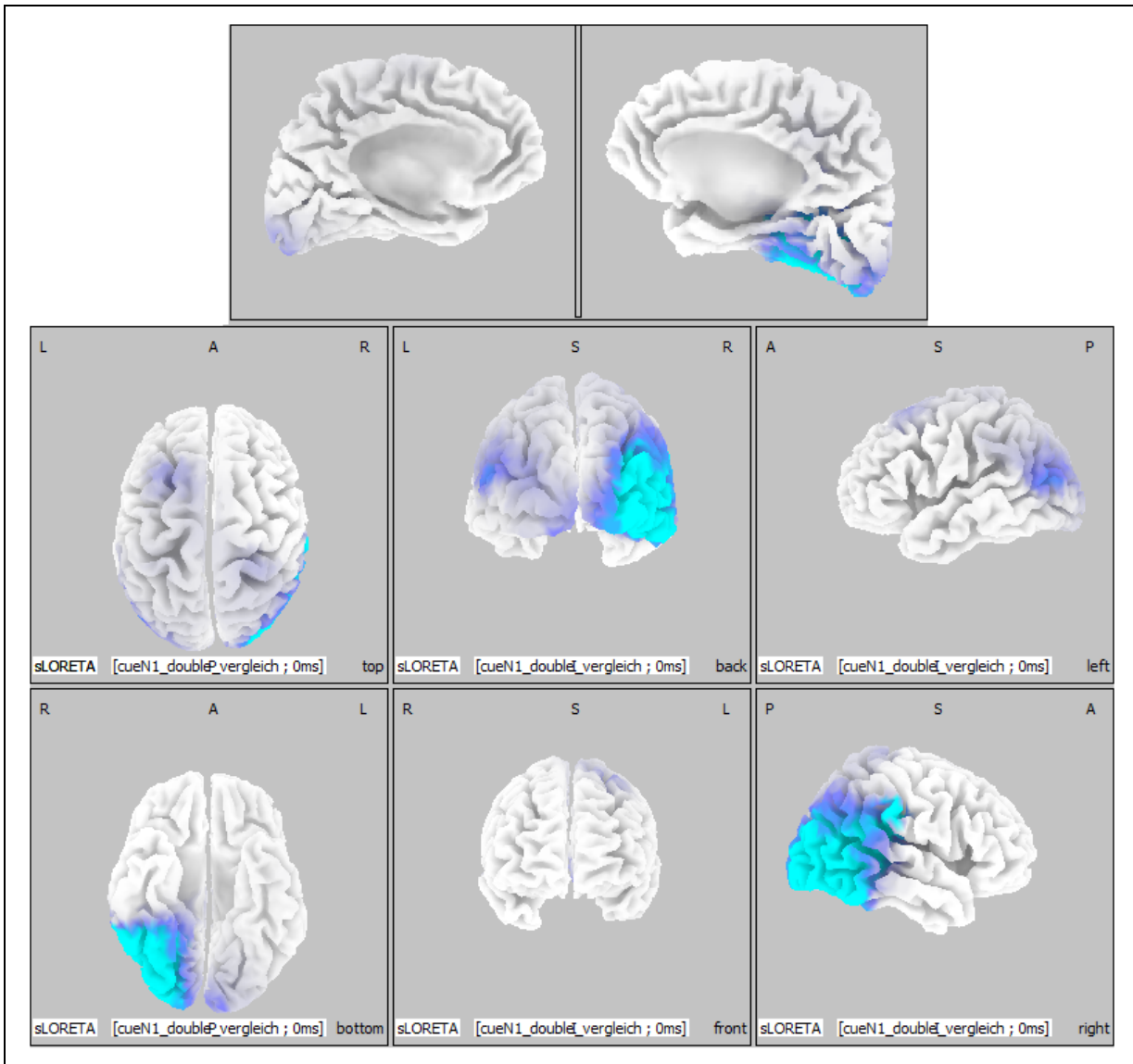


Abbildung 15: cue N1, minderaktivierte Kortexareale bei den an Schizophrenie Erkrankten im Vergleich zu den gesunden Probanden

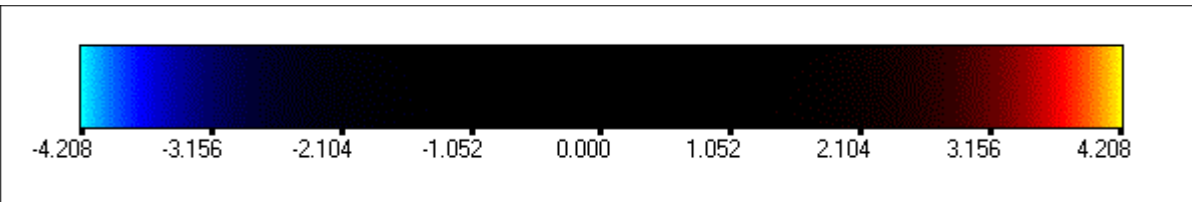


Abbildung 16: Farbskala zu Abbildung 15

Tabelle 13: maximal minderaktivierte Voxels der cue N1 bei den Patienten mit Schizophrenie

Kortikale Struktur	BA	Koordinaten			Voxel Wert	
		x	y	z	T	p
G. occipitalis inferior (r)	18	40	-83	-8	-4,86	<0,01
G. temporalis medius (r)	37	50	-58	3	-4,84	<0,01
L. parietalis inferior (r)	40	54	-23	29	-4,76	<0,01

Vergleich Schizophrenie-Patienten zu gesunden Probanden; T = statistischer Voxel Wert, BA = Brodmann Areal / MNI = Montreal Neurological Institute

5.4.3 Quellen der *target* N1

Für die Darstellung der kortikalen Quellen der *target* N1 wurden die EEG Datensätze innerhalb der Gruppe der gesunden Probanden (N = 61) unter *spatial cue*-Bedingung mithilfe der sLORETA ausgewertet. Das Zeitfenster der *target* N1 wurde analog zur EEG Analyse gewählt (150 - 250 ms nach Erscheinen des Zielreizes) und mit der Baseline im Prästimulusintervall verglichen. Visuell ließen sich die Generatoren der *target* N1 als diffus aktivierte Gebiete der okzipitalen, parietalen, fronto-parietalen und temporalen Regionen beider Hemisphären identifizieren. Abbildung 17 stellt die Stromdichtenverteilungen in $\mu\text{A}/\text{mm}^3$ dar. Tabelle 14 stellt die lokal maximal aktivierten Voxels unter Angabe des Brodmann Areals und der MNI Koordinaten sowie des T-Wertes des Voxels dar. T-Werte $\geq 3,05$ waren signifikant mit einem p-Wert $\leq 0,05$; T-Werte $\geq 3,58$ signifikant mit einem p-Wert $\leq 0,01$.

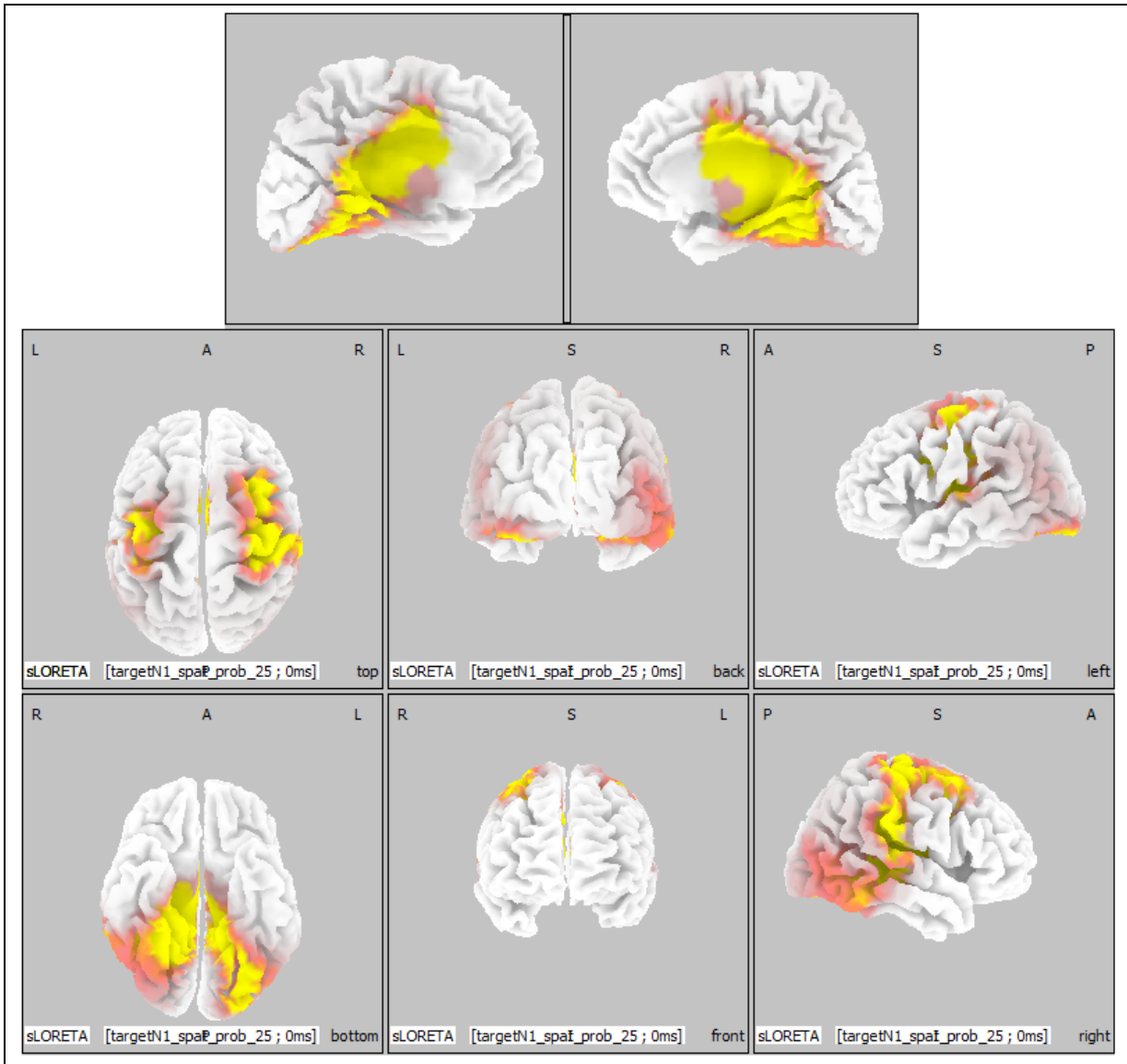


Abbildung 17: Potentialquellen *target N1*, Probanden

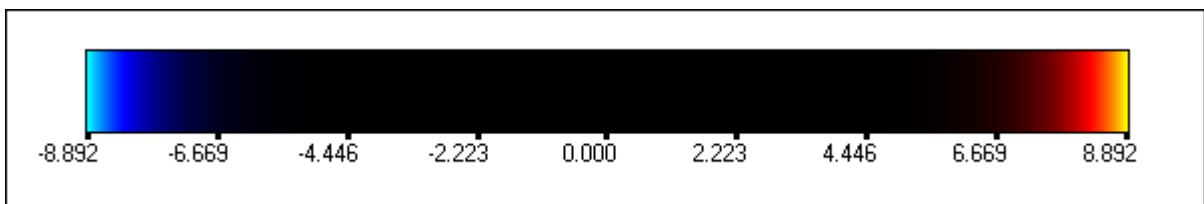


Abbildung 18: Farbskala zu Abbildung 17

Tabelle 14: maximal aktivierte Voxels *target* N1

Kortikale Struktur	BA	Koordinaten			Voxel Wert	
		(MNI)			T	p
		x	y	z		
G. praecentralis (l)	6	-35	1	28	13.59	<0,01
G. cinguli (l)	24	-5	1	28	12.69	<0,01
G. para-hippocampalis (r)	27	10	-34	2	12.08	<0,01
G. lingualis (r)	19	15	-44	-2	10.86	<0,01
L. parietalis inferior (r)	40	54	-23	29	10.46	<0,01
G. temporalis superior (r)	41	40	-29	6	10.10	<0,01

Vergleich innerhalb der Probandengruppe (N = 61); T = statistischer Voxel Wert; BA = Brodmann Areal / MNI = Montreal Neurological Institute

5.4.4 Quellenvergleich der *target* N1 zwischen Probanden und Patienten mit Schizophrenie

Um die Quellen der verminderten Amplituden der *target* N1 bei den Patienten mit Schizophrenie zu identifizieren, wurde ein Gruppenvergleich der Stromstärkendichte im Zeitintervall der *target* N1 durchgeführt. Wie bei der Quellenlokalisierung der *target* N1 innerhalb der Gruppe der gesunden Probanden, wurde die *spatial cue*-Bedingung für den Vergleich gewählt. Der Vergleich deckte bei den an Schizophrenie erkrankten Patienten Aktivitätsminderungen in der posterioren rechten Hemisphäre mit einer prominenten Minderaktivierung im anterioren Gyrus cinguli (ACC) auf. Abbildung 19 zeigt die Stromdichtenverteilungen. Tabelle 15 stellt die lokal maximal minderaktivierten Voxels unter Angabe des Brodmann Areals und der MNI Koordinaten sowie des T-Wertes des Voxels dar. T-Werte $\geq 3,62$ waren signifikant mit einem p-Wert = 0,05; T-Werte $\geq 4,14$ signifikant mit einem p-Wert = 0,01.

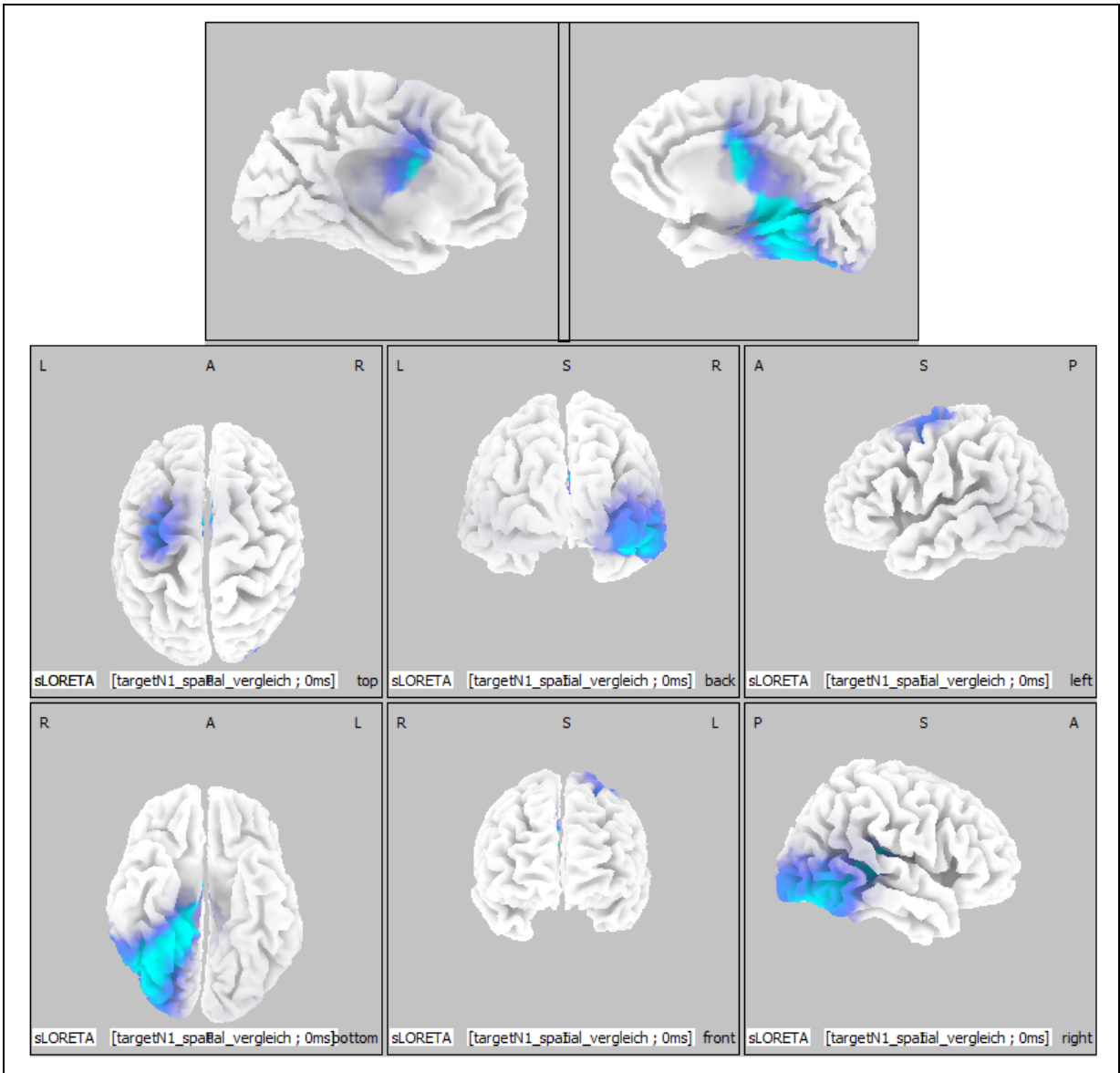


Abbildung 19: *target N1*, minderaktivierte Kortexareale bei den an Schizophrenie Erkrankten im Vergleich zu den gesunden Probanden

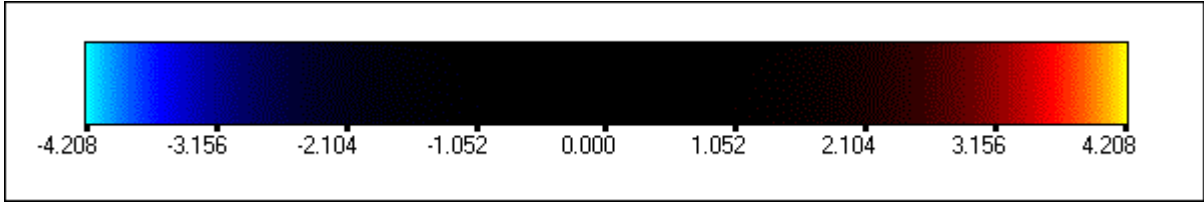


Abbildung 20: Farbskala zu Abbildung 19

Tabelle 15: maximal minderaktivierte Voxels der *target* N1 bei den Patienten mit Schizophrenie

Kortikale Struktur	BA	Koordinaten			Voxel Wert	
		x	y	z	T	p
G. para-hippocampocampalis (r)	27	15	-34	2	-4,63	<0,01
G. cinguli anterior (r)	24	5	6	27	-4,52	<0,01
G. temporalis superior (r)	41	35	-33	15	-4,37	<0,01
G. fusiformis (r)	37	35	-49	-10	-4,31	<0,01
G. occipitalis medius (r)	19	50	-68	-9	-4,20	<0,01

Vergleich Patienten und gesunder Probanden; T = statistischer Voxel Wert; BA = Brodmann Areal / MNI = Montreal Neurological Institute

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden bottom up und top down Prozesse bei Patienten mit Schizophrenie mittels eines selektiven Aufmerksamkeitsparadigmas untersucht. Als Hauptergebnisse zeigten die Patienten Defizite der visuellen Reizverarbeitung sowohl in bottom up Prozessen als auch in top down Prozessen. Als Surrogatparameter dieser Prozesse dienten Amplituden der N1-Komponenten in relevanten Testbedingungen, wobei bottom up Prozesse durch die Stimulussalienz und top down Prozesse durch den, die Aufmerksamkeit leitenden, Informationsgehalt der Hinweisreize parametrisiert wurden. Kortikale Generatoren wurden anhand einer Quellenanalyse geschätzt. Hier fanden sich bei top down Prozessen bei Schizophrenie-Patienten Defizite des anterioren Gyrus cinguli sowie Defizite der posterioren Kortexareale, wobei letztere bei bottom up Prozessen bei Schizophrenie ebenfalls hypoaktiviert waren.

6.1 BEHAVIORALE DATEN

In Bezug auf die behavioralen Aspekte des ANT fielen die Patienten mit Schizophrenie durch durchschnittlich signifikant längere Reaktionszeiten und eine erhöhte Fehlerrate auf. Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede bei den Haupteffektgrößen des Aufmerksamkeitsnetzwerkes. Diese Ergebnisse decken sich mit der Mehrzahl der Studien zum ANT (AhnAllen et al., 2008; Neuhaus et al., 2007; Urbanek et al., 2009). Wang und Mitarbeiter (2005) sowie Nestor und Kollegen (2007) kommen jedoch zu anderen Ergebnissen. So konnte Wang in seiner Studie einen signifikanten Gruppenunterschied zwischen Patienten und gesunden Probanden in Bezug auf die Effekte *Conflict* und *Orienting* darstellen. In der Studie von Nestor zeigten sich Unterschiede bei den Effekten *Orienting* und *Alerting*. In diesen Studien wurden die Effektgrößen relativ zu der durchschnittlichen Reaktionszeit betrachtet, die in beiden Studien signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit Schizophrenie und gesunden Probanden aufwies.

Des Weiteren zeigte sich in einer Studie von Hahn und Kollegen (2011) eine geringe Retest Reliabilität des ANT in Bezug auf die Effekte *Orienting* und *Alerting* sowohl bei gesunden als auch an Schizophrenie erkrankten Probanden. Durch die geringe Retest Reliabilität bei *Orienting* und *Alerting*, die unterschiedlichen Analysen sowie

Geschlechtseffekte (Urbanek et al., 2009) lässt sich ein Teil der diskrepanten Ergebnisse erklären.

6.2 DISKUSSION DER HYPOTHESEN

6.2.1 Die *cue*-evozierte N1 als Ausdruck eines bottom up Prozesses (Hypothese 1a)

Die Amplitude der *cue*-evozierten N1 wurde signifikant durch die *cue*-Bedingungen moduliert, wobei die *no cue*-Bedingung mit der niedrigsten und die *double cue*-Bedingung mit der höchsten Amplitude assoziiert war. Dies spricht für eine Zunahme der Amplitudenhöhe in Abhängigkeit der Salienz des Stimulus. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Ansicht, dass die visuelle N1 ein Korrelat der visuellen Stimulusdiskriminierung darstellt und die Amplitudenhöhe in partieller Abhängigkeit der physikalischen Eigenschaften eines Reizes moduliert wird (Hopf et al. 2002; Vogel & Luck, 2000).

Eine Amplitudenzunahme der *cue* N1 bei zunehmender Salienz der *cues* konnte sowohl bei Gesunden, als auch bei den Studienteilnehmern mit Schizophrenie dargestellt werden, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Hinweisreize mit hoher Salienz, wie die *double cue*-Bedingung, erzeugen bei der Gruppe der Patienten eine signifikant geringere Amplitudenhöhe der N1. Im Gegensatz dazu ließ sich in der *no cue*-Bedingung, in der kein hervorspringender Hinweisreiz vorlag, kein signifikanter Gruppenunterschied feststellen.

Somit konnte die Hypothese 1a durch eine signifikante Amplitudenminderung der *cue* N1 in Abhängigkeit der Salienz des Stimulus bei Studienteilnehmern mit Schizophrenie im Sinne eines defizitären bottom up Prozesses bestätigt werden.

6.2.2 Kortikale Darstellung der *cue*-evozierten N1 (Hypothese 1b)

Die Darstellung der kortikalen Quellen der *cue*-evozierten N1 erfolgte unter der *cue*-Bedingung mit der höchsten Salienz, dem *double cue*. Bei den gesunden Probanden zeigte die Quellenlokalisierung der *cue* N1 okzipitale, parietale sowie temporale Generatoren. Dieses kortikale Aktivierungsmuster der visuellen N1 stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien überein (Gomez Gonzalez et al. 1994; Mangun 1995). Im Vergleich zu den gesunden Teilnehmern zeigten die Patienten mit Schizophrenie eine deutliche Minderaktivierung der posterioren rechten Hemisphäre mit

Maximum im rechten G. occipitalis inferior (BA 18) sowie weiteren Minderaktivierungen des rechten Lobulus parietalis inferior (IPL) (BA 40) und des linken G. temporalis medius (BA 39/37). Das Brodmann-Areal 18 kann eindeutig der extrastriären Verarbeitung von visuellen Reizen zugeordnet werden und gilt seit langem als eine der kortikalen Quellen der visuellen N1 (Gomez Gonzalez et al. 1994). Diese Minderaktivierung spricht für ein primäres Generatordefizit der N1-Komponente bei Schizophrenie.

Die rechtshemisphärische Minderaktivierung im IPL bei den an Schizophrenie erkrankten Teilnehmern deutet auf ein Defizit im Registrieren neuer, hervorspringender Stimuli hin. Corbetta und Shulman (2002) gehen davon aus, dass der IPL einen Teil des ventralen fronto-parietalen Netzwerkes darstellt, dessen Hauptaufgabe im Sinne einer bottom up Funktion gesehen wird, nämlich in der Kodierung hervorspringender Reize im Umfeld. Eine Hypoaktivierung im IPL lässt sich somit gut in Einklang bringen mit einer verminderten Amplitude der *cue* N1 als Ausdruck der bottom up Funktion, da die *cue* N1 vor allem durch die Salienz, also durch neue hervorspringende Reize, moduliert wird (Vogel & Luck, 2000).

Singh-Curry und Husain (2009) postulieren, dass dem IPL auch eine bedeutende Rolle beim Aufrechterhalten der Aufmerksamkeit in Bezug auf eine Aufgabenstellung zukommt. Eine Schädigung des rechten IPL resultiert zumeist in einem Neglect, bei dem es zu einer linksseitigen räumlichen Wahrnehmungsstörung kommt (Mort et al., 2003). Eine Minderaktivierung des rechten IPL bei Schizophrenie beschreiben auch neuere bildgebende Studien, die zudem auf die Tatsache verweisen, dass Patienten nach einem rechtshemisphärischen temporo-parietalen Schlaganfall unter anderem psychotische Symptome aufweisen (Torrey, 2007).

Dem drittem Maximum der Minderaktivierung, dem G. temporalis medius, wird unter anderem eine Rolle in dem „dorsal pathway“, dem occipito-parietalen visuellen Netzwerk, zugeschrieben, das nach klassischer Ansicht eine Rolle bei der Kodierung der räumlichen Zuordnung von Reizen übernimmt (Gazzaniga et al., 2009; Kravitz et al., 2011). In Studien zur Schizophrenie wurden Hinweise für eine verminderte graue Substanz des G. temporalis medius gefunden. Onitsuka und Kollegen (2004) zeigten mittels einer MRT-Studie eine linksseitige Substanzminderung bei männlichen, chronisch erkrankten Schizophrenen. Kuroki und Mitarbeiter (2006) stellten eine

bihemisphärische Reduktion des Gyrus bei erkrankten Patienten mit Schizophrenie unabhängig vom Geschlecht dar. Insgesamt lässt sich die Minderaktivierung des Gyrus temporalis medius im Rahmen der visuellen N1 bei Patienten mit Schizophrenie gut mit der Studienlage vereinbaren und könnte am ehesten einer krankheitsbedingten Volumenminderung der grauen Substanz des Gyrus und damit einhergehenden verminderten elektrischen Aktivität entsprechen.

Zusammenfassend spricht das kortikale Muster der Minderaktivierungen während der *cue*-abhängigen N1 bei den an Schizophrenie erkrankten Probanden in der vorliegenden Arbeit für ein sensorisches Defizit im extrastriären Kortex und ein Integrationsdefizit im rechten IPL während des visuell-räumlichen Verarbeitungsprozesses. Somit konnte die Hypothese 1b eines sensorischen Defizits in der Quellenlokalisierung der *cue* N1 bestätigt werden.

6.2.3 Die *target*-abhängige N1 als Ausdruck eines top down Prozesses (Hypothese 2a)

Eine signifikante Modulation der *target*-abhängigen N1 in Abhängigkeit der *cue*-Bedingungen wurde bei beiden Gruppen beobachtet. Sowohl die gesunden Probanden als auch die Teilnehmer mit Schizophrenie zeigten eine Amplitudenzunahme von der *no cue*-Bedingung hin zur *spatial cue* Bedingung, wobei *center* und *double cue* eine intermediäre Amplitudenzunahme aufwies. Diese Amplitudenzunahme kann als Amplifikation in Abhängigkeit der Orientierungsfunktion der Aufmerksamkeit der Hinweisreize verstanden werden und spiegelt eine top down Funktion von Aufmerksamkeitsprozessen wider (vgl. Mangun, 1995). Die *no cue*-Bedingung liefert den Teilnehmern keine Information über die Position des Zielreizes, wohingegen der *spatial cue* die Position valide voraussagt und somit den höchsten Informationsgehalt für die räumliche Aufmerksamkeitsfunktion darstellt. Obwohl diese Amplitudenmodulation in beiden Gruppen nachweisbar ist, zeigen sich signifikante Unterschiede in dem Ausmaß der Amplitudenzunahme. Die *target* N1 Amplituden fallen bei den Teilnehmern mit Schizophrenie insgesamt niedriger aus, unabhängig von der *cue*-Bedingung, was sich auch in dem signifikanten Gruppenunterschied in Bezug auf die gemittelten *target* N1 Amplituden widerspiegelt. Des Weiteren zeigt die an Schizophrenie erkrankte Gruppe einen signifikant flacheren Anstieg der Amplitudenzunahme in Abhängigkeit des Informationsgehaltes des Hinweisreizes.

Diese Verminderung der Amplifikation der endogenen Komponente der N1 spricht für ein Defizit der top down Komponente der visuellen Aufmerksamkeitsfunktion bei Schizophrenie und bestätigt die Hypothese 2a.

6.2.4 Kortikale Darstellung der *target*-abhängigen N1 (Hypothese 2b)

Die Darstellung der kortikalen Quellen der *target* N1 erfolgte unter der Bedingung mit dem höchsten aufmerksamkeitsleitenden Informationsgehalt, dem *spatial cue*. Bei den Probanden stellte sich in der Quellenlokalisation eine Aktivierung der okzipito- und fronto-parietalen sowie der temporalen Regionen dar. Im Vergleich zu den gesunden Teilnehmern zeigten die Teilnehmer mit Schizophrenie Aktivitätsminderungen im Temporal- und Frontallappen sowie im Okzipitallappen und im Limbischen System.

Die Minderaktivierung des posterioren rechten Okzipitallappens mit Maximum im BA 19 spricht, ähnlich wie die Minderaktivierung im BA 18, für ein primäres Generatorendefizit der visuellen N1.

Im Gegensatz dazu wurden mesiale temporale Strukturen, wie der fusiforme Gyrus und die parahippocampale Region bisher noch nicht in Zusammenhang mit der Entstehung der visuellen N1 gebracht. Allerdings sprechen einige Studien dafür, dass mesiale temporale Strukturen bei der Erkennung von Objekten sowohl bei Primaten (Buckley & Gaffan, 1998), als auch bei Menschen (Sehatpour et al, 2008; Kravitz et al., 2011) eine Rolle spielen. Trotz dieser Hinweise auf eine Rolle in der visuellen Wahrnehmung können die Defizite im mesialen temporalen Lappen und im Hippocampus in dieser Arbeit kritisch betrachtet werden, da es in der aktuellen Studienlage keinen Konsens gibt, ob elektrische Aktivität in diesen tiefer liegenden Strukturen durch Messung der elektrischen Aktivität an der Schädeloberfläche registriert werden kann (Wennberg et al., 2011).

Die Aktivierung des ACC im Zeitrahmen der N1 wird hingegen von Arbeiten zu auditorischen Entscheidungsparadigmen mit simultaner Aufzeichnung von EEG und fMRT bestätigt (Esposito et al., 2009; Mulert et al., 2008). Des Weiteren zeigten Fan et al. (2005) eine Aktivierung des ACC bei Ausführung des ANT. Das anteriore Cingulum spielt dabei eine entscheidende Rolle bei der Erkennung von Konfliktsituationen während der Informationsverarbeitung in verschiedenen Sinnesmodalitäten (Carter et al., 2007) und stellt einen Teil des exekutiven Kontrollnetzwerkes dar, indem es eine top

down Funktion zur Verhaltenskontrolle und Selbstregulation ausübt (Posner et al., 2007).

Defizite im anterioren Gyrus cinguli gehören des Weiteren zu den am besten beschriebenen Defiziten der exekutiven Funktion bei Schizophrenie. In einer Vielzahl von Studien mit funktioneller Bildgebung wird dies bestätigt (Carter et al., 2007, 2001; Dehaene et al., 2003). Ein frühzeitiges Defizit des ACC wurde bei Patienten mit Schizophrenie auch bei relativ leichten Entscheidungsparadigmen in der auditorischen Modalität nachgewiesen (Mulert et al., 2008). Die vorliegende Arbeit erweitert dieses frühe Defizit auf die visuelle Domäne und spricht somit für ein supramodales frühes Defizit in der Aktivierung des ACC bei an Schizophrenie Erkrankten. Somit kann die Hypothese 2b durch die Minderaktivierung eines mit einer top down Funktion assoziierten kortikalen Gebietes bei Schizophrenie bestätigt werden.

6.2.5 Korrelation des bottom up und top down Defizites (Hypothese 3a)

In dieser Arbeit konnte bisher gezeigt werden, dass bei den an Schizophrenie erkrankten Teilnehmern Defizite in der Amplitudenmodulation der visuellen N1 vorliegen. Diese Defizite umfassen sowohl die exogene, als auch die endogene Konstituente der N1, was auf Störungen sowohl der bottom up als auch der top down Funktion hinweist. Die in dieser Arbeit verwendete Komponente zur Untersuchung der top down Funktion der Aufmerksamkeit, die *target* N1, beinhaltet auch Teile eines bottom up Prozesses. Zum einen muss der *target* Stimulus erst im Sinne einer bottom up Funktion wahrgenommen werden und zum anderen hängt die Amplitudenzunahme der *target* N1 von der korrekten Verarbeitung des Hinweisreizes ab. Insofern stellt sich die Frage, inwieweit das bei Schizophrenie durch zahlreiche Studien gut belegte top down Defizit der Aufmerksamkeitsfunktion (Dima et al., 2010) durch eine fehlerhafte bottom up Verarbeitung konfundiert wird.

Die zur Untersuchung eines Zusammenhangs der beiden Funktionen gewählte Korrelation der Steigung der Regressionsgeraden konnte keine signifikante Korrelation des bottom up mit dem top down Defizit erbringen. Dennoch spricht die Tatsache, dass das Defizit der Schizophrenie-Patienten stetig ansteigt von wenig salienten bottom up Reizen hin zu top down Reizen mit hoher Orientierungsfunktion der Aufmerksamkeit, für eine Mitbeteiligung der bottom up Prozesse an den top down Prozessen. Aufgrund des

fehlenden statistischen Nachweises konnte die Hypothese 3a jedoch nicht bestätigt werden.

6.2.6 Vergleich der Quellenlokalisierung (Hypothese 3b)

Das posteriore Defizit im Okzipitallappen mit Maximum im BA 18 während der bottom up Funktion bei den Schizophrenie-Patienten spricht für ein primäres Generatordefizit der N1. In der Quellenlokalisierung der *target* N1 als Ausdruck der top down Funktion stellte sich auch ein posteriores Defizit mit Maximum im extrastriären Bereich dar. Die Überlappung der minderaktivierten Gebiete der *cue* N1 und der *target* N1 können als Hinweis dafür gewertet werden, dass top down Defizite bei Schizophrenie durch bottom up Defizite beeinflusst werden.

Die Hypothese 3b kann somit durch dieses gemeinsame, primäre sensorische Defizit in der Quellenanalyse bestätigt werden.

6.3 GRENZEN DER VORLIEGENDEN ARBEIT

6.3.1 Studiendesign

Da in diesem Paradigma jeder Art von Hinweisreiz ein gewisser *Alerting* Effekt zugeschrieben werden kann, ist es in dieser Arbeit nicht möglich, eine genaue Abgrenzung zwischen den *Alerting* und *Orienting* Effekten auf die N1 zu unterscheiden. Des Weiteren liegt es in der Natur elektrophysiologischer Untersuchungen, dass sie eine geringe räumliche Auflösung besitzen und eine genaue Quellenlokalisierung bei oberflächlicher Registrierung der elektrischen Aktivität aufgrund der Vielzahl an theoretisch möglicher Potentialquellen schwierig ist. Der, in dieser Arbeit gewählte, Ansatz eines mathematischen Modells zur statistischen Lokalisation der Quellen der durch das Oberflächen-EEG registrierten Komponenten kann einen direkten Nachweis der Lokalisation nur teilweise ersetzen. Obwohl die in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse der Amplitudenmodulation und der überlappenden Quellenlokalisierung für eine Interaktion der beiden untersuchten Prozesse sprechen, müsste man dennoch weitere Untersuchungen mit räumlich besser auflösenden Methoden, wie zum Beispiel einer Koregistrierung von fMRT und EEG durchführen, um eine differenzierte Darstellung der aktivierten Kortexareale zu erhalten.

6.3.2 Hypothese 3a

Die in dieser Arbeit aufgestellte Hypothese, dass sich zwischen den Steigungen der bottom up und top down Prozesse eine signifikante Korrelation nachweisen lässt, konnte nicht bestätigt werden. Somit beruht die Annahme einer signifikanten Interaktion zwischen den bottom up und top down Prozessen einerseits auf theoretischen Überlegungen anhand der aktuellen Studienlage (Corbetta & Schulmann, 2002) und andererseits auf der Überlappung der Generatoren der *cue* N1 und *target* N1.

6.3.3 Altersunterschied

Als potentieller Konfunder in dieser Arbeit ist der durchschnittliche Altersunterschied von sechs Jahren zwischen den beiden Gruppen anzuführen. Aus diesem Grund wurde die Kovariate Alter in die statistische Analyse eingebracht. Bei einem signifikanten Effekt des Alters wurden weiterführende statistische Analysen durchgeführt, um einen möglichen Konfunder durch den Altersunterschied näher darzustellen.

Auf behavioraler Ebene korrelierte in der Gruppe der Probanden das Alter signifikant mit der durchschnittlichen Reaktionszeit. Bei dem geringen Altersunterschied der Gruppen von sechs Jahren lässt sich der große Unterschied der Reaktionszeiten von über 100 ms aber nicht allein durch den Altersunterschied erklären. Des Weiteren wurde auch bei gematchten Gruppen in anderen Studien zum ANT ein Unterschied der Reaktionszeiten zwischen den Gruppen beobachtet (Wang et al., 2005).

Die *target* N1 wurde ebenfalls durch das Alter beeinflusst, jedoch nicht unter der *spatial cue*-Bedingung, die für die Quellenlokalisierung verwendet wurde. Zudem stellte sich das Amplitudendefizit in der vom Alter unbeeinflussten *spatial cue*-Bedingung am prominentesten dar.

Insgesamt ist somit nicht davon auszugehen, dass das unterschiedliche Alter einen relevanten Einfluss auf die hypothesentragenden Ergebnisse hat.

6.4 BEDEUTUNG DER ERGEBNISSE DIESER ARBEIT

In dieser Arbeit wurden bottom up und top down Mechanismen der Aufmerksamkeit mithilfe visueller EKP untersucht, im engeren Sinne die modulierenden Effekte von zeitlicher und räumlicher Aufmerksamkeit bei gesunden Probanden und Studienteilnehmern mit Schizophrenie.

Als Hauptergebnis dieser Arbeit stellt sich ein Defizit der visuellen N1 bei Schizophrenie sowohl bei bottom up, als auch bei top down Prozessen heraus.

Des Weiteren konnte ein möglicher Grund für die bisher heterogenen Ergebnisse zu Defiziten der exogenen Komponente der visuellen N1 herausgearbeitet werden. Das Defizit der Amplitudenmodulation steigt in dieser Arbeit mit der Salienz der Hinweisreize an. Ein Grund für die negativen Berichte zu Defiziten der exogenen N1 Komponente (Foxye et al., 2001, Doniger et al., 2002) könnte darin begründet liegen, dass die in diesen Studien benutzten Reize nicht salient genug waren, um das Amplitudendefizit bei den an Schizophrenie Erkrankten zu demaskieren.

Die in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse sprechen des Weiteren für ein Defizit der Verstärkungsfunktion des Kortex, im Sinne eines Defizits der Mechanismen, die unter bestimmten Bedingungen zu einer Zunahme der im EEG registrierten Amplituden führen. Zusammen mit den Ergebnissen anderer Studien zu reduzierten P1 Amplituden bei Schizophrenie (Butler et al., 2007; Haenschel et al., 2007) ergibt sich ein robustes visuelles Verstärkungsdefizit bei Schizophrenen durch gestörte sensorische Amplifikationsmechanismen.

In dieser Arbeit konnte ebenfalls bestätigt werden, dass sich top down Prozesse auf frühe Komponenten der visuellen Reizverarbeitung wie die N1 auswirken können. Da top down Defizite bei Schizophrenie in mehreren Bereichen, wie der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses und der exekutiven Funktion, nachgewiesen sind, ist es nötig, in einer Studie zu rein perzeptiven Defiziten bei Schizophrenie eine genaue Trennung zwischen bottom up und top down Funktionen vorzunehmen, um eine mögliche Konfundierung zu vermeiden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen wiederum auch für eine Auswirkung der bottom up Defizite auf das top down Defizit während der Generierung der visuellen N1. Trotz einer fehlenden, statistisch signifikanten Korrelation der beiden Defizite kann man aufgrund der Überlappung der kortikalen Defizite bei beiden Prozessen von einer gegenseitigen Beeinflussung ausgehen. Die Ansicht, dass die, vor allem durch Reize, hervorgerufene Aufmerksamkeit mit der zielgerichteten Aufmerksamkeit in Interaktion tritt, wird auch durch Corbetta und Shulmann (2002) vertreten. Somit sollten auch Studien zu top down Defiziten in ihrem Design beachten, dass gestörte bottom up Prozesse die Ergebnisse beeinflussen können.

6.5 AUSBLICK: FRÜHE VISUELLE DEFIZITE - EIN POTENTIELLER ENDOPHÄNOTYP?

Das Konzept der Endophänotypen zur Erforschung genetischer Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen wurde erstmals von Gottesman und Shields (1973) vorgestellt. Der Begriff Endophänotyp lehnt sich an ein Konstrukt an, das von John und Lewis geprägt wurde und einen Phänotyp umschreibt, der einer bloßen Beobachtung nicht zugänglich ist (John & Lewis, 1966). Ein Endophänotyp soll die Lücke zwischen dem Genotyp und dem krankheitsspezifischen Phänotyp schließen und somit ein genetisch einfacher zu determinierendes Ziel als die komplexen Phänotypen psychiatrischer Krankheiten darstellen. Endophänotypen sollen sich nach Gottesmann und Shields durch vier Eigenschaften auszeichnen: Vererbbarkeit, krankheitsspezifische Ausprägung, Unabhängigkeit vom Erkrankungsstadium sowie Vorkommen in Familienangehörigen von Erkrankten. Endophänotypen umfassen unter anderem neurophysiologische, biochemische und neuroanatomische Faktoren, deren jeweilige genetische Grundlage idealerweise weniger komplex aufgebaut ist, als die der psychiatrischen Erkrankung an sich (Flint & Munafo, 2007; Gottesman & Gould, 2003). Dieses Modell wird in einer Vielzahl aktueller Studien herangezogen, um der multifaktoriellen genetischen Grundlage der Schizophrenie näher zu kommen.

Die Forschung an Zwillings- und Familienstudien zur Schizophrenie erbrachte Hinweise für eine genetische Komponente der Schizophrenie. Eine Identifizierung der zugrundeliegenden Gene gestaltet sich jedoch aufgrund der anzunehmenden komplexen genetischen Grundlage der Erkrankung mit zahlreichen Interaktionen zwischen den Genen schwierig. Bisher konnten verschiedene Gene und daraus resultierende Enzyme und Proteine (unter anderem Neuregulin 1, Metabotropic Glutamate Receptor-3 und COMT) mit der Erkrankung assoziiert werden (Chan & Gottesman, 2008, PGC-SCZ, 2014).

Ereigniskorrelierte Potentiale weisen zahlreiche Eigenschaften auf, die sie als Kandidaten für Endophänotypen bei Schizophrenie interessant machen. Unter anderem sind hierbei zu erwähnen: breite Verfügbarkeit, hohe Kosteneffizienz und die Möglichkeit zu Studien am Tiermodell (Luck et al., 2011). Zu den bisher erforschten Endophänotypen im Bereich der ereignisorientierten Potentiale gehören die mismatch

negativity amplitude, die P300 und die P50 (Blackwood, 2000; Cadenhead et al., 2000; Michie et al.; 2002).

In dieser Arbeit konnte ein neurophysiologisches Defizit mittels EKP-Komponenten im Rahmen der frühen visuellen Sinnesverarbeitung bei Schizophrenie nachgewiesen werden. Zusammen mit den Ergebnissen anderer Studien zu ereigniskorrelierten Potentialen bei Schizophrenie stellt sich die Frage inwieweit dieses Defizit der frühen visuellen Verarbeitung die Kriterien für einen Endophänotyp erfüllt und sich als Grundlage für weitere genetische Studien eignet.

Yeap und Mitarbeiter untersuchten in ihrer Arbeit zur visuellen P1 deren Eignung als Endophänotyp bei Schizophrenie. Hierbei konnten sie nachweisen, dass sowohl bei an Schizophrenie Erkrankten, als auch bei unbetroffenen Verwandten ersten Grades eine verminderte Amplitude der P1 vorliegt (Yeap et al., 2006). Die Amplitudenminderung zeigte sich bei den Verwandten geringer ausgeprägt als bei den Erkrankten. Beide Gruppen wiesen jedoch im Gegensatz zur Kontrollgruppe, eine signifikante Verminderung der Amplitude auf. Damit konnten in dieser Studie mehrere Endophänotypkriterien nach Gottesman (2003) für die P1 nachgewiesen werden.

Um die in dieser Arbeit untersuchte N1 Komponente des visuellen EKP auf ihre Eignung als Endophänotyp zu untersuchen, sind ähnliche weiterführende Studien nötig. Zudem wäre ein Vergleich mit anderen psychiatrischen Erkrankungen im Hinblick auf die Spezifität des N1 Defizites für die Schizophrenie nötig, sowie Longitudinalstudien zur besseren Evaluation während des Krankheitsverlaufes.

Bottom up Funktionen als Endophänotyp zu nutzen um auf die genetischen Grundlagen der Schizophrenie zu schließen, wurde auch von anderen Autoren in Betracht gezogen. Javitt (2009) diskutiert in einem Review zu gestörten bottom up Funktionen in der auditorischen und visuellen Domäne die Möglichkeit einer gemeinsamen zugrundeliegenden N-Methyl-d-Aspartat Rezeptorstörung. Javitt konzentriert sich ebenso wie Butler (Butler et al., 2001) vor allem auf eine Störung des magnozellulären Systems bei Schizophrenie. In dieser Störung sehen die Autoren einen Teil der bei Schizophrenie auftretenden kognitiven Störungen begründet, wie Defizite der Bewegungserfassung und der emotionale Gesichtserkennung.

Durch weitere Studien zu bottom up Defiziten bei Patienten mit Schizophrenie und deren Auswirkungen auf top down Störungen könnte es gelingen auf gestörte

Neurotransmitterregelkreise rückzuschließen, was außer einem besseren Krankheitsverständnis auch im Hinblick auf die genetische Grundlage von neurophysiologischen Endophänotypen zu neuen Erkenntnissen führen kann.

7. Literaturverzeichnis

- Aas M, Dazzan P, Mondelli V, Melle I, Murray RM, Pariante CM (2014).** A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress and inflammation. *Front. Psychiatry*, 4:182.
- AhnAllen CG, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW, Niznikiewicz MA (2008).** Early nicotine withdrawal and transdermal nicotine effects on neurocognitive performance in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 100(1-3), 261-9.
- American Psychiatric Association (2000).** DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Benes FM (2000).** Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Research Reviews* 31. 251–269
- Blackwood D (2000).** P 300, a state and trait marker in schizophrenia. *Lancet* 355(9206), 771-2.
- Bleuler E (1911).** Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: Aschaffenburg, G. (Hrsg) *Handbuch der Psychiatrie. Spezieller Teil, 4. Abteilung, 1. Hälfte.* Deuticke, Leipzig.
- Broadbent D (1958).** Perception and communication. New York: Pergamon.
- Bruder G, Kayser J, Tenke C, Amador X, Friedman M, Sharif Z, Gorman J (1999).** Left temporal lobe dysfunction in schizophrenia: event-related potential and behavioural evidence from phonetic and tonal dichotic listening tasks. *Arch Gen Psychiatry* 56:267-276.
- Buckley MJ & Gaffan D (1998).** Perirhinal Cortex Ablation Impairs Visual Object Identification. *The Journal of Neuroscience*, 18 (6):2268-2275.
- Bush G, Luu P, Posner M (2000).** Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 4(6), 215-224.
- Butler PD, Schechter I, Zemon V, Schwartz SG, Greenstein VC, Gordon J, Schroeder CE, Javitt DC (2001).** Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 158(7), 1126-33.
- Butler PD, Zemon V, Schechter I, Saperstein AM, Hoptman MJ, Lim KO, Revheim N, Silipo G, Javitt DC (2005).** Early-stage visual processing and cortical amplification deficits in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 62(5), 495-504.

- Butler PD, Martinez A, Foxe JJ, Kim D, Zemon V, Mahoney J, Shapner M, Jalbrzikowski M, Javitt DC (2007).** Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain: a journal of neurology*, 130(Pt 2), 417-30.
- Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, Braff DL (2000).** Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*, 157(1), 55-9.
- Carter CS, MacDonald AW, Ross LL, Stenger VA (2001).** Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry*, 158(9), 1423-8.
- Carter CS, & vanVeen V (2007).** Anterior cingulate cortex and *Conflict* detection: an update of theory and data. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 7(4), 367-79.
- Chan RCK & Gottesman II (2008).** Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 32(5), 957-71.
- Cohen JD & Servan-Schreiber D (1992).** Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological review*, 99(1), 45-77.
- Corbetta M & Shulman GL (2002).** Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3:201-215
- Davenport ND, Sponheim SR, Stanwyck JJ (2006).** Neural anomalies during visual search in schizophrenia patients and unaffected siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 82,15–26.
- Dehaene S, Artiges E, Naccache L, Martelli C, Vlard A, Schürhoff F, Recasens C, Martinot MLP, Leboyer M, Martinot JL (2003).** Conscious and subliminal Conflicts in normal subjects and patients with schizophrenia: the role of the anterior cingulate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(23), 13722-7.
- Dima D, Dietrich DE, Dillo W, Emrich HM (2010).** Impaired top down processes in schizophrenia: a DCM study of ERPs. *NeuroImage*, 52(3), 824-32.
- Doniger GM, Foxe JJ, Murray MM, Higgins BA, Javitt DC (2002).** Impaired visual object recognition and dorsal/ventral stream interaction in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 59(11), 1011-20.
- Eason RG, Harter MR, White CT (1969).** Effects of Attention and Arousal on Visually Evoked Cortical Potentials and Reaction Time in Man. *Physiology and Behavior*, 4, 283-289.

- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001).** Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98, 6917-6922.
- Eriksen BA & Eriksen CW (1974).** Effects of noise letters upon identification of a target letter in a non- search task. *Perception and Psychophysics* 16: 143–149
- Esposito F, Mulert C, Goebel R (2009).** Combined distributed source and single-trial EEG-fMRI modeling: application to effortful decision making processes. *NeuroImage*, 47(1), 112-21.
- Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner M. (2002).** Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(3), 340-7.
- Fan J & Posner M (2004).** Human attentional networks. *Psychiatrische Praxis*, 31 Suppl 2, S 210-4.
- Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI (2005).** The activation of attentional networks. *NeuroImage*, 26(2), 471-9.
- Fan J, Gu X, Guise KG, Liu X, Fossella J, Wang H, Posner MI (2009).** Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks. *Brain and cognition*, 70(2), 209-20.
- Farmer AE, McGuffin P, Gottesman II (1987).** Twin concordance for DSM-III schizophrenia. Scrutinizing the validity of the definition. *Arch Gen Psychiatry.* 44, 634-641.
- Flint J & Munafò MR (2007).** The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological medicine*, 37(2), 163-80.
- Ford JM, White PM, Csernansky JG, Faustman WO, Roth WT, Pfefferbaum A (1994).** ERPs in schizophrenia: effects of antipsychotic medication. *Biological psychiatry*, 36(3), 153-70.
- Ford JM (1999).** Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, 36(6), 667-82.
- Foxe JJ, Doniger GM, Javitt DC (2001).** Early visual processing deficits in schizophrenia: impaired P1 generation revealed by high-density electrical mapping. *Neuroreport*, 12(17), 3815-20.
- Galletly CA, Clark CR, & McFarlane AC (2005).** Clozapine improves working memory updating in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology.* 15(6), 601-8.

- Gazzaniga M, Ivry R, Mangun G (2009).** Cognitive Neuroscience. 3rd edition, W. W. Norton & Company, New York-London.
- Goldman-Rakic PS (1999).** The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 46(5), 650-61.
- Gomez Gonzalez CM, Clark VP, Fan S, Luck SJ, Hillyard SA (1994).** Sources of attention-sensitive visual event-related potentials. *Brain topography*, 7(1), 41-51.
- Gottesman II & Schields J (1973).** Genetic theorizing and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 122(566), 15-30.
- Gottesman II & Gould TD (2003).** The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160(4), 636-45.
- Haenschel C, Bittner RA, Haertling F, Rotarska-Jagiela A, Maurer K, Singer W, Linden DEJ (2007).** Contribution of impaired early-stage visual processing to working memory dysfunction in adolescents with schizophrenia: a study with event-related potentials and functional magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64(11), 1229-40.
- Hahn E, Ta TM, Hahn C, Kuehl LK, Ruehl C, Neuhaus AH, Dettling M (2011).** Test-retest reliability of Attention Network Test measures in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011 Dec;133(1-3):218-22
- Heinze HJ, Luck SJ, Mangun GR, Hillyard SA (1990).** Visual event-related potentials index focused attention within bilateral stimulus arrays. I. Evidence for early selection. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 75(6), 511-27.
- Helmholtz H (1909-1911).** Handbuch der Physiologischen Optik. L. Vos, Leipzig.
- Hillyard SA, & Anillo-Vento L (1998).** Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(February), 781-787.
- Hillyard SA, Vogel EK, Luck SJ (1998).** Sensory gain control as a mechanism of selective attention: electro-physiological and neuroimaging evidence. *Philosophical Transactions of the Royal Society: Biological Sciences*, 353, 125
- Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, Morris L, DeLisi LE (1992).** Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *Am. J. Psychiatry*, 149(7), 898-903.
- Hoff P & Theodoridou A (2008).** Schizophrene Psychosen im Spannungsfeld von Kognition, Affekt und Volition – Die psychiatriehistorische Perspektive. *Neuropsychologie der Schizophrenie*, Hrsg. Kircher & Gauggel. Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 4-11.

- Hopf JM, Vogel E, Woodman G, Heinze HJ, Luck SJ (2002).** Localizing visual discrimination processes in time and space. *J. Neurophysiology*, 88(4), 2088-95.
- Horn W (1983).** L-P-S Leistungsprüfsystem. 2. Auflage. Hogrefe, Göttingen
- James W (1890).** Principles of psychology. New York: Holt.
- Jasper HH (1958).** The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 10, S. 371–375.
- Javitt DC (2009).** When doors of perception close: bottom up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annual review of clinical psychology*, 5, 249-75.
- John B & Lewis KR (1966).** Chromosome variability and geographic distribution in insects. *Science*, 152(3723), 711-21.
- Johnson SC, Lowery N, Kohler C, Turetsky BI (2005).** Global-local visual processing in schizophrenia: evidence for an early visual processing deficit. *Biological psychiatry*, 58(12), 937-46.
- Jung TP, Makeig S, McKeown MJ, Bell AJ, Lee TW, Sejnowski TJ (2001).** Imaging brain dynamics using Independent Component Analysis. *IEEE Proceedings* 88(7):1107-22.
- Kaiser R, Könneker M, Henneken M, Dettling M, Müller-Oerlinghausen B, Roots I, Brockmüller J (2000).** Dopamine D4 receptor 48-bp repeat polymorphism: no association with response to antipsychotic treatment, but association with catatonic schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 5, 418-424.
- Kathmann N, Wagner M, Rendtorff N., Schochlin C, Engler RR (1995).** Information processing during eye tracking as revealed by event-related potentials in schizophrenics, alcoholics, and healthy controls. *Schizophrenia research*, 16 (2), 145-156.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987).** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
- Kraepelin E. (1899).** Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Sechste, vollständig umgearbeitete Auflage. 2 Bde. Leipzig: J. A. Barth.
- Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, Mishkin M (2011).** A new neural framework for visuospatial processing. *Nature reviews. Neuroscience*, 12(4), 217-30.
- Kuroki N, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Ersner-Hershfield H, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (2006).** Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia: an MRI study. *The American journal of psychiatry*, 163(12), 2103-10.

- Lehrl S (2005).** Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. *Balingen: Spitta Verlag, 2005, 5. Auflage*
- Lieb K (2008).** Schizophrenien und andere psychotische Störungen. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie, Hrsg. Lieb, K., Frauenknecht, S. & Brunnhuber, S. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, S.177-203.*
- Luck SJ, Mathalon DH, O'Donnell BF, Hämläinen MS, Spencer KM, Javitt DC, Uhlhaas PJ (2011).** A roadmap for the development and validation of event-related potential biomarkers in schizophrenia research. *Biol Psychiatry, 70, 28-34.*
- Mangun GR (1995).** Neural mechanisms of visual selective attention. *Psychophysiology, 32(1), 4-18.*
- Marrocco R, Witte E, Davidson M (1994).** Arousal systems. *Current Opinion in Neurobiology 4, 166-170.*
- Michie PT, Innes-Brown H, Todd J, Jablensky AV (2002).** Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biol. Psychiatry ; 52(7) : 749-58.*
- Möller HJ, Laux G, Deister A (2005).** Psychiatrie und Psychotherapie, 3. Aufl. edn. *Georg Thieme Verlag, Stuttgart.*
- Möller HJ & Müller N (2006).** Aktuelle Aspekte der Pathogenese und Therapie der Schizophrenie. 1. Auflage, *Springer Verlag, Wien.*
- Mort DJ, Malhotra P, Mannan SK, Rorden C, Pambakian A, Kennard C, Husain M (2003).** The anatomy of visual neglect. *Brain: a journal of neurology, 126(Pt 9), 1986-97.*
- Mueser, KT & McGurk SR (2004).** Schizophrenia. *Lancet, 363(9426), 2063-72.*
- Mulert C, Seifert C, Leicht G, Kirsch V, Ertl M, Karch S, Moosmann M, Lutz J, Möller HJ, Hegerl U, Pogarell O, Jäger L (2008).** Single-trial coupling of EEG and fMRI reveals the involvement of early anterior cingulate cortex activation in effortful decision making. *NeuroImage, 42(1), 158-68.*
- Nestor PG, Kubicki M, Spencer KM, Niznikiewicz M, McCarley RW, Shenton ME (2007).** Attentional networks and cingulum bundle in chronic schizophrenia. *Schizophrenia research, 90(1-3), 308-15.*
- Neuhaus AH, Koehler S, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Hahn E, Dettling M (2007).** Selective anterior cingulate cortex deficit during Conflict solution in schizophrenia: an event-related potential study. *Journal of psychiatric research, 41(8), 635-44.*

- Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Kasai K, Toner SK, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (2004).** Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *The American journal of psychiatry*, 161(9), 1603-11.
- Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D (2002).** Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 24 Suppl C, 91-5.
- Posner MI (1980).** Orienting of attention. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32: 1, 3 - 25
- Posner MI & Presti DE (1987).** Selective attention and cognitive control. *Trends in Neurosciences*, (10), 311-315.
- Posner MI & Petersen SE (1990).** The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*, 13, 25-42.
- Posner MI & Driver J (1992).** The neurobiology of selective attention. *Current opinion in neurobiology*, 2(2), 165-9.
- Posner MI, Rothbart MK, Sheese BE, Tang Y (2007).** The anterior cingulate gyrus and the mechanism of self-regulation. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 7(4), 391-5.
- Reitan RM (1958).** Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276
- Rosburg T, Boutros NN, Ford JM (2008).** Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia--a critical review. *Psychiatry research*, 161(3), 259-74.
- Salisbury DF, Collins KC, McCarley RW (2009).** Reductions in the N1 and P2 auditory event-related potentials in first-hospitalized and chronic schizophrenia. *Schizophr. Bull* 36:991-1000.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC-SCZ) (2014).** Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510): 421–427
- Schneider K (1992).** Klinische Psychopathologie. 14. Auflage. Stuttgart: Thieme.
- Sehatpour P, Molholm S, Schwartz TH, Mahoney JR, Mehta AD, Javitt DC, Stanton PK, Foxe JJ (2008).** A human intracranial study of long-range oscillatory coherence across a frontal-occipital-hippocampal brain network during visual object processing. *Proc. Natl. Sci. U.S.A.*, 105 (11), 4399-404.

- Sekihara K, Sahani M, Nagarajan SS (2005).** Localization bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction. *Neuroimage*, 25(4), 1056-67.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998)** The M.I.N.I. International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J. Clin Psychiatry*, 59(suppl 20):22-33.
- Silverstein SM, Knight R, Schwarzkopf SB, West LL, Osborn LM, Kamin D (1996).** Stimulus configuration and context effects in perceptual organization in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 105(3), 410-20.
- Singh-Curry V & Husain M (2009).** The functional role of the inferior parietal lobe in the dorsal and ventral stream dichotomy. *Neuropsychologia*, 47(6), 1434-48.
- Sohlberg M & Mateer C (2001).** Improving attention and managing attentional problems. Adapting rehabilitation techniques to adults with ADD. *Ann N Y Acad Sci* 93:359-375.
- van der Stelt O, Frye J, Lieberman JA, Belger A (2004).** Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 61(3), 237-48.
- Strandburg RJ, Marsh JT, Brown WS, Asarnow RF, Guthrie D, Higa J (1990).** Event-Related Potential Correlates of Impaired Attention in Schizophrenic Children. *Biol. Psychiatry* 27:1103-1115
- Stroop J (1935).** Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18 (6): 643–662.1.
- Talairach J & Tournoux P (1988).** Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 1st ed. Thieme, Stuttgart.
- Torrey EF (2007).** Schizophrenia and the inferior parietal lobule. *Schizophrenia Research*, 97 (1-3), 215-25.
- Treisman A (1969).** Strategies and models of selective attention. *Psychological review*, 76, 282-299.
- Urbanek C, Neuhaus AHM, Opgen-Rhein C, Strathmann S, Wieseke N, Schaub R, Hahn E, Dettling M (2009).** Attention network test (ANT) reveals gender-specific alterations of executive function in schizophrenia. *Psychiatry research*, 168(2), 102-9.
- Vogel EK & Luck SJ (2000).** The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology*, 37(2), 190-203.

- Wang K, Fan J, Dong Y, Wang CQ, Lee TMC, Posner MI (2005).** Selective impairment of attentional networks of orienting and executive control in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 78(2-3), 235-41.
- Wechsler D (1981).** Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. *New York: Psychological Corporation.*
- Weinberger DR & Gallhofer B (1997).** Cognitive function in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 12(4), 29-36.
- Wennberg R, Valiante T, Cheyne D (2011).** EEG and MEG in mesial temporal lobe epilepsy: where do the spikes really come from? *Clin. Neurophysiology*, 122(7), 1295-313.
- Wood SM, Potts GF, Hall JF, Ulanday JB, Netsiri C (2006).** Event-related potentials to auditory and visual selective attention in schizophrenia. *International journal of psychophysiology*, 60(1), 67-75.
- World Health Organization (2010).** Tenth revision of the International Classification of Diseases. URL: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> (Stand 15.04.2014)
- Yeap S, Kelly SP, Sehatpour P, Magno E, Javitt DC, Garavan H, Thakore JH, Foxe JJ (2006).** Early Visual Sensory Deficits as Endophenotypes for Schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 63, 1180-1188.
- Zschocke S & Hansen HC (2002).** Klinische Elektroenzephalographie. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. *Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.*
- Zubin J, Steinhauer SR, Day R, van Kammen DP (1985).** Schizophrenia at the crossroads: a blueprint for the 80s. *Compr Psychiatry*. 26, 217-240.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung ANT.....	23
Abbildung 2: Darstellung der mittleren Reaktionszeit mit Standardabweichung der einzelnen target-Bedingungen (neutral, congruent, incongruent) in Abhängigkeit der cue-Bedingungen (center, double, no, spatial cue), Patienten (N = 33).....	33
Abbildung 3: Darstellung der mittleren Reaktionszeit mit Standardabweichung der einzelnen target-Bedingungen (neutral, congruent, incongruent) in Abhängigkeit der cue-Bedingungen (center, double, no, spatial cue), Probanden (N = 61).....	34
Abbildung 4: Gruppengetrennte Darstellung der Genauigkeit (%) in Abhängigkeit der target-Bedingungen (neutral, congruent, incongruent).....	36
Abbildung 5: Grand Average der Probanden (N = 61) unter Zusammenfassung der fünf posterioren Elektroden.....	39
Abbildung 6: Grand Average der Patienten (N = 33) unter Zusammenfassung der fünf posterioren Elektroden.....	40
Abbildung 7: Verteilung der cue N1 Messwerte aufgeteilt nach cue-Bedingung (visueller Winkel), Probanden.	41
Abbildung 8: Verteilung der cue N1 Messwerte aufgeteilt nach cue-Bedingung (visueller Winkel), Patienten.....	41
Abbildung 9: Regressionsfunktion der bottom up Prozesse als Abhängigkeit der cue N1 Amplituden vom visuellen Winkel (Details zur Erstellung, siehe Methoden).....	41
Abbildung 10: Verteilung der target N1 Messwerte aufgeteilt nach cue-Bedingung (attentional load), Probanden.....	45
Abbildung 11: Verteilung der target N1 Messwerte aufgeteilt nach cue-Bedingung (attentional load), Patienten.....	45
Abbildung 12: Regressionsfunktion der top down Prozesse als Abhängigkeit der target N1 Amplituden vom attentional load der einzelnen cues (Details zur Erstellung, siehe Methoden).....	45
Abbildung 13: Potentialquellen der cue N1, Probanden	48
Abbildung 14: Farbskala zu Abbildung 13.....	48
Abbildung 15: cue N1, minderaktivierte Kortexareale bei den an Schizophrenie Erkrankten im Vergleich zu den gesunden Probanden.....	50

Abbildung 16: Farbskala zu Abbildung 15.....	50
Abbildung 17: Potentialquellen target N1, Probanden	52
Abbildung 18: Farbskala zu Abbildung 17.....	52
Abbildung 19: target N1, minderaktivierte Kortexareale bei den an Schizophrenie Erkrankten im Vergleich zu den gesunden Probanden.....	54
Abbildung 20: Farbskala zu Abbildung 19.....	54

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Berechnung der ANT Effekte.....	25
Tabelle 2: Demographische Merkmale und Testleistungen beider Gruppen.....	32
Tabelle 3: Gruppenunterschiede der behavioralen ANT Ergebnisse.....	35
Tabelle 4: Korrelation Alter * durchschnittliche Reaktionszeit	37
Tabelle 5: Anzahl der gemittelten Segmente für die EKP Kurven der vier cue Bedingungen.....	38
Tabelle 6: cue N1 [μ V] Amplituden beider Gruppen (N = 94).....	38
Tabelle 7: cue N1 [μ V] nach cue-Bedingug.....	40
Tabelle 8: cue N1 [μ V] an den einzelnen Elektroden beider Gruppen (N = 94).....	43
Tabelle 9: Gruppenvergleich der target N1 [μ V].....	44
Tabelle 10: target N1 [μ V] beider Gruppen an den einzelnen Elektroden.....	46
Tabelle 11: Korrelation Alter * target N1 [μ V].....	47
Tabelle 12: maximal aktivierte Voxels cue N1.....	49
Tabelle 13: maximal minderaktivierte Voxels der cue N1 bei den Patienten mit Schizophrenie.....	51
Tabelle 14: maximal aktivierte Voxels target N1.....	53
Tabelle 15: maximal minderaktivierte Voxels der target N1 bei den Patienten mit Schizophrenie.....	55

10. Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriore Gyrus cinguli
ANOVA	univariate Analyse der Kovarianz
ANT	Attention Network Test
BA	Brodman Areal
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
DRD4	Dopamin-Rezeptor D4
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
DST	digit symbol test
EEG	Elektroenzephalogramm
(V) EKP	(visuelles) ereigniskorreliertes Potential
G.	Gyrus
ICA	Independent Component Analysis
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPL	Inferiore parietale Lappen
LPS	Leistungsprüfsystem
MANOVA	multivariate Analyse der Kovarianz
MNI	Montreal Neurological Institute
(f) MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
PSP	postsynaptische Potentiale
PANSS	positive and negative syndrome scale
rmANOVA	Messwiederholungs-Varianzanalyse
sLORETA	standardized low resolution brain electromagnetic tomography
TMT	trail making test

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christine Karl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Elektrophysiologische Untersuchung zu bottom up und top down Defiziten selektiver Aufmerksamkeit bei Schizophrenie“ selbstständig und ohne nicht offengelegter Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden, gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§ 156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

12. Anteilserklärung an Publikationen

Christine Karl hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Neuhaus AH, Karl C, Hahn E, Trempler NR, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Hahn C, Ta TM, Dettling M. „Dissection of early bottom-up and top-down deficits during visual attention in schizophrenia.“, *Clin Neurophysiol.* 2011.

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der EEG-Untersuchungen und Erhebung der Basisdokumentation, Vorverarbeitung der EEG-Roh-Daten, Konstruktion der ereignis-korrelierten Potentiale aus den vorverarbeiteten EEG-Daten, Peak-Export in SPSS, Statistische Auswertung in SPSS, Beitrag zum Methodenteil des Manuskripts

Neuhaus AH, Trempler NR, Hahn E, Luborzewski A, Karl C, Hahn C, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Schaub R, Dettling M. „Evidence of specificity of a visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia.“, *Schizophrenia Research*, 2010.

Beitrag im Einzelnen: Hilfe bei der Durchführung der EEG-Untersuchungen und Erhebung der Basisdokumentation, Hilfe bei der Vorverarbeitung der EEG-Roh-Daten, Beitrag zum Methodenteil des Manuskripts

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

13. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

14. Publikationsliste

Neuhaus AH, Karl C, Hahn E, Trempler NR, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Hahn C, Ta TM, Dettling M. „Dissection of early bottom-up and top-down deficits during visual attention in schizophrenia.“, *Clin Neurophysiol.* 2011.

Neuhaus AH, Trempler NR, Hahn E, Luborzewski A, Karl C, Hahn C, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Schaub R, Dettling M. „Evidence of specificity of a visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia.“, *Schizophrenia Research*, 2010.

15. Danksagung

Mein besondere Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Andres Neuhaus, der diese Arbeit ununterbrochen mit Rat, konstruktiver Kritik und wertvollen Hinweisen begleitet hat.

Für Anregung und Beratung bei dem Verfassen der Arbeit danke ich auch Evgueni Tarkhanov, Stefanie Wildgans und Anna Fries.

Ich möchte es ebenfalls nicht versäumen, allen Patienten und Probanden für die Teilnahme an dieser Studie zu danken.