

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung
bei psychotischen Erkrankungen – eine kombinierte
Verhaltens- und fMRT-Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Kanthak

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Abstract	8
1.1 Abstract (deutsch).....	8
1.2 Abstract (englisch).....	9
2 Einleitung	11
2.1 Psychose und Schizophrenie.....	11
2.2 <i>Predictive Processing</i> als hierarchisches Modell der Informationsverarbeitung.....	13
2.3 Visuelle Wahrnehmung und <i>Predictive Processing</i>	15
2.4 Vorarbeiten und Herleitung der Fragestellung.....	17
3 Methodik	22
3.1 Stichprobe.....	22
3.2 Fragebögen und Tests.....	26
3.3 Experiment 1.....	27
3.3.1 Versuchsaufbau Experiment 1.....	27
3.3.2 Datenanalyse Experiment 1.....	31
3.3.2.1 Statistische Methoden.....	32
3.4 Experiment 2.....	32
3.4.1 Versuchsaufbau Experiment 2.....	32
3.4.2 Analyse der Verhaltensdaten aus Experiment 2.....	37
3.4.2.1 Statistische Methoden.....	38
3.4.3 fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie).....	38
3.4.3.1 Grundlagen der fMRT.....	38
3.4.3.2 Erhebung von fMRT-Daten in Experiment 2.....	40
3.4.3.3 Analyse der fMRT-Daten aus Experiment 2.....	41
3.4.3.3.1 Vorverarbeitung.....	41
3.4.3.3.2 Einzelstatistik.....	42
3.4.3.3.3 Gruppenstatistik.....	43
4 Ergebnisse	46
4.1 Charakterisierung der Stichprobe.....	46
4.2 Ergebnisse Experiment 1.....	47
4.3 Ergebnisse Experiment 2.....	50
4.3.1 Ergebnisse der Verhaltensdaten-Analyse.....	50
4.3.2 Ergebnisse der fMRT-Daten-Analyse.....	53

5	Diskussion	61
5.1	Sensorische Erwartungen (<i>low-level Priors</i>).....	61
5.2	Kognitive Erwartungen (<i>high-level Priors</i>)	63
5.2.1	Verhaltensdaten.....	63
5.2.2	Funktionelle Bildgebung.....	64
5.3	<i>Priors</i> und Psychose	66
5.4	Integration von <i>Predictive Processing</i> und weiteren Theorien der Psychose.....	68
5.5	Limitationen	70
5.6	Implikationen für die Klinik	72
5.7	Ausblick	74
5.8	Fazit.....	75
6	Literaturverzeichnis	77
7	Eidesstattliche Versicherung	87
8	Lebenslauf	88
9	Danksagung	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Schematische Darstellung eines hierarchischen <i>Predictive Processing-Systems</i>	14
Abbildung 2. Beispiele für ambigie visuelle Stimuli.	16
Abbildung 3. Schematische Darstellung abweichender hierarchischer perzeptueller Inferenzmechanismen bei Psychosen.	18
Abbildung 4. Flussdiagramm zur Darstellung des Einschlussprozesses von Proband*innen in die Experimente 1 und 2.	23
Abbildung 5. Versuchsaufbau Experiment 1.	29
Abbildung 6. Versuchsaufbau Experiment 2.	34
Abbildung 7. Geringere Perzeptstabilität bei Patient*innen mit Psychose.	48
Abbildung 8. Ergebnisse der Korrelationsanalysen zur Perzeptstabilität.	49
Abbildung 9. Kein Einfluss Placebo-induzierter Erwartungen auf die Wahrnehmung auf behavioraler Ebene.	51
Abbildung 10. BOLD-Aktivierung für den Kontrast ‚erwartungskongruent > erwartungsinkongruent‘ in der Testphase korreliert mit dem erwartungsinduzierten Bias im rechten OFC.	54
Abbildung 11. BOLD-Aktivierung für den Gruppenvergleich ‚Pat. < HC‘ bezüglich der erwartungsbezogenen Aktivierung in der Testphase ‚erwartungskongruent > erwartungsinkongruent‘.	56
Abbildung 12. BOLD-Aktivierung für den Kontrast ‚ambigie Wechsel > Baseline‘ in der linken anterioren Insula.	58
Abbildung 13. BOLD-Aktivierung für den Gruppenvergleich ‚Pat. < HC‘ bezüglich der Aktivierung in der Testphase für den Kontrast ‚ambigie Wechsel > Baseline im linken OFC.	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Relevante Diagnosen für den Einschluss in die Studie.	24
Tabelle 2. Experiment 1: Stichprobencharakteristika.	47
Tabelle 3. Aktivierungen für den Kontrast ‚erwartungskongruent > erwartungsinkongruent‘ in der Testphase korreliert mit dem erwartungsinduzierten Bias.	55
Tabelle 4. Gruppenvergleich ‚Pat. < HC‘ bezüglich der erwartungsbezogenen Aktivierung in der Testphase (‚erwartungskongruent > erwartungsinkongruent‘).	57
Tabelle 5. Aktivierungen für den Kontrast ‚ambigue Wechsel > Baseline‘.	58

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
BCAN	Berlin Center for Advanced Neuroimaging
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
D2	d2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Test
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EPI	Echo Planar Imaging
CAPS	Cardiff Anomalous Perception Scale
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Family-wise error
GABA	gamma-Aminobuttersäure
HC	Healthy controls (gesunde Proband*innen)
HRF	Hemodynamic response function (häodynamische Antwortfunktion)
IFC	Inferiorer frontaler Kortex
IQ	Intelligenzquotient
ISI	Interstimulus-Intervall
KL	Konzentrationsleistung
LQ	Lateralitätsquotient
MNI	Montreal Neurological Institute
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
MPRAGE	Magnetization prepared rapid gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	<i>N</i> -Methyl-D-Aspartat
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
Pat.	Patient*innen
PDI	Peters et al. Delusions Inventory

PPI	Psychophysiologische Interaktion
RDK	Random Dot Kinematogram
ROI	Region(s) of Interest
s	Sekunden
SFM	Structure-from-motion
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
V.a.	Verdacht auf
V5/MT	Visueller Kortex 5 / mittlere temporale visuelle Area
VOI	Volume(s) of Interest
WST	Wortschatztest

1 Abstract

1.1 Abstract (deutsch)

Perzeptuelle Inferenz beschreibt die Mechanismen unseres Gehirns, mittels derer ein kohärenter Wahrnehmungseindruck aus sensorischen Informationen erzeugt wird. In einem integrativen System beeinflussen Kontext, Erwartungen und Überzeugungen die Wahrnehmung (*Top-down*). Die so generierten Vorhersagen werden durch neue Evidenz kontinuierlich adaptiert (*Bottom-up*). Nach dieser *Predictive Processing*-Theorie könnten Störungen der Inferenzmechanismen die Pathogenese von Psychosen und ihren Kernsymptomen Wahn und Halluzinationen erklären. Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die Rolle von Erwartungen bei visueller Wahrnehmung an einer Stichprobe von unmedizierten Patient*innen mit psychotischen Erkrankungen mit Verhaltensexperimenten und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) zu untersuchen.

In einem Verhaltensexperiment wurde anhand der intermittierenden Präsentation eines ambigen Stimulus der Einfluss von sensorischen Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung getestet. Hier konnte ein Effekt zur Perzeptstabilität aus einer Studie mit medizierten Patient*innen mit Schizophrenie repliziert werden: Bei unmedizierten Patient*innen mit psychotischen Erkrankungen war der stabilisierende Einfluss sensorischer Erwartungen auf die Wahrnehmung ambiguer Reize geringer als bei der Kontrollgruppe. Ein Zusammenhang dieses Effektes mit psychotischer Symptomatik wurde nicht gefunden.

Ein Teil der Stichprobe nahm an einem weiteren Experiment teil, welches als fMRT-Experiment durchgeführt wurde. In diesem Paradigma wurde ein kontinuierlich präsentierter ambiguer Stimulus mit einer 'Placebo-Brille' kombiniert. Mittels dieser Manipulation sollten bei den Teilnehmer*innen Erwartungen induziert werden, deren Einfluss auf die Wahrnehmung in Verhaltensdaten und funktioneller Bildgebung gemessen wurde. Hierfür wurde in den fMRT-Daten der Zusammenhang von Erwartungen mit Aktivität im orbitofrontalen Kortex sowie die Konnektivität zwischen frontalen und sensorischen, okzipitalen Hirnregionen analysiert. Entgegen der Annahme, dass bei Psychosen Erwartungen aus höheren neuronalen Ebenen einen kompensatorisch stärkeren Einfluss auf die Wahrnehmung haben, konnte in der Patient*innengruppe weder in den Verhaltensdaten noch in der fMRT ein solcher

Effekt detektiert werden. Da der Verhaltenseffekt der bereits erprobten Manipulation in der Kontrollgruppe nicht repliziert werden konnte, ist die Interpretation der Ergebnisse des zweiten Experimentes nur eingeschränkt möglich. Eine weitere Limitation ist die Stichprobengröße der Patient*innen-Gruppe.

Die vorliegende Arbeit ergänzt die Datenlage zur Theorie einer gestörten perzeptuellen Inferenz bei Psychose und untermauert die Hypothese von schwächeren Vorhersagen auf sensorischer Ebene bei dieser Gruppe von Erkrankungen. Es bedarf weiterer Studien, die computationale Methoden mit Verhaltensexperimenten und Bildgebungsmethoden gezielt kombinieren, um die Hypothesen bezüglich veränderter Inferenzmechanismen auf verschiedenen hierarchischen Ebenen des Gehirns zu untersuchen und die Pathomechanismen der Psychose weiter aufzuklären.

1.2 Abstract (englisch)

Perceptual inference refers to the mechanisms applied by our brain to form a coherent perceptual experience from sensory input. Within this integrative system, perception is influenced by context, expectations, and beliefs through top-down mechanisms. By the same token, predictions generated within the system are constantly updated by new sensory evidence through bottom-up signalling. According to the theory of *predictive processing*, disturbances of these inferential mechanisms might explain the pathogenesis of psychosis and its core symptoms, delusions and hallucinations. The aim of this dissertation was to investigate the role of expectations in visual perception in a sample of unmedicated patients with psychosis using behavioral experiments and functional magnetic resonance imaging (fMRI).

In a behavioral experiment, the intermittent presentation of an ambiguous stimulus was used to test the influence of sensory predictions on visual perception. Here, an effect previously found in medicated patients with schizophrenia was replicated: Unmedicated patients with psychosis exhibited weaker perceptual stability and, hence, weaker influence of low-level priors on the perception of ambiguous stimuli than healthy controls. No association was found between this effect and the severity of psychotic symptoms.

A sub-sample participated in a second experiment, which was conducted as an fMRI study. Here, a continuously presented ambiguous stimulus was combined with the application of 'placebo glasses'. This manipulation served to induce expectations in the participants, the effect of which was measured in behavioral and fMRI data. To this end, we examined the influence of expectations on reported perception together with the expectation-related activity in orbitofrontal regions and their connectivity to sensory occipital regions. Contrary to our hypothesis, no evidence for a stronger influence of high-level expectations on visual perception was found in psychotic individuals. The results of this experiment may only be interpreted to a limited extent, since the basic behavioral effect of the placebo manipulation was not replicated in the control group. The patient sample size makes for another limitation of the second part of the study.

This work significantly adds to the empirical evidence for the theory of disturbed perceptual inference in psychosis. Its results substantiate the hypothesis of weaker sensory predictions in psychotic disorders. There is a need for more studies combining computational approaches with behavioral experiments and imaging methods to specifically examine inferential mechanisms on hierarchical neuronal levels and thus to further enlighten the pathomechanisms of psychosis.

2 Einleitung

“The more I consider the world, the more I realize that it’s supposed to have a cohesion that no longer exists, or that it is swiftly losing [...]. I can understand only one piece or the other, even though the sky is supposed to belong to the same world as the curtains, and the dog that enters the room draws my attention as an entirely new object to contend with.”

(Esmé Weijun Wang, *The Collected Schizophrenias*, 2019)

2.1 Psychose und Schizophrenie

Der Begriff ‘Psychose’ bezeichnet eine psychische Störung, bei der Betroffene den Bezug zur Realität zumindest teilweise verlieren und im Rahmen derer Wahrnehmung, Denken und Verhalten verändert sein können (Gaebel & Zielasek, 2015). Zu den psychotischen Störungen gehören die Schizophrenien, aber auch andere Erkrankungen, u.a. schizoaffektive Störungen, wahnhaftige Störungen, substanzinduzierte psychotische Störungen und Psychosen im Rahmen neurologischer Erkrankungen wie z.B. Autoimmunenzephalitiden (Biedermann & Fleischhacker, 2016; Pollak et al., 2020). Wahn und Halluzinationen sind Kernsymptome einer Psychose. Als Wahn werden Überzeugungen verstanden, die von den Mitmenschen nicht geteilt werden, da sie nicht der Wirklichkeit entsprechen, an denen die Betroffenen jedoch mit subjektiver Gewissheit festhalten und deren Überzeugung somit nicht korrigierbar ist (Jaspers, 1973). Wahn stellt eine Form inhaltlicher Denkstörungen dar (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP) (Hrsg.), 2012). Halluzinationen sind Trugwahrnehmungen, die als reale Sinneseindrücke angenommen werden (ebd.). Für Schizophrenien sind akustische Halluzinationen typisch, so etwa das Hören von kommentierenden oder befehlenden Stimmen. Als Manifestation von Psychosen gehören Wahn und Halluzinationen zu den sogenannten Positivsymptomen, da ihre Abnormität gerade durch die Präsenz zusätzlicher Wahrnehmungen oder Empfindungen, und nicht durch ein Fehlen normaler Funktionen (wie beispielsweise bei den Negativsymptomen Anhedonie, Antriebslosigkeit und Rückzugsverhalten) ausgemacht wird (Berger, 2012). Eine weitere Gruppe von Positivsymptomen bilden Ich-Störungen, die den Verlust der Abgrenzung zwischen Selbst und Umwelt und die daraus resultierenden Empfindungen bezeichnen (ebd.). Spezifische Symptome aus dieser Gruppe sind Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung und das Gefühl des Gemachten (AMDP

(Hrsg.), 2012). Häufig zeigt sich im Rahmen einer Psychose eine Desorganisation von Denken und Sprache (Berger, 2012). Hierunter fällt auch der Verlust einer Kohärenz in der Wahrnehmung und im Denken, wie er von der Autorin E.W. Wang (2020), die selbst an einer schizoaffektiven Störung erkrankt ist, im einleitenden Zitat geschildert wird.

Schizophrenie ist eine psychische Erkrankung, die weltweit knapp 1% der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens betrifft (Kahn et al., 2015; Perälä et al., 2007) und häufig zu schweren Krankheitsverläufen führt. Die Erkrankung kann bei chronischem Verlauf die Fähigkeit zu sozialen Beziehungen, beruflichen Tätigkeiten und einem eigenständigen Leben stark beeinträchtigen (Harvey, 2014). Die Prävalenz ist mit einem Verhältnis von 1,4:1 zwischen Männern und Frauen leicht verschoben (McGrath et al., 2008), wobei Männer im Durchschnitt früher erkranken (Castle et al., 1998; Eranti et al., 2013) und häufiger von schweren Verläufen betroffen sind (Murray & Castle, 1991). Der Erkrankung liegt eine multifaktorielle Genese zugrunde, bei der eine Vielzahl von genetischen und Umwelteinflüssen im Zusammenspiel stehen (Howes & Murray, 2014). Die Diagnose schizophrener Erkrankungen erfolgt klinisch anhand von Kriterien aus Diagnosesystemen wie dem DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) oder der ICD (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Es finden sich zwar genetische und neuropathologische Korrelate für dieses Spektrum von Erkrankungen (Howes et al., 2013; Walsh et al., 2008), bisher gibt es jedoch keine spezifischen biologischen Marker zur Diagnostik. Therapeutisch stehen Antipsychotika als pharmakologischer Ansatz im Vordergrund. Diese Gruppe von Medikamenten wirkt überwiegend Dopamin-antagonistisch.

Die pathophysiologischen Mechanismen psychotischer Symptome sind noch immer nicht hinreichend verstanden. Als prominente Erklärungsmodelle haben sich bislang Neurotransmitter-Hypothesen durchgesetzt, denen zufolge Psychosen Dysfunktionen dopaminerger, glutamaterger und GABAerger Übertragung zugrunde liegen. Die Befunde zur Überfunktion dopaminerger Schaltkreise haben sich als „Dopamin-Hypothese“ (Howes & Kapur, 2009) längst etabliert, während mit der „Glutamat-Hypothese“ (Hu et al., 2015) eine NMDA-(*N*-Methyl-D-Aspartat-)Hypofunktion zunehmend als weiterer relevanter Faktor angesehen wird (Gonzalez-Burgos & Lewis, 2012). Auf die Neurotransmitter-Theorien aufbauend hat sich zudem die Ansicht

entwickelt, dass bei Psychosen das Verhältnis exzitatorischer und inhibitorischer Einflüsse, die sog. *E/I-Balance*, gestört ist (Jardri & Denève, 2013). Eine weitere einflussreiche Theorie zu den Pathomechanismen von Psychose ist das Konzept der *aberrant salience* (Salienz-Hypothese), demzufolge irrelevante Reize durch nicht-selektive Informationsverarbeitung als übermäßig salient oder bedeutsam wahrgenommen werden und auf diese Weise die Entstehung von Symptomen wie Wahn und Halluzinationen begünstigt wird (Heinz & Schlagenhauf, 2010; Kapur, 2003).

In den folgenden Unterkapiteln wird die dieser Arbeit zugrunde liegende Theorie des *Predictive Processing* am Beispiel der visuellen Wahrnehmung erläutert und beschrieben, wie diese Theorie Anwendung bei der Forschung zu neurophysiologischen Grundlagen der Psychose gefunden hat. Nach der Vorstellung relevanter Vorarbeiten aus diesem Bereich werden die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit hergeleitet.

2.2 *Predictive Processing* als hierarchisches Modell der Informationsverarbeitung

Forschungsarbeiten in den computationalen Neurowissenschaften haben ein theoretisches Bayesianisches Modell postuliert, nach dem unser Gehirn ein kognitives Modell der Welt errichtet und dieses kontinuierlich adaptiert (Friston, 2005; Rao & Ballard, 1999). Dieser als *Predictive Processing* (Clark, 2013) oder *Predictive Coding* (Rao & Ballard, 1999) bezeichnete Ansatz geht von einem System aus, in dem sensorischer Input mit zuvor generierten Vorhersagen abgeglichen wird. Bei Inkongruenz von Input und Vorhersage kommt es zu einem Vorhersagefehler (*Prediction Error*). Um den *Prediction Error* zu minimieren, wird das kognitive Modell aktualisiert. Neben diesem *Bottom-up*-Mechanismus, der durch die *Prediction Errors* getrieben wird, findet jedoch auch ein *Top-down*-Prozess statt, nämlich die Beeinflussung des Sinneseindrucks durch Vorhersagen. Da dieser Ansatz Wahrnehmung nicht lediglich als passive Aufnahme und Verarbeitung von Signalen betrachtet, sondern von einer aktiven Modulierung durch kognitive Funktionen aus höheren neuronalen Zentren ausgeht, spricht man auch von „perzeptueller Inferenz“ (Aggelopoulos, 2015; Friston, 2005).

Die *Predictive Processing*-Theorie nimmt ebenso wie die Hypothese des „*Bayesian Brain*“ (Colombo & Seriès, 2012; Knill & Pouget, 2004) an, dass sich die Prozessierung

von Wahrnehmungsinhalten basierend auf dem Satz von Bayes mit probabilistischen Funktionen beschreiben lässt. In bayesianischen Begriffen wird das wahrgenommene Perzept als *Posterior* bezeichnet, welches nach dem Satz von Bayes aus Erwartungen (*Prior*) und sensorischer Evidenz (*Likelihood*) berechnet wird. Sowohl *Prior* als auch *Likelihood* sind als probabilistische Funktionen repräsentiert, deren Präzision als Gewichtung in die bayesianische Prozessierung eingeht. Das Modell nimmt ein hierarchisches System an, in dem auf mehreren Ebenen neuronale Einheiten für die Prozessierung von Wahrnehmungsinhalten verantwortlich sind.

In der Theorie des *Predictive Processing* entsteht somit ein komplexes System, in dem auf mehreren kortikalen Ebenen Vorhersagen und sensorische Evidenz abgeglichen werden und Signale in *Feedforward*- und *Feedback*-Schleifen (siehe Abb. 1) abwärts und aufwärts geleitet werden. Neurophysiologische Untersuchungen konnten entsprechende kortikale Mikroschaltkreise als mögliche neuronale Äquivalente für die *Feedforward*- und *Feedback*-Schleifen dieses hierarchischen Modells identifizieren (Bastos et al., 2012).

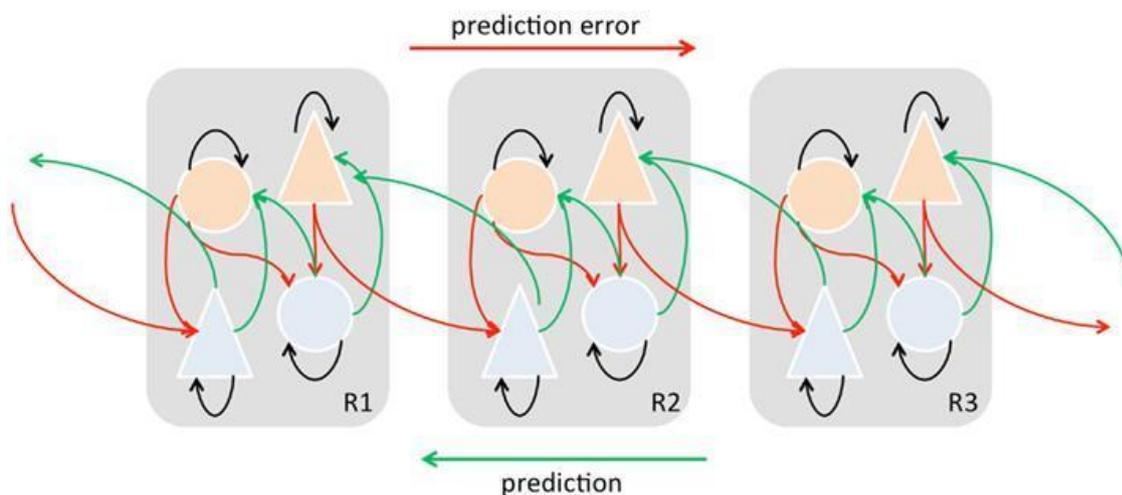


Abbildung 1. Schematische Darstellung eines hierarchischen *Predictive Processing*-Systems über drei kortikale Ebenen mit Vorhersagen als *Feedforward*- und *Prediction Errors* als *Feedback*-Schleifen (Seth et al., 2012).

Das *Predictive Processing*-Modell liefert folglich einen Rahmen für die Erklärung von einerseits perzeptueller Inferenz (der Schätzung von Ursachen eines Sinneseindrucks mithilfe von Vorhersagen) und andererseits perzeptuellem Lernen (der Anpassung der Parameter in einem Vorhersagen generierenden System auf der Grundlage von perzeptuellen Erfahrungen) (Friston, 2005).

2.3 Visuelle Wahrnehmung und *Predictive Processing*

Das visuelle System ist neurophysiologisch und neuroanatomisch über die letzten Jahrhunderte sehr gut untersucht worden, sodass es sich zur Testung von *Predictive Processing*-Modellen besonders eignet. Der *Predictive Processing*-Ansatz stellt in diesem Zusammenhang gewissermaßen eine Weiterführung der von Helmholtz'schen Arbeiten zur Optik (1867) dar. Bereits von Helmholtz war der Überzeugung, dass bei der visuellen Wahrnehmung unbewusste Inferenzprozesse eine Rolle spielen. Diese Inferenzmechanismen seien notwendig, da retinale Bilder von Uneindeutigkeit gekennzeichnet seien. Die Ambiguität werde durch die Einbeziehung von Vorwissen, Erwartungen und Kontext im Zuge perzeptueller Inferenz aufgelöst (ebd.).

Experimentelle Paradigmen mit ambiguen visuellen Stimuli sind für die Testung von *Predictive Processing*-Modellen besonders nützlich, da unter der Bedingung von Ambiguität eine hohe Notwendigkeit für die Zuhilfenahme von Vorwissen und Erwartungen besteht und davon ausgegangen werden kann, dass die entsprechenden probabilistischen Inferenzmechanismen abgerufen werden. Zudem hat die Umwelt, in der wir uns bewegen, einen grundsätzlich mehrdeutigen Charakter. Perzeptuelle Ambiguität stellt somit einen häufigen und realistischen Zustand dar. Beispiele für ambigüe visuelle Stimuli sind der Necker-Würfel, Kippfiguren mit wechselndem Figur-Grund-Verhältnis und binokulare Rivalität bei dichoptischer Präsentation voneinander verschiedener Bilder (Abb. 2). Beim längeren Betrachten solcher visuellen Stimuli wechselt die Wahrnehmung spontan zwischen den sich gegenseitig ausschließenden Perzepten. Dieses Phänomen wird als bistabile bzw. multistabile Wahrnehmung bezeichnet (Leopold & Logothetis, 1999; Sterzer et al., 2009).

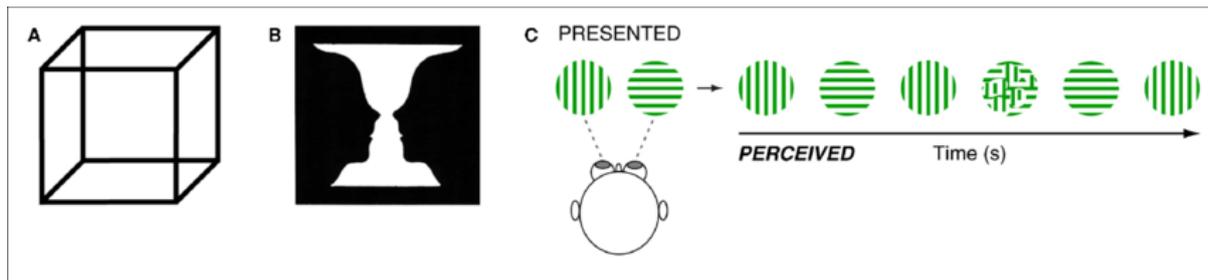


Abbildung 2. Beispiele für ambigüe visuelle Stimuli. (Miller et al., 2012) **A** Bei der Betrachtung des Necker-Würfels (Orbach et al., 1963) können zwei verschiedene Flächen als Vorderseite des Würfels wahrgenommen werden, sodass die Wahrnehmung zwischen zwei möglichen Tiefenperspektiven wechselt. **B** Die Rubinsche Vase (Rubin, 1921) ist ein Beispiel für eine Kippfigur mit alternierendem Figur-Grund-Verhältnis. Die Wahrnehmung wechselt zwischen einer weißen Vase und zwei schwarzen Köpfsilhouetten. **C** Werden beiden Augen experimentell unterschiedliche Bilder präsentiert, entsteht binokulare Rivalität (Levelt, 1966): Mit spontanen Wahrnehmungswechseln wird jeweils eines der beiden getrennt präsentierten Bilder für einige Sekunden wahrgenommen. Dazwischen können kurze Perioden mit gemischten Wahrnehmungseindrücken auftreten.

Die Wahrnehmung ambigüer visueller Reize kann durch Formen von Priming sowie durch implizite und explizite Erwartungen beeinflusst werden (Di Luca et al., 2010; Schmack et al., 2013, 2016; Sterzer et al., 2008). Sterzer und Kollegen (2008) etablierten ein Paradigma, welches einen ambigüen *Structure-from-Motion*-(SFM-)Stimulus benutzt und mittels einer ‚Placebo-Brille‘ die Untersuchung von erwartungsbezogener Wahrnehmung ermöglicht. Nach der Induktion der Erwartung, dass die Brille die wahrgenommene Drehrichtung eines rotierenden Stimulus beeinflusst, zeigten Proband*innen in diesem Paradigma tatsächlich häufiger erwartungskongruente Wahrnehmung bei der Präsentation des ambigüen Stimulus (Schmack et al., 2013; Sterzer et al., 2008).

Mittels funktioneller Bildgebung können die Daten aus Verhaltensexperimenten mit Veränderungen auf der Ebene neuronaler Strukturen und Netzwerke verknüpft und somit neuronale Korrelate der beschriebenen Wahrnehmungsprozesse identifiziert werden (z.B. Schmack et al., 2013). Computationales Modellieren kann dabei genutzt werden, um neuronale Korrelate für die verschiedenen Ebenen des hierarchischen Systems zu identifizieren, wie beispielsweise von Weilhhammer und Kolleg*innen (2018) für hierarchische Vorhersageprozesse in der visuellen Wahrnehmung geschehen.

2.4 Vorarbeiten und Herleitung der Fragestellung

Die *Predictive-Processing*-Theorie hat nicht nur die Erforschung perzeptueller Inferenzmechanismen im gesunden Gehirn inspiriert, sondern hat sich auch als möglicher Erklärungsansatz für bestimmte psychische Erkrankungen etabliert. Insbesondere in der Erforschung psychotischer Erkrankungen und den damit einhergehenden Positivsymptomen Wahn und Halluzinationen haben prädiktive Ansätze ihren Stellenwert gefunden.

Bereits in früheren Erklärungsmodellen für Psychose wurde die Rolle von Wahrnehmungsprozessen und deren Zusammenhang mit Erwartungen herausgearbeitet (Maher, 1974), teilweise auch schon mit bayesianischen Ansätzen (Hemsley & Garety, 1986). Fletcher und Frith (2009) beschrieben in ihrem Bayesianischen Modell von Psychosen, wie abweichende Inferenzmechanismen innerhalb des hierarchischen Systems zu einer Störung der Integration neuer Sinneseindrücke und einem übergewichteten *Prediction Error* führen könnten. Dieses fehlerhafte prädiktive Zusammenspiel würde die Grundlage zur Entstehung von sowohl Halluzinationen als auch Wahn schaffen (ebd.). Da jedoch in einem hierarchischen System sowohl Vorhersagen als auch Vorhersagefehler auf jeder der neuronalen Ebenen generiert werden, gibt es konzeptuell eine Vielzahl von möglichen Signalveränderungen, die für die Pathogenese und Aufrechterhaltung von psychotischen Symptomen verantwortlich gemacht werden könnten.

In den letzten Jahren haben sich mehrere Forschungsarbeiten gezielt mit der Präzisierung der *Predictive Processing*-Theorien bei Gesunden und Patient*innen mit Schizophrenie gewidmet. Die Frage, ob der Einfluss von Erwartungen (*Priors*) auf die Wahrnehmung geringer oder stärker ausgeprägt ist als bei Gesunden, hat hierzu ein heterogenes Feld von Forschungsergebnissen hervorgebracht. Mehrere Arbeiten, die zu dem Schluss eines stärker ausgeprägten Einflusses von Erwartungen auf die Wahrnehmung bei Psychosen oder Psychose-Neigung kommen (Cassidy et al., 2018; Corlett et al., 2019; Powers et al., 2017; Stuke, Kress, et al., 2018; Teufel et al., 2015), stehen der Evidenz für schwächer ausgeprägte *Priors* (Schmack et al., 2015; Stuke, Weilhhammer, et al., 2018; Valton et al., 2019; Weilhhammer, Röd, et al., 2020) gegenüber. Kaliuzhna und Kolleg*innen (2019) finden wiederum keine Hinweise für von Gesunden abweichende Erwartungen im Rahmen visueller Wahrnehmung.

Der scheinbare Widerspruch zwischen diesen divergierenden Studienergebnissen zur Rolle von Erwartungen in der Informationsverarbeitung bei Psychosen lässt sich jedoch möglicherweise auflösen, wenn man den hierarchischen Charakter des kortikalen Systems in ein umfassendes Erklärungsmodell einbezieht. Eine Hypothese, die dieser hierarchischen Struktur gerecht zu werden versucht, geht davon aus, dass bei psychotischen Erkrankungen die Signalübertragung auf verschiedenen Ebenen verändert ist (Heinz et al., 2019; Sterzer et al., 2018). So könnte eine herabgesetzte Signalübertragung in niedrigen sensorischen Zentren mit einer stärkeren Signalübertragung in höheren kortikalen Zentren einhergehen (siehe Abb. 3).

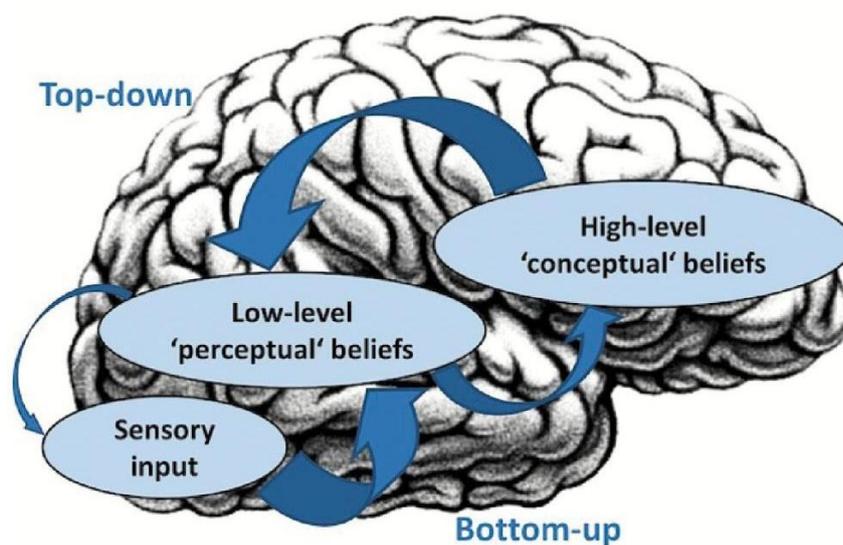


Abbildung 3. Schematische Darstellung abweichender hierarchischer perzeptueller Inferenzmechanismen bei Psychosen (Heinz et al., 2019).

Schmack und Kolleg*innen (2013, 2015) zeigten mit ihren Studien zur bistabilen Wahrnehmung, dass bei Patient*innen mit Schizophrenie sowie bei gesunden Proband*innen mit einer Wahnneigung ein geringerer Einfluss von sensorischen Erwartungen auf die Wahrnehmung besteht. Der sensorische Input scheint also bei Psychosen in geringerem Maß als bei Gesunden durch perzeptuelle Erwartungen moduliert zu werden. Aufgrund der schwachen sensorischen Erwartungen ist von einer starken *Bottom-up*-Weiterleitung der *Prediction Errors* auszugehen. Die Integration dieser überproportionalen *Prediction Errors* begünstigt die Bildung und Festigung wahnhafter Überzeugungen (Fletcher & Frith, 2009). Ein (möglicherweise

kompensatorisch) verstärkter *Top-down*-Einfluss höherer Zentren auf die visuelle Verarbeitung könnte dann die Anpassung von Wahrnehmungsinhalten an bestehende Überzeugungen zur Folge haben. Der im Verhältnis zur sensorischen Evidenz schwächere Einfluss sensorischer Erwartungen bei Psychosen bedingt möglicherweise eine Instabilität auf der Ebene sensorischer Repräsentationen, die durch verstärkte Signale aus höheren kognitiven Ebenen stabilisiert und mit den bestehenden Vorhersagen in Einklang gebracht wird. Ein Überhandnehmen solcher kognitiven Erwartungen, die sich nicht durch widersprechende Evidenz korrigieren lassen, entspräche dem klinischen Bild eines Wahns. Der Wahn würde so die Rolle eines starken *Priors* einnehmen, der Wahrnehmungseindrücke maßgeblich beeinflusst, ohne selbst anhand der Integration von neuen Erfahrungen aktualisiert zu werden (Heinz et al., 2019; Sterzer et al., 2018).

In einer Serie von Studien, die die visuelle Aufgabe zur Wahrnehmung bistabiler Reize mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) verbanden (Schmack et al., 2013, 2017), konnte gezeigt werden, dass sich ein verstärkter Einfluss kognitiver Erwartungen auf visuelle Wahrnehmungsprozesse bei Patient*innen mit Schizophrenie und bei Gesunden mit Wahnneigung auf neuronaler Ebene im Sinne einer stärkeren Konnektivität zwischen orbitofrontalen und visuellen Kortexarealen widerspiegelt. Bei den Patient*innen mit Schizophrenie zeigte sich auf behavioraler Ebene jedoch ein geringerer Einfluss der kognitiven Erwartungen auf die Wahrnehmung als bei den gesunden Proband*innen. Dieser Effekt auf der Ebene der Verhaltensdaten steht nicht im Einklang mit den Ergebnissen der neuronalen Konnektivitätsanalyse und mit der Evidenz von gesunden Proband*innen mit Wahnneigung. Da die Patient*innen wie in den meisten Studien zur Schizophrenie zum großen Teil antipsychotisch mediziert waren, wird die Interpretation der behavioralen Daten aus diesem Paradigma erschwert durch die heterogenen Effekte von antidopaminerg wirkender Medikation auf Hirnfunktionen.

Während typische Antipsychotika vorwiegend über eine Blockade des zentralen Dopamin-Rezeptors D2 wirken, greifen atypische Antipsychotika in verschiedene Neurotransmittersysteme wie Serotonin und ebenfalls Dopamin ein. Die genauen Wirkmechanismen der einzelnen Substanzen sind jedoch noch nicht abschließend verstanden. Über die verschiedenen dopaminergen Verarbeitungspfade (insb. das nigrostriatale, mesolimbische und mesokortikale System) ist mit einer Beeinflussung

von Lernprozessen unter antidopaminerg wirkender Medikation zu rechnen (Steinberg et al., 2013). Aufgabenbasierte Experimente wie in den Studien von Schmack und Kolleg*innen (Schmack et al., 2013, 2015, 2017) rufen jedoch ebensolche basalen Lern- und Inferenzprozesse ab, weshalb die Aussagekraft von in dieser Weise erhobenen Verhaltensdaten bei Einnahme von Antipsychotika eingeschränkt ist. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Hinweise aus fMRT- und PET-(Positronen-Emissions-Tomographie-)Studien für unter antipsychotischer Behandlung auftretende strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns, die in der Folge die Auswertung von (funktionellen) Bildgebungsdaten erschweren (z.B. reduzierte Dopaminsynthesekapazität (Gründer et al., 2003), Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses im Striatum (Corson et al., 2002; Lahti et al., 2003), Abnahme des zerebralen Metabolismus im medialen frontalen Kortex (Ngan et al., 2002)). Ein weiterer Befund aus dieser Gruppe von Studien ist eine 'Normalisierung' von bei Medikationsbeginn gemessenen Veränderungen neuronaler Aktivität unter antipsychotischer Medikation (z.B. kortikostriatale funktionelle Konnektivität in *resting-state*-fMRT-Aufnahmen (Sarpal et al., 2015)). Somit werden möglicherweise für die Pathogenese relevante Veränderungen durch eine andauernde Medikation maskiert. Es besteht folglich ein Bedarf an Studien mit unmedizierten Patient*innen, um die der Psychose zugrunde liegenden Prozesse auf behavioraler und neuronaler Ebene präziser zu erforschen.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Ergebnisse einer kombinierten Verhaltens- und fMRT-Studie unter Anwendung der experimentellen Paradigmen von Schmack und Kolleg*innen (2013) mit unmedizierten Patient*innen mit Psychose und gesunden Kontrollproband*innen berichtet werden.

Mit einem Verhaltensexperiment (Experiment 1) wird überprüft, ob sich der schwächere Einfluss von Erwartungen auf sensorischer Ebene bei Patient*innen mit Schizophrenie (Schmack et al., 2015) in einer Stichprobe unmedizierter Patient*innen mit Psychose replizieren lässt.

Hypothese 1: Bei unmedizierten Patient*innen mit Psychose ist auf behavioraler Ebene der Einfluss von sensorischen Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung geringer als bei Gesunden. *Operationalisierung:* Vergleich der

selbstberichteten Wahrnehmungsinhalte in einem Verhaltensexperiment mit intermittierender Präsentation eines ambigen visuellen Stimulus.

In Experiment 2 wird der Einfluss kognitiver Erwartungen bei unmedizierten Patient*innen mit Psychose untersucht. Für die Auswahl geeigneter Teilnehmer*innen für dieses Experiment dient Experiment 1 als Vorstudie.

Hypothese 2: Bei unmedizierten Patient*innen mit Psychose ist auf behavioraler Ebene der Einfluss von kognitiven Erwartungen bzw. Überzeugungen auf die visuelle Wahrnehmung größer als bei Gesunden. *Operationalisierung:* Vergleich der selbstberichteten Wahrnehmungsinhalte in einem Verhaltensexperiment mit kontinuierlicher Präsentation eines ambigen visuellen Stimulus nach der Induktion von Erwartungen durch eine Placebo-Manipulation.

In Experiment 2 soll über die Verhaltensdaten hinaus mittels fMRT das Ausmaß neuronaler Konnektivität zwischen visuellen und erwartungsbezogenen orbitofrontalen Arealen im Vergleich zwischen Patient*innen und Gesunden untersucht werden.

Hypothese 3: Bei unmedizierten Patient*innen mit psychotischen Symptomen ist auf neuronaler Ebene der Einfluss von kognitiven Prozessen auf die sensorische Reizverarbeitung größer als bei Gesunden. *Operationalisierung:* Vergleich der Konnektivität zwischen Wahrnehmungszentren (MT/V5 als auf Wahrnehmung von Bewegungen spezialisierter Teil der Sehrinde) und erwartungsbezogenen Arealen (OFC (orbitofrontaler Kortex)) im fMRT bei kontinuierlicher Präsentation eines ambigen visuellen Stimulus nach der Induktion von Erwartungen durch eine Placebo-Manipulation.

In beiden Experimenten soll im Fall eines signifikanten Gruppenunterschiedes untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Stärke von psychotischer Symptomatik und der Beeinflussung perzeptueller Inhalte durch Erwartungen besteht. Zu diesem Zweck sollen die in Experiment 1 und 2 untersuchten Maße für den Einfluss sensorischer bzw. kognitiver Erwartungen mit Eigen- und Fremdbeurteilungsmaßen psychotischer Symptomatik korreliert werden.

3 Methodik

3.1 Stichprobe

Die endgültige Stichprobengröße in *Experiment 1* (Verhaltensexperiment) betrug 14 Patient*innen mit Psychose und 30 gesunde Kontrollproband*innen (*healthy controls*, HC). Zur Teilnahme an *Experiment 2* (Verhaltensexperiment, fakultativ als fMRT-Experiment) wurden nur die Teilnehmer*innen eingeladen, die bei der Teilnahme an Experiment 1 ausreichend stereoskopisches Sehvermögen gezeigt hatten. Die endgültige Stichprobe in Experiment 2 umfasste 12 Patient*innen und 18 Kontrollproband*innen. Ein großer Teil dieser Stichprobe (12 Patient*innen und 14 HC) führte das Experiment 2 im MRT-Scanner unter Erhebung von fMRT-Daten durch. 4 HC absolvierten Experiment 2 aufgrund von Kontraindikationen für eine MRT-Messung als Verhaltensexperiment ohne fMRT-Datenerhebung. Der Prozess von der Einwilligung der Proband*innen, an der Studie teilzunehmen, bis zur endgültigen Stichprobe der beiden Experimente ist in Abb. 4 dargestellt.

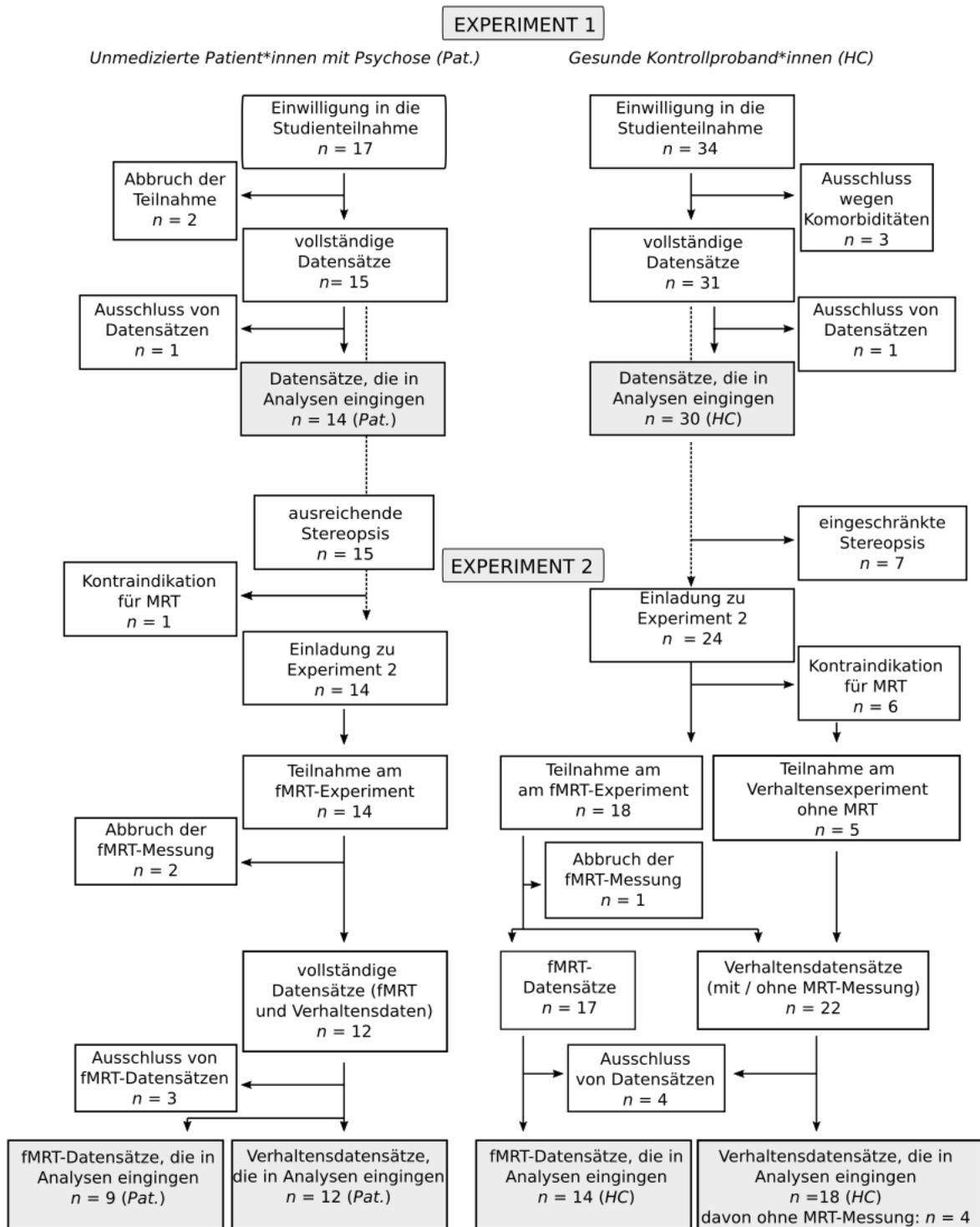


Abbildung 4. Flussdiagramm zur Darstellung des Einschussprozesses von Proband*innen in die Experimente 1 und 2. Dargestellt ist der Prozess von der Einwilligung der Proband*innen in die Studienteilnahme bis zur Auswahl der Datensätze von Experiment 1 und Experiment 2 für die Analysen der vorliegenden Arbeit.

Klinische Einschlusskriterien für die Patient*innen-Gruppe waren die Diagnose einer psychotischen Störung oder Prodromalsymptome einer Schizophrenie, und dass die

Patient*innen zum Zeitpunkt der Studienteilnahme keine antipsychotische Medikation hatten. Das Spektrum der für den Studieneinschluss relevanten Diagnosen ist in Tab. 1 dargestellt. Die Patient*innen wurden zusätzlich nach SKID-I (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I; (Wittchen et al., 1997)) gescreent und zeigten abgesehen von der Einschlussdiagnose keine Hinweise auf weitere, vordergründige psychiatrische Achse-I-Störungen. Alle Patient*innen waren in ambulanter oder stationärer Behandlung an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité, Campus Mitte oder an der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus Berlin. Alle in die Studie eingeschlossenen Patient*innen waren seit mindestens drei Wochen unmediziert, 66,7% waren Antipsychotika-naiv.

Table 1. Relevante Diagnosen für den Einschluss in die Studie.

ICD-10-Code	Diagnose
F20	Schizophrenie
F22	Anhaltende wahnhaftige Störungen
F23	Akute vorübergehende psychotische Störungen
F25	Schizoaffektive Störungen ¹
F19.5	Drogeninduzierte psychotische Störung ²
-	Prodromalsymptome ³ (BLIPS (<i>brief limited intermittent psychotic symptoms</i>), APS (<i>attenuated psychotic symptoms</i>))

Es wurden bewusst Patient*innen mit Psychosen im weiteren Sinne, also über Diagnosekategorien hinweg, in die Studie eingeschlossen. Psychopathologien werden zunehmend als Kontinuum betrachtet – so ist zum Beispiel im psychiatrischen Klassifikationssystem DSM-V trotz der grundlegenden Einteilung in Diagnosekategorien im Bereich der Psychosen bereits eine dimensionale Struktur implementiert worden (Heckers et al., 2013). Die Tatsache, dass in mehreren Studien bei gesunden Proband*innen Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der Neigung

¹ sofern eine Wahnsymptomatik im Rahmen der schizoaffektiven Störung vorherrschend war.

² Patient*innen mit (V.a.) F19.5 wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn sie die auslösende Substanz seit mindestens vier Wochen nicht mehr konsumiert hatten.

³ BLIPS und APS sind keine ICD-10-Diagnosen (APS sind im DSM-5 als “*condition for further study*” gelistet), sondern Symptome, die Ausdruck einer Prodromalphase sind, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in eine psychotische Störung übergeht. BLIPS und APS können über das SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms) und die SOPS (Scale of Prodromal Symptoms) nach (T. H. McGlashan et al., 2001) erfasst werden.

zu Wahn oder Halluzinationen und dem Einfluss von Erwartungen auf die Wahrnehmung gefunden wurden (Davies et al., 2018; Powers et al., 2017; Schmack et al., 2013; Stuke, Kress, et al., 2018; Stuke, Weilhhammer, et al., 2018; Teufel et al., 2010), stützt die Auffassung psychotischer Phänomene als Kontinuum (Van Os & Reininghaus, 2016).

Die Rekrutierung von gesunden Studienteilnehmer*innen erfolgte über öffentliche Anzeigen im Internet. Im Screening mit dem SKID-I (Wittchen et al., 1997) zeigte keine*r der Kontrollproband*innen Hinweise auf eine vorliegende psychiatrische Achse-I-Störung. Neurologische Vorerkrankungen waren ein Ausschlusskriterium für beide Gruppen. Alle Teilnehmer*innen hatten nach eigener Aussage in der Woche vor der Testung keinen illegalen Substanzkonsum betrieben mit der Ausnahme eines Patienten, der angab, drei Tage vor der Testung Cannabis konsumiert zu haben. Alle Teilnehmer*innen hatten eine normales oder mit Kontaktlinsen auf normal korrigierbares Sehvermögen. Kontraindikationen für die fMRT-Messung waren: nicht-entfernbar Metallteile am oder im Körper (z.B. Gelenkprothesen, Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate, Verhütungsspirale), großflächige Tätowierungen und Schwangerschaft.

Von allen Teilnehmer*innen wurde nach Aufklärung die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt. Die Teilnehmer*innen wurden darüber informiert, dass sie an einer Studie zur räumlichen Wahrnehmung teilnehmen würden. Den gesunden Teilnehmer*innen wurde vor dem Experiment nicht mitgeteilt, dass sie als Kontrollgruppe für Patient*innen mit Psychose fungieren würden, um einen (bewussten oder unbewussten) Bias beim Beantworten der Fragebögen zu vermeiden. Im Rahmen des Debriefings wurden die Teilnehmer*innen über den Hintergrund der Studie und über die Existenz der Kontroll- und Patient*innen-Gruppen aufgeklärt. Ambulante Patient*innen und gesunde Kontrollproband*innen erhielten eine Aufwandsschädigung.

Die Studie ist über das Votum der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin - Berlin "Der Einfluss von sensorischen und kognitiven Erwartungen auf das visuelle Bewusstsein" (EA1/223/16) genehmigt und wurde im Einklang mit den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Datenerhebung fand von August 2016 bis März 2020 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte statt.

3.2 Fragebögen und Tests

Zur Erfassung der Symptomschwere wurde in der Gruppe der Patient*innen die *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS (Kay et al., 1987)) durchgeführt. Es handelt sich hierbei um ein gängiges Fremdrating-Instrument zur Beurteilung der Positiv-, Negativ- und unspezifischen Symptome bei Schizophrenien und anderen Unterformen psychotischer Störungen durch einen klinischen Beobachter. Der Schweregrad wird auf einer sieben-stufigen Skala für 7 Items zur Positiv-Symptomatik, 7 Items zur Negativ-Symptomatik und 16 Items zur generellen Psychopathologie beurteilt. Alle PANSS-Ratings im Rahmen dieser Arbeit wurden durch dieselbe Untersucherin durchgeführt. Für die Korrelationsanalysen wurde die Subskala für Positivsymptome bestehend aus den Items *Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen/Verfolgungsideen* und *Feindseligkeit* benutzt.

Zur Messung der Wahnneigung wurde in beiden Gruppen das *Peters et al. Delusions Inventory* (PDI (Peters et al., 1999)) verwendet. Das PDI als Selbstbeurteilungsinstrument wurde hier in der Vollversion mit 40 Items benutzt. Jedes der 40 Items kann mit ‚ja‘ oder ‚nein‘ beantwortet werden. Bei einer Antwort mit ‚ja‘ schließen sich für das betreffende Item drei fünf-stufige Skalen zu den Dimensionen ‚Belastung‘ (*distress*), ‚zeitliche Beschäftigung‘ (*preoccupation*) und ‚Überzeugung‘ (*conviction*) an. In der Auswertung des PDI ergeben sich somit ein Score für die Anzahl der bejahten Items, drei Scores für die Subskalen sowie ein Summenwert, in dem die Scores der Subskalen addiert werden. Das PDI wurde entwickelt um Wahnneigung als Teil von Schizotypie in der Allgemeinbevölkerung zu messen (Peters et al., 1999). Es hat sich jedoch darüber hinaus als Instrument zur Quantifizierung von Wahnneigung bei Patient*innen mit Psychose etabliert (Prete et al., 2007).

Zur Erfassung von ungewöhnlicher Wahrnehmung wurde die *Cardiff Anomalous Perception Scale* (CAPS (Bell et al., 2006)) eingesetzt. Die CAPS ist wie das PDI ein Selbstbeurteilungsfragebogen. Die insgesamt 32 Items können analog zum PDI mit ‚ja‘ oder ‚nein‘ beantwortet werden. Bei Items, die bejaht wurden, schließen sich drei fünf-stufige Skalen zu den Dimensionen Belastung (*distress*), Ablenkung (*intrusiveness*) und Häufigkeit (*frequency*) an.

PANSS, PDI und CAPS wurden erhoben, um die in den Experimenten 1 und 2 erhobenen Maße für den Einfluss von Erwartungen bei visueller Verarbeitung mit psychopathologischen Merkmalen zu korrelieren.

Zur weiteren Charakterisierung der Proband*innen wurde die Händigkeit mit dem *Edinburgh Handedness Inventory* (EHI (Oldfield, 1971)) als Selbstbeurteilungsbogen erhoben und ein Lateralitätsquotient (LQ) berechnet. Ein LQ von +100 bedeutet, dass sämtliche im Fragebogen abgefragten Tätigkeiten mit der rechten Hand ausgeführt werden. Das Ausmaß der Nikotinabhängigkeit wurde mit dem Fagerström-Test (Heatherton et al., 1991) erfasst. Der Wortschatztest WST (Schmidt & Metzler, 1992) wurde zur Erhebung der verbalen Intelligenz eingesetzt. Die Aufgabe in diesem Test ist es, in jeder Zeile das eine, in der deutschen Sprache existierende Wort in einer Reihe von ausgedachten Wörtern ohne Bedeutung zu markieren. Eine eingeschränkte Validität des Tests in der hier erhobenen Stichprobe ergibt sich durch die Anzahl der Proband*innen, deren Muttersprache nicht Deutsch war (vier Patient*innen und fünf HC der in Experiment 1 untersuchten Stichprobe). Diese Teilnehmer*innen hatten jedoch ausreichende Deutsch- oder Englisch-Kenntnisse für das Verständnis der Instruktionen für die Experimente. Der d2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Brickenkamp, 2002) wurde zur Berechnung eines Kennwertes für die Konzentrationsleistung eingesetzt.

3.3 Experiment 1

3.3.1 Versuchsaufbau Experiment 1

Ziel dieses Verhaltensexperimentes war die Untersuchung des Einflusses von sensorischen Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung mittels intermittierender Präsentation eines ambigen Stimulus. Versuchsaufbau und -durchführung erfolgten mit dem Ziel der Vergleichbarkeit in enger Anlehnung an das von Schmack und Kolleg*innen (2013) verwendete experimentelle Paradigma.

Es wurde ein *Structure-from-motion*-Stimulus (SFM) verwendet, das als eine um eine vertikale Achse rotierende Kugel wahrgenommen wird (Durchmesser: $4,1^\circ$ Bildwinkel, Rotationsgeschwindigkeit: 0,167 Umdrehungen/s, s. Abb. 5). Der Stimulus bestand aus 450 gelben, quadratischen Punkten, die sich kohärent auf einem schwarzen Hintergrund bewegten. Der Stimulus war umrandet von einem weißen Quadrat mit

einem zentral positionierten Fixationskreuz. Über ein Spiegelstereoskop wurden zwei identische Versionen des SFM-Stimulus dichoptisch präsentiert. Die Ambiguität des Reizes führte dazu, dass das visuelle Perzept (spontan wechselnd) eine Links- oder Rechtsrotation der Kugel war. Die Präsentation des Reizes erfolgte mit Matlab R2007b (*MathWorks*, Natick, Massachusetts, USA) und der Cogent 2000 Toolbox.

Um die Teilnehmer*innen mit dem visuellen Reiz und den beiden möglichen Wahrnehmungen (Rechtsdrehung/Linksdrehung der Kugel) vertraut zu machen, wurde der ambigue Stimulus in einem Trainingsblock für eine Dauer von vier Minuten kontinuierlich präsentiert. Die Teilnehmer*innen waren instruiert, während dieses Blockes kontinuierlich mit der rechten Hand per Tastendruck auf die Pfeiltasten einer Tastatur die wahrgenommene Drehrichtung der Kugel bezogen auf die Vorderfläche der Kugel anzugeben und bei einem Wechsel der wahrgenommenen Drehrichtung auch die Antworttaste entsprechend zu wechseln.

Wenn ein ambiguer Stimulus temporär aus dem Sichtfeld verschwindet, führt die wiederholte Exposition gegenüber dem Stimulus zur Ausbildung einer Erwartung auf der Ebene sensorischer Verarbeitung, welche die Wahrnehmung der darauffolgenden Stimulus-Präsentationen beeinflusst. Perzeptuelle Inferenz führt in diesem Fall zur Stabilisierung der Wahrnehmung (Klink et al., 2008). Ein wiederholt präsentierter ambiguer Reiz wird also mit höherer Wahrscheinlichkeit genauso wahrgenommen wie bei der vorherigen Präsentation (Leopold et al., 2002; Pearson & Brascamp, 2008). Im Hauptteil des Experimentes wurde der oben beschriebene ambigue Stimulus in solch einer intermittierenden Weise präsentiert. Der Stimulus wurde während der gesamten Blockdauer von 20 min wiederholt für eine Dauer von 0,6 s gezeigt. Zwischen den Stimulus-Darbietungen lag ein Interstimulus-Intervall (ISI) von jeweils 0,8 s. Für die Dauer des ISI war nur der schwarzer Bildschirmhintergrund zu sehen (s. Abb. 5). Insgesamt umfasste das Hauptexperiment 860 Trials. Die Teilnehmer*innen waren instruiert, bei jedem (Wieder-)Erscheinen der Kugel (entsprechend einem Einzeldurchgang) die wahrgenommene Drehrichtung per Tastendruck anzugeben.

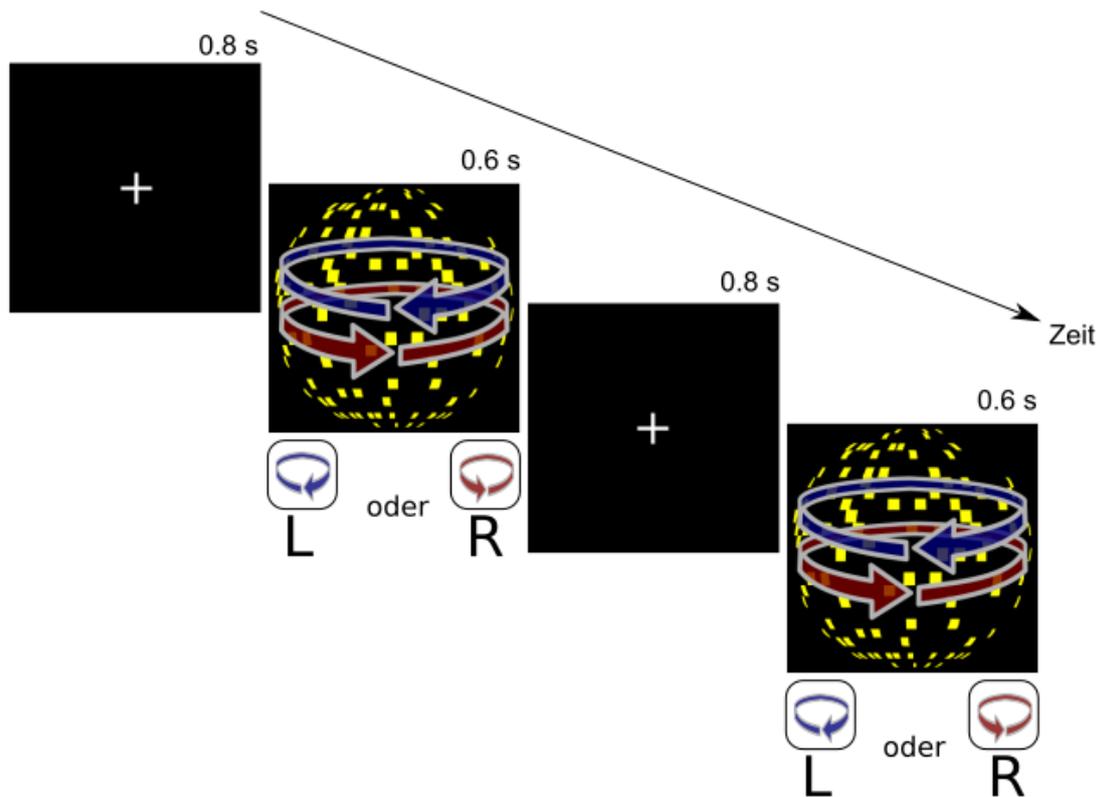


Abbildung 5. Versuchsaufbau Experiment 1 (modifiziert nach Schmack et al., 2013). Im Hauptteil von Experiment 1 wurde ein ambiguer SFM-Stimulus über eine Zeit von 20 min intermittierend präsentiert. Stimulus-Präsentationen von 0,6 s Dauer wechselten sich dabei mit Interstimulus-Intervallen von 0,8 s ab. Durch die Ambiguität des Stimulus entsteht eine bistabile Wahrnehmung, die den Eindruck einer entweder nach links oder nach rechts rotierenden Kugel hervorruft. Die wiederholte Präsentation des Stimulus induziert eine sensorische Erwartung, die das Gleichbleiben der Wahrnehmung von einer Stimulus-Präsentation zur nächsten wahrscheinlicher macht als einen Wechsel (Klink et al., 2008; Leopold et al., 2002; Pearson & Brascamp, 2008). Durch diese Stabilisierung des Perzepts nehmen Proband*innen in diesem Paradigma in der Regel über viele aufeinander folgende Durchgänge dieselbe Rotationsrichtung wahr. Bei jedem Erscheinen des Stimulus sollte mit einem Tastendruck angegeben werden, ob eine Rotation nach links oder rechts wahrgenommen wurde.

In einem separaten Block aus 40 Einzeldurchgängen wurde in intermittierender Stimulus-Präsentation ein disambigierter Stimulus gezeigt, um zu testen, ob die Teilnehmer*innen über die Fähigkeit zum räumlichen Sehen anhand von binokularen Tiefenreizen (Stereopsis) verfügten. Die Disambiguierung des Stimulus für diesen Test wurde durch die dichoptische Präsentation von zwei leicht versetzten Bildern über das Spiegelstereoskop erreicht, welche zu einem eindeutigen dreidimensionalen Perzept führt. Wie im Hauptexperiment sollte bei jedem Erscheinen des Stimulus per

Tastendruck die wahrgenommene Richtung angegeben werden. Stereopsis wurde hier definiert als eine korrekte Antwort in > 75% der Einzeldurchgänge⁴.

Um zu überprüfen, ob die Ergebnisse des Hauptexperimentes durch eine eingeschränkte Wahrnehmung von Bewegungen in der Gruppe der Patient*innen beeinflusst sein könnten, wurde am Ende von Experiment 1 ein psychophysischer Test in Form einer *Random Dot Kinematogram*-(RDK-)Aufgabe mit einem *Staircase*-Ansatz durchgeführt. Der Stimulus in dieser RDK-Aufgabe war ein zufälliges Punktemuster bestehend aus 100 grauen, sich in Bewegung befindlichen Punkten vor einem schwarzen Hintergrund. Die Punkte bewegten sich mit einer Kreisgeschwindigkeit von 4° Bildwinkel pro s. Ein Teil der Punkte bewegte sich kohärent entweder nach rechts oder links, während sich der Rest der Punkte in zufällige Richtungen bewegte. Ein weißes Fixationskreuz war zentral positioniert. Der Stimulus wurde in jedem Trial für 1 s präsentiert, gefolgt von einem schwarzen Bildschirm für 1 s mit einem *Jitter*⁵ von 0,35 s. Die Präsentation des Reizes erfolgte wie im Hauptexperiment mit Matlab R2007b und der Cogent 2000 Toolbox. Die Teilnehmer*innen waren instruiert, die Richtung der sich kohärent bewegenden Punkt per Tastendruck anzugeben. Der Anteil der sich kohärent bewegenden Punkte wurde mittels eines adaptiven *Staircase*-Verfahrens variiert, um die individuelle Schwelle für Bewegungssehen für jede*n Teilnehmer*in zu ermitteln. Dabei wurde eine *3-up-1-down*-Regel angewandt, sodass der Anteil der sich kohärent bewegenden Punkte nach drei richtigen Antworten gesenkt und nach einer falschen Antwort erhöht wurde⁶. Der Test begann mit einer kohärenten Bewegung von 100% der Punkte, d.h. einer maximalen Signalkomponente. Das *Staircase*-Verfahren wurde fortgesetzt, bis acht Wechsel aufgetreten waren. Die individuelle Schwelle, bis zu der kohärente

⁴ Proband*innen mit ausreichender Stereopsis in dieser Teilaufgabe von Experiment 1 wurden zu Experiment 2 eingeladen. Für die Haupt-Aufgabe in Experiment 1 war Stereopsis jedoch nicht zwingend notwendig, sodass eine eingeschränkte Stereopsis nicht zum Ausschluss der jeweiligen Proband*innen für die Analysen von Experiment 1 führte. 13,6% der in Experiment 1 getesteten Probanden zeigten eine deutliche Einschränkung im stereoskopischen Sehen. Die Prävalenz von eingeschränkter Stereopsis in der Allgemeinbevölkerung variiert in der Literatur und wurde beispielsweise von Chopin und Kolleg*innen (2019) auf 7% geschätzt.

⁵ Als *Jitter* wird eine Genauigkeitsschwankung bezeichnet, die im Rahmen von neurowissenschaftlichen Experimenten z.B. bei der Gestaltung von Präsentationsintervallen (wie hier dem Inter-Trial-Intervall) eingesetzt wird.

⁶ Die Schrittgröße war fix und logarithmisch skaliert. Dabei wurde die Größe der kohärenzsenkenden Schritte (Dekrement) kleiner als die kohärenzsteigernden Schritte (Inkrement) und zwar in einem Verhältnis von 0,7393 gewählt, um sicherzustellen, dass die Leistung bei einem Kohärenzanteil von 83,15% konvergieren würde (García-Pérez, 1998).

Bewegung detektiert werden konnte, wurde als vom logarithmischen in den linearen Raum konvertierter Mittelwert der kohärenten Bewegungsfraction der letzten sechs Wechsel berechnet. Jede*r der Teilnehmer*innen absolvierte zwei Durchgänge dieses Tests und es wurde der Mittelwert der beiden Schwellenwerte bestimmt.

Die Proband*innen waren instruiert, während der gesamten Dauer des Experimentes den Blick auf das Fixationskreuz gerichtet zu halten.

3.3.2 Datenanalyse Experiment 1

Der Einfluss sensorischer Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung wurde in Experiment 1 operationalisiert als die Wahrscheinlichkeit, dass bei intermittierender Präsentation des bistabilen Stimulus die Wahrnehmung des Stimulus von einer Präsentation zur darauffolgenden gleichbleibt (*survival probability*). Im Fall des hier verwendeten SFM-Reizes würden perzeptuelle Erwartungen demnach dazu führen, dass in aufeinanderfolgenden Präsentationen des Reizes die Rotationsrichtung der Kugel gleich wahrgenommen wird. Das visuelle Perzept wird somit über die Zeit durch sensorische Erwartungen stabilisiert. Die *survival probability* eines Perzeptes über die Zeit wurde berechnet und zwischen den Gruppen verglichen. Geringere Ausprägungen der *survival probability* wären ein Ausdruck einer geringeren Perzeptstabilität und somit eines geringeren Einflusses sensorischer Erwartungen auf die visuelle Verarbeitung.

Für die Berechnung der *survival probability* wurden die aufgezeichneten Antworten der Proband*innen verwendet. In der Patient*innengruppe gab es erwartungsgemäß (Schmack et al., 2015) mehr Einzeldurchgänge mit fehlenden Antworten (Median der Patient*innen- bzw. der HC-Gruppe: 6,5% bzw. 1,9%, Wilcoxon-Rangsummen-Test: $z = 3,04$, $p = 0,002$). Um einem möglichen systematischen Bias in Richtung der Hypothese einer von geringeren *survival probability* bei Patient*innen entgegenzuwirken, wurden fehlende Antworten bei allen Teilnehmer*innen als Gleichbleiben des Perzepts aus dem vorherigen Einzeldurchgang gewertet. Diese Vorgehensweise würde eher zur Über- als zur Unterschätzung der *survival probabilities* in der Gruppe der Patient*innen führen.

Ein Patient und ein Kontrollproband wurden von den Analysen ausgeschlossen, da sie über die gesamte Länge des Hauptexperiments nur eines der beiden möglichen Perzepte (entsprechend einer Rotationsrichtung) wahrgenommen hatten und somit

nicht eruiert werden kann, ob ihre Wahrnehmung tatsächlich zwischen den beiden Perzepten gewechselt hätte.

3.3.2.1 Statistische Methoden

Für die Analyse des Gruppenunterschiedes in der *survival probability* wurde ein nichtparametrischer Test (Wilcoxon-Rangsummen-Test) angewandt, weil sich die Verteilung der Werte signifikant von einer Normalverteilung unterschied ($p < 0,001$, Kolmogorow-Smirnow-Lilliefors-Test). Da die Analyse auf der Grundlage der Vorstudien-Ergebnisse hypothesengeleitet war, wurde einseitig mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet.

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob die Perzeptstabilität mit der Ausprägung von psychotischen Symptomen und Wahnneigung im Zusammenhang steht, wurden Spearman'sche Rangkorrelationseffizienten berechnet. Als konfirmatorische Analyse wurde basierend auf den Ergebnissen der Vorstudien (Schmack et al., 2013, 2015) die Korrelation der *survival probability* mit dem PDI berechnet. Als explorative Analysen wurden zudem Korrelationen mit der CAPS und innerhalb der Gruppe der Patient*innen mit der PANSS-Subskala für positive Symptome berechnet. Zur Signifikanztestung der Korrelationsanalysen wurden nichtparametrische Permutationstests basierend auf 1000 Permutationen angewandt. Es wurde zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet.

Die statistischen Analysen wurden mit Matlab und SPSS (*IBM SPSS Statistics for Windows*, Version 24.0. Armonk, New York, USA) durchgeführt.

3.4 Experiment 2

3.4.1 Versuchsaufbau Experiment 2

Ziel dieses Experimentes war die Untersuchung des Einflusses von Erwartungen aus höheren kognitiven Ebenen (*beliefs*) auf die visuelle Wahrnehmung. Mittels einer Placebo-Manipulation (Sterzer et al., 2008) wurden in einer Lernphase Erwartungen induziert, deren Einfluss auf die visuelle Verarbeitung daraufhin in der Wahrnehmung ambiguer Reize getestet wurde. Versuchsaufbau und -durchführung erfolgten mit dem Ziel der Vergleichbarkeit in enger Anlehnung an das von Schmack und Kolleg*innen (2013) verwendete experimentelle Paradigma.

Das Experiment wurde standardmäßig als fMRT-Experiment durchgeführt. 4 der insgesamt 30 Teilnehmer*innen (alle aus der Gruppe der HC) wurden aufgrund von Kontraindikationen für eine MRT-Messung mit einem im Versuchsaufbau identischen Verhaltensexperiment außerhalb des MRT-Scanners getestet.

Das Experiment bestand aus 14 Blöcken mit einer Dauer von jeweils 212 s. Vier initiale Baseline-Blöcke mit kontinuierlicher Präsentation eines ambigen SFM-Stimulus (vgl. Experiment 1) wurden gefolgt von zwei Lern-Blöcken mit disambiguiertem Stimulus und vier Test-Blöcken mit ambiguen Stimulus. Am Ende des Experimentes folgten weitere vier Baseline-Blöcke (siehe Abb. 6 zum Ablauf von Experiment 2). Während der Lern- und Test-Blöcke betrachten die Teilnehmer*innen den Stimulus durch eine transparente Brille, die ihnen als polarisierender Filter vorgestellt wurde. Im ersten Lern-Block wurde der disambiguierte Stimulus mit einer Dominanz von entweder Rechts- oder Linksdrehung in Kombination mit der korrespondierenden Ausrichtung der ‚Placebo-Brille‘ gezeigt. Im zweiten Lernblock wurde die entsprechend entgegengesetzte Richtung dominierend gezeigt. Mit diesen beiden Blöcken der Lernphase sollte bei den Teilnehmer*innen die Erwartung induziert werden, dass die Ausrichtung der polarisierenden Filterbrille einen Einfluss auf die von ihnen wahrgenommene Drehrichtung der Kugel haben würde. In den darauffolgenden vier Testblöcken sahen die Teilnehmer*innen den Stimulus weiterhin durch die Filterbrille in wechselnder Ausrichtung, während der Stimulus nun aber wieder ambig war. In den Testblöcken wurden durch die Instruktion bezüglich der Brillenausrichtung und der daraus folgenden Erwartung der Teilnehmer*innen beide Drehrichtungen jeweils zwei Mal getestet. Die Reihenfolge der tatsächlichen (in den Lern-Blöcken) bzw. erwarteten (in den Test-Blöcken) dominanten Drehrichtung in Lern- und Testphase wurde pseudorandomisiert und war über die Teilnehmer*innen ausbalanciert. Die Assoziation zwischen der Ausrichtung der Filterbrille und der instruierten erwarteten Drehrichtung wurde ebenfalls ausbalanciert, um für einen systematischen Effekt der Brille zu kontrollieren.

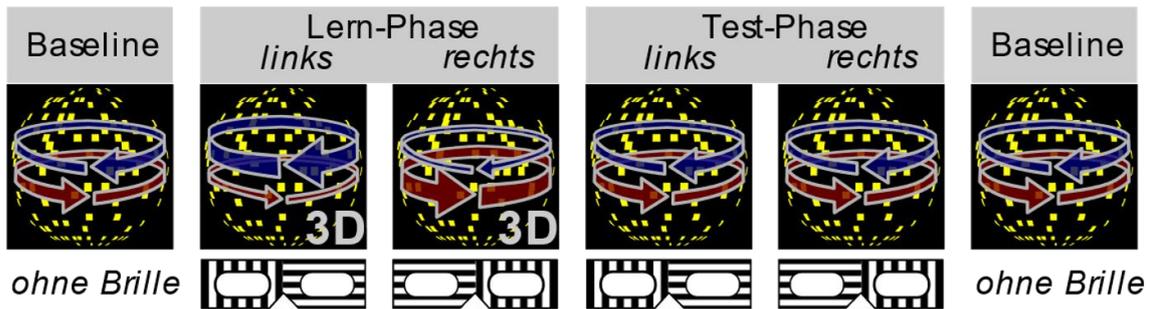


Abbildung 6. Versuchsaufbau Experiment 2 (modifiziert nach Schmack et al., 2013). Ein ambiguer SFM-Stimulus (vgl. Experiment 1) wurde in Blöcken von 212 s Dauer kontinuierlich präsentiert. Bei kontinuierlicher Betrachtung ruft der bistabile Stimulus spontan wechselnd die Wahrnehmung von entweder Rechts- oder Linksrotation einer Kugel hervor. Nach einer Baseline-Phase, in der der ambiguer Stimulus ohne Brille betrachtet wurde, wurde in der Lernphase unter Einsatz einer ‚Placebo-Brille‘ ein disambiguiertes Stimulus gezeigt, während die Proband*innen in dem Glauben waren, dass ihre Wahrnehmung des Reizes durch einen blockweise wechselnde Polaritätsfilter in der Brille beeinflusst sei. Während der Testphase wurde dann der wiederum ambiguer Reiz gezeigt, den die Proband*innen durch die ‚Placebo-Brille‘ sahen. Das Experiment endete mit einer Baseline-Phase analog zum ersten Abschnitt. Während des gesamten Experimentes gaben die Proband*innen per Tastendruck kontinuierlich die von ihnen wahrgenommene Rotationsrichtung der Kugel an.

Nach dem Hauptexperiment absolvierten die Teilnehmer*innen zwei Durchgänge mit einer *Localizer*-Aufgabe, die in der Datenanalyse zur Identifizierung von für die visuelle Wahrnehmung von bewegten Objekten relevanten Hirnregionen dienen sollten. In diesen Blöcken wurde als Stimulus der SFM-Stimulus aus dem Hauptexperiment sowie eine unbewegte Variante der Kugel präsentiert. Jeder der beiden funktionellen *Localizer*-Durchgänge dauerte 235 s und bestand aus fünf Stimulationsblöcken von je 13,5 s Präsentation für jede der beiden Bedingungen (bewegt versus unbewegt), die getrennt waren von je 9 s langen Pausenperioden, in denen nur das Fixationskreuz zu sehen war. Um die Aufmerksamkeit der Teilnehmer*innen auf den Bildschirm zu fokussieren, wurden sie instruiert, in diesen Blöcken bei jedem Erscheinen einer (bewegten oder unbewegten) Kugel eine Taste zu drücken.

Die visuellen Stimuli wurden von einem Projektor (ProExtra Multiverse Projector, Sanyo Electric Co., Ltd.; Bildwiederholfrequenz: 60 Hz) auf eine Mattscheibe (24,9° x 18,6°) im MRT-Scanner projiziert. Ein Spiegelsystem, das auf der Kopfspule des Scanners installiert war, ermöglichte den Teilnehmer*innen, den Bildschirm mit geradeaus gerichtetem Blick zu sehen. Der visuelle Stimulus ein zu Experiment 1 analoger SFM-Reiz bestehend aus 450 gelben, quadratischen Punkten, die sich kohärent auf einem schwarzen Hintergrund bewegten. Der Stimulus wurde als eine

um eine vertikale Achse rotierende Kugel wahrgenommen (Durchmesser: $5,1^\circ$ Bildwinkel; Rotationsgeschwindigkeit: 0,056 Umdrehungen/s) und war umrandet von einem weißen Quadrat mit einem zentral positionierten Fixationskreuz. Der SFM-Reiz wurde in diesem Experiment kontinuierlich für die gesamte Dauer eines jeden Experimentalblockes gezeigt und während des gesamten Experimentes dichoptisch präsentiert. Ein MRT-kompatibles System bestehend aus einem hölzernen Blicktrenner und Prismen-Brillengläsern (Schurger, 2009) wurde benutzt, um eine dichoptische Präsentation im Scanner zu ermöglichen. Der Blicktrenner wurde am Kopfende innerhalb des Scanners platziert, sodass der Trenner bis an das Spiegelsystem auf der Kopfspule heranreichte. Die Prismengläser bewirkten eine Verschiebung des Sichtfeldes nach nasal, um die Fusion der präsentierten Bilder zu unterstützen. Vor dem Beginn des Experimentes wurde überprüft, ob die Proband*innen erfolgreich die Eindrücke beider Augen fusionierten; ggf. wurden Anpassungen des Blicktrenner-Aufbaus vorgenommen, bis ein fusionierter Eindruck erreicht war. Die Präsentation der visuellen Stimuli erfolgte mit Matlab R2013b und der Cogent 2000 Toolbox. Die Antworten der Teilnehmer*innen wurden während des Experimentes über eine MRT-kompatible Tastatur erfasst. Bei der Durchführung des Experimentes außerhalb des Scanners für MRT-ungeeignete Proband*innen wurden dieselben physikalischen Stimulus-Eigenschaften verwendet wie in Experiment 1; die dichoptische Präsentation wurde hier mit einem Spiegelstereoskop umgesetzt (siehe Kapitel 3.3.1).

Die Lernphase unterschied sich vom restlichen Experiment dahingehend, dass der Stimulus disambiguiert war. Die Disambiguierung wurde durch die dichoptische Präsentation von zwei leicht (max. $0,5^\circ$) versetzten SFM-Figuren erreicht. Diese binokulare Disparität führte zu einer Disambiguierung des Stimulus und somit zu einem eindeutigeren Perzept als im restlichen Experiment, in dem der ambigue Reiz aus zwei identischen, dichoptisch präsentierten SFM-Figuren bestand. Für das ungeübte Auge waren die ambigue und die disambiguierte Variante des Stimulus praktisch nicht zu unterscheiden. In der disambiguierten Bedingung wechselte die präsentierte Rotationsrichtung angepasst an die individuelle Spontanwechselfrequenz in der ambiguen Präsentation, jedoch mit einer Dominanz von einer Rotationsrichtung gegenüber der anderen (im Mittel 80% vs. 20%). Für die Induktion von Erwartungen in der Lernphase war es entscheidend, dass alle Teilnehmer*innen in der Lage waren,

in der disambiguierten Stimulus-Variante klar zwischen den beiden Rotationsrichtungen zu unterscheiden. Da alle Teilnehmer*innen von Experiment 2 zuvor Experiment 1 absolviert hatten, konnte auf der Grundlage des bereits durchgeführten Stereopsis-Tests von ausreichender Fähigkeit zum stereoskopischen Sehen ausgegangen werden.

Die Teilnehmer*innen wurden vor Beginn des Experimentes informiert, dass sie an einer Studie zum räumlichen Sehen teilnehmen würden. Sie wurden instruiert, dass eine sich drehende Kugel sehen würden, deren Rotationsrichtung sich in ihrer Wahrnehmung spontan zwischen Rechts- und Linksdrehung abwechseln würde. Sie sollten per Tastendruck mit der rechten Hand zu jedem Zeitpunkt des Experimentes angeben, welche Drehrichtung bezogen auf die Vorderfläche der Kugel sie gerade wahrnahmen. Eine zusätzliche Taste sollte gedrückt werden, wenn sie sich unsicher über die wahrgenommene Richtung waren. Die Proband*innen wurden instruiert, während des gesamten Experimentes den Blick auf das Fixationskreuz gerichtet zu halten. Den Teilnehmer*innen wurde erklärt, dass der Stimulus in den ersten und letzten vier Blöcken des Experimentes ambig sein würde, d.h. dass sie ungefähr im gleichen Verhältnis Rechts- und Linksdrehung der Kugel wahrnehmen würden. Nach den ersten vier Blöcken würden sie den Stimulus für sechs Durchgänge durch eine 3D-Brille sehen, die auf einem Auge einen vertikalen Filter und auf dem anderen Auge einen horizontalen Filter habe, welcher je nach Ausrichtung vertikal bzw. horizontal polarisiertes Licht filtern würde. Somit würde ihre Wahrnehmung der Kugel zugunsten der einen oder anderen Drehrichtung beeinflusst werden, abhängig davon, auf welchem Auge welcher Filter platziert wäre. Die Ausrichtung der Gläser würde zwischen den Blöcken mehrfach manuell durch die Versuchsleiterin gewechselt werden. In Wirklichkeit handelte es sich bei der Brille wie oben beschrieben um eine ‚Placebo-Brille‘ mit vollkommen transparenten Gläsern.

Im Rahmen des Debriefings wurden die Proband*innen nach dem Experiment gefragt, ob sie Unterschiede zwischen den verschiedenen Durchgängen, in denen sie den Stimulus durch die Filterbrille gesehen, bemerkt hätten und wie sie sich diese erklärt hatten.

3.4.2 Analyse der Verhaltensdaten aus Experiment 2

Die Verhaltensdaten in Experiment 2 wurden bezüglich der berichteten Wahrnehmung analysiert. Für die beiden möglichen Rotationsrichtungen rechts und links wurden die mittleren Phasendauern basierend auf dem Antwortverhalten der Proband*innen berechnet. Die mittleren Phasendauern für erwartungskongruente vs. -inkongruente Wahrnehmungen wurden für jede*n Proband*in normalisiert auf die mittlere Phasendauer in den Baseline-Blöcken.

Auf Einzelsubjektebene wurde zunächst geprüft, ob die Erwartungen in der Lernphase mit disambiguiertem Stimulus erfolgreich induziert werden konnten, d.h. ob in diesen Blöcken die mit der Instruktion der ‚Placebo-Brille‘ kongruente Rotationsrichtung häufiger wahrgenommen wurde als die jeweils andere (mindestens 60/40% bei einem Präsentationsverhältnis von 80/20%). Die Daten von vier HC (inklusive der ggf. dazugehörigen fMRT-Daten) wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen, weil dieses Kriterium nicht erfüllt, d.h. die instruierte und dominant präsentierte Rotationsrichtung nicht ausreichend häufig wahrgenommen bzw. berichtet wurde. In diesen Fällen konnte nicht von einer erfolgreichen Induktion von Erwartungen in den Lern-Blöcken ausgegangen werden, sodass die Voraussetzung zur Messung des Einflusses von Erwartungen auf die Wahrnehmung bei diesen Teilnehmer*innen nicht gegeben war.

Zur Quantifizierung des Einflusses von Erwartungen aus höheren kognitiven Ebenen auf die visuelle Wahrnehmung wurde der erwartungsinduzierte Bias für jede*n Teilnehmer*in berechnet. Dieser Bias im Sinne einer Verschiebung der Wahrnehmung zugunsten der erwarteten Rotationsrichtung wurde definiert als Verhältnis der mittleren Phasendauer von erwartungskongruenten gegenüber erwartungsinkongruenten Wahrnehmungen in der Testphase, normiert auf das entsprechende Verhältnis in der Lernphase. Höhere Werte dieses Bias bedeuten, dass die Teilnehmer*innen längere Zeitphasen mit der Wahrnehmung der Rotationsrichtung aufwiesen, die mit der erwarteten Verzerrung durch die Brille übereinstimmte. Dies spräche folglich für einen stärkeren Einfluss von Erwartungen auf die visuelle Verarbeitung.

3.4.2.1 Statistische Methoden

Die auf die Baseline-Werte normalisierten mittleren Phasendauern für erwartungskongruente vs. -inkongruente Wahrnehmungen wurden mittels Zweistichproben-t-Test für abhängige Stichproben innerhalb der Patient*innen- und der Kontrollgruppe separat für Lern- und Testphase verglichen.

Für die Analyse des Gruppenunterschiedes bezüglich des erwartungsinduzierten Bias wurde ein Zweistichproben-t-Test angewandt, da sich die Verteilung der Werte für den erwartungsinduzierten Bias nicht signifikant von einer Normalverteilung unterschied ($p = 0,11$, Kolmogorow-Smirnow-Lilliefors-Test).

Um zu untersuchen, ob die Gruppenzugehörigkeit (HC vs. Pat.) einen Einfluss auf die mittlere Phasendauer (Haupteffekt) bzw. auf die Phasendauer von erwartungskongruenten vs.-inkongruenten Perzepten (Interaktionseffekt) hatte, wurde ergänzend eine ANOVA mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren Erwartungskongruenz (erwartet/unerwartet) und Phase (Lern-/Testphase) sowie Gruppenzugehörigkeit (Patient*innen/HC) als Zwischensubjektfaktor gerechnet.

Die statistischen Analysen wurden mit Matlab und SPSS durchgeführt. Es wurde zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet.

3.4.3 fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie)

Da die funktionelle Bildgebung mittels fMRT eine zentrale Forschungsmethode in dieser Arbeit darstellt, soll zunächst die zugrunde liegende Technik kurz erläutert werden.

3.4.3.1 Grundlagen der fMRT

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, welches sich innerhalb der vergangenen 30 Jahren als eine bedeutende Methode zur Untersuchung von kognitiven Prozessen in den Neurowissenschaften etabliert hat. Das zugrundeliegende radiologische Verfahren der Magnetresonanztomographie wird hierbei kombiniert mit der Messung des sogenannten *blood oxygen level-dependent*-(BOLD-)Kontrastes.

Das Grundprinzip der MRT ist die Auslösung und Detektion von elektromagnetischen Signalen durch die Anlage eines sehr starken Magnetfeldes sowie zusätzlich wechselnden Gradientenfeldern, die zur Auslenkung und Relaxation von Kernspins

führt. Aufgrund der elektromagnetischen Eigenschaften verschiedener Gewebearten kann eine Rekonstruktion von Schichtbildern der untersuchten Körperregionen erfolgen. Zur Untersuchung von Hirnregionen mittels fMRT wird eine Kopf-Spule zur Detektion des fMRT-Signals eingesetzt. Der BOLD-Kontrast macht sich das unterschiedliche Verhalten von desoxygenierten und oxygeniertem Hämoglobin im Magnetfeld zunutze (Ogawa et al., 1990). Unter der Annahme, dass neuronale Aktivität mit erhöhter Stoffwechselaktivität und somit lokal verstärkter Sauerstoffausschöpfung einhergeht, kann über den BOLD-Effekt von Veränderungen im desoxygenierten Hämoglobin in den Blutgefäßen des Gehirns indirekt auf die Aktivierung umschriebener Hirnregion geschlossen werden (Logothetis et al., 2001; Logothetis & Wandell, 2004).

Unter Einsatz spezifischer Aufgaben, die von Proband*innen während der fMRT-Messung durchgeführt werden, kann die fMRT zur Untersuchung einer Vielzahl von kognitiven Domänen und Funktionen wie z.B. Gedächtnis, Emotion, Aufmerksamkeit, Sprache, Bewusstsein und Wahrnehmung genutzt werden. Vergleichende Untersuchungen zwischen Patient*innen und Kontrollproband*innen ermöglichen die Erforschung von psychischen und neurologischen Erkrankungen und deren Pathomechanismen.

Das BOLD-Signal entspricht in seinem Zeitverlauf einer langsamen hämodynamischen Antwortkurve (HRF) auf einen bestimmten Stimulus. Dieser physiologische Zeitverlauf der HRF bedingt die eingeschränkte zeitliche Auflösung von fMRT-Daten. Dem gegenüber steht eine außerordentlich gute räumliche Auflösung der Aufnahmen, die jedoch begrenzt wird durch das Signal-Rausch-Verhältnis. Da über das BOLD-Signal nur relative Unterschiede in der Aktivierung erfasst werden könnten, ist bei der Auswertung von fMRT-Daten die Berechnung von Kontrasten zwischen experimentellen Bedingungen erforderlich.

Die kleinste dreidimensionale Einheit der fMRT-Daten wird als *Voxel* bezeichnet. Ziel der Analyse von fMRT-Daten ist in der Regel die Berechnung, in welchen Voxeln Aktivität zur Bearbeitung einer bestimmten Aufgabe beiträgt und daraus Rückschlüsse auf die Beteiligung von neuroanatomischen Strukturen zu ziehen. Mithilfe eines allgemeinen linearen Modells wird zunächst für jeden einzelnen Probanden eine statistische Auswertung vorgenommen, bevor die Kontrastbilder der Einzelstatistik zur

Berechnung von Gruppenstatistiken verwendet werden. Es können jedoch nicht nur lokale Aktivierungen, sondern auch Konnektivitätsmuster zwischen verschiedenen Hirnregionen im Ruhezustand oder unter dem Einfluss einer Aufgabe mit fMRT untersucht werden.

3.4.3.2 Erhebung von fMRT-Daten in Experiment 2

Die Erhebung von fMRT-Daten im Rahmen von Experiment 2 fand am Berlin Center for Advanced Neuroimaging (BCAN) an einem 3-Tesla-MRT-Scanner statt. Innerhalb der Periode der Datenerhebung erfolgte am BCAN ein Scanner-Upgrade vom Siemens Magnetom Trio ® auf einen Magnetom Prisma ® mit einem 80 mT/m-Gradientensystem. Durch dieses Update änderte sich die Scanner-Ausstattung und einzelne Scan-Parameter.

6 Patient*innen und 6 gesunde Kontrollproband*innen wurden vor dem Upgrade, also mit dem ursprünglichen Trio-Scanner mit einer 12-Kanal-Kopfspule gemessen. Die funktionalen Aufnahmen wurden mit einer T2-gewichteten 2D-GE-EPI-Sequenz erhoben (*two-dimensional gradient-echo echo-planar imaging*; TR: 2120 ms, TE: 25 ms; Flipwinkel: 78°; Matrix-Größe: 64 x 64; FOV 192 mm; Voxel-Größe: 3 x 3 x 3 mm; 38 Schnitte in absteigender Reihenfolge, das Großhirn abdeckend; Schichtdicke: 2,5 mm; Zwischenschichtdicke: 0,5 mm).

Nach dem Upgrade wurde am neuen Prisma-Scanner eine 20-Kanal-Kopfspule benutzt. Die Anzahl der Schichten in den funktionalen EPI-(*echo-planar imaging*-)Sequenzen wurde auf 37 reduziert, während die TR (2120 ms) gleich blieb. Mit diesem neuen Scanner-System und den dazugehörigen Parametern wurden die übrigen 6 Patient*innen und 11 gesunden Kontrollproband*innen gemessen.

Für jeden der 14 Durchgänge des Hauptexperimentes wurde eine EPI-Sequenz mit 100 Scans und für jeden der beiden funktionalen *Localizer*-Durchgängen 120 Scans gemessen. Für die anatomische Messung wurde eine T1-gewichtete 3D-MPRAGE-Sequenz erhoben (*three-dimensional magnetization prepared rapid gradient-echo*; TR: 1900 ms; TE: 2,52 ms; Matrix-Größe: 256 x 256 x 192; FOV 256 mm; Flipwinkel: 9°, Voxel-Größe 1 x 1 x 1 mm).

In der Patient*innen-Gruppe wurde als zusätzliche anatomische Aufnahme eine FLAIR-Sequenz (*Fluid-attenuated inversion recovery*; TR: 8000 ms; TE: 100 ms; Matrix-Größe: 232 x 256; FOV 220 mm; Flipwinkel: 130°; Voxel-Größe 0,859375 x

0,859375) gemessen, wenn die/der Patient*in bisher noch keine kraniale MRT-Aufnahme hatte. In diesen Fällen wurden die anatomischen Aufnahmen von spezialisierten Neuroradiolog*innen befundet, um strukturelle Hirnläsionen auszuschließen.⁷

Insgesamt drei MRT-Messungen mussten abgebrochen werden: Zwei Patienten brachen die Messung aufgrund von Platzangst bzw. Unwohlsein ab. Ein HC berichtete in den ersten Baseline-Blöcken so wenige Wechsel, dass die Experimentpräsentation aus technischen Gründen in der Lernphase abbrach (da die Präsentationsdauer des disambiguierten Stimulus anhand der individuellen Phasendauer in den Baseline-Blöcken berechnet wurde, vgl. Kapitel 3.4.1).

3.4.3.3 Analyse der fMRT-Daten aus Experiment 2

3.4.3.3.1 Vorverarbeitung

Die Vorverarbeitung und Analyse der fMRT-Daten erfolgte mit Matlab und dem Software-Paket SPM12 (*Statistical Parametric Mapping*, Wellcome Centre for Human Neuroimaging, London, Vereinigtes Königreich; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Die im BCAN gemessenen MRT-Aufnahmen wurden zunächst aus dem DICOM-Format (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) in das NIFTI-Format (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) konvertiert. Im Rahmen der Vorverarbeitung wurde für die zeitliche Abfolge der Schichtakquirierung mit Referenz auf die mittlere Schicht korrigiert (*slice-time correction*). Eine räumliche Bewegungskorrektur erfolgte mit dem ersten Scan als Referenzbild (*spatial realignment*). Für jede*n Teilnehmer*in wurde die strukturelle T1-Aufnahme segmentiert in die drei Kompartimente weiße Substanz, graue Substanz und Liquor (*segmentation*) und ein korrigiertes strukturelles Bild berechnet. Danach wurde die strukturelle Aufnahme mit dem individuellen Durchschnitts-EPI koregistriert (*coregistration*). Die EPI-Aufnahmen sowie die strukturelle Aufnahme wurden dann in einen gemeinsamen Raum normiert (*normalization*), der durch eine MNI-Schablone (*Montreal Neurological Institute*) definiert ist. In einem letzten Schritt der Vorverarbeitung wurden alle EPI-Aufnahmen räumlich geglättet (*smoothing*) mit einem Kernel der Gauss'schen Normalverteilung

⁷ In der neuroradiologischen Befundung der anatomischen Aufnahmen zeigte sich bei einem Teilnehmer aus der Patient*innen-Gruppe ein chronischer PICA-Teilinfarkt rechts. Da es sich jedoch nicht um eine akute neurologische Pathologie handelte, der Patient klinisch asymptomatisch war und der Infarkt in einer Hirnregion lokalisiert war, die nicht in den Bereich der *Regions of Interest* der fMRT-Auswertung fiel, wurde der Datensatz nicht von der Auswertung ausgeschlossen.

und einer Halbwertsbreite von 8 mm. Zur Qualitätskontrolle der vorverarbeiteten Aufnahmen wurde für jede*n Teilnehmer*in manuell überprüft, ob die Schritte der Koregistrierung und Normierung erfolgreich waren. Nach Abschluss der Vorverarbeitung wurden außerdem für jede*n Proband*in die Bewegungsparameter für alle Blöcke überprüft.

3.4.3.3.2 Einzelstatistik

Die sechs Experimentalblöcke (zwei Lernblöcke und vier Testblöcke) wurden nach einem event-bezogenen Ansatz basierend auf der Annahme eines allgemeinen linearen Modells analysiert. Auf der Ebene der Einzelstatistik wurden erwartungskongruente und -inkongruente perzeptuelle Wechsel als Experimentalparameter modelliert. Ein erwartungskongruenter Wechsel entspricht beispielsweise dem Zustand eines Probanden, der in einem Durchgang, in dem durch die ‚Placebo-Brille‘ die Erwartung einer Dominanz von Linksdrehung induziert wurde, einen Wechsel von Rechts- auf Linksdrehung wahrnimmt und daraufhin die linke Taste drückt. Um der zeitlichen Verzögerung zwischen dem tatsächlichen perzeptuellen Wechsel auf kognitiver Ebene und der motorischen Reaktion in Form des Tastendrucks Rechnung zu tragen, wurde vom Zeitpunkt eines Tastendrucks jeweils 1000 ms abgezogen, um die Ereignisse der perzeptuellen Wechsel zu modellieren. Als weitere Regressoren gingen Ausdrücke von Unsicherheit bezüglich der wahrgenommenen Rotationsrichtung (entsprechend der dritten Taste), sechs aus der Vorverarbeitung der fMRT-Daten extrahierten Bewegungsparameter sowie eine Konstante pro Experimentalblock in die Regressionsanalyse ein. Die Modellparameter wurden entsprechend ihres Prädiktionwertes für den Verlauf des BOLD-Signals durch geschätzte Regressionskoeffizienten (β) gewichtet. Die durch die Ereignisse evozierten BOLD-Antwort wurde als sogenannte *stick*-Funktion unter Faltung mit der in SPM12 implementierten kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion (HRF) und ihrer ersten Zeitableitung modelliert. Eine zeitliche Filterung für niederfrequentes Rauschen wurde durch einen Hochpassfilter mit einem Cut-off-Wert bei 128 s erreicht. Für jede*n Teilnehmer*in wurde separat für Lern- und Testphase des Experiments ein T-Kontrast mit den Parameterschätzungen für erwartungskongruente verglichen mit erwartungsinkongruenten perzeptuellen Wechseln (‚erwartungskongruent > erwartungsinkongruent‘) berechnet. Diese Kontrastbilder der Einzelstatistik gingen in die folgende Gruppenstatistik ein.

Um die Hypothese zu untersuchen, ob bei Patient*innen mit Psychose ein stärkerer Einfluss von Überzeugungen aus höheren kognitiven Ebenen auf die visuelle Verarbeitung vorliegt, wurde eine Konnektivitätsanalyse durchgeführt. Dabei wurde getestet, ob sich die erwartungsbezogene effektive Konnektivität zwischen OFC und Regionen des visuellen Kortex zwischen Patient*innen und gesunden Kontrollen unterschied. Das Konzept der effektiven Konnektivität betrachtet den direkten Einfluss eines neuronalen Systems auf ein anderes mithilfe von Modellvergleichen. Im Vergleich dazu impliziert die funktionale Konnektivität eine bloße Korrelation der neuronalen Aktivität verschiedener Hirnregionen (Friston, 2011). Als Methode zur Untersuchung der Veränderungen in der effektiven Konnektivität wurde die PPI (Psychophysiologische Interaktion) gewählt. Die PPI ist definiert als der Einfluss einer Kortexregion auf eine andere als Reaktion auf eine experimentelle oder psychologische Bedingung (Friston et al., 1997). Mithilfe dieses Ansatzes kann die Koaktivierung zwischen einer Kernregion und den Voxeln anderer Hirnregionen über die Zeit unter dem Einfluss einer experimentellen Bedingung berechnet werden.

Für die PPI-Analyse wurde ein Referenzvoxel als Kernregion definiert, welches in der oben beschriebenen Analyse des erwartungsbezogenen Effekts die stärkste Aktivität innerhalb des OFC aufwies. Basierend auf diesem Voxel wurden fMRT-Zeitreihen extrahiert und von der HRF entfaltet (Gitelman et al., 2003), um das neuronale Signal für diese Region zu generieren. Die PPI wurde als elementweises Produkt der neuronalen Zeitreihe und eines Vektors, der für den erwartungsbezogenen Effekt kodierte, definiert. Für jede*n Teilnehmer*in wurde ein allgemeines lineares Modell erstellt mit den folgenden Regressoren: Zeitreihe der Kernregion (entspricht der physiologischen Variable), mit der HRF gefaltete *stick*-Funktion der Bedingung ‚erwartungskongruent > erwartungsinkongruent‘ (entspricht der psychologischen Variable) und Interaktionsterm (entspricht der psychophysiologischen Interaktion). Als weitere Regressoren gingen Ausdrücke von Unsicherheit bezüglich der wahrgenommenen Rotationsrichtung, sechs Bewegungsparameter sowie eine Konstante pro Block in die Analyse ein. Mit dieser Regressionsanalyse wurden die individuellen Kontrastbilder der PPI kreiert.

3.4.3.3 Gruppenstatistik

Mit der Frage, ob der in den Vorarbeiten etablierte Effekt von Erwartungen (*beliefs*) auf die fMRT-Aktivierung (Schmack et al., 2013, 2017) sich in den vorliegenden Daten

replizieren ließ, wurden die individuellen Kontrastbilder ‚erwartungskongruent > erwartungsinkongruent‘ aus der Testphase mit dem erwartungsinduzierten Bias aus den Verhaltensdaten korreliert. Für die erwartungsbezogenen Gruppenlevel-Analysen wurde eine *Region of Interest* (ROI) im Bereich des OFC definiert, da der OFC konsistent als relevante Region für die Vermittlung erwartungsbezogener Effekte auf die Wahrnehmung gefunden wurde (Bar et al., 2006; Schmack et al., 2013, 2017; Summerfield & Koechlin, 2008; Weilhhammer et al., 2018). Die OFC-ROI wurde anatomisch definiert als orbitaler Teil des inferioren frontalen Gyrus basierend auf der Talairach Daemon Datenbank mithilfe der SPM-Erweiterung WFU Pickatlas (http://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/) und dem darin enthaltenen AAL (*automatic anatomical labeling*)-Atlas (Lancaster et al., 2000; Maldjian et al., 2003; Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Mit einem Zweistichproben-t-Test wurde verglichen, ob sich die Gruppe der Patient*innen in der erwartungsbezogenen fMRT-Aktivierung signifikant von den gesunden Kontrollen unterschied.

Darüber hinaus wurden in einem event-bezogenen Ansatz alle perzeptuellen Wechsel in der Testphase (mit ambiguen Stimulus), d.h. sowohl erwartungskongruente als auch -inkongruente Wechsel gegen die Baseline getestet. Der Kontrast ‚ambiguer Wechsel > Baseline‘ wurde über alle Teilnehmer*innen hinweg und mit einem Zweistichproben-t-Test im Gruppenvergleich untersucht. Als ROI wurden hier der OFC, definiert mittels anatomischer Maske (s.o.) und der inferiore frontale Kortex (IFC) untersucht. Der IFC wird im Rahmen bistabiler Wahrnehmung als Schlüsselregion beschrieben (Brascamp et al., 2018), die sich insbesondere bei Stimulus-getriebenen perzeptuellen Wechseln aktiviert zeigt und mit einer Auflösung wahrnehmungsbezogener Konflikte in Verbindung gebracht wird (Leopold & Logothetis, 1999; Sterzer et al., 2009; Weilhhammer, Fritsch, et al., 2020). Für die ROI-Analyse wurde der IFC anatomisch definiert basierend auf den *Neuromorphometrics*-Labels (<https://www.nitrc.org/projects/manuallabels/>) in SPM als anteriore Insula sowie operkulärer und triangulärer Teil des inferioren frontalen Kortex.

Als Signifikanzniveau für die Gruppenstatistiken wurde $p < 0,05$ angelegt, FWE- (*family-wise error*-)korrigiert für multiples Testen über das gesamte Gehirn und für die ROI-Analysen innerhalb der definierten ROI-Maske.

Als ROI für die PPI-Analysen wurde das bewegungssensitive Areal MT des visuellen Kortex (V5) definiert. Die Definition der ROI erfolgte empirisch aus den Daten der funktionalen *Localizer*-Durchgänge. Die fMRT-Daten der *Localizer*-Durchgänge wurden analog zu den Blöcken des Hauptexperiments vorverarbeitet. Die Einzelstatistiken wurden mit den zwei experimentellen Regressoren ‚bewegt‘ und ‚statisch‘ sowie sechs Bewegungsparametern aus der Vorverarbeitung berechnet. Aus den individuellen Kontrastbildern ‚bewegt > statisch‘ wurde eine Gruppenstatistik mittels Einstichproben-t-Test berechnet und aus dem bilateralen Cluster am okzipitotemporalen Übergang (Schwelle $p < 0,001$ unkorrigiert, 172 Voxel) mithilfe der MarsBaR-Erweiterung für SPM (*MarsBaR region of interest toolbox for SPM* (Brett et al., 2002); <http://marsbar.sourceforge.net/>) eine Maske für die ROI MT/V5 erstellt.

Mit einem Zweistichproben-t-Test der PPI-Kontrastbilder wurde untersucht, ob sich die erwartungsbezogene effektive Konnektivität zwischen Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen unterschied. Für die PPI-Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$, FWE-korrigiert für multiples Testen über das gesamte Gehirn sowie innerhalb der MT/V5-ROI angelegt.

4 Ergebnisse

In diesem Kapitel erfolgt eine ausführliche Charakterisierung der Stichprobe sowie die Darstellung der Ergebnisse aus den Experimenten 1 und 2. Für Experiment 2 werden die Analysen der Verhaltens- und fMRT-Daten separat dargestellt. In die Analyse der Verhaltensdaten von Experiment 2 sind über die im Scanner getesteten Proband*innen hinaus auch die Daten von vier HC eingegangen, die das Experiment als reines Verhaltensexperiment absolviert haben.

4.1 Charakterisierung der Stichprobe

Für die Stichprobe von Experiment 1 sind der Tabelle 2 demographische Charakteristika und die Gruppenwerte der psychopathologischen Maße zu entnehmen. Patient*innen und Kontrollproband*innen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Alter, Geschlecht und Händigkeit. Anzahl der Ausbildungsjahre, verbaler Intelligenzquotient und Aufmerksamkeitsspanne waren bei Patient*innen signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. In den Fragebögen zur Quantifizierung psychotischer Symptomatik (PDI und CAPS) samt ihren Unterskalen unterschieden sich Patient*innen- und Kontrollgruppe signifikant. Die Diagnosen gemäß ICD-10 (vgl. Tab. 1) der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen verteilten sich wie folgt: F20.0 ($n = 9$), F23 ($n = 5$; hierunter F23.0, F23.1, F23.3), F19.5 ($n = 1$). 10 der 15 untersuchten Patient*innen (66,7%) waren Antipsychotika-naiv, die übrigen fünf waren seit mindestens drei Wochen unmediziert. Die Erkrankungsdauer variierte stark zwischen zwei Wochen und 17 Jahren.

Tabelle 2. Experiment 1: Stichprobencharakteristika. Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung, sofern nicht anders spezifiziert. *P*-Werte beziehen sich auf einen zweiseitigen *t*-Test, sofern nicht anders spezifiziert. W = weiblich, M = männlich.

	Pat. (<i>n</i> = 14)	HC (<i>n</i> = 30)	<i>p</i>
Alter	31,4 \pm 7,9	30,9 \pm 7,8	0,836
Geschlecht	1 W - 13 M	4 W - 26 M	0,547 ^a
Händigkeit (LQ im EHI)	68,1 \pm 59,7	82,8 \pm 19,7	0,231
Nikotinabhängigkeit (Fagerstroem)	0 (0 - 3,5) ^b	0 (0 - 0) ^b	1,000 ^c
Ausbildungsjahre	14,3 \pm 4,6	19,4 \pm 4,6	0,002
Verbale Intelligenz (IQ im WST)	97,2 \pm 11,7	108,4 \pm 8,4	0,001
Aufmerksamkeitsspanne (KL im d2)	129,7 \pm 39,3	184,0 \pm 30,2	< 0,001
<i>PDI</i>			
ja / nein	18,4 \pm 10,8	3,5 \pm 3,4	< 0,001
Überzeugung	61,3 \pm 47,6	10,8 \pm 11,1	< 0,001
Belastung	59,7 \pm 36,5	5,6 \pm 5,9	< 0,001
zeitliche Beschäftigung	55,9 \pm 42,0	5,8 \pm 7,2	< 0,001
Summe	195,3 \pm 130,7	25,7 \pm 26,4	< 0,001
<i>CAPS</i>			
ja / nein	13,5 \pm 7,5	2,5 \pm 3,3	< 0,001
Belastung	34,3 \pm 21,8	3,7 \pm 6,1	< 0,001
Ablenkung	36,7 \pm 25,0	4,1 \pm 6,6	< 0,001
Häufigkeit	30,5 \pm 21,6	4,0 \pm 6,2	< 0,001
Summe	115,0 \pm 73,2	14,3 \pm 21,8	< 0,001
<i>PANSS</i>			
Positiv-Symptomatik	18,0 \pm 3,8		
Negativ-Symptomatik	13,2 \pm 3,6		
Generelle Psychopathologie	31,5 \pm 5,3		

^a Chi-Quadrat-Test

^b Median (Interquartilsabstand)

^c Wilcoxon-Rangsummen-Test

Die Stichprobe von Experiment 2 stellte eine Sub-Stichprobe der Teilnehmer*innen aus Experiment 1 dar (siehe Flussdiagramm zum Einschlussprozess in Abb. 4). Auch innerhalb der endgültigen Stichprobe von Experiment 2 unterschieden sich Patient*innen und Kontrollproband*innen nicht signifikant bezüglich Alter ($p = 0,13$, zweiseitiger *t*-Test), Geschlecht ($p = 0,80$, Chi-Quadrat-Test) und Händigkeit ($p = 0,23$, zweiseitiger *t*-Test). Die Gruppenunterschiede bezüglich PDI und CAPS waren auch in Experiment 2 signifikant ($p < 0,001$).

4.2 Ergebnisse Experiment 1

Die Perzeptstabilität (*survival probability*) bei intermittierender Präsentation des ambiguen Stimulus war insgesamt hoch (Median = 0,94, Interquartilsabstand = 0,10)

und vergleichbar mit den Vorstudien (Schmack et al., 2013, 2015). Patient*innen mit Psychose wiesen eine signifikant geringere Perzeptstabilität als Gesunde auf (Median 0,91 vs. 0,97, $z = -1,90$, $p = 0,03$, einseitiger Wilcoxon-Rangsummen-Test; siehe Abb. 7).⁸

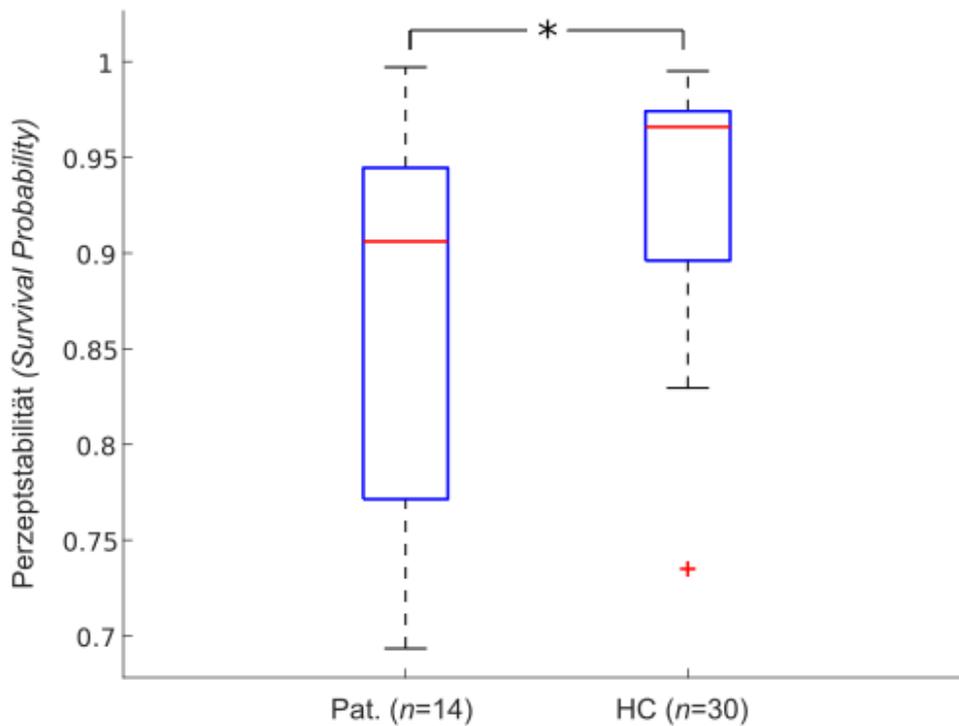


Abbildung 7. Geringere Perzeptstabilität bei Patient*innen mit Psychose. Die Tendenz zur Perzeptstabilisierung bei intermittierender Präsentation eines ambigen visuellen Stimulus war bei Patient*innen mit Psychose (Pat.) geringer ausgeprägt als bei gesunden Kontrollproband*innen (HC) ($z = -1,90$, $p = 0,03$, einseitiger Wilcoxon-Rangsummen-Test).

Perzeptstabilität korrelierte innerhalb der Patient*innengruppe nicht signifikant mit den Maßen für Wahnneigung (PDI), Positivsymptomatik (PANSS-P-Skala) und Halluzinationsneigung (CAPS). Innerhalb der Gruppe der Kontrollproband*innen gab es ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Perzeptstabilität und PDI. Es zeigte sich ein Trend zu einer negativen Korrelation zwischen Perzeptstabilität und Halluzinationsneigung in der Kontrollgruppe (Streudiagramme siehe Abb. 8).

⁸ Unter Ausschluss des Datensatzes eines Patienten, der drei Tage vor der Testung Cannabis konsumiert hatte, blieb der signifikante Gruppenunterschied bestehen (Median 0,89 vs. 0,97, $z = -2,39$, $p = 0,01$, einseitiger Wilcoxon-Rangsummen-Test).

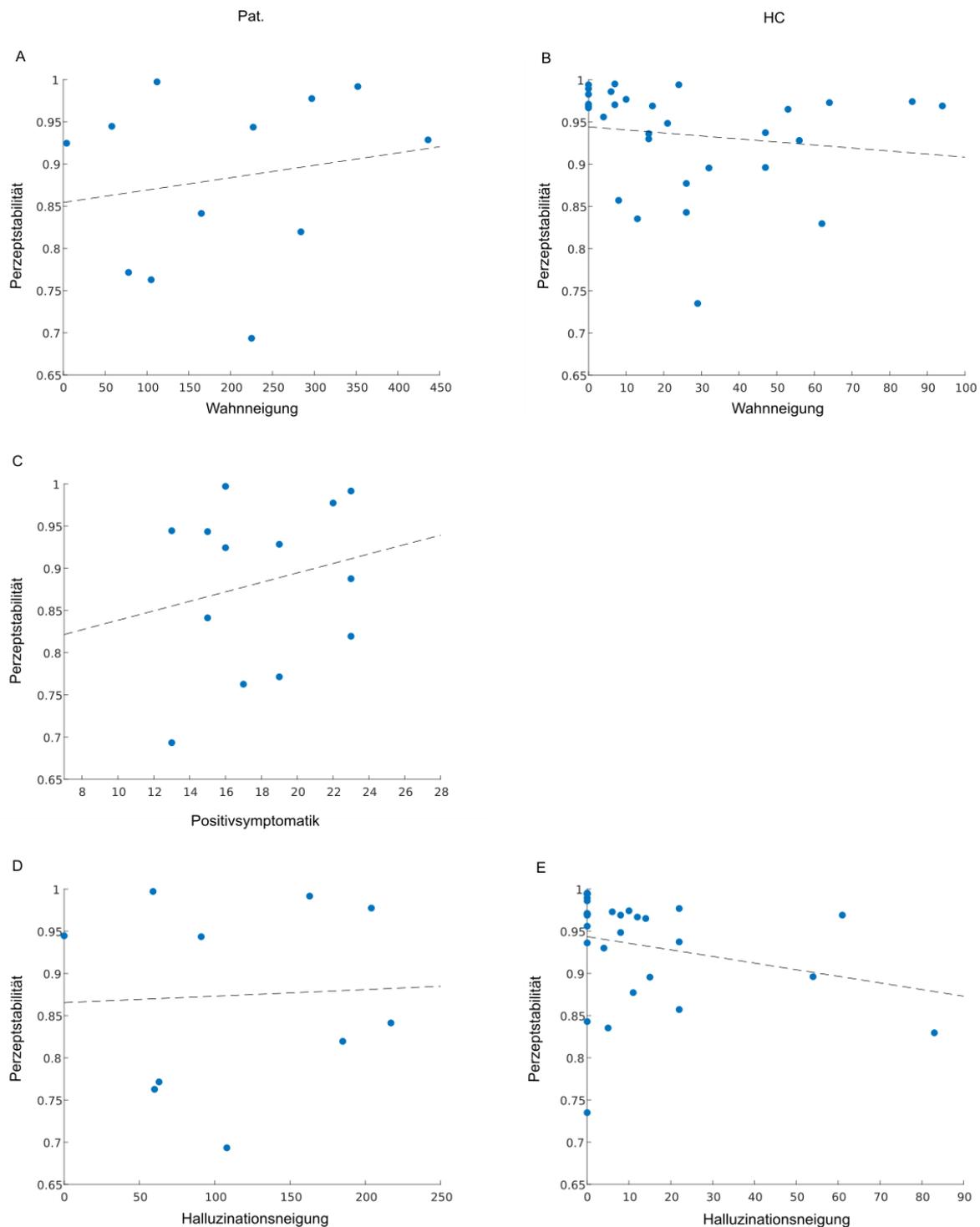


Abbildung 8. Ergebnisse der Korrelationsanalysen zur Perzeptstabilität. **A, B** In beiden Gruppen war die Korrelation zwischen Perzeptstabilität und Wahnneigung nicht signifikant (Patient*innen (n = 12): $r = 0,19$, $p = 0,28$; HC (n = 30): $r = -0,15$, $p = 0,20$). **C** In der Patient*innengruppe (n = 13) gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Perzeptstabilität und dem Ausmaß der Positivsymptomatik ($r = 0,22$, $p = 0,25$). **D** Perzeptstabilität war in der Gruppe der Patient*innen (n = 10) nicht signifikant mit Halluzinationsneigung korreliert ($r = 0,05$, $p = 0,43$). **E** In der Kontrollgruppe (n = 30) zeigte sich ein Trend zu einer negativen Korrelation zwischen Perzeptstabilität und Halluzinationsneigung ($r = -0,25$, $p = 0,10$).

Im Test auf Bewegungssehen im RDK-Paradigma hatten die Patient*innen mit Psychose eine höhere Schwelle für die Detektion von kohärenten Bewegungen als die gesunden Teilnehmer*innen (Median 0,2% vs. 0,1%, $z = 3,52$, $p < 0,001$, zweiseitiger Wilcoxon-Rangsummen-Test). Die Höhe der Detektionsschwelle für Bewegungen war jedoch weder in der Patient*innen- noch in der Kontrollgruppe signifikant mit der Perzeptstabilität korreliert (Pat.: $r = -0,26$, $p = 0,21$; HC: $r = 0,13$, $p = 0,29$).

4.3 Ergebnisse Experiment 2

4.3.1 Ergebnisse der Verhaltensdaten-Analyse

Vier Teilnehmer*innen (alle HC) wurden von den folgenden Analysen der erwartungsbezogenen Effekte ausgeschlossen, weil sie die Voraussetzung für die experimentelle Manipulation in der Lernphase nicht erfüllten. Diese Proband*innen nahmen aus unbekanntem Gründen trotz Disambiguierung des Reizes kein eindeutiges Verhältnis der Rotationsrichtungen wahr (mindestens 60/40% bei einem Präsentationsverhältnis von 80/20% in beiden Blöcken der Lernphase, jeweils mit Überwiegen von Rechts- bzw. Linksdrehung). Somit konnte in diesen Fällen nicht davon ausgegangen werden, dass in der Lernphase eine Erwartung bezüglich der ‚Placebo-Brille‘ induziert wurde.

Die Ergebnisse der mittleren Phasendauern für die erwartete vs. unerwartete Richtung sind für die verschiedenen Phasen des Experimentes (Baseline, Lernphase, Testphase, Baseline) für beide Gruppen in Abb. 9 dargestellt. In der Lernphase mit disambiguierten Reizen und ‚Placebo-Brille‘ wurde in beiden Gruppen die erwartungskongruente (und in dieser Phase tatsächlich häufiger präsentierte) Rotationsrichtung signifikant häufiger wahrgenommen als die erwartungskongruente Richtung (HC: $t(17) = 6,24$, $p < 0,001$; Pat.: $t(11) = 6,93$, $p < 0,001$). In der Testphase wurde jedoch die erwartungskongruente Rotationsrichtung des Stimulus nicht signifikant länger wahrgenommen als die erwartungskongruente Richtung (HC: $t(17) = -0,39$, $p = 0,70$; Pat.: $t(11) = -0,67$, $p = 0,52$).

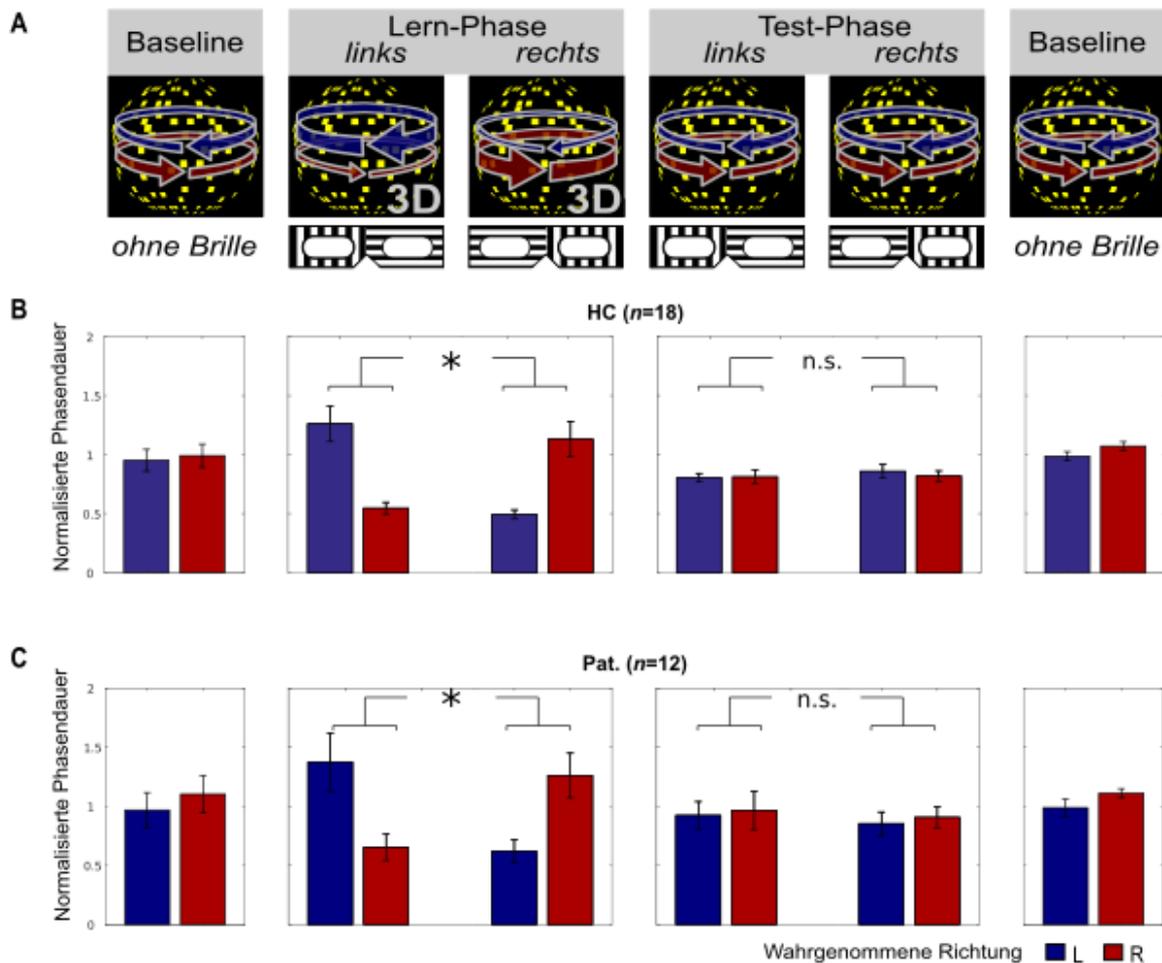


Abbildung 9. Kein Einfluss Placebo-induzierter Erwartungen auf die Wahrnehmung auf behavioraler Ebene. **A** Schematische Darstellung des Ablaufes von Experiment 2 (vgl. Abb. 6). Nach einer Baseline-Phase mit Betrachtung des ambigen Stimulus ohne Brille, wurde in der Lernphase unter Einsatz einer ‚Placebo-Brille‘ ein disambigierter Stimulus gezeigt, während die Proband*innen in dem Glauben waren, dass ihre Wahrnehmung des Reizes durch einen blockweise wechselnden Polaritätsfilter in der Brille beeinflusst sei. Während der Testphase wurde dann der wiederum ambigue Reiz präsentiert, den die Proband*innen durch die ‚Placebo-Brille‘ sahen. **B,C** Ergebnisse der Verhaltensdatenanalyse bezüglich des Einflusses von Erwartungen auf die Wahrnehmung bei Patient*innen mit psychotischen Erkrankungen und gesunden Kontrollproband*innen. In der Lernphase wurde in beiden Gruppen die erwartete Rotationsrichtung, die in dieser Phase der tatsächlich häufiger präsentierten disambiguierten Variante des Stimulus entsprach, länger wahrgenommen als die jeweils unerwartete Richtung. Weder in der Kontrollgruppe (**B**) noch in der Gruppe der Patient*innen (**C**) zeigte sich jedoch in der Testphase ein signifikanter Unterschied in der der normalisierten Phasendauer von erwarteter vs. unerwarteter Rotationsrichtung.

Im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patient*innen und Kontrollproband*innen im erwartungsinduzierten Bias ($t(27) = 0,27$, $p = 0,79$, Zweistichproben-t-Test). Der erwartungsinduzierte Bias war definiert als

Verhältnis der mittleren Phasendauer von erwartungskongruenten gegenüber erwartungsinkongruenten Wahrnehmungen in der Testphase, normiert auf das entsprechende Verhältnis in der Lernphase.

In der ANOVA mit Messwiederholung fand sich kein Haupteffekt für den Zwischensubjektfaktor Gruppe ($F(1, 28) = 1,32, p = 0,26$) bezüglich der Phasendauer und auch kein signifikanter Interaktionseffekt mit dem Faktor Gruppe. Der Innersubjektfaktor Erwartungskongruenz vs. -inkongruenz zeigte sich zwar mit einem signifikanten Haupteffekt ($F(1, 28) = 5,25, p = 0,03$), jedoch wird aus der deskriptiven Statistik deutlich, dass der erwartungsbezogene Unterschied in der Phasendauer auf dem Effekt in der Lernphase beruht, während in der Testphase über die beiden Gruppen hinweg kein signifikanter Unterschied zwischen erwarteter und unerwarteter Richtung besteht (vgl. Abb. 9B,C). Der Interaktionseffekt ‚Erwartungskongruenz x Phase‘ war dementsprechend statistisch signifikant ($F(1, 28) = 15,85, p < 0,001$).

Im Rahmen des Debriefing-Interviews berichteten sechs Teilnehmer*innen (zwei Pat., vier HC), dass der Stimulus in einigen Durchgängen mit der Brille ‚drei-dimensionaler‘ oder klarer ausgesehen habe als in anderen. Die Mehrheit dieser Teilnehmer*innen führte den Unterschied auf die Brille zurück. Vier Teilnehmer*innen (zwei Pat., zwei HC) gaben Zweifel daran an, dass die Brille einen Einfluss auf ihre Wahrnehmung hatte. Keine*r der Teilnehmer*innen gab nach Aufklärung über die Art der Manipulation an, während des Experimentes den Verdacht gehabt zu haben, dass die visuellen Stimuli in einigen Durchgängen im Rahmen des Experimentes manipuliert waren.

Zusätzlich zu den vier Teilnehmer*innen, die aufgrund unzureichender Wahrnehmung der disambiguierten Stimuli von den Analysen ausgeschlossen wurden, gab es drei weitere Teilnehmer*innen, die im Verlauf des Experimentes und/oder im Debriefing subjektive Schwierigkeiten bei der Betrachtung des Stimulus angaben. Dazu zählte zum Beispiel der vorübergehende Eindruck, sich nicht für eine Richtung entscheiden zu können, da beide Drehrichtungen gleichzeitig wahrgenommen wurden. Zeitweise kam es bei einigen Teilnehmer*innen auch zu dem Auseinanderdriften des Seheindrucks als Zeichen unzureichender Fusionierung der dichoptisch präsentierten Stimuli trotz Blicktrenners und Prismengläsern. In einer Kontrollanalyse führte der Ausschluss dieser drei Teilnehmer*innen zu den gleichen Ergebnissen

bezüglich des Erwartungseffekts auf die Verhaltensdaten (kein signifikanter Unterschied von erwartungskongruenter vs. -inkongruenter Rotationsrichtung in Bezug auf die Phasendauer in der Testphase).

4.3.2 Ergebnisse der fMRT-Daten-Analyse

Wie im vorangegangenen Ergebnis-Abschnitt beschrieben, wurden auch für die erwartungsbezogenen Analysen der fMRT-Daten die Datensätze von drei Kontrollproband*innen⁹, die in der Lernphase trotz Disambiguierung keine eindeutige Verteilung der Rotationsrichtungen wahrgenommen hatten, ausgeschlossen.

Die fMRT-Daten von drei Patient*innen mussten von den Gruppenlevel-Analysen des Hauptexperimentes ausgeschlossen werden, da die Qualitätskontrolle auf Einzelsubjektebene bei diesen Teilnehmer*innen eine unzureichende Abdeckung der relevanten Hirnregionen durch die aufgenommenen Schichten ergab. Dies ist wahrscheinlich durch die in der Patient*innen-Gruppe häufiger aufgetretenen Unterbrechungen der fMRT-Messung mit nachfolgender Neuanlage des Referenzrahmens bedingt. Nach Ausschluss der drei Patient*innen fanden sich immer noch signifikant mehr Kopfbewegungen in den drei Ebenen bei Patient*innen als bei gesunden Kontrollproband*innen ($z = 2,23$, $p = 0,03$, zweiseitiger Wilcoxon-Rangsummen-Test). Das Ausmaß der Bewegung war bei den verbleibenden Datensätzen in der Testphase jedoch nicht größer als 1 mm (euklidischer Abstand¹⁰) und wurde für die folgenden Auswertungen toleriert.

Für den Kontrast ‚erwartungskongruent > erwartungsinkongruent‘ in der Testphase in Korrelation mit dem erwartungsinduzierten Bias aus den Verhaltensdaten fanden sich über beide Gruppen hinweg keine FWE-korrigierten signifikanten Aktivierungen, weder in der Korrektur über das gesamte Gehirn noch in der an die Vorbefunde angelehnten ROI-Analyse mit anatomischer OFC-Maske. Es zeigte sich jedoch in der explorativen Datenanalyse mit einer liberaleren Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ (unkorrigiert) eine Aktivierung im rechten OFC ([18 50 -13], $T(21) = 4,56$, $p < 0,001$,

⁹ Der vierte Teilnehmer, der aus diesem Grund von der Analyse der Verhaltensdaten ausgeschlossen wurde, hatte Experiment 2 als Verhaltensexperiment außerhalb des Scanners, also ohne Erhebung von fMRT-Daten durchgeführt.

¹⁰ Der euklidische Abstand bezeichnet die Distanz zwischen zwei Punkten in einem dreidimensionalen Raum unter Zuhilfenahme euklidischer Metrik.

unkorrigiert), die in Abb. 10 dargestellt ist. Eine Übersicht über alle Aktivierungen für $p < 0,001$ (unkorrigiert) findet sich in Tab. 3.

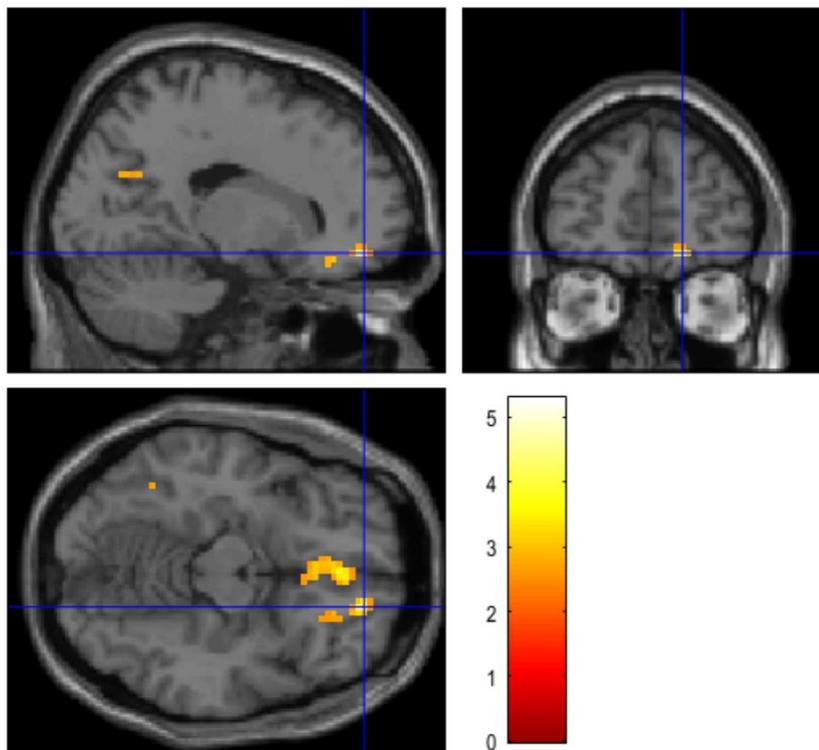


Abbildung 10. **BOLD-Aktivierung für den Kontrast ‚erwartungskongruent > erwartungsinkongruent‘ in der Testphase korreliert mit dem erwartungsinduzierten Bias im rechten OFC.** Dargestellt ist der Kontrast über alle Teilnehmer*innen über beide Gruppen hinweg ($n = 23$). Im Fadenkreuz markiert ist die Aktivierung im rechten OFC [18 50 -13]. Die Darstellung erfolgte zum Zwecke der Sichtbarkeit ab $T > 2,52$ (entsprechend $p < 0,01$, unkorrigiert) und Clustergröße (k) von 0 mit durch den Farbbalken kodierten T-Werten.

Tabelle 3. Aktivierungen für den Kontrast ‚erwartungskongruent > erwartungsinkongruent‘ in der Testphase korreliert mit dem erwartungsinduzierten Bias. Kontrast über alle Teilnehmer*innen (beide Gruppen), n = 23. R= rechts, L = links. Berichtet werden Cluster ab einer Größe von k > 0, sowie p < 0,001, unkorrigiert.

Anatomische Region	Clustergröße (k)	MNI-Koordinaten			R/L	T	P (unkorr.)
		x	y	z			
Gyrus praecentralis	6	63	5	26	R	5,29	0,000
Gyrus orbitalis superior	3	18	50	-13	R	4,56	0,000
Operculum parietale	4	-36	-31	20	L	4,17	0,000
Operculum parietale	11	45	-22	20	R	3,90	0,000
Supplementär-motorischer Kortex	2	12	14	41	R	3,76	< 0,001
Weißer Substanz	1	-42	-13	26	L	3,74	< 0,001
Gyrus orbitalis medius / Gyrus cinguli Pars anterior	1	0	38	-13	R/L	3,71	< 0,001
Gyrus occipitalis medius	1	-39	-82	29	L	3,70	< 0,001
Weißer Substanz	1	-18	-31	47	L	3,63	< 0,001
Gyrus angularis	3	-39	-76	41	L	3,59	< 0,001
Gyrus occipitalis medius	1	39	-76	38	R	3,58	< 0,001
Gyrus postcentralis	1	63	-4	26	R	3,58	< 0,001
Gyrus postcentralis	1	66	-7	23	R	3,56	< 0,001

Im Zweistichproben-t-Test zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied im BOLD-Signal für den Kontrast ‚erwartungskongruent > erwartungsinkongruent‘ in der Testphase unter Korrektur über das gesamte Gehirn sowie innerhalb der OFC-ROI. Eine explorative Analyse bei $p < 0,001$ (unkorrigiert) zeigte einen Hinweis auf einen Gruppenunterschied im Vergleich ‚Pat. < HC‘ der erwartungsbezogenen Aktivität in der Testphase im rechten OFC ([24 47 -16], $T(21) = 4,48$, $p < 0,001$, unkorrigiert; Abb. 11). Daneben zeigte sich, ebenfalls bei $p < 0,001$ (unkorrigiert), ein größeres Cluster rechts temporal. Für eine Übersicht der Aktivierungen s. Tab. 4.

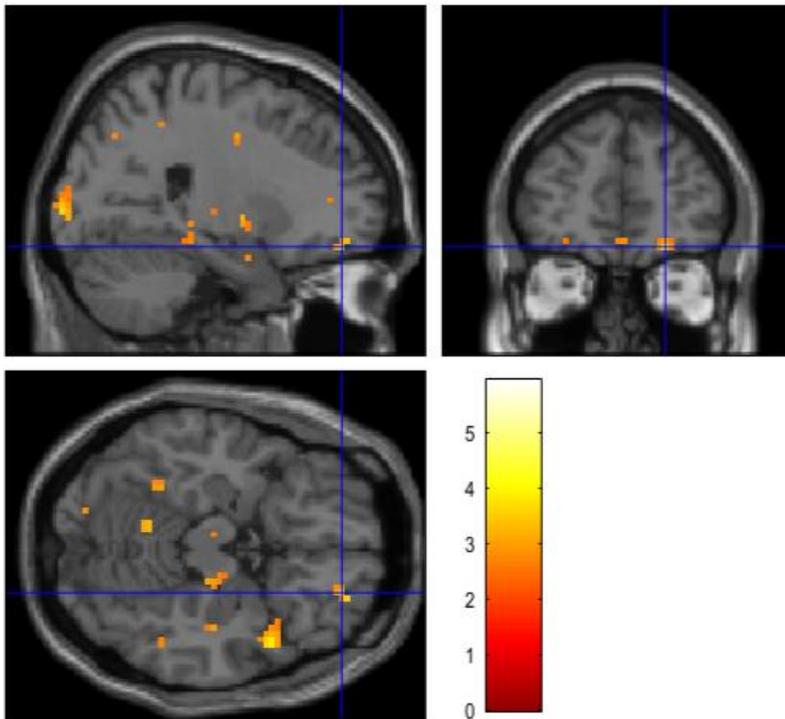


Abbildung 11. BOLD-Aktivierung für den Gruppenvergleich 'Pat. < HC' bezüglich der erwartungsbezogenen Aktivierung in der Testphase 'erwartungskongruent > erwartungsinkongruent'. Dargestellt ist der Gruppenvergleich Patient*innen mit Psychose (n = 9) vs. gesunde Kontrollproband*innen (n = 14). Im Fadenkreuz markiert ist die Aktivierung im rechten OFC [24 47 -16]. Die Darstellung erfolgte zum Zwecke der Sichtbarkeit ab ab $T > 2,52$ (entsprechend $p < 0,01$, unkorrigiert) und Clustergröße (k) von 0 mit durch den Farbbalken kodierten T-Werten.

Table 4. Gruppenvergleich 'Pat. < HC' bezüglich der erwartungsbezogenen Aktivierung in der Testphase (erwartungskongruent > erwartungsinkongruent'). Pat.: n = 9. HC: n = 14. R= rechts, L = links. Berichtet werden Cluster ab einer Größe von $k > 0$, sowie $p < 0,001$, unkorrigiert.

Anatomische Region	Clustergröße (k)	MNI-Koordinaten			R/L	T	P (unkorr.)
		x	y	z			
Gyrus temporalis superior	102	48	-28	-4	R	5,94	0,000
Gyrus orbitalis anterior	1	24	47	-16	R	4,48	0,000
Gyrus temporalis superior	19	-60	-37	5	L	4,08	0,000
Gyrus frontalis medius	1	-51	29	23	L	3,97	0,000
Gyrus praecentralis, Operculum	1	-60	-7	11	L	3,92	0,000
Hirnstamm	7	12	-28	-7	R	3,88	0,000
Okzipitalpol, weiße Substanz	6	-21	-94	-1	L	3,86	0,000
Temporalpol	6	48	11	-16	R	3,76	< 0,001
Gyrus occipitalis inferior	1	27	-94	2	R	3,60	< 0,001
Gyrus temporalis, weiße Substanz	1	48	-43	5	R	3,58	< 0,001
Gyrus cinguli Pars anterior	2	-6	41	-7	L	3,55	< 0,001
Gyrus cinguli Pars posterior / Precuneus	1	6	-55	11	R	3,53	< 0,001

In der Untersuchung aller perzeptuellen Wechsel in der Testphase ('ambigue Wechsel > Baseline') über alle Teilnehmer*innen zeigten sich FWE-korrigiert Aktivierungen in den in Tab. 5 präsentierten Hirnregionen. In der ROI-Analyse für den OFC fanden sich keine signifikanten Aktivierungen. In der ROI-Analyse für den IFC fanden sich Cluster in der anterioren Insula beidseits ($[-30\ 20\ 5]$, $T(22) = 6.60$, $p = 0,001$, FWE-korrigiert für die IFC-ROI; $[33\ 20\ 8]$, $T(22) = 5.30$, $p = 0,008$, FWE-korrigiert für die IFC-ROI). Das Cluster in der linken anterioren Insula ist in Abb. 12 dargestellt.

Table 5. Activations for the contrast 'ambiguous switch > baseline'. Contrast over all participants (both groups), n = 23. R = right, L = left. Reported are clusters of size k > 0, as well as p < 0,05, FWE-corrected.

Anatomische Region	Clustergröße (k)	MNI-Koordinaten			R/L	T	P (unkorr.)
		x	y	z			
Gyrus praecentralis / postcentralis	196	-39	-28	53	L	10,16	0,000
Cerebellum	66	27	-49	-22	R	8,26	0,000
Supplementär-motorischer Kortex	39	-3	2	50	L	7,08	0,000
Gyrus supramarginalis	3	66	-37	23	R	7,07	0,017
Gyrus praecentralis	12	42	2	38	R	6,67	0,003
Anteriore Insula	13	-30	20	5	L	6,60	0,003
Gyrus supramarginalis / postcentralis	11	-51	-25	20	L	6,56	0,004
Thalamus	4	-12	-22	11	L	6,27	0,013
Supplementär-motorischer Kortex	7	9	11	44	R	6,14	0,007
Operculum / anteriore Insula	1	-45	2	8	L	6,05	0,030

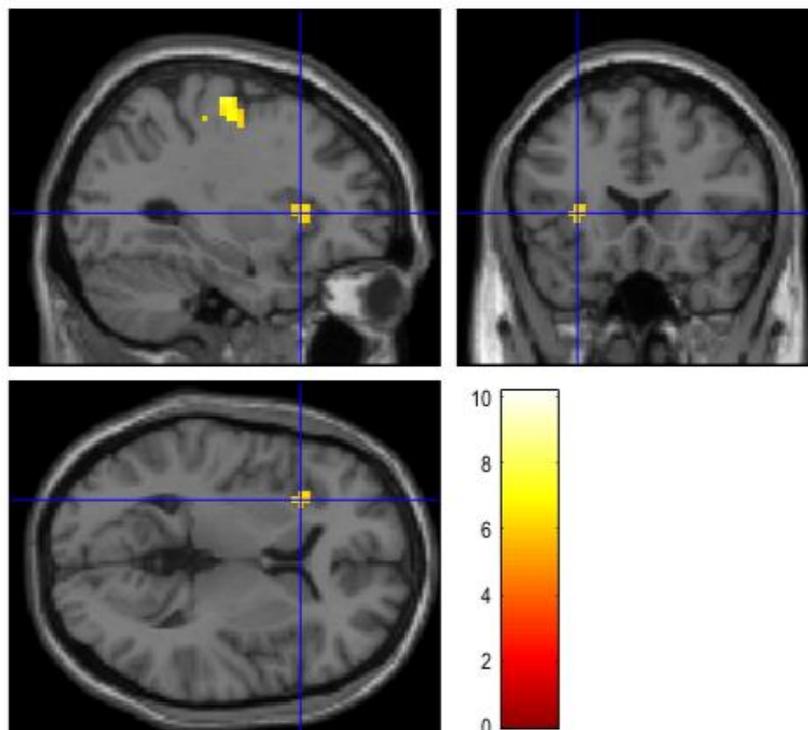


Abbildung 12. BOLD-Aktivierung für den Kontrast 'ambiguous switch > baseline' in der linken anterioren Insula. Dargestellt ist der Kontrast über alle Teilnehmer*innen über beide Gruppen hinweg (n = 23). Im Fadenkreuz markiert ist die Aktivierung in der linken anterioren Insula [-30 20 5]. Die Darstellung erfolgte ab T > 5,82 (entsprechend p < 0,05, FWE-korrigiert für die IFC-ROI) und Clustergröße (k) von 0 mit durch den Farbbalken kodierten T-Werten.

Im Zweistichproben-t-Test zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied im BOLD-Signal für den Kontrast ‚ambigüe Wechsel > Baseline‘ in der Testphase korrigiert über das gesamte Gehirn, jedoch fand sich innerhalb der OFC-ROI ein Gruppenunterschied im Vergleich ‚Pat. < HC‘ der wechselbezogenen Aktivität in der Testphase im linken OFC ([-24 35 -10], $T(21) = 4,33$, $p = 0,04$, FWE-korrigiert für die OFC-ROI; Abb. 13). Innerhalb des IFC gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede.

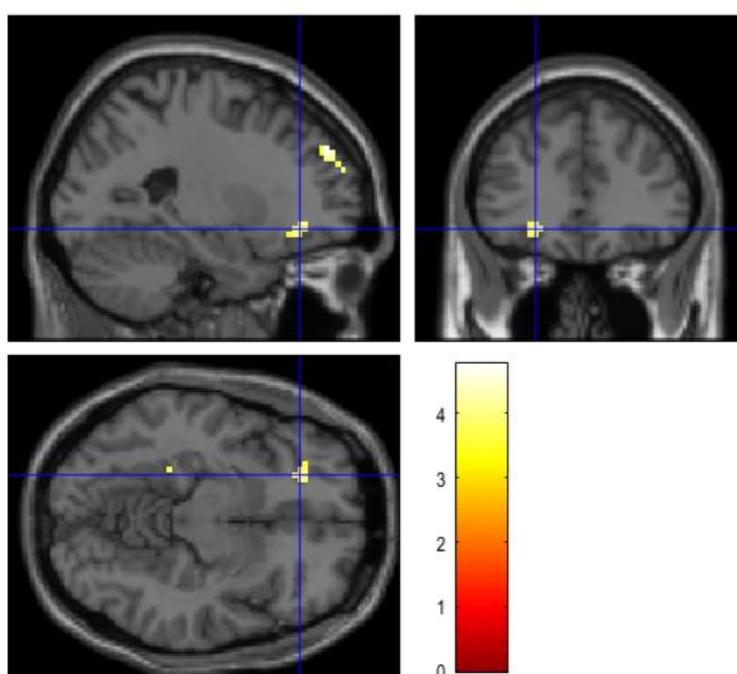


Abbildung 13. BOLD-Aktivierung für den Gruppenvergleich ‚Pat. < HC‘ bezüglich der Aktivierung in der Testphase für den Kontrast ‚ambigüe Wechsel > Baseline‘ im linken OFC. Dargestellt ist der Gruppenvergleich Patient*innen mit Psychose (n = 9) vs. gesunde Kontrollproband*innen (n = 14). Im Fadenkreuz markiert ist die Aktivierung im linken OFC [-24 35 -10]. Die Darstellung erfolgte ab $T > 3,53$ (entsprechend $p < 0,001$, unkorrigiert) und Clustergröße (k) von 0 mit durch den Farbbalken kodierten T-Werten.

Die Konnektivitätsanalyse (PPI) wurde mit der definierten Kernregion im rechten OFC [18 50 -13], in der bei der Analyse aller Teilnehmer*innen für den Kontrast ‚erwartungskongruent > erwartungsinkongruent‘ eine Aktivierung gefunden wurde (s.o.; Abb. 10), durchgeführt. Der Datensatz eines Patienten musste von der PPI-Analyse ausgeschlossen werden, da er zu wenige analysierbare Ereignisse (berichtete perzeptuelle Wechsel) in der Testphase aufwies. Es fand sich kein

Gruppenunterschied zwischen Patient*innen und gesunden Kontrollproband*innen in der erwartungsbezogenen Konnektivität zwischen Kernregion (OFC) und bilateraler MT/V5-ROI.

5 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Experimente zum Einfluss sensorischer und kognitiver Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung bei psychotischen Erkrankungen diskutiert. Im Anschluss soll die Rolle von Erwartungen im Sinne von *Priors* bei Psychosen näher beleuchtet und aufgezeigt werden, wie der *Predictive Processing*-Ansatz mit anderen Erklärungsmodellen von Psychose vereint werden kann. Schließlich werden Limitationen und Implikationen der vorliegenden Arbeit sowie ein Ausblick auf zukünftige Forschung vorgestellt.

5.1 Sensorische Erwartungen (*low-level Priors*)

Im ersten Experiment der vorliegenden Arbeit konnte der Effekt einer geringeren Perzeptstabilität bei intermittierender Präsentation eines ambigen Stimulus aus der Studie von Schmack und Kolleg*innen (2015) bei unmedizierten Patient*innen mit Psychose repliziert werden (*Hypothese 1*). Dieses Ergebnis ergänzt die bestehende Evidenz zu schwächeren perzeptuellen (*low-level*) Erwartungen bei psychotischen Erkrankungen. In dem hier verwendeten Paradigma zeigte sich der Effekt in Form einer geringeren Stabilisierung der Wahrnehmung durch perzeptuelles Priming im Vergleich zu Gesunden. Vor dem Hintergrund der *Predictive Processing*-Theorie passt dieses Ergebnis zum kürzlich publizierten Effekt einer stärkeren Gewichtung von sensorischer Evidenz gegenüber *Priors* bei Patient*innen mit Schizophrenie (Weilnhammer, Röd, et al., 2020). Ebenso fügt sich dieser Teil der Studie in das Feld von Ergebnissen zu schwachen sensorischen Vorhersagen bei Schizophrenie ein. Insbesondere Vorhersagen bezüglich der Konsequenzen eigener Handlungen scheinen bei psychotischen Patient*innen abgeschwächt zu sein (Adams et al., 2013; Shergill et al., 2005). Darüber hinaus sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezüglich eines schwächeren Einflusses von sensorischen *Priors* auf die visuelle Wahrnehmung mit denen von Valton und Kolleg*innen (2019) vereinbar. Der dort berichtete Befund seltener auftretender Halluzinationen in Abwesenheit visueller Reize bei Patient*innen mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden erscheint zunächst überraschend, kann jedoch als Ausdruck schwächerer sensorischer *Priors* in der visuellen Wahrnehmung interpretiert werden. Auf neuronaler Ebene gibt es ebenfalls Evidenz für abgeschwächte *low-level*-Prozessierung in der visuellen Wahrnehmung bei Patient*innen mit Schizophrenie, die als Korrelat des hier

berichteten Verhaltenseffektes verstanden werden können. So fanden Dima und Kolleg*innen (2009) bei der Betrachtung der *Hollow-mask-Illusion*¹¹ abgeschwächte *Top-down*- und verstärkte *Bottom-up*-Konnektivität bei Patient*innen. In einer weiteren fMRT-Studie (Seymour et al., 2013) wurde gezeigt, dass Patient*innen mit Schizophrenie eine reduzierte kontextuelle Modulation in der frühen visuellen Verarbeitung im visuellen Kortex (V1) aufweisen.

Der bestehenden Evidenz zu schwächeren perzeptuellen (low-level) Erwartungen bei psychotischen Erkrankungen stehen jedoch die Befunde einer Gruppe von Studien entgegen (siehe auch Einleitung, Kapitel 2.4). Diese Studien postulieren aufgrund ihrer Befunde eine stärkere Verlagerung zugunsten von *Priors* gegenüber sensorischer Evidenz in Frühstadien von Psychosen (Teufel et al., 2015). Hierunter fällt auch die Arbeit Cassidy und Kolleg*innen (2018), in der ein verstärkter Effekt von Erwartungen auf die Wahrnehmung insbesondere in Kontexten von Ungewissheit (*uncertainty*) gefunden und mit der Genese von Halluzinationen in Verbindung gebracht wurde. Die Diskrepanz zwischen diesen Ergebnissen bezüglich der Rolle von *Priors* bei Psychose wird in Kapitel 5.3 weiter diskutiert.

Im Gegensatz zu den direkten Vorarbeiten (Schmack et al., 2013, 2015) wurde in den vorliegenden Daten keine signifikante Korrelation der Perzeptivinstabilität mit dem PDI beobachtet. Dabei ist anzumerken, dass Schmack und Kolleg*innen (2015) zwar eine Korrelation in der Patient*innengruppe, jedoch keinen solchen Zusammenhang in ihrer Stichprobe gesunder Proband*innen gefunden hatten. Die dort diskutierte mögliche Ursache, nämlich ein Bias im Sinne eines sozial erwünschten Antwortens in der Kontrollgruppe, ist sicherlich auch in der vorliegenden Stichprobe ein (für beide Gruppen) zu berücksichtigender Faktor. Obwohl die gesunden Teilnehmer*innen zu Beginn der Studie nicht darüber informiert wurden, dass sie Teil der Kontrollgruppe für eine zu untersuchende Gruppe von Patient*innen mit Psychose sein würden, äußerten einige Proband*innen im Gespräch diesen Verdacht und hatten aufgrund der thematischen Ausrichtung der psychologischen Fragebögen möglicherweise

¹¹ Diese optische Illusion wird im Deutschen auch als Tiefenumkehr bezeichnet und beschreibt den Effekt, dass eine konkave Gesichtsmaske als dreidimensionale konvexe (hervorstehende) Struktur wahrgenommen wird. Im Rahmen der *Predictive Coding*-Theorie überwiegen bei der Wahrnehmung der potenziell zweideutigen Struktur die präzisen *priors* in Bezug auf die Konvexität von Gesichtern. Dem gegenüber wird die sensorische Evidenz der konkaven Maske schwächer gewichtet. Patient*innen mit Schizophrenie nehmen die Hohlmaske im Vergleich zu Gesunden nicht als konvex wahr (Dima et al., 2009; Schneider et al., 2002).

einen bewussten oder unbewussten Bias, in den Fragebögen niedrig zu scoren. Doch auch die Fremdbeurteilung der psychotischen Symptomatik (PANSS) zeigte keine Korrelation zur Perzeptinstabilität. Darüber hinaus fand sich in der explorativen Korrelationsanalyse mit dem CAPS anders als bei Weilhhammer und Kolleg*innen (2020) kein Zusammenhang mit der Perzeptstabilität in der Patient*innen-Gruppe. Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass aufgrund nicht ausgefüllter Fragebögen die Gruppengröße bei den Patient*innen in dieser Analyse klein war ($n = 10$). In der Kontrollgruppe fand sich immerhin ein Trend zu einem negativen Zusammenhang von Halluzinationsneigung und Perzeptstabilität.

In der Kontrollanalyse des RDK-Paradigmas lag die Schwelle für die Detektion kohärenter Bewegungen bei Patient*innen mit Psychose höher als bei den Kontrollproband*innen. Dieser Unterschied war erwartbar, da es Hinweise für eingeschränkte Wahrnehmung von Bewegungsrichtungen bei Schizophrenie in der Literatur gibt (Chen et al., 2003; Slaghuis et al., 2007). Da jedoch Perzeptstabilität weder in der Patient*innen- noch in der Kontrollgruppe signifikant mit der Detektionsschwelle für Bewegungsrichtungen korreliert war, ist es unwahrscheinlich, dass die höhere Schwelle für Bewegungsrichtungsdetektion eine hinreichende Erklärung für die geringere Perzeptstabilität bei Patient*innen darstellt.

5.2 Kognitive Erwartungen (*high-level Priors*)

5.2.1 Verhaltensdaten

Der vermutete Effekt eines stärkeren Einflusses kognitiver Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung bei Patient*innen mit Psychose (*Hypothese 2*) wurde in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden. Auf der Ebene der Verhaltensdaten gab es im zweiten Experiment dieser Arbeit keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Wahrnehmung erwartungskongruenter vs. erwartungsinkongruenter Perzepte. Entgegen der Annahme von Schmack und Kolleg*innen (2017), dass die Untersuchung unmedizierter Patient*innen zu einem messbaren Erwartungseffekt in den Verhaltensdaten führen würde, fand sich in der hier untersuchten Patient*innen-Stichprobe kein solcher Effekt. In der Kontrollgruppe wurde jedoch ebenfalls kein Erwartungseffekt in den Verhaltensdaten beobachtet und der bekannte Effekt von Placebo-induzierten Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung (Schmack et al., 2013, 2017; Sterzer et al., 2008) nicht repliziert,

weshalb die Interpretierbarkeit des fehlenden Gruppenunterschiedes eingeschränkt ist.

Da auf der Verhaltensebene in beiden Gruppen kein messbarer Effekt detektiert werden konnte, stellt sich die Frage, inwieweit die Induktion von Erwartungen mithilfe der ‚Placebo-Brille‘ überhaupt erfolgreich war. Da die Manipulationstechnik bereits etabliert war (Sterzer et al., 2008) und das Setup in der hier beschriebenen Studie so genau wie möglich repliziert wurde, fällt es schwer, eine offensichtliche Erklärung für den fehlenden Erwartungseffekt zu finden.

Wie in Kapitel 4.3.1 beschrieben, mussten vier Proband*innen von den Analysen ausgeschlossen werden, weil sie in der Lernphase trotz Disambiguierung des Reizes die Rotationsrichtung nicht in Übereinstimmung mit den präsentierten Verhältnissen wahrgenommen hatten. Obwohl im Rahmen der Teilnahme an Experiment 1 die Fähigkeit zum stereoskopischen Sehen getestet wurde und bei fehlender Stereopsis keine Einladung zu Experiment 2 erfolgt war, ist bei diesen Teilnehmern anzuzweifeln, ob sie im MRT-Scanner wirklich stereoskopisch sehen konnten. Dabei ist zu bedenken, dass die visuelle Fusionierung der dichoptisch präsentierten Reize in der Umgebung des Scanners grundsätzlich schwieriger ist als durch das Spiegelstereoskop außerhalb des Scanners. Auch die bei vielen Teilnehmer*innen im Verlauf aufgetretene Müdigkeit kann die Fusionierung bei Präsentation im Scanner beeinträchtigt haben. Eine Analyse unter Ausschluss von drei weiteren Proband*innen, die subjektive Schwierigkeiten bei der Betrachtung des Reizes im Scanner angegeben hatten, zeigte jedoch ebenfalls keinen Erwartungseffekt auf die visuelle Wahrnehmung in den Verhaltensdaten.

5.2.2 Funktionelle Bildgebung

Die in den Vorarbeiten berichtete Assoziation des OFC mit erwartungsbezogenen Effekten bei visueller Wahrnehmung (Schmack et al., 2013, 2017; Weilhhammer et al., 2018) konnte mit den vorliegenden Daten nur teilweise repliziert werden. So fand sich unter Korrektur für multiples Testen kein Effekt in der ROI-Analyse des OFC, jedoch ein explorativer Befund im rechten OFC, der in der Analyse über alle Teilnehmer*innen mit erwartungsbezogener Aktivität in der Testphase des Experimentes assoziiert war. Im Gruppenvergleich zeigte sich ein Hinweis darauf, dass die Aktivität im rechten OFC bei Patient*innen mit Psychose entgegen der ursprünglichen Hypothese weniger stark

durch induzierte Erwartungen moduliert war als bei den Kontrollproband*innen. Dieser Gruppenunterschied ist jedoch ebenfalls als explorativer Befund zu werten und hielt der die Korrektur für multiple Vergleiche nicht stand. Für ambigie perzeptuelle Wechsel (unabhängig von ihrer Erwartungskongruenz) wurden einhergehend mit Befunden aus Vorarbeiten (Brascamp et al., 2018; Sterzer et al., 2009; Weilhhammer, Fritsch, et al., 2020) beidseitige Aktivierungen im IFC im Bereich der anterioren Insula gefunden. Bei der Analyse der ambiguen perzeptuellen Wechsel zeigte sich ebenfalls ein Gruppenunterschied in Form von einer weniger durch die Wechsel modulierten Aktivität im linken OFC in der Patient*innen-Gruppe. Es bleibt daher unklar, wie spezifisch und aussagekräftig der zuvor thematisierte Gruppenunterschied bezüglich erwartungskongruenter Wechsel ist. Möglicherweise ist dies lediglich Ausdruck der insgesamt weniger durch das Experiment modulierten Hirnaktivität in der Patient*innen-Gruppe.

Die Konnektivitätsanalyse, die auf der Grundlage des erwartungsbezogenen Befundes im rechten OFC durchgeführt wurde, zeigte keine verstärkte erwartungsbezogene Konnektivität zwischen OFC und dem visuellen Areal MT/V5. Der Konnektivitätseffekt, der von Schmack und Kolleg*innen (2017) bei Patient*innen mit Schizophrenie berichtet wurde, konnte demnach nicht repliziert werden (*Hypothese 3*). Aufgrund der in dieser Analyse nochmals reduzierten Gruppengröße bei den Patient*innen ist das Ergebnis jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Bezüglich der verstärkten erwartungsbezogenen Konnektivität zwischen sensorischen und nicht-sensorischen Arealen räumten Schmack und Kolleg*innen (2017) ein, dass diese auch Ausdruck einer ineffizienten Verbindung zwischen frontalen und visuellen Arealen bei Psychose mit nachfolgend verstärkter Signalübertragung sein kann. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass sie bei Patient*innen einen schwächeren erwartungsbezogenen Effekt in den Verhaltensdaten beobachtet hatten (ebd.), ist diese konträre Interpretation des fMRT-Effektes zu berücksichtigen.

Zusammengefasst zeigten sich in den Bildgebungsdaten der vorliegenden Arbeit keine Hinweise für einen verstärkten Einfluss von (*high-level*) *Priors* auf die Wahrnehmung bei Patient*innen mit Psychose. Die Evidenz stärkerer *Priors* bei Psychose und Psychose-Neigung (Cassidy et al., 2018; Corlett et al., 2019; Powers et al., 2017; Schmack et al., 2017; Stuke, Kress, et al., 2018; Teufel et al., 2015) kann mit den hier beschriebenen Daten demnach nicht ausgebaut werden. Aufgrund des

fehlenden Erwartungseffektes in den Verhaltensdaten (s. Kapitel 4.3.1) ist jedoch fraglich, wie erfolgreich die Manipulation (Induktion von Erwartungen bestimmter Perzepte mittels ‚Placebo-Brille‘) in der Durchführung von Experiment 2 war. Das Fehlen größerer Effekte in der erwartungsbezogenen Analyse der Bildgebungsdaten ist somit möglicherweise teilweise darauf zurückzuführen, dass die Erwartungsinduktion nicht bei allen Proband*innen als gegeben angenommen werden kann. Bemerkenswerterweise wurden im Rahmen des Debriefings von einigen Patient*innen jedoch eigene Krankheitskonzepte, die veränderte Wahrnehmung und Kognition umfassten, thematisiert. So äußerte ein Patient auf die Frage, worauf er Unterschiede in der Wahrnehmung des visuellen Reizes in den verschiedenen Durchgängen zurückführen würde, dass es Teil der (psychotischen) Erkrankung sei, „dass man die Dinge so wahrnimmt, wie man denkt, wie sie sind“.

5.3 Priors und Psychose

In der Einleitung wurde beschrieben, wie ein Modell auf der Grundlage der *Predictive Processing*-Theorie Veränderungen in den Mechanismen visueller Wahrnehmung bei Psychose abbilden kann. Aus dem bisherigen Forschungsfeld ergab sich insbesondere die Frage nach der Rolle der *Priors*, also den Erwartungen, auf verschiedenen hierarchischen Ebenen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen die Annahme, dass bei Patient*innen mit Psychose *Priors* auf sensorischer Ebene und der mit ihnen einhergehende wahrnehmungsstabilisierende Effekt schwächer ausgeprägt sind als bei Gesunden. Über die Rolle von *high-level Priors* im Sinne kognitiver Erwartungen bei Patient*innen mit Psychose lassen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nur sehr eingeschränkte Aussagen zu, da sich auf Verhaltensebene kein Erwartungseffekt zeigte und die Befunde der funktionellen Bildgebung insbesondere durch die Stichprobengröße limitiert sind (s. Kapitel 5.5).

Eine Herausforderung bei der Anwendung von *Predictive Processing* zur Erforschung psychotischer Erkrankungen ergibt sich aus der Überlegung, dass die Kernsymptome Wahn und Halluzinationen trotz ihres häufig gemeinsamen Auftretens möglicherweise mit distinkten Veränderungen prädiktiver Prozessierung einhergehen. Fletcher und Frith (2009) zeichneten ein Bild von Wahn und Halluzinationen im Sinne von perzeptuellen und kognitiven Aspekten von Psychose als zwei Seiten einer Medaille, die auf dem gleichen prädiktiven Defizit beruhen. Die Autoren postulierten, dass eine

Abnormalität in der Integration neuer Sinneseindrücke zu verzerrten Vorhersagefehlern führen würde. Sie ließen dabei offen, ob der Defekt allein auf den niedrigen Ebenen sensorischer Verarbeitung lokalisiert ist oder der gleiche fehlerhafte Inferenzmechanismus auf allen hierarchischen Ebenen zum Tragen kommt. Nach neueren Überlegungen (Sterzer et al., 2018) ist ein komplexeres System mit Veränderungen von Inferenzmechanismen auf mehreren Ebenen des neuronalen Systems wahrscheinlich geeigneter, die verschiedenen Aspekte von psychotischen Erkrankungen abzubilden. Die Rolle von *Priors* auf verschiedenen hierarchischen Ebenen lässt sich möglicherweise mit der Phänomenologie von Wahn und Halluzination in Verbindung bringen. So besteht die Hypothese, dass schwächere Prädiktionen auf den unteren Ebenen sensorischer Verarbeitung mit Wahn und die (möglicherweise kompensatorisch) verstärkten *high-level Priors* und ihr Einfluss auf visuelle Verarbeitung in sensorischen Kortizes eher mit Halluzinationen assoziiert sind (Sterzer et al., 2018). Hierfür sprechen die von Powers und Kolleg*innen (2017) beobachteten verstärkten *Priors* bei halluzinierenden Patient*innen (nicht jedoch bei psychotischen Patient*innen ohne Halluzinationen) sowie der unterschiedliche Einfluss von visuellen *Priors* auf lokaler vs. abstrakter Ebene bei Gesunden abhängig von ihrer Neigung zu Halluzinationen oder Wahnvorstellungen (Davies et al., 2018).

Ein möglicher Grund für die bisher heterogenen Ergebnisse zur Rolle von *Priors* bei Psychose, der auch für diese Studie eine Rolle gespielt haben könnte, liegt in der Schwierigkeit, geeignete Methoden und Paradigmen zur Untersuchung von Vorhersagen auf spezifischen hierarchischen Ebenen zu finden. Es bleibt unklar, ob mit den hier verwendeten experimentellen Paradigmen *low-level* (sensorische) und *high-level* (kognitive/abstrakte) *Priors* adäquat angesprochen wurden. Möglicherweise ist die Aufteilung in die Ebenen *low-level* vs. *high-level Priors* immer noch zu grob, um den komplexen kognitiven Mechanismen, die der Genese und Aufrechterhaltung von psychotischen Symptomen zugrunde liegen, gerecht zu werden. Die Weiterführung bestehender computationaler Ansätze birgt hier sicher großes Potenzial (s. Kapitel 5.7).

Ein weiterer, zu berücksichtigender Aspekt bei der Interpretation der Forschungsergebnisse zu *Priors* bei Psychose ist die Unterscheidung zwischen *trait*- und *state*-Veränderungen. Während überdauernde Anomalien im Rahmen psychotischer Erkrankungen mit schwächeren bzw. unpräziseren *Priors* assoziiert

sein könnten, sind kurzfristige Zustände im Sinne akuter psychotischer Symptomausprägungen möglicherweise Folge von kompensatorisch verstärkten bzw. präziseren Erwartungen (Adams et al., 2013), die über ihre Beeinflussung der Wahrnehmung komplexe klinische Bilder wie Wahn und Halluzinationen formen können. Ob beobachtete Effekte in behavioralen oder neuronalen bzw. psychophysischen Messgrößen Veränderungen von *trait* oder *state* einer psychotischen Erkrankung widerspiegeln, lässt sich oft nicht klar differenzieren, auch wenn Krankheitsdauer, Symptomausprägung, Medikation und weitere klinische Parameter miterfasst werden.

5.4 Integration von *Predictive Processing* und weiteren Theorien der Psychose

Die Stärke des *Predictive Processing*-Ansatzes liegt u.a. darin, dass vielgestaltige pathophysiologische Vorgänge, die womöglich in gleichem Maße relevant für das Verständnis psychotischer Erkrankungen sind, hierin abgebildet werden können. Bei der weiteren Ausdifferenzierung eines Erklärungsmodells für Psychosen sollte *Predictive Processing* jedoch nicht isoliert betrachtet, sondern mit den parallel entwickelten pathophysiologischen Theorien verknüpft werden.

Die Neurotransmitter-Hypothesen der Schizophrenie beispielsweise lassen sich mit den postulierten bayesianischen Veränderungen verbinden: So wird die NMDA-Rezeptor-Unterfunktion als Mechanismus für unpräzise und somit schwache *Priors* und die Dopamin-Überaktivität als neurobiologische Ursache des verstärkten Einflusses sensorischer Signale im Wahrnehmungsprozess vermutet (Adams et al., 2013; Corlett et al., 2009). In einer ähnlichen Argumentationslinie wurde übermäßige Dopaminaktivität auch im Rahmen der Salienz-Hypothese als Mechanismus der aberranten Attribuierung von Salienz auf unauffällige Reize und dem damit einhergehenden *Prediction Error* etabliert (Heinz & Schlagenhauf, 2010; Kapur, 2003). Die Salienz-Hypothese wiederum kann als Ergänzung der *Predictive Processing*-Sicht auf Psychose interpretiert werden: Wenn durch schwächere Vorhersagen auf sensorischer Ebene instabile Repräsentationen entstehen, bewirkt der resultierende chaotische Sinneseindruck, dass einzelne Reize als übermäßig salient wahrgenommen werden. Die Erklärungsnot in Bezug auf solch eine unerwartete Bedeutsamkeit fördert die Ausbildung von Wahnvorstellungen (ebd.).

Die Dyskonnektivitätshypothese der Psychose (Friston, 1998), die von weitgreifenden Veränderungen neuronaler Konnektivität bei psychotisch Erkrankten ausgeht, wurde ebenfalls mit den Neurotransmitter-Theorien und *Predictive Processing* verknüpft. Friston selbst postulierte die Dysregulation von NMDA-Rezeptoren durch neuromodulatorische Einflüsse (Dopamin, Serotonin, Acetylcholin) mit Auswirkungen auf die synaptische Plastizität als Ursache der abnormen Konnektivität (ebd.). Stephan und Kolleg*innen (2016) beschrieben, wie diese Interaktionen von NMDA-Rezeptoren und Neuromodulatoren auch den *Predictive Processing*-Ansatz ergänzen können: Während Vorhersagefehler im bayesianischen Gehirn auf glutamaterger Übertragung (überwiegend durch NMDA-Rezeptoren) beruhen, wird die Gewichtung anhand der Präzision der Vorhersagefehler möglicherweise durch neuromodulatorische Übertragung umgesetzt (ebd.). Konkrete Annahmen über die Dysfunktionen in diesem Modell neuronaler Übertragung können wiederum durch das moderne Forschungsfeld der computationalen Psychiatrie genauer untersucht werden (s. Kapitel 5.7).

Aufgrund des ubiquitären Vorkommens der Neurotransmitter im zentralen Nervensystem ist gut vorstellbar, wie Dysfunktionalität in einem oder mehreren Neurotransmittersystemen mit vielfältigen Veränderungen auf multiplen hierarchischen Ebenen des Gehirns einhergehen kann. Vermittelt durch die Neurotransmitter Glutamat und GABA sowie eine NMDA-Rezeptor-Dysfunktion entsteht eine Dysbalance aus Exzitation und Inhibition, die charakteristisch für Psychosen zu sein scheint (Jardri & Denève, 2013). Diese Störung des Gleichgewichts zwischen Exzitation und Inhibition (*E/I-Balance*) könnte das neurobiologische Äquivalent der *Predictive Processing*-Annahmen darstellen und auch erklären, warum *Priors* auf verschiedenen hierarchischen Ebenen möglicherweise in unterschiedlicher Weise verändert sind: Die Assoziationsnetzwerke höherer neuronaler Ebenen (z.B. frontoparietale Hirnregionen) scheinen aufgrund der Vielzahl von kortikalen Verbindungen sensibler für Störungen der *E/I-Balance* zu sein als sensorische Netzwerke (Yang et al., 2016). Jardri und Kolleg*innen (Jardri et al., 2017; Jardri & Denève, 2013) verbanden die mechanistische Theorie der gestörten *E/I-Balance* und den *Predictive Processing*-Ansatz in ihrer Hypothese zu zirkulären Inferenzen bei Psychosen. Diese Hypothese geht davon aus, dass aufsteigende und absteigende neuronale Schleifen dazu führen, dass Wahrnehmung und Erwartung

sich durch wiederhallende Eindrücke gegenseitig verstärken und so die Grundlage für die Symptome Halluzination und Wahn bilden.

Nach dieser theoretischen Einbettung sollen nun die Limitationen und möglichen Implikationen der vorliegenden Arbeit und des Forschungsfeldes diskutiert werden.

5.5 Limitationen

Eine wesentliche Limitation der Aussagekraft der Ergebnisse dieser Arbeit ist die geringe Stichprobengröße in der Gruppe der Patient*innen mit Psychose. Für die vorliegende Studie wurden enge Einschlusskriterien angelegt, um die Pathomechanismen von Psychose an *unmedizierten* Patient*innen zu untersuchen. Dieses Vorgehen begründete sich darin, dass Antipsychotika maßgeblich in das für die Pathophysiologie der Psychose sehr relevante dopaminerge Neurotransmittersystem eingreifen. Die Ergebnisse bisheriger Studien mit medizierten Patient*innen ließen sich dadurch teilweise schwer interpretieren.

Die Rekrutierung von geeigneten Studienteilnehmer*innen stellte, bedingt durch die engen Einschlusskriterien, eine große Herausforderung dar. Patient*innen in einer akuten Psychose erhalten in den meisten Fällen die ärztliche Empfehlung zur Einnahme einer antipsychotischen Medikation. Patient*innen, die antipsychotische Medikation ablehnen, sind wiederum zum Teil so stark von der Erkrankung betroffen, dass eine Teilnahme an einer aufwändigen Studie für sie nicht möglich ist oder abgelehnt wird. Die letztendlich in die Studie eingeschlossenen Patient*innen erfüllten die verschiedenen Aspekte der Eignung für diese Studie (zum Zeitpunkt der Studienteilnahme unmediziert, einwilligungsfähig, motiviert zur Teilnahme und kognitiv belastbar genug für die im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen). In einigen wenigen Fällen brachen die Patient*innen nach Einwilligung die Studienteilnahme trotzdem ab (für eine Darstellung der *Drop-out*-Fälle s. Abb. 4). Trotz der geringen Größe der Patient*innen-Gruppe sind die hier vorliegenden Daten wertvoll für ein Forschungsfeld, welches die Pathomechanismen einer mit schweren Einschränkungen einhergehenden psychischen Erkrankung bestmöglich zu erfassen versucht.

Eine (zu) kleine Stichprobe und somit geringe statistische Power (Teststärke) führt zu einer höheren Wahrscheinlichkeit von falsch-negativen Ergebnissen (Typ-II-Fehler).

Insbesondere bei kleinen Effektstärken kann der wahre Effekt in den Daten maskiert bleiben, wenn die untersuchte Stichprobe nicht ausreichend groß ist. Darüber hinaus besteht bei geringer Power durch (zu) kleine Stichprobengrößen die Gefahr der Überschätzung von Effektgrößen (Ioannidis, 2008). Diese Einschränkungen müssen bei der Einordnung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Der in Experiment 1 gefundene Effekt eines schwächeren Einflusses von Erwartungen im Sinne perzeptueller Instabilität bei Psychose stellt eine Replizierung der Ergebnisse mit demselben Paradigma in den Studien von Schmack und Kolleg*innen (2013, 2015) dar. Dies macht es unwahrscheinlicher, dass der Effekt auf einer Überschätzung eines Zufallsergebnisses beruht. In Experiment 2 hingegen ist aufgrund der insgesamt noch kleineren Stichprobe durchaus davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit, einen wahren Effekt zu finden, substantiell vermindert war. Dieses Nullresultat muss also mit Vorsicht interpretiert werden.

Ein Kritikpunkt in Bezug auf Experiment 2 ist die Frage, inwieweit die Manipulation ausreichend wirksame kognitive Erwartungen bei den Proband*innen im Sinne von (*high-level*) *Priors* bezüglich ihrer Wahrnehmung induzieren konnte. Man könnte vermuten, dass die alleinige Instruktion über die Filterwirkung der Brille und die zwei Lern-Blöcke zu schwach waren, um eine Erwartung aufzubauen, deren Einfluss auf die Wahrnehmung in diesem Teil der Studie gemessen werden sollte. Im Rahmen des Debriefings zeigte sich, dass ein geringer Anteil der Teilnehmer*innen in beiden Gruppen Zweifel an dem Effekt der Brille hatte oder die Brille als irrelevant für die Aufgabe betrachtet hat. Die individuelle Empfänglichkeit für eine solche experimentelle Manipulation könnte mit dem individuellen Grad an Suggestibilität variieren. In der Gruppe der Patient*innen hängt diese Empfänglichkeit möglicherweise mit dem Ausmaß paranoider Wahnsymptomatik zusammen: Ein*e Patient*in, der/die aufgrund einer akuten Psychose eine misstrauische Grundhaltung hat, ist vielleicht auch für eine Experimentalinstruktion weniger zugänglich. Diese Annahme steht der ursprünglichen Hypothese gegenüber, dass bei Patient*innen mit Psychose der Einfluss von kognitiven Erwartungen stärker sei als bei Gesunden. Es wäre denkbar, dass in der Psychose zwar die eigenen Wahnvorstellungen die Wahrnehmung stark beeinflussen, exogen induzierte Erwartungen jedoch weniger stark integriert werden. In diesem Fall wäre der Effekt in der Patient*innen-Gruppe abhängig von der aktuellen Symptomatik und dem Krankheitsstadium der

Teilnehmenden. Vor dem Hintergrund des Kontinuum-Konzeptes psychischer Erkrankungen (Van Os & Reininghaus, 2016) könnte auch bei Gesunden ein Zusammenhang zwischen Wahnneigung und verminderter Empfänglichkeit für exogen induzierte Erwartungen bestehen. Dieser Fragestellung sollte in sich anschließenden Studien nachgegangen werden.

Schließlich sind bei der Interpretation der fMRT-Ergebnisse die generellen Limitationen der Methode zu berücksichtigen. Die fMRT beruht auf der Messung des BOLD-Signals, welches wie in Kapitel 3.4.3.1 beschrieben einen Surrogatmarker, d.h. ein nur indirektes Maß, für neuronale Aktivität darstellt (Logothetis & Wandell, 2004). Aufgrund des Hintergrundrauschens in jeglichen mit fMRT erhobenen Daten erfordert die Datenanalyse zudem aufwändige Schritte der Vorverarbeitung und Adjustierung der Analysen, um ein relevantes Signal zu extrahieren. Vor diesem Hintergrund wurde von Teilen der Forschungsgemeinschaft die Validität und Reliabilität von fMRT-Daten in Zweifel gezogen (Eklund et al., 2016). Mittels klarer, hypothesengeleiteter Studiendesigns kann die Methode jedoch wertvolle Erkenntnisse zu neuronalen Korrelaten kognitiver Funktionen sowie zum pathophysiologischen Verständnis von psychischen Erkrankungen beitragen, wenn die Limitationen bei der Interpretation beachtet werden (Logothetis, 2008; Ugurbil, 2016). Dies gilt im Übrigen für alle (neuro-)wissenschaftlichen Forschungsmethoden. Im Sinne der angestrebten Reproduzierbarkeit von (fMRT-)Studien wurden in der vorliegenden Arbeit die verwendeten Methoden der Datenerhebung, -vorverarbeitung und -analyse angelehnt an die *best practice*-Empfehlungen für das Berichten von MRT-Projekten von Nichols und Kolleg*innen (2017) im Detail beschrieben (siehe Kapitel 3.4.3.2 und 3.4.3.3).

5.6 Implikationen für die Klinik

Angesichts der eben beschriebenen Limitationen ergeben sich aus der vorliegenden Arbeit keine offensichtlichen Implikationen für den klinischen Alltag. Das Forschungsfeld, in welches diese Arbeit eingebettet ist, hat jedoch erhebliches Potenzial, das Wissen über und somit auch den klinischen Umgang mit psychotischen Erkrankungen zu verändern.

Der *Predictive Processing*-Ansatz ermöglicht die Modellierung von kognitiven Prozessen im Gesunden und im Pathologischen. Im Rahmen der weiteren Spezifizierung des Modells für die Pathogenese psychotischer Symptome wäre auch

eine Synthese der Erkenntnisse aus Modellierungs- und Bildgebungsstudien und den bestehenden Neurotransmitter-Theorien der Psychose sinnvoll, die den Weg für spezifischere (medikamentöse) Therapien psychotischer Erkrankungen ebnen könnte.

Eine weitere Möglichkeit für die Translation von Ergebnissen aus Grundlagenstudien zur veränderten visuellen Verarbeitung bei psychotischen Erkrankungen in die klinische Arbeit liegt im Bereich nicht-medikamentöser Therapien. Es gibt bereits Beispiele für psychotherapeutische Ansätze mit kognitivem Fokus, die bei Psychosen eingesetzt werden. Metakognitives Training (Moritz et al., 2010) ist eine psychotherapeutische Intervention bei der Behandlung von Schizophrenien, die spezifisch an den problematischen kognitiven Biases ansetzt, die bei Wahnsymptomatik häufig vorliegen, z.B. voreiliges Schlussfolgern (*jumping to conclusions bias* (Dudley et al., 2016)). Die Methode ist als evidenzbasierter Therapiebaustein (Eichner & Berna, 2016; Van Oosterhout et al., 2016)) in der S3-Leitlinie Schizophrenie (DGPPN e.V., 2019) zur Reduktion von Positivsymptomatik empfohlen. Kognitive Remediation ist eine weitere etablierte neuropsychologische Therapiemethode, die auf kognitive Defizite u.a. in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis, und Exekutivfunktionen abzielt (McGurk et al., 2007; Wykes et al., 2011). Ein ähnlicher Ansatz könnte angewandt werden, um mit spezifischen Trainings auf die veränderte (visuelle) Wahrnehmung einzugehen, die ein möglicher Ursprung psychotischer Symptome ist. Einzelne Studien haben solche Trainings, die auf sensorische Verarbeitung abzielen, bereits getestet, z.B. als Ergänzung zur Kognitiven Remediation (Best et al., 2019; Contreras et al., 2018), allerdings bisher ohne relevante Effekte auf die Outcome-Größen.

Die Weiterentwicklung solcher psychotherapeutischen Interventionen, die auf einer niedrigen Ebene des kortikalen Systems ansetzen, sollte vorangetrieben werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die visuelle Verarbeitung bei psychotischen Patient*innen nicht per se defizitär ist. Vielmehr scheint eine übersensitive sensorische Prozessierung im Sinne einer Übergewichtung von sensorischer Evidenz (Weilnhammer, Röd, et al., 2020) und, wie auch in dieser Arbeit gezeigt, schwächeren sensorischen Vorhersagen charakterisierend für psychotische Erkrankungen zu sein. Zudem sollten bei der Entwicklung von Therapieansätzen die verschiedenen hierarchischen Ebenen, auf denen sich bei psychotisch Erkrankten Veränderungen prädiktiver Informationsverarbeitung zeigen, berücksichtigt werden. Es ist daher nicht

trivial, das Target einer perzeptuellen Trainingsmethode für Patient*innen mit Psychose zu definieren.

5.7 Ausblick

In den vorangehenden Kapiteln wurde gezeigt, dass die Untersuchung psychotischer Erkrankungen samt ihrer zugrunde liegenden Prozesse durch die Komplexität dieses Krankheitsspektrums erschwert ist.

Bezüglich der Studienpopulation erscheint es aus den bereits dargestellten Gründen (s. Kapitel 2.4) weiterhin erstrebenswert, unmedizierte Patient*innen mit Schizophrenie oder anderen psychotischen Erkrankungen zu untersuchen. Die Praxis hat jedoch gezeigt, dass es selten gelingt, größere Stichproben dieser Patient*innengruppe zu rekrutieren, da Patient*innen mit psychotischen Erkrankungen häufig schon medikamentös behandelt werden und unbehandelte Patient*innen häufig an ausgeprägten affektiven und kognitiven Störungen leiden, die die Durchführbarkeit von Verhaltensexperimenten erschweren. Da Frühsymptome von Psychosen bereits Jahre vor der Diagnosestellung einer Schizophrenie oder anderen Erkrankungen aus dem psychotischen Formenkreis auftreten (Fusar-Poli et al., 2013), wird der Fokus zunehmend auf Studienpopulationen von Patient*innen mit einer psychotischen Erstmanifestation (*first episode psychosis*) und Personen mit sogenanntem Ultrahochrisikostatus (*clinical high risk*) gelegt. Letztere werden auf der Grundlage des Vorliegens eines von drei prädisponierenden Faktoren definiert (McGlashan et al., 2010). Hierzu zählen (1) ein genetisches Risiko für Psychosen in Kombination mit einem Leistungsknick sowie prodromale Symptome wie (2) attenuierte Positivsymptome (APS) oder (3) kurz anhaltende, spontan remittierende psychotische Symptome (BLIPS) (ebd.). Viele der pathophysiologischen Theorien werden nun an diesen Studienpopulationen untersucht (Grent-'t-Jong et al., 2020; Howes et al., 2020; Jauhar et al., 2018; Knolle et al., 2018; Millman et al., 2019) – auch mit der Intention, eine präzisere Früherkennung und mögliche Frühinterventionen bei psychotischen Erkrankungen zu entwickeln. Bei der Interpretation von Forschungsergebnissen aus diesen Studienpopulationen ist zu beachten, dass sich die Pathomechanismen am Beginn der Erkrankung von den pathophysiologischen Abläufen bei chronischer Schizophrenie unterscheiden können. So scheint beispielsweise die in Kapitel 5.4 erläuterte Störung der *E/I-Balance* eher

frühe Krankheitszustände als chronische Erkrankungen mit anhaltendem Wahn widerzuspiegeln (Anticevic et al., 2015). Die parallele Untersuchung von gesunden Populationen, *clinical high risk*-Individuen und Patient*innen mit psychotischen Erkrankungen in verschiedenen Krankheitsstadien erscheint äußerst sinnvoll angesichts der Vorstellung von Psychose als (transdiagnostisches) Kontinuum (Van Os & Reininghaus, 2016).

Der vielversprechendste Ansatz zur weiteren Untersuchung der Mechanismen, die psychotischen Erkrankungen und ihren Symptomen zugrunde liegen, liegt sicherlich in der *computationalen Psychiatrie* (Adams et al., 2016; Friston et al., 2014; Huys et al., 2016; Stephan & Mathys, 2014; Wang & Krystal, 2014). Durch computationale Modellierung von Wahrnehmungs- und Kognitionsprozessen und ihren Veränderungen bei Psychosen können die daraus generierten Annahmen explizit mit Experimenten getestet werden. Insbesondere die Erforschung prädiktiver Veränderungen auf verschiedenen hierarchischen Ebenen, die eine genauere Einordnung der Symptome Wahn und Halluzination vor dem Hintergrund des *Predictive Processing*-Modells ermöglichen, ist für die Weiterentwicklung dieser Theorie relevant. Es wird für diese Forschung essenziell sein, geeignete experimentelle Paradigmen zur Untersuchung von Erwartungen/Vorhersagen auf verschiedenen hierarchischen Ebenen zu finden. Die Synthese dieser Erkenntnisse mit den Theorien zu Störungen der Neurotransmittersysteme und der *E/I-Balance* (s. Kapitel 5.4) birgt die Chance in sich, pharmakologische Therapieoptionen gezielter einzusetzen und weiterzuentwickeln. Nicht zuletzt dient ein vollständigeres Bild der Krankheitsmechanismen von Psychosen dem Ausbau psychotherapeutischer Ansätze und ermöglicht Patient*innen ein besseres Verständnis ihrer Erkrankung.

5.8 Fazit

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung vor dem theoretischen Hintergrund der *Predictive Processing*-Theorie an einer Stichprobe unmedizierter Patient*innen mit Psychose untersucht. Hierfür wurde ein experimentelles Paradigma aus der bistabilen Wahrnehmung angewendet. Es konnte ein von Patient*innen mit Schizophrenie bekannter Befund zur perzeptuellen Inferenz repliziert werden: Patient*innen zeigten eine höhere Perzeptivinstabilität als die gesunden Kontrollproband*innen, d.h. ihre Wahrnehmung

war weniger durch perzeptuelles Priming beeinflusst. Bei der Untersuchung des Einflusses von experimentell induzierten, kognitiven Erwartungen auf die Wahrnehmung zeigte sich hingegen nicht der angenommene Effekt: Die berichtete Wahrnehmung war bei Patient*innen nicht stärker durch die induzierte Erwartungshaltung beeinflusst und in der funktionellen Bildgebung wurde keine verstärkte neuronale Verbindung zwischen erwartungsbezogenen und sensorischen Zentren gefunden. Aufgrund der Limitationen der Studie, vor allem in Bezug auf die Stichprobengröße in der fMRT-Erhebung, sollte diese Forschungsfrage trotz des negativen Ergebnisses weiter untersucht werden. Es wurde aufgezeigt, wie probabilistische Theorien mit anderen pathophysiologischen Ansätzen zur Pathogenese von Psychose verknüpft und unter dem Einsatz computationaler Modellierung die zukünftige Forschung zur Genese und Aufrechterhaltung psychotischer Symptome maßgeblich voranbringen können.

6 Literaturverzeichnis

- Adams, R. A., Huys, Q. J. M., & Roiser, J. P. (2016). Computational Psychiatry: Towards a mathematically informed understanding of mental illness. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 87(1), 53–63. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310737>
- Adams, R. A., Stephan, K. E., Brown, H. R., Frith, C. D., & Friston, K. J. (2013). The Computational Anatomy of Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 47. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00047>
- Aggelopoulos, N. C. (2015). Perceptual inference. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 55, 375–392. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.001>
- Anticevic, A., Corlett, P. R., Cole, M. W., Savic, A., Gancsos, M., Tang, Y., Repovs, G., Murray, J. D., Driesen, N. R., Morgan, P. T., Xu, K., Wang, F., & Krystal, J. H. (2015). N-methyl-D-aspartate receptor antagonist effects on prefrontal cortical connectivity better model early than chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 77(6), 569–580. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.022>
- Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP) (Hrsg.). (2012). *The AMDP-System: Manual for the Assessment and Documentation of Psychopathology*. Springer.
- Bar, M., Kassam, K. S., Ghuman, A. S., Boshyan, J., Schmid, A. M., Schmidt, A. M., Dale, A. M., Hämäläinen, M. S., Marinkovic, K., Schacter, D. L., Rosen, B. R., & Halgren, E. (2006). Top-down facilitation of visual recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(2), 449–454. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507062103>
- Bastos, A. M., Usrey, W. M., Adams, R. A., Mangun, G. R., Fries, P., & Friston, K. J. (2012). Canonical Microcircuits for Predictive Coding. *Neuron*, 76(4), 695–711. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.038>
- Bell, V., Halligan, P. W., & Ellis, H. D. (2006). The Cardiff Anomalous Perceptions Scale (CAPS): A New Validated Measure of Anomalous Perceptual Experience. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 366–377. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj014>
- Berger, M. (Hrsg.). (2012). *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie*. Elsevier, Urban & Fischer.
- Best, M. W., Milanovic, M., Iftene, F., & Bowie, C. R. (2019). A Randomized Controlled Trial of Executive Functioning Training Compared With Perceptual Training for Schizophrenia Spectrum Disorders: Effects on Neurophysiology, Neurocognition, and Functioning. *American Journal of Psychiatry*, 176, 297–306. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070849>
- Biedermann, F., & Fleischhacker, W. W. (2016). Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. *CNS Spectrums*, 21(4), 349–354. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000316>
- Brascamp, J., Sterzer, P., Blake, R., & Knapen, T. (2018). Multistable Perception and the Role of the Frontoparietal Cortex in Perceptual Inference. *Annual Review of Psychology*, 69(1), 77–103. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010417-085944>
- Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R., & Poline, J.-B. (2002). Region of interest analysis using an SPM toolbox. *8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain*.
- Brickenkamp, R. (2002). *d2: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (9. Auflage)*. Hogrefe.

- Cassidy, C. M., Balsam, P. D., Weinstein, J. J., Rosengard, R. J., Slifstein, M., Daw, N. D., Abi-Dargham, A., & Horga, G. (2018). A Perceptual Inference Mechanism for Hallucinations Linked to Striatal Dopamine. *Current Biology*, *28*(4), 503-514.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.12.059>
- Castle, D., Sham, P., & Murray, R. (1998). Differences in distribution of ages of onset in males and females with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *33*(3), 179–183. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00070-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00070-X)
- Chen, Y., Nakayama, K., Levy, D., Matthyse, S., & Holzman, P. (2003). Processing of global, but not local, motion direction is deficient in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *61*(2–3), 215–227. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00222-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00222-0)
- Clark, A. (2013). Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. *Behavioral and Brain Sciences*, *36*(3), 181–204. <https://doi.org/10.1017/S0140525X12000477>
- Colombo, M., & Seriès, P. (2012). Bayes in the Brain - On Bayesian Modelling in Neuroscience. *The British Journal for the Philosophy of Science*, *63*(3), 697–723. <https://doi.org/10.1093/BJPS>
- Contreras, N. A., Tan, E. J., Lee, S. J., Castle, D. J., & Rossell, S. L. (2018). Using visual processing training to enhance standard cognitive remediation outcomes in schizophrenia: A pilot study. *Psychiatry Research*, *262*, 494–499. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.031>
- Corlett, P. R., Frith, C. D., & Fletcher, P. C. (2009). From drugs to deprivation: A Bayesian framework for understanding models of psychosis. *Psychopharmacology*, *206*(4), 515–530. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1561-0>
- Corlett, P. R., Horga, G., Fletcher, P. C., Alderson-Day, B., Schmack, K., & Powers, A. R. (2019). Hallucinations and Strong Priors. *Trends in Cognitive Sciences*, *23*(2), 114–127. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.12.001>
- Corson, P. W., O'Leary, D. S., Miller, D. D., & Andreasen, N. C. (2002). The effects of neuroleptic medications on basal ganglia blood flow in schizophreniform disorders: A comparison between the neuroleptic-naïve and medicated states. *Biological Psychiatry*, *52*(9), 855–862. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01421-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01421-X)
- Davies, D. J., Teufel, C., & Fletcher, P. C. (2018). Anomalous Perceptions and Beliefs Are Associated With Shifts Toward Different Types of Prior Knowledge in Perceptual Inference. *Schizophrenia Bulletin*, *44*(6), 1245–1253. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx177>
- Di Luca, M., Ernst, M. O., & Backus, B. T. (2010). Learning to use an invisible visual signal for perception. *Current Biology*, *20*(20), 1860–1863. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.09.047>
- Dima, D., Roiser, J. P., Dietrich, D. E., Bonnemann, C., Lanfermann, H., Emrich, H. M., & Dillo, W. (2009). Understanding why patients with schizophrenia do not perceive the hollow-mask illusion using dynamic causal modelling. *NeuroImage*, *46*(4), 1180–1186. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.033>
- Dudley, R., Taylor, P., Wickham, S., & Hutton, P. (2016). Psychosis, delusions and the “Jumping to Conclusions” reasoning bias: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(3), 652–665. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv150>
- Eichner, C., & Berna, F. (2016). Acceptance and Efficacy of Metacognitive Training (MCT) on Positive Symptoms and Delusions in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis

- Taking Into Account Important Moderators. *Schizophrenia Bulletin*, 42(4), 952–962. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv225>
- Eklund, A., Nichols, T. E., & Knutsson, H. (2016). Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(28), 7900–7905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602413113>
- Eranti, S. V., MacCabe, J. H., Bundy, H., & Murray, R. M. (2013). Gender difference in age at onset of schizophrenia: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 43(1), 155–167. <https://doi.org/10.1017/S003329171200089X>
- Fletcher, P. C., & Frith, C. D. (2009). Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(1), 48–58. <https://doi.org/10.1038/nrn2536>
- Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1456), 815–836. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1622>
- Friston, K.J., Buechel, C., Fink, G. ., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. . (1997). Psychophysiological and Modulatory Interactions in Neuroimaging. *NeuroImage*, 6(3), 218–229. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0291>
- Friston, Karl J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Friston, Karl J. (1998). The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research*, 30(2), 115–125. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00140-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00140-0)
- Friston, Karl J., Stephan, K. E., Montague, R., & Dolan, R. J. (2014). Computational psychiatry: The brain as a phantastic organ. *The Lancet Psychiatry*, 1(2), 148–158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70275-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70275-5)
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., Keshavan, M., Wood, S., Ruhrmann, S., Seidman, L. J., Valmaggia, L., Cannon, T., Velthorst, E., De Haan, L., Cornblatt, B., Bonoldi, I., Birchwood, M., McGlashan, T., Carpenter, W., McGorry, P., Klosterkötter, J., McGuire, P., & Yung, A. (2013). The psychosis high-risk state: A comprehensive state-of-the-art review. *Archives of General Psychiatry*, 70(1), 107–120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>
- Gaebel, W., & Zielasek, J. (2015). Focus on psychosis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(1), 9–18. <https://doi.org/10.31887/dcns.2015.17.1/wgaebel>
- García-Pérez, M. A. (1998). Forced-choice staircases with fixed step sizes: Asymptotic and small-sample properties. *Vision Research*, 38(12), 1861–1881. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(97\)00340-4](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(97)00340-4)
- Gitelman, D. R., Penny, W. D., Ashburner, J., & Friston, K. J. (2003). Modeling regional and psychophysiological interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. *NeuroImage*, 19(1), 200–207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781739>
- Gonzalez-Burgos, G., & Lewis, D. A. (2012). NMDA receptor hypofunction, parvalbumin-positive neurons, and cortical gamma oscillations in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 950–957. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs010>
- Grent-'t-Jong, T., Gajwani, R., Gross, J., Gumley, A. I., Krishnadas, R., Lawrie, S. M., Schwannauer, M., Schultze-Lutter, F., & Uhlhaas, P. J. (2020). Association of magnetoencephalographically measured high-frequency oscillations in visual cortex

- with circuit dysfunctions in local and large-scale networks during emerging psychosis. *JAMA Psychiatry*, 77(8), 852–862. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0284>
- Gründer, G., Vernaleken, I., Müller, M. J., Davids, E., Heydari, N., Buchholz, H. G., Bartenstein, P., Munk, O. L., Stoeter, P., Wong, D. F., Gjedde, A., & Cumming, P. (2003). Subchronic haloperidol downregulates dopamine synthesis capacity in the brain of schizophrenic patients in vivo. *Neuropsychopharmacology*, 28(4), 787–794. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300103>
- Harvey, P. D. (2014). Assessing disability in schizophrenia: tools and contributors. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(10), e27. <https://doi.org/10.4088/JCP.13049tx5c>
- Heatherington, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerstrom, K.-O. (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, 86(9), 1119–1127. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>
- Heckers, S., Barch, D. M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R., Malaspina, D., Owen, M. J., Schultz, S., Tandon, R., Tsuang, M., Van Os, J., & Carpenter, W. (2013). Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150(1), 11–14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.039>
- Heinz, A., Murray, G. K., Schlagenhauf, F., Sterzer, P., Grace, A. A., & Waltz, J. A. (2019). Towards a Unifying Cognitive, Neurophysiological, and Computational Neuroscience Account of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 45(5), 1092–1100. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby154>
- Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2010). Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophrenia Bulletin*, 36(3), 472–485. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq031>
- Helmholtz, H. von. (1867). *Handbuch der physiologischen Optik*. Leopold Voss.
- Hemsley, D. R., & Garety, P. A. (1986). The formation of maintenance of delusions: A Bayesian analysis. *British Journal of Psychiatry*, 149(July), 51–56. <https://doi.org/10.1192/bjp.149.1.51>
- Howes, O. D., Bonoldi, I., McCutcheon, R. A., Azis, M., Antoniades, M., Bossong, M., Modinos, G., Perez, J., Stone, J. M., Santangelo, B., Veronese, M., Grace, A., Allen, P., & McGuire, P. K. (2020). Glutamatergic and dopaminergic function and the relationship to outcome in people at clinical high risk of psychosis: a multi-modal PET-magnetic resonance brain imaging study. *Neuropsychopharmacology*, 45(4), 641–648. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0541-2>
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006>
- Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: An integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet*, 383(9929), 1677–1687. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62036-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62036-X)
- Howes, O. D., Williams, M., Ibrahim, K., Leung, G., Egerton, A., McGuire, P. K., & Turkheimer, F. (2013). Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain*, 136(Pt 11), 3242–3251. <https://doi.org/10.1093/brain/awt264>
- Hu, W., Macdonald, M. L., Elswick, D. E., & Sweet, R. A. (2015). The glutamate hypothesis of schizophrenia: Evidence from human brain tissue studies. *Annals of the New York*

- Academy of Sciences*, 1338(1), 38–57. <https://doi.org/10.1111/nyas.12547>
- Huys, Q. J. M., Maia, T. V., & Frank, M. J. (2016). Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications. In *Nature Neuroscience* (Vol. 19, Issue 3, pp. 404–413). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nn.4238>
- Ioannidis, J. P. A. (2008). Why Most Discovered True Associations Are Inflated. *Epidemiology*, 19(5), 640–648. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31818131e7>
- Jardri, R., & Denève, S. (2013). Circular inferences in schizophrenia. *Brain*, 136(Pt 11), 3227–3241. <https://doi.org/10.1093/brain/awt257>
- Jardri, R., Duverne, S., Litvinova, A. S., & Denève, S. (2017). Experimental evidence for circular inference in schizophrenia. *Nature Communications*, 8(1), 14218. <https://doi.org/10.1038/ncomms14218>
- Jaspers, K. (1973). *Allgemeine Psychopathologie* (9. Auflage). Springer.
- Jauhar, S., McCutcheon, R., Borgan, F., Veronese, M., Nour, M., Pepper, F., Rogdaki, M., Stone, J., Egerton, A., Turkheimer, F., McGuire, P., & Howes, O. D. (2018). The relationship between cortical glutamate and striatal dopamine in first-episode psychosis: a cross-sectional multimodal PET and magnetic resonance spectroscopy imaging study. *The Lancet Psychiatry*, 5(10), 816–823. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30268-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30268-2)
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., Van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kaliuzhna, M., Stein, T., Rusch, T., Sekutowicz, M., Sterzer, P., & Seymour, K. J. (2019). No evidence for abnormal priors in early vision in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 210, 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.027>
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 13–23. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Klink, P. C., van Ee, R., Nijs, M. M., Brouwer, G. J., Noest, A. J., & van Wezel, R. J. A. (2008). Early interactions between neuronal adaptation and voluntary control determine perceptual choices in bistable vision. *Journal of Vision*, 8(5), 16.1-18. <https://doi.org/10.1167/8.5.16>
- Knill, D. C., & Pouget, A. (2004). The Bayesian brain: The role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends in Neurosciences*, 27(12), 712–719. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.10.007>
- Knolle, F., Ermakova, A. O., Justicia, A., Fletcher, P. C., Bunzeck, N., Düzel, E., & Murray, G. K. (2018). Brain responses to different types of salience in antipsychotic naïve first episode psychosis: An fMRI study. *Translational Psychiatry*, 8(1), 196. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0250-3>
- Lahti, A. C., Holcomb, H. H., Weiler, M. A., Medoff, D. R., & Tamminga, C. A. (2003). Functional effects of antipsychotic drugs: Comparing clozapine with haloperidol. *Biological Psychiatry*, 53(7), 601–608. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01602-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01602-5)

- Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., Kochunov, P. V., Nickerson, D., Mikiten, S. A., & Fox, P. T. (2000). Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping, 10*(3), 120–131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10912591>
- Leopold, D. A., & Logothetis, N. K. (1999). Multistable phenomena: Changing views in perception. *Trends in Cognitive Sciences, 3*(7), 254–264. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(99\)01332-7](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(99)01332-7)
- Leopold, D. A., Wilke, M., Maier, A., & Logothetis, N. K. (2002). Stable perception of visually ambiguous patterns. *Nature Neuroscience, 5*(6), 605–609. <https://doi.org/10.1038/nn0602-851>
- Levelt, W. J. M. (1966). The alternation process in binocular rivalry. *British Journal of Psychology, 57*(3–4), 225–238. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1966.tb01023.x>
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature, 412*(6843), 150–157. <https://doi.org/10.1038/35084005>
- Logothetis, Nikos K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature, 453*(7197), 869–878. <https://doi.org/10.1038/nature06976>
- Logothetis, Nikos K., & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annual Review of Physiology, 66*(1), 735–769. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845>
- Maher, B. A. (1974). Delusional thinking and perceptual disorder. *Journal of Individual Psychology, 30*(1), 98–113. <https://europepmc.org/article/med/4857199>
- Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage, 19*(3), 1233–1239. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12880848>
- McGlashan, T. H., Miller, T. J., Woods, S. W., Hoffman, R. E., & Davidson, L. (2001). Instrument for the Assessment of Prodromal Symptoms and States. In *Early Intervention in Psychotic Disorders* (pp. 135–149). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-010-0892-1_7
- McGlashan, T., Walsh, B., & Woods, I. (2010). *The Psychosis-Risk Syndrome. Handbook for Diagnosis and Follow-up*. Oxford University Press.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews, 30*, 67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzler, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry, 164*(12), 1791–1802. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07060906>
- Miller, S. M., Ngo, T. T., & van Swinderen, B. (2012). Attentional switching in humans and flies: Rivalry in large and miniature brains. *Frontiers in Human Neuroscience, 5*, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00188>
- Millman, Z. B., Gallagher, K., Demro, C., Schiffman, J., Reeves, G. M., Gold, J. M., Rakhshan Rouhakhtar, P. J., Fitzgerald, J., Andorko, N. D., Redman, S., Buchanan, R. W., Rowland, L. M., & Waltz, J. A. (2019). Evidence of reward system dysfunction in youth at clinical high-risk for psychosis from two event-related fMRI paradigms. *Schizophrenia Research, 226*, 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.03.017>

- Moritz, S., Vitzthum, F., Randjbar, S., Veckenstedt, R., & Woodward, T. S. (2010). Detecting and defusing cognitive traps: Metacognitive intervention in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 23(6), 561–569. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32833d16a8>
- Murray, R. M., & Castle, D. J. (1991). The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 21(3), 565–575. <https://doi.org/10.1017/S0033291700022194>
- Ngan, E. T. C., Lane, C. J., Ruth, T. J., & Liddle, P. F. (2002). Immediate and delayed effects of risperidone on cerebral metabolism in neuroleptic naïve schizophrenic patients: Correlations with symptom change. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 72(1), 106–110. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.1.106>
- Nichols, T. E., Das, S., Eickhoff, S. B., Evans, A. C., Glatard, T., Hanke, M., Kriegeskorte, N., Milham, M. P., Poldrack, R. A., Poline, J. B., Proal, E., Thirion, B., Van Essen, D. C., White, T., & Yeo, B. T. T. (2017). Best practices in data analysis and sharing in neuroimaging using MRI. *Nature Neuroscience*, 20(3), 299–303. <https://doi.org/10.1038/nn.4500>
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24), 9868–9872. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Orbach, J., Ehrlich, D., & Heath, H. A. (1963). Reversibility of the Necker cube. I. An examination of the concept of “satiation of orientation”. *Perceptual and Motor Skills*, 17, 439–458. <https://doi.org/10.2466/pms.1963.17.2.439>
- Pearson, J., & Brascamp, J. (2008). Sensory memory for ambiguous vision. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(9), 334–341. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.05.006>
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kiesepä, T., Härkänen, T., Koskinen, S., & Lönnqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 19–28. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
- Peters, E. R., Joseph, S. A., & Garety, P. A. (1999). Measurement of Delusional Ideation in the Normal Population: Introducing the PDI (Peters et al. Delusions Inventory). *Schizophrenia Bulletin*, 25(3), 553–576. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033401>
- Pollak, T. A., Lennox, B. R., Müller, S., Benros, M. E., Prüss, H., Tebartz van Elst, L., Klein, H., Steiner, J., Frodl, T., Bogerts, B., Tian, L., Groc, L., Hasan, A., Baune, B. T., Endres, D., Haroon, E., Yolken, R., Benedetti, F., Halaris, A., Meyer, J. H., Stassen, H., Leboyer, M., Fuchs, D., Otto, M., Brown, D. A., Vincent, A., Najjar, S., & Bechter, K. (2020). Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *The Lancet Psychiatry*, 7(1), 93–108. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30290-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30290-1)
- Powers, A. R., Mathys, C., & Corlett, P. R. (2017). Pavlovian conditioning-induced hallucinations result from overweighting of perceptual priors. *Science*, 357(6351), 596–600. <https://doi.org/10.1126/science.aan3458>

- Preti, A., Rocchi, M. B. L., Sisti, D., Mura, T., Manca, S., Siddi, S., Petretto, D. R., & Masala, C. (2007). The psychometric discriminative properties of the Peters et al Delusions Inventory: a receiver operating characteristic curve analysis. *Comprehensive Psychiatry*, *48*(1), 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.05.003>
- Rao, R. P. N., & Ballard, D. H. (1999). Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nature Neuroscience*, *2*(1), 79–87. <https://doi.org/10.1038/4580>
- Rubin, E. (1921). *Visuell wahrgenommene Figuren*. Gyldendal.
- Sarpal, D. K., Robinson, D. G., Lencz, T., Argyelan, M., Ikuta, T., Karlsgodt, K., Gallego, J. A., Kane, J. M., Szeszko, P. R., & Malhotra, A. K. (2015). Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, *72*(1), 5–13. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1734>
- Schmack, K., Gómez-Carrillo de Castro, A., Rothkirch, M., Sekutowicz, M., Rössler, H., Haynes, J.-D., Heinz, A., Petrovic, P., & Sterzer, P. (2013). Delusions and the role of beliefs in perceptual inference. *The Journal of Neuroscience*, *33*(34), 13701–13712. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1778-13.2013>
- Schmack, K., Rothkirch, M., Priller, J., & Sterzer, P. (2017). Enhanced predictive signalling in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, *38*(4), 1767–1779. <https://doi.org/10.1002/hbm.23480>
- Schmack, K., Schnack, A., Priller, J., & Sterzer, P. (2015). Perceptual instability in schizophrenia: Probing predictive coding accounts of delusions with ambiguous stimuli. *Schizophrenia Research: Cognition*, *2*(2), 72–77. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.03.005>
- Schmack, K., Weilhammer, V., Heinzle, J., Stephan, K. E., & Sterzer, P. (2016). Learning what to see in a changing world. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*, 263. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00263>
- Schmidt, K. H., & Metzler, P. (1992). *Wortschatztest (WST)*. Beltz Test GmbH.
- Schneider, U., Borsutzky, M., Seifert, J., Leweke, F. M., Huber, T. J., Rollnik, J. D., & Emrich, H. M. (2002). Reduced binocular depth inversion in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, *53*(1–2), 101–108. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00172-9](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00172-9)
- Schurger, A. (2009). A very inexpensive MRI-compatible method for dichoptic visual stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, *177*(1), 199–202. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUMETH.2008.09.028>
- Seth, A. K., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2012). An interoceptive predictive coding model of conscious presence. *Frontiers in Psychology*, *3*(JAN). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00395>
- Seymour, K., Stein, T., Sanders, L. L. O., Guggenmos, M., Theophil, I., & Sterzer, P. (2013). Altered contextual modulation of primary visual cortex responses in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *38*(13), 2607–2612. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.168>
- Shergill, S. S., Samson, G., Bays, P. M., Frith, C. D., & Wolpert, D. M. (2005). Evidence for sensory prediction deficits in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *162*(12), 2384–2386. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.12.2384>
- Slaghuis, W. L., Holthouse, T., Hawkes, A., & Bruno, R. (2007). Eye movement and visual motion perception in schizophrenia II: Global coherent motion as a function of target velocity and stimulus density. *Experimental Brain Research*, *182*(3), 415–426.

<https://doi.org/10.1007/s00221-007-1003-3>

- Steinberg, E. E., Keiflin, R., Boivin, J. R., Witten, I. B., Deisseroth, K., & Janak, P. H. (2013). A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nature Neuroscience*, *16*(7), 966–973. <https://doi.org/10.1038/nn.3413>
- Stephan, Klaas E., Diaconescu, A. O., & Iglesias, S. (2016). Bayesian inference, dysconnectivity and neuromodulation in schizophrenia. In *Brain* (Vol. 139, Issue 7, pp. 1874–1876). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/aww120>
- Stephan, Klaas Enno, & Mathys, C. (2014). Computational approaches to psychiatry. In *Current Opinion in Neurobiology* (Vol. 25, pp. 85–92). Curr Opin Neurobiol. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.12.007>
- Sterzer, P., Adams, R. A., Fletcher, P., Frith, C., Lawrie, S. M., Muckli, L., Petrovic, P., Uhlhaas, P., Voss, M., & Corlett, P. R. (2018). The Predictive Coding Account of Psychosis. *Biological Psychiatry*, *84*(9), 634–643. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.05.015>
- Sterzer, P., Frith, C., & Petrovic, P. (2008). Believing is seeing: expectations alter visual awareness. *Current Biology*, *18*(16), R697–R698. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2008.06.021>
- Sterzer, P., Kleinschmidt, A., & Rees, G. (2009). The neural bases of multistable perception. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(7), 310–318. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.04.006>
- Stuke, H., Kress, E., Weilhhammer, V. A., Sterzer, P., & Schmack, K. (2018). Overly strong priors for socially meaningful visual signals in psychosis proneness. *BioRxiv*, 473421. <https://doi.org/10.1101/473421>
- Stuke, H., Weilhhammer, V. A., Sterzer, P., & Schmack, K. (2018). Delusion Proneness is Linked to a Reduced Usage of Prior Beliefs in Perceptual Decisions. *Schizophrenia Bulletin*, *45*(1), 80–86. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx189>
- Summerfield, C., & Koechlin, E. (2008). A Neural Representation of Prior Information during Perceptual Inference. *Neuron*, *59*(2), 336–347. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.05.021>
- Teufel, C., Kingdon, A., Ingram, J. N., Wolpert, D. M., & Fletcher, P. C. (2010). Deficits in sensory prediction are related to delusional ideation in healthy individuals. *Neuropsychologia*, *48*(14), 4169–4172. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.024>
- Teufel, C., Subramaniam, N., Dobler, V., Perez, J., Finnemann, J., Mehta, P. R., Goodyer, I. M., & Fletcher, P. C. (2015). Shift toward prior knowledge confers a perceptual advantage in early psychosis and psychosis-prone healthy individuals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(43), 13401–13406. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503916112>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage*, *15*(1), 273–289. <https://doi.org/10.1006/NIMG.2001.0978>
- Ugurbil, K. (2016). What is feasible with imaging human brain function and connectivity using functional magnetic resonance imaging. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *371*(1705), 20150361. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0361>

- Valton, V., Karvelis, P., Richards, K. L., Seitz, A. R., Lawrie, S. M., & Seriès, P. (2019). Acquisition of visual priors and induced hallucinations in chronic schizophrenia. *Brain*, *142*(8), 2523–2537. <https://doi.org/10.1093/brain/awz171>
- Van Oosterhout, B., Smit, F., Krabbendam, L., Castelein, S., Staring, A. B. P., & Van Der Gaag, M. (2016). Metacognitive training for schizophrenia spectrum patients: A meta-analysis on outcome studies. *Psychological Medicine*, *46*(1), 47–57. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001105>
- Van Os, J., & Reininghaus, U. (2016). Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry*, *15*(2), 118–124. <https://doi.org/10.1002/wps.20310>
- Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., Addington, A. M., Pierce, S. B., Cooper, G. M., Nord, A. S., Kusenda, M., Malhotra, D., Bhandari, A., Stray, S. M., Rippey, C. F., Roccanova, P., Makarov, V., Lakshmi, B., Findling, R. L., Sikich, L., Stromberg, T., Merriman, B., Gogtay, N., Butler, P., Eckstrand, K., Noory, L., Gochman, P., Long, R., Chen, Z., Davis, S., Baker, C., Eichler, E. E., Meltzer, P. S., Nelson, S. F., Singleton, A. B., Lee, M. K., Rapoport, J. L., King, M. C., & Sebat, J. (2008). Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, *320*(5875), 539–543. <https://doi.org/10.1126/science.1155174>
- Wang, X. J., & Krystal, J. H. (2014). Computational psychiatry. *Neuron*, *84*(3), 638–654. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.018>
- Weilnhammer, V. A., Stuke, H., Sterzer, P., & Schmack, K. (2018). The Neural Correlates of Hierarchical Predictions for Perceptual Decisions. *The Journal of Neuroscience*, *38*(21). <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2901-17.2018>
- Weilnhammer, V., Fritsch, M., Chikermane, M., Eckert, A.-L., Kanthak, K., Stuke, H., Kaminski, J., & Sterzer, P. (2020). Evidence for an Active Role of Inferior Frontal Cortex in Conscious Experience. *BioRxiv*, 2020.05.28.114645. <https://doi.org/10.1101/2020.05.28.114645>
- Weilnhammer, V., Röd, L., Eckert, A.-L., Stuke, H., Heinz, A., & Sterzer, P. (2020). Psychotic Experiences in Schizophrenia and Sensitivity to Sensory Evidence. *Schizophrenia Bulletin*, *46*(4), 927–936. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBAA003>
- Wittchen, H., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Hogrefe.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: Methodology and effect sizes. In *American Journal of Psychiatry* (Vol. 168, Issue 5, pp. 472–485). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060855>
- Yang, G. J., Murray, J. D., Wang, X. J., Glahn, D. C., Pearlson, G. D., Repovs, G., Krystal, J. H., & Anticevic, A. (2016). Functional hierarchy underlies preferential connectivity disturbances in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *113*(2), E219–E228. <https://doi.org/10.1073/pnas.1508436113>

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Kanthak, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Der Einfluss von Erwartungen auf die visuelle Wahrnehmung bei psychotischen Erkrankungen – eine kombinierte Verhaltens- und fMRT-Studie“ („The influence of expectations on visual perception in psychotic disorders – a combined behavioral and fMRI study“)

selbstständig und ohne nicht offengelegte 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

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

9 Danksagung

Allen Studienteilnehmer*innen, besonders den Patient*innen, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Philipp Sterzer, danke ich für die Heranführung an mein Promotionsthema, die motivierende Zuversicht in meine Arbeit und vor allem die immer konstruktiven Vorschläge bei der Begleitung meines Promotionsprojektes.

Dr. Katharina Schmack danke ich für ihre exzellente Vorarbeit, ohne die ich mein Promotionsprojekt nicht in dieser Form hätte durchführen können, sowie für ihre Bereitschaft, auch über große Entfernungen für meine Fragen zur Verfügung zu stehen.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Visuelle Wahrnehmung danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und die angenehme, wertschätzende Atmosphäre im *VisLab*. Für ihre wertvolle Hilfe bei der Rekrutierung, Messung und Datenauswertung danke ich Dr. Heiner Stuke, Dr. Veith Weinhhammer und Dr. Merve Fritsch.

Meinen Freund*innen danke ich für die aufmunternden Gespräche. Dr. Tina Böhme danke ich zudem für das intensive Lesen meiner Dissertation.

Meiner Familie danke ich für ihre große Unterstützung bei allen meinen Plänen.