

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

**DISSERTATION**

Test-Retest Reliabilität des Attention-Network-Test bei Schizophrenie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thi Minh Tam Ta  
aus Hanoi

Gutachter: 1. Prof. Dr. M. Dettling  
2. Prof. Dr. P. Falkai  
3. Prof. Dr. H. J. Freyberger

Datum der Promotion: 25.10.2013

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	7
<b>2</b>	<b>Theoretischer Hintergrund</b>	9
2.1	Schizophrenie	9
2.1.1	Epidemiologischer und ätiologischer Hintergrund	9
2.1.2	Klinische Symptomatik und zeitlicher Verlauf	12
2.1.3	Kognitive Störungen bei Schizophrenie	14
2.2	Grundlagen der Kognitionsforschung	15
2.2.1	Reliabilität bei neuropsychologischen Testverfahren	16
2.3	Aufmerksamkeit und der Attention Network Test	18
2.3.1	Aufmerksamkeit	18
2.3.2	Aufmerksamkeitsnetzwerke	18
2.3.3	Attention Network Test	21
2.3.3.1	Der ANT bei Schizophrenie	21
<b>3</b>	<b>Zielsetzung und Hypothesen</b>	22
3.1	Zielsetzung	22
3.2	Hypothesen	23
<b>4</b>	<b>Methoden</b>	24
4.1	Das Studiendesign	24
4.2	Beschreibung der Untersuchungstichproben	24
4.2.1	Gesunde Kontrollpersonen	24
4.2.2	Schizophrene Patienten	25
4.3	Neuropsychologische Testung	27
4.4	Attention Network Test	27
4.4.1	Die Zielvariablen des ANT	29
4.4.2	Voruntersuchungen zur Interaktion der Zielvariablen	29
4.4.3	Das Computer-Testsystem	30
4.5	Statistische Auswertung	30
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	33
5.1	Demographische und klinische Charakterisierung	33
5.1.1	Gesunde Kontrollpersonen	33

Inhaltsverzeichnis		iv
5.1.2	Schizophrene Patienten	33
5.1.3	Klinische Charakterisierung der Patienten	34
5.2	Behaviorale Ergebnisse	37
5.2.1	Cross-Sektionale ANT Analysen zur Baseline	37
5.2.2	Cross-Sektionale ANT Analysen zum Retest	39
5.2.3	Einfluss des Geschlechts auf die Netzwerkeffekte	40
5.2.4	Einfluss der Krankheitsdauer	42
5.3	Lerneffekte	43
5.4	Reliabilitätsanalysen	45
5.4.1	Test-Retest Reliabilität bei gesunden Probanden	45
5.4.2	Test-Retest Reliabilität bei schizophrenen Patienten	46
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	47
6.1	Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse	47
6.2	Diskussion der Ergebnisse	48
6.2.1	Gesamtreaktionszeit	48
6.2.2	Einfluss der Krankheitsdauer	49
6.2.3	Lerneffekte	49
6.2.4	Effekte in den Aufmerksamkeitsnetzwerken zur Baseline	50
6.2.5	Effekte in den Aufmerksamkeitsnetzwerken zum Retest	50
6.2.6	Einfluss des Geschlechtes	51
6.2.7	Test-Retest-Reliabilität bei gesunden Kontrollpersonen	52
6.2.8	Test-Retest-Reliabilität bei schizophrenen Patienten	54
6.3	Einschränkungen	58
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	60
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	63
<b>9</b>	<b>Danksagung</b>	74
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b>	76
<b>11</b>	<b>Publikationen</b>	78
<b>12</b>	<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	80

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1	Demographische Charakterisierung von schizophrenen Patienten und gesunden Probanden zur Baseline	34
Tabelle 2	Klinische Charakterisierung der schizophrenen Patienten zu beiden Testzeitpunkten	35
Tabelle 3	Medikation der schizophrenen Patienten	36
Tabelle 4	Mittlere Reaktionszeit, Netzwerkeffekte und Fehlerraten in Abhängigkeit von der Gruppe zur Baseline	38
Tabelle 5	Mittlere Reaktionszeit, Netzwerkeffekte und Fehlerraten in Abhängigkeit von der Gruppe zum Retest	39
Tabelle 6	Mittlere Reaktionszeiten und Alerting-, Orientierungs- und Konflikteffekte in Abhängigkeit von Geschlecht bzw. dem Krankheitsstatus zu beiden Testzeitpunkten	41
Tabelle 7	Einfluss der mittleren Krankheitsdauer zur Baseline	42
Tabelle 8	Reaktionszeiten und Netzwerkeffekte zu beiden Testzeitpunkten bei Probanden und schizophrenen Patienten	43
Tabelle 9	Longitudinale Reliabilitätsanalyse bei gesunden Probanden	45
Tabelle 10	Longitudinale Reliabilitätsanalyse bei schizophrenen Patienten	46

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1	Neuroanatomische Darstellung der drei Aufmerksamkeitsnetzwerke	20
Abbildung 2	ANT: Versuchsaufbau und zeitlicher Ablauf	28
Abbildung 3	Reaktionszeitverlauf der Probanden als Funktion von Hinweis- und Zielreizen zur Baseline	37
Abbildung 4	Reaktionszeitverlauf der Patienten als Funktion von Hinweis- und Zielreizen zur Baseline	38
Abbildung 5	Reaktionszeiten von gesunden Probanden zur Baseline und Retest	44
Abbildung 6	Longitudinale Ergebnisse des Alertingeffekts, Orientierungseffekts und Konflikteffekts bei gesunden Probanden	44

## 1 EINLEITUNG

Mit dem diagnostischen Terminus Schizophrenie wird eine psychische Störung beschrieben, bei der unterschiedliche Domänen der Wahrnehmung und des Verhaltens beeinträchtigt sein können. Biologisch liegt der Schizophrenie eine Störung von Hirnfunktionen zugrunde, die bei verändertem neuronalen Wachstum und verminderter synaptischer Konnektivität eine veränderte Neurotransmission zur Folge haben kann (Moises et al., 2002). Ätiologisch wird die Schizophrenie als eine genetisch komplexe Erkrankung mit einer hohen Heritabilität verstanden, bei der genetisch determinierte Grundlagen mit Umweltfaktoren interagieren. Aufgrund von Daten aus Zwillings- und Familienstudien wird seit vielen Jahren von einer bedeutsamen genetischen Veranlagung bei der phänotypischen Manifestation von schizophrenen Störungen ausgegangen, wobei das Erkrankungsrisiko mit dem Grad der genetischen Verwandtschaft ansteigt (McGuffin und Gottesman, 1999). Die symptomatische Ausprägung kann zwischen dem klinischen Vollbild einer Schizophrenie und einer inkompletten Expression beispielsweise im Sinne einer schizotypen Störung liegen (Cornblatt und Malhotra, 2001).

Eine defizitäre kognitive Leistungsfähigkeit schizophrener Erkrankter wurde bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts von Emil Kraepelin als ein Hauptmerkmal einer damals sogenannten „Dementia praecox“ beschrieben (Kraepelin, 1902). In den vergangenen Jahrzehnten wurden Beeinträchtigungen in verschiedenen Domänen kognitiver Leistungen unter anderem bei niemals medikamentös behandelten und/oder ersterkrankten, sowie chronisch erkrankten schizophrenen Patienten beschrieben (Albus et al., 2006; Leeson et al., 2009). Zu den kognitiven Symptomen der Schizophrenie zählen beispielsweise Störungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und exekutiver Funktionen wie Problemlösen, kognitive Flexibilität und Inhibitionsleistungen, die mittlerweile als eine eigenständige Kernsymptomatik schizophrener Erkrankungen verstanden werden. Zugleich gelten sie als gute Prädiktoren für den Krankheitsverlauf und das soziale Funktionsniveau nach Abklingen von akuten Symptomen (Green et al., 1996). Die Charakterisierung von kognitiven Leistungsstörungen fördert zudem das ätiologische und pathophysiologische Verständnis der Schizophrenie (Green und Nuechterlein, 1999).

Unter den relevanten kognitiven Domänen werden aktuell Störungen der Aufmerksamkeit, aber auch Störungen des Gedächtnisses, insbesondere des Arbeitsgedächtnisses, und exekutive Funktionsstörungen erforscht. Um diese kognitiven Domänen der Schizophrenie zu identifizieren, werden etablierte und klinisch relevante neuropsychologische Testverfahren

z.B. der Continuous Performance Test (CPT), n-Back Tests, oder der Zahlen-Symbol-Test eingesetzt (Green et al., 2004).

Im Fokus dieser Dissertationsschrift werden mögliche Beeinträchtigungen der selektiven Aufmerksamkeit stehen, die Funktionen wie die Orientierung auf neue Reize, die selektive Filterung und Nutzung relevanter Information sowie die Aufrechterhaltung einer Daueraufmerksamkeit beinhalten kann (Posner und Peterson, 1990).

Nach dem Konzept von Posner kann selektive Aufmerksamkeit als die Leistungsfähigkeit dreier abgrenzbarer Netzwerke (Alerting, Orientierung und exekutive Kontrollfunktion) definiert werden, welche neuroanatomisch mit frontalen, parietalen und thalamischen Arealen assoziiert sind (Posner und Raichle, 1998). Der auf diesen Arbeiten aufbauende von Posner und Fan entwickelte Attention Network Test (ANT) ermöglicht es, innerhalb einer computergestützten Untersuchung diese einzelnen selektiven Aufmerksamkeitsleistungen zu erfassen (Fan et al., 2001; 2002). Mittlerweile kann der ANT als ein gut etabliertes neuropsychologischen Instrument bezeichnet werden, der seit seiner Erstveröffentlichung in unterschiedlichen klinischen und gesunden Populationen eingesetzt wurde (MacLeod et al., 2010). Bei schizophrenen Patienten konnten initial anhand des ANT Defizite der exekutiven Kontrolle und der Orientierung beschrieben wurden (Wang et al., 2005). Seitdem haben mehrere unabhängige Arbeitsgruppen den ANT bei schizophrenen Patienten eingesetzt, wobei insbesondere Defizite der exekutiven Kontrolle und der Gesamtreaktionszeit repliziert wurden (MacLeod et al., 2010).

Zusammenfassend wurde der ANT bei einem weiten Spektrum neuropsychiatrischer Erkrankungen, darunter insbesondere bei schizophrenen Erkrankungen eingesetzt, jedoch fanden sich Inkonsistenzen hinsichtlich der gemessenen Unterschiede einzelner Netzwerkeffekte (MacLeod et al., 2010). Vor dem Hintergrund dieser Inkonsistenzen fällt auf, dass Daten zur Test-Retest Reliabilität des ANT kaum vorhanden sind und sich – wenn vorhanden – auf sehr kurze Zeiträume und zudem ausschließlich auf gesunde Individuen beziehen (Fan et al., 2001; 2002; Greene et al., 2008). Daher wurden im Rahmen dieser Promotionsschrift spezifische Aufmerksamkeitsleistungen des ANT erstmals longitudinal unter besonderer Berücksichtigung des Testgütekriteriums der Test-Retest Reliabilität bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen untersucht.



## **2 THEORETISCHER HINTERGRUND**

### **2.1 Schizophrenie**

#### **2.1.1 Epidemiologischer und ätiologischer Hintergrund**

Unter dem Terminus Schizophrenie versteht man eine komplexe psychische Störung, bei der wesentliche Domänen menschlichen Verhaltens und menschlicher Wahrnehmung beeinträchtigt sind. Die Schizophrenie hat weltweit eine Lebenszeitprävalenz von ca. 0.5-1% und auch aufgrund des frühen Erstmanifestationssalters eine hohe gesundheitsökonomische Relevanz (Konnopka et al., 2009). Das Ersterkrankungsalter liegt häufig im jungen Erwachsenenalter, wobei Männer erstmalig zumeist vor dem 25. Lebensjahr und etwa 3–5 Jahre früher als Frauen erkranken. Eine Schizophrenie ist bei beiden Geschlechtern die bedeutendste medizinische Einzelursache für Frühberentungen bis zum 40. Lebensjahr und geht mit einer hohen Arbeitslosigkeit einher (Marwaha et al., 2007; Schnabel und Clouth, 2002).

Der klinische Verlauf einer Schizophrenie ist variabel und reicht von einer vollständigen klinischen Remission nach einer einmaligen psychotischen Episode bis hin zu chronischen Verläufen mit zunehmender Residualsymptomatik (Saß et al., 2003). Die Kriterien für eine anhaltende Wiederherstellung (Recovery) der psychischen Leistungsfähigkeit fünf Jahre nach Erstmanifestation wird dabei nur von unter 15 Prozent der Erkrankten erfüllt (Robinson et al., 2004). Eine Langzeitstudie zum funktionellen Outcome über einen Zeitraum von 15 bzw. 25 Jahren fand dagegen etwas höhere Recoveryraten von etwa 30 Prozent (Harrison et al., 2001). Ergebnisse von Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien belegen die Annahme, dass es sich bei der Schizophrenie um eine genetisch komplexe Erkrankung mit einer hohen Heritabilität handelt (Portin und Alanen, 1997). Die Konkordanzraten bei monozygoten Zwillingspaaren einer finnischen Kohorte, als Marker der genetischen Heritabilität, lagen etwa bei 50 Prozent und waren damit deutlich höher als bei dizygoten Zwillingen oder Geschwistern (Cannon et al., 1998). Zudem zeigten Untersuchungen bei monozygoten Zwillingen, die sich hinsichtlich der Konkordanz für den klinischen Phänotyp Schizophrenie unterschieden, relativ verminderte präfrontale und striatale Hirnvolumina bei für Schizophrenie konkordanten Zwillingen (Ettinger et al., 2010).

Unter den verschiedenen „Neurotransmitter-Hypothesen“ zur Pathophysiologie der Schizophrenie hat die Dopamin-Hypothese weiterhin die beste empirische Evidenz (Carlsson,

1988). Insbesondere die pharmakologische Effizienz aller Antipsychotika, die mit einem Antagonismus an Dopamin-D2-Rezeptoren verbunden ist, fundierte das neurochemische Verständnis der Schizophrenie als „Dopaminstörung“ (Van Rossum, 1966).

Zudem konnte vielfach gezeigt werden, dass Exazerbationen psychotischer Symptomatik auch beispielweise bei Amphetaminkonsum als Folge einer Verstärkung der synaptischen Transmission von dopaminergen und/oder noradrenergen Neuronen auftreten können (Snyder, 1973). Diese „klassische Dopamin-Hypothese“ konnte zwar gut die Wirkung von Antipsychotika auf die Positivsymptomatik der Schizophrenie erklären, lieferte jedoch keine hinreichende Erklärung für das Auftreten von Negativsymptomatik oder kognitiver Symptome der Schizophrenie, die auch durch neuere Antipsychotika der 2. Generation weniger gut zu beeinflussen sind (Lieberman et al., 2005). Die klassische Dopamin-Hypothese wurde deshalb erweitert, in dem Sinne, dass Überfunktionen in mesolimbischen Bahnen eine Dopaminunterfunktion in den präfrontalen Gehirnregionen mesokortikaler dopaminergere Bahnen entgegensteht (Carlsson, 1995).

Die Verlagerung des wissenschaftlichen Interesse auf kognitive Symptome der Schizophrenie hat zudem die ergänzende Hypothese der Schizophrenie als „Glutamatstörung“ gestärkt, bei der eine genetische Instabilität und glutamaterge Hypofunktion als mitursächlich vermutet wird (Coyle et al., 2006; Konradi und Heckers, 2003). Diese Ansicht wird unterstützt durch die Beobachtung, dass durch die Gabe von NMDA-Rezeptor-Antagonisten wie Phencyclidin und Ketamin Kernsymptome einer Schizophrenie ausgelöst werden können (Tsai und Coyle, 2002). Eine reduzierte Funktion der exzitatorischen glutamatergen Neurone führt bei gestörter synaptischer Reifung möglicherweise zu einer „frontotemporalen Dyskonnektion“ und überalterte GABAerge Interneurone zu einer „dopaminergen Hypofrontalität“, was als eine neurobiologische und genetische Grundlage der kognitiven Defizite bei Schizophrenie angesehen werden kann (Meyer-Lindenberg und Weinberger, 2006).

Eine gut fundierte ätiologische Hypothese der Schizophrenie besagt, dass der Schizophrenie eine Störung der Gehirnentwicklung zugrunde liegt, die mit verändertem neuronalen Wachstum, verminderter synaptischer Konnektivität und in der Folge mit alterierter Neurotransmission einhergeht (Lewis und Levitt, 2002; Weinberger, 1987). Mehrfach replizierte Befunde über Gene die u. a. Hirnreifungsprozesse steuern, stützen dabei die Hypothese, dass genetische Alterationen zu einer gestörten postnatalen Reifung, insbesondere von frontalen Hirnregionen führen (Weinberger, 2005). Nach dem von Harrison und Owen vorgestellten *Modell der gestörten synaptischen Plastizität* (Harrison und Owen, 2003) tragen

genetische Polymorphismen zu einer Dysfunktion der glutamatergen Transmission und der zellulären Konnektivität bei.

Auch wenn der klinische Phänotyp einer Schizophrenie in den meisten Fällen zwischen dem 18. und 25. Lebensjahr erstmals diagnostiziert wird, zeigen Langzeituntersuchungen einer dänischen Kohorten bereits frühzeitig Hinweise für eine verzögerte Hirnreifung, wobei im Verlauf an Schizophrenie Erkrankte „Entwicklungsmeilensteine“ schon im 1. Lebensjahr verzögert erreichten (Sørensen et al., 2010). Ebenso fand sich konsistent, dass sich bei im weiteren Entwicklungsverlauf an Schizophrenie erkrankten Erwachsenen bereits in der Kindheit kognitive Defizite nachweisen lassen (Woodberry et al., 2008; Reichenberg et al., 2010).

Im Rahmen des Vulnerabilitäts-Stress-Modells wird davon ausgegangen, dass zusätzlich zu einer genetischen Disposition auch Umweltfaktoren vorliegen müssen, um die Erkrankung manifest werden zu lassen (Zubin und Spring, 1977; Nuechterlein et al., 1992). Dabei interagieren genetische Faktoren mit Individuum-spezifischen Umgebungsvariablen, wobei isoliert einzelne Umweltfaktoren nur moderate Effekte auf das Erkrankungsrisiko haben. Unspezifische Umweltfaktoren der prä- und perinatalen Entwicklung wie Mangelernährung von schwangeren Müttern (Susser und Lin, 1992), maternale Infektionen insbesondere im 2. Trimester (Brown und Derkits, 2010), Komplikationen während der Geburt (Cannon et al., 2002) oder fetaler Kontakt mit inflammatorischen Zytokinen (Ellman et al., 2010) sind mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Schizophrenie assoziiert. Insbesondere eine Kombination dieser frühen ungünstigen Umweltfaktoren mit Risikogenen, kann im Sinne einer Gen-Umwelt-Interaktion einen überadditiven Effekt für die Ausprägung einer Schizophrenie haben (Nicodemus et al., 2008).

### 2.1.2 Klinische Symptomatik und zeitlicher Verlauf

Die Krankheitssymptome der Schizophrenie wurden anhand klinischer Gesichtspunkte zunächst in zwei Hauptkategorien, die „Positivsymptome“ und die „Negativsymptome“ eingeteilt. Zu den Positivsymptomen gehören inhaltliche (wahnhaft) und formale Denkstörungen, Ich-Störungen, Sinnestäuschungen und motorische Unruhe (Saß et al., 2003). Zu den Negativsymptomen gehören ein Mangel an Emotionen, Verlust von Energie, ein verflachter Affekt, Störungen des abstrakten Denkens und Verarmung des Sprachausdrucks einhergehend mit sozialem Rückzug. Negativsymptome beginnen oft schleichend über mehrere Monate und nehmen meist mit der Krankheitsdauer zu (Andreasen und Olsen, 1982). Formale Denkstörungen sind meist einhergehend mit desorganisierter Sprechweise, die bis zur „Zerfahrenheit“ reichen kann. Weitere Dimensionen der klinischen Symptomatik sind, bizarres psychomotorisches Verhalten und affektive Symptome wie Manie oder Depression. Depressive Syndrome wie gedrückte Stimmung, Interessenverlust oder Antriebsstörungen sind zudem von Negativsymptomen abzugrenzen und gehören sowohl in frühen Stadien der Schizophrenie als auch im gesamten Verlauf zu häufig auftretenden psychopathologischen Auffälligkeiten (Maurer et al., 2006).

Psychopathologische Symptome der Schizophrenie, die gewöhnlich erstmals in der späten Adoleszenz das krankheitsdefinierende „psychotische“ Stadium im Sinne einer „Erstmanifestation der Schizophrenie“ definieren, sind bei Zugrundelegung eines neurobiologisch fundierten Vulnerabilitäts-Stress-Modells bereits als ein späteres Stadium der Erkrankung anzusehen. Der zeitliche Verlauf einer Schizophrenie ließe sich beispielsweise in 4 Stadien einteilen (McGorry et al., 2008). Das erste Stadium wäre demnach ein präsymptomatisches Risikostadium, welches durch ein Zusammenspiel von genetischer Vulnerabilität und früher Exposition mit risikoassoziierten Umweltfaktoren bestimmt wäre. Auch wenn es in diesem Risikostadium noch keine klinischen Auffälligkeiten gibt, konnten Studien schon in diesem frühen Stadium psychomotorische und kognitive Auffälligkeiten, insbesondere im Bereich von Aufmerksamkeit und Gedächtnis, als potentielle Prädiktoren einer späteren schizophrenen Erkrankung nachweisen (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000).

Ein zweites Stadium der Erkrankung, besteht in einer prodromalen Phase, die einer „aktiven Phase“ mit Auftreten psychotischer Symptome, durchschnittlich 5 Jahre vorausgeht (Helgason, 1990). Zu den eher unspezifischen Frühsymptomen dieser Prodromalphase gehören Verhaltensveränderungen wie sozialer Rückzug, Schlafstörungen, depressive Symptome, Störung von Antrieb und Intentionalität, verminderter Affektausdruck, ein

reduziertes soziales Funktionsniveau und im Verlauf kurzzeitig andauernde psychosenahe Episoden (Riecher-Rössler et al., 2006). Neuere Studien geben Hinweise auf bereits in der Prodromalphase beeinträchtigte kognitive Fähigkeiten, die neben einem reduzierten sozialen Funktionsniveau und formalen Denkstörungen einen prädiktiven Wert für das Risiko vom Prodromalstadium zum psychotischen Stadium zu konvertieren darstellen. (Cannon et al., 2008; Seidman et al., 2010). Die Anwendung von standardisierten neuropsychologischen Paradigmen zur Erhebung des kognitiven Leistungsniveaus bei Risikopatienten könnte demnach den prädiktiven Wert weiter erhöhen (Riecher-Rössler et al., 2009). Das 3. Stadium der Erkrankung ist durch akute psychotische Symptome wie Halluzinationen, Wahn, desorganisiertem Denken und Verhalten und psychomotorischen Auffälligkeiten mit möglichem Verlust der Krankheitseinsicht gekennzeichnet und erfordert neben antipsychotischer Medikation oft weitere psychosoziale Interventionen (McGorry et al., 2008). Der weitere Krankheitsverlauf der Schizophrenie ist individuell verschieden (Ciompi et al., 1987). Die Schizophrenie kann in Schüben verlaufen. Die akuten Manifestationen, die oft Wochen bis Monate andauern, können nach unterschiedlich langen Intervallen sistieren oder rezidivieren. In zehn Prozent der Fälle ist die Erkrankung mit einer einmaligen Episode abgeschlossen und es kommt zu einer nahezu vollständigen Wiederherstellung der Funktionsleistung der Betroffenen. In den anderen Fällen verläuft die Schizophrenie nach mehreren akuten Schüben zunehmend chronisch, mit Entwicklung eines von residualer Symptomatik ab dem 30. Lebensjahr. Der Verlauf bzw. die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit hat einen prädiktiven Wert für den Übergang vom 3. Stadium in ein chronisches, mit zunehmender Behinderung einhergehendes 4. chronisches Stadium. (Kremen et al., 2010). Zusätzlich zu diesen Einschränkungen ist das chronische Stadium der Schizophrenie oft durch medizinische Komplikationen wie Nikotinabhängigkeit, Adipositas und dem deutlich erhöhten Auftreten eines metabolischen Syndroms bestimmt (McEvoy et al., 2005; Kelly et al., 2009). In einer Katamnese 10 Jahre nach Erstmanifestation einer Schizophrenie zeigte sich bei etwa 50 Prozent der Patienten ein chronischer Krankheitsverlauf mit progredienter Entwicklung von Negativsymptomatik und deutlicher Beeinträchtigung des psychosozialen Funktionsniveaus (Huber et al., 1979).

### 2.1.3 Kognitive Störungen bei Schizophrenie

Kognitive Symptome der Schizophrenie, wie beispielsweise Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und exekutive Funktionsstörungen wurden in der Vergangenheit eher den Negativsymptomen zugeordnet (Andreasen, 1987). Mittlerweile werden sie als eine eigenständige Kernsymptomatik schizophrener Erkrankungen verstanden (Carter et al., 2009). Sie haben zudem eine herausragende Bedeutung für das spätere Funktionsniveau der schizophrenen Erkrankten (Green et al., 2004).

Störungen des Gedächtnisses umfassen den Prozess der Enkodierung, der Konsolidierung, des Erinnerens und des Wiedererkennens. Gedächtnisdefizite bei schizophrenen Erkrankten sind vor allem beim Erinnern von Wortlisten, Geschichten und geometrischen Figuren gezeigt worden (Tracy et al., 2001). Die Arbeitsgedächtnisleistung wird als die Fähigkeit verstanden, Wahrnehmungsinhalte unterschiedlicher Modalitäten für einen begrenzten Zeitraum zu verarbeiten, einzuspeichern und bei Bedarf zu manipulieren. Defizite im Bereich der Arbeitsgedächtnisleistungen, als ein neuropsychologisches Kernsymptom bei Schizophrenie, werden häufig mit auffälligen Verhaltensmerkmalen schizophrener Patienten (gestörtes zielgerichtetes Verhalten und desorganisiertes Denken) assoziiert (Glahn et al., 2003; Silver et al., 2003).

Aufmerksamkeit bezeichnet verschiedene Eigenschaften menschlicher Informationsverarbeitung wie die Orientierung auf neue Reize, die selektive Filterung relevanter Information, die gezielte Aufmerksamkeitsverlagerung sowie die Aufrechterhaltung einer Daueraufmerksamkeit (Posner und Petersen, 1990). Aufmerksamkeitsdefizite bei schizophrenen Erkrankten sind insbesondere in Reiz-Reaktions-Aufgaben, z.B. im *Continuous Performance Test* (CPT) oder im *Span of Apprehension Test* (SPAN) aufgezeigt worden (Cornblatt und Keilp, 1994, Finkelstein et al., 1997). Auch für andere Domänen der Aufmerksamkeit wurden bei schizophrenen Patienten beispielsweise mittels des *Trail Making Test A* oder im *Zahlen-Symbol-Test* Defizite, insbesondere der Arbeitsgeschwindigkeit und Fehlerrate beschrieben (Mohamed et al., 1999).

Die exekutiven Funktionen umfassen kognitive Prozesse, die es einer Person erlauben, selbständig und zielstrebig zu handeln. Sie ermöglichen das Erreichen eines übergeordneten Ziels durch Kontrolle, Steuerung und Koordination verschiedener Subprozesse und dadurch die zügige Anpassung der Menschen an neue Situationen der Umwelt. Zur Untersuchung der Inhibition als Teilbereich der Exekutive werden der *Stroop-Test* (Stroop, 1935) und *Go-NoGo*-Aufgaben als Meßinstrument angewendet. Das Arbeitsgedächtnis beinhaltet nach

Baddeley ebenfalls eine exekutive Funktion, welche als die Fähigkeit die verfügbaren Aufmerksamkeitsressourcen angemessen auf verbale bzw. visuell-räumliche Untereinheit zu verteilen, definiert ist. Die zentrale Exekutive des Arbeitsgedächtnisses wird meistens mittels sogenannter *Dual-Task*-Aufgaben charakterisiert (Della Sala et al., 1995).

In einem großen quantitativen Review von Heinrichs und Zakzanis aus dem Jahr 1998 konnten bei etwa 75 % aller untersuchten schizophrenen Patienten kognitive Beeinträchtigungen gezeigt werden, die am deutlichsten im verbalen Gedächtnis, in der Daueraufmerksamkeitsleistung und der Wortflüssigkeit hervortraten. Bei jungen Hochrisikopatienten konnte longitudinal ebenfalls eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit, insbesondere der Aufmerksamkeitsspanne und dem verbalen Gedächtnis, nachgewiesen werden (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000). Aktuelle Metaanalysen konnten exekutive Einschränkungen, insbesondere bei der Inhibitionsfähigkeit nachweisen und zwar nicht nur bei schizophren Erkrankten, sondern auch bei deren nicht-erkrankten Angehörigen (Sitskoorn et al., 2004; Szöke et al., 2005; Snitz et al., 2006). Auch bei nicht medikamentös behandelten, ersterkrankten schizophrenen oder prodromalen Patienten wurden Normabweichungen bei kognitiven Tests nachgewiesen, die bereits vor der klinisch auffälligen psychotischen Symptomatik auftraten (Hawkins et al., 2004; Hill et al., 2004).

Zusammenfassend haben kognitive Störungen eine zentrale Bedeutung für den Verlauf der Schizophrenie, wobei die Beeinträchtigung innerhalb der Domänen heterogen ist und das gemittelte Ausmaß etwa eine Standardabweichung beträgt (Dickinson et al., 2007). Kognitive Symptome können zudem bereits in der Prodromalphase der Erkrankung bestehen und auch im Langzeitverlauf, über alle Stadien der Erkrankung nachgewiesen werden. Eine Chronifizierung der Erkrankung, verbunden mit der Notwendigkeit von längeren Krankenhausaufenthalten scheint die neuropsychologische Leistungsfähigkeit und funktionelle Kapazität weiter ungünstig zu beeinflussen (Harvey et al., 2010).

## **2.2. Grundlagen der Kognitionsforschung**

Der Begriff „Kognition“ hat sich als Sammelbegriff für verschiedene Denkprozesse etabliert und beinhaltet unterschiedliche Funktionen wie beispielsweise das Gedächtnis, die Wahrnehmung, die Aufmerksamkeit, die Wissensrepräsentation, die Sprache, das Problemlösen und Planen.

Als Methoden der Kognitionswissenschaft kommen experimentelle Designs, bildgebende Verfahren, computerbasierte Modelle bzw. Simulationen in Frage. Die Kombination von neurowissenschaftlichen und experimentalpsychologischen Methoden stellt dabei die Grundlage der kognitiven Neurowissenschaft dar (Posner und DiGirolamo, 2000). Die kognitive Neuropsychiatrie als ein Teilgebiet der Psychiatrie untersucht kognitive Prozesse, die den verschiedenen psychischen Störungen zugrunde liegt (Halligan und David, 2001). Für die Schizophrenieforschung hat die neuropsychologische Untersuchung viele wichtige Impulse sowohl zum Verständnis der Störung als auch für die Behandlung geliefert. Mittlerweile sind neuropsychologische Untersuchungen bei schizophren Erkrankten sowohl in der Forschung als auch für die klinisch-diagnostische Entscheidungsfindung, Aussagen zur Prognose und zur Verlaufskontrolle schizophrener Erkrankungen etabliert (Amelang und Schmidt-Atzert, 2006). Es wurde zudem für schizophrene Störungen eine Ergänzung um neurokognitive Symptome für das kommende Diagnostiksystem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* (DSM-V) und die neueste Revision der *Internationalen Klassifikation der Krankheiten* (ICD-11) vorgeschlagen (Lewis, 2004; Exner und Lincoln, 2012).

### **2.2.1 Reliabilität bei neuropsychologischen Testverfahren**

Ein wissenschaftlicher Test wird von einem unwissenschaftlichen Test durch die Tatsache unterschieden, dass er hinsichtlich der Erfüllung von so genannten Testgütekriterien empirisch überprüft wurde. Für die meßbare Überprüfbarkeit wurden dazu Gütekriterien entwickelt, die als Instrumente der Qualitätsbeurteilung von neuropsychologischen Tests unter anderem die Standards für eine valide und reliable Testanwendung durch eine Normierung regeln (Westhoff et al., 2005).

Von zentraler Bedeutung für die Testqualität werden im Allgemeinen die Hauptgütekriterien Validität, Objektivität und Reliabilität anerkannt. Zu den drei Hauptgütekriterien kommen vier Nebengütekriterien hinzu, nämlich Normierung, Ökonomie, Nützlichkeit und Vergleichbarkeit (Lienert und Raatz, 1969). Da die erstmalige Langzeit-Reliabilitätsuntersuchung in einer gematchten Population schizophrener Patienten und gesunder Probanden für einen bereits validierten Test (Attention Netzwerk Test) den primären wissenschaftlichen Mehrwert dieser Promotionsschrift darstellt, sollen im Folgenden kurz die methodischen Grundlagen von Reliabilitätsuntersuchungen dargestellt werden:



Das Testgütekriterium der *Reliabilität* betrifft die Messgenauigkeit bzw. Verlässlichkeit des entsprechenden Tests. Sie umfasst die Bestimmung des Messfehlers, mit dem die Testwerte behaftet sind, unabhängig davon, ob die gemessenen Werte auch valide sind. Der Reliabilitätsgrad eines Tests wird durch den sogenannten Reliabilitätskoeffizienten bewertet, der einen Wert zwischen Null und Eins annehmen kann, wobei Eins die bestmögliche Reliabilität bedeuten würde (vgl. Schermelleh-Engel und Werner, 2007). Um das Ausmaß der Reliabilität einer Untersuchung zu bestimmen können die Test-Retest-Reliabilität, die Paralleltestreliabilität und die Testhalbierung angewandt werden.

Um die *Test-Retest-Reliabilität* zu bestimmen, wird ein Test zu zwei verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Die Korrelation zwischen den beiden Testergebnissen kennzeichnet die Retest-Reliabilität. Bei Festlegung des Zeitintervalls zwischen Test und Retest ist außerdem die Möglichkeit des Auftretens von Übungseffekten zu berücksichtigen. Allerdings sollten die zwei Testzeitpunkte nicht so weit auseinander liegen, dass zwischenzeitlich andere Störfaktoren des erfassten Merkmals auftreten und dadurch die Testergebnisse beeinflusst werden.

Die *Paralleltestreliabilität* wird bestimmt durch die Korrelation der Ergebnisse von zwei Tests, in denen einzelne Items inhaltlich ähnlich aber nicht identisch mit dem sogenannten „Zwillingsitems“ sind. Diese Methode kann einerseits die Einschränkungen der Retest-Reliabilität durch Lerneffekte oder Merkmalsveränderung minimieren, aber andererseits die Untersuchung einer longitudinalen Reliabilität mittels einer Test-Retest-Analyse nicht ersetzen. Die Notwendigkeit der Herstellung paralleler valider Testformen stellt eine weitere Hürde zur Untersuchung nach der Methode der Paralleltestreliabilität dar.

Sind Testwiederholungen (Retests) nicht durchführbar, bietet sich das Verfahren der *Testhalbierung* (*Split-half-Reliabilität*) an. Dabei wird der Test in zwei äquivalente Abschnitte aufgeteilt und die Ergebnisse der einzelnen Abschnitte bei den Testpersonen miteinander korreliert. Die Vorteile dieser Methode umfassen die Reduktion des Einflusses von Motivation, chronobiologischen Faktoren sowie der Fluktuation des untersuchten Merkmals. Dennoch gibt es bedeutsame Nachteile, so dass die Split-half-Reliabilität eine Überprüfung der Test-Retest-Reliabilität nicht ersetzen kann. So kann beispielsweise eine Testhalbierung den Einfluss von Aufmerksamkeitsschwankungen über die Zeit schlecht abbilden, die eine Korrektur für die Testlänge notwendig machen würde.

## **2.3 Aufmerksamkeit und der Attention Network Test**

### **2.3.1 Aufmerksamkeit**

Diese Promotionsschrift befasst sich in neuropsychologischer Hinsicht mit dem Thema selektive Aufmerksamkeit als einer kognitiven Teilleistung. Carver und Scheier beschreiben Aufmerksamkeit dabei als eine „Brücke“, welche ausgewählte Bestandteile der Außenwelt mit der subjektiven Innenwelt des Bewusstseins verbindet und so die Kontrolle des Verhaltens ermöglicht (Carver und Scheier, 1981).

Nach Sturm und Wallesch (2005) lassen sich sechs Aufmerksamkeitsbereiche unterscheiden:

- 1.) Wachsamkeit (Aufmerksamkeitsaktivierung)
- 2.) Daueraufmerksamkeit
- 3.) Vigilanz
- 4.) Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus (Orientierung)
- 5.) Selektive Aufmerksamkeit
- 6.) Geteilte Aufmerksamkeit

Beeinträchtigungen insbesondere der selektiven Aufmerksamkeit bei schizophren Erkrankten betreffen v.a. Funktionen wie die Orientierung auf neue Reize, die Filterung relevanter Information, die gezielte Aufmerksamkeitsverlagerung und die Aufrechterhaltung einer Daueraufmerksamkeit (Posner und Raichle, 1998).

### **2.3.2 Aufmerksamkeitsnetzwerke**

Posner und Peterson (1990) wiesen in grundlegenden Arbeiten nach, dass sich die Aufmerksamkeitsleistungen weder auf eine einzelne Funktion reduzieren lassen, noch ausschließlich einer isolierten Hirnregion zugeordnet werden können. Fan und Mitarbeiter (2005) postulierten im Weiteren, dass selektive Aufmerksamkeit dennoch als eine Aktivität spezialisierter Gehirnetzwerke verstanden werden kann. Das selektive Aufmerksamkeitssystem wird hier durch spezifische, funktional weitgehend unabhängige Untersysteme: Alerting-, Orientierung- und Exekutives Kontrollsystem konzeptualisiert, die mit unabhängigen zerebralen Netzwerken assoziiert werden (Callejas, 2004; Wang und Fan,

2007). Im Folgenden sollen diese drei relevanten Aufmerksamkeitsnetzwerke nach Posner und Peterson kurz vorgestellt werden:

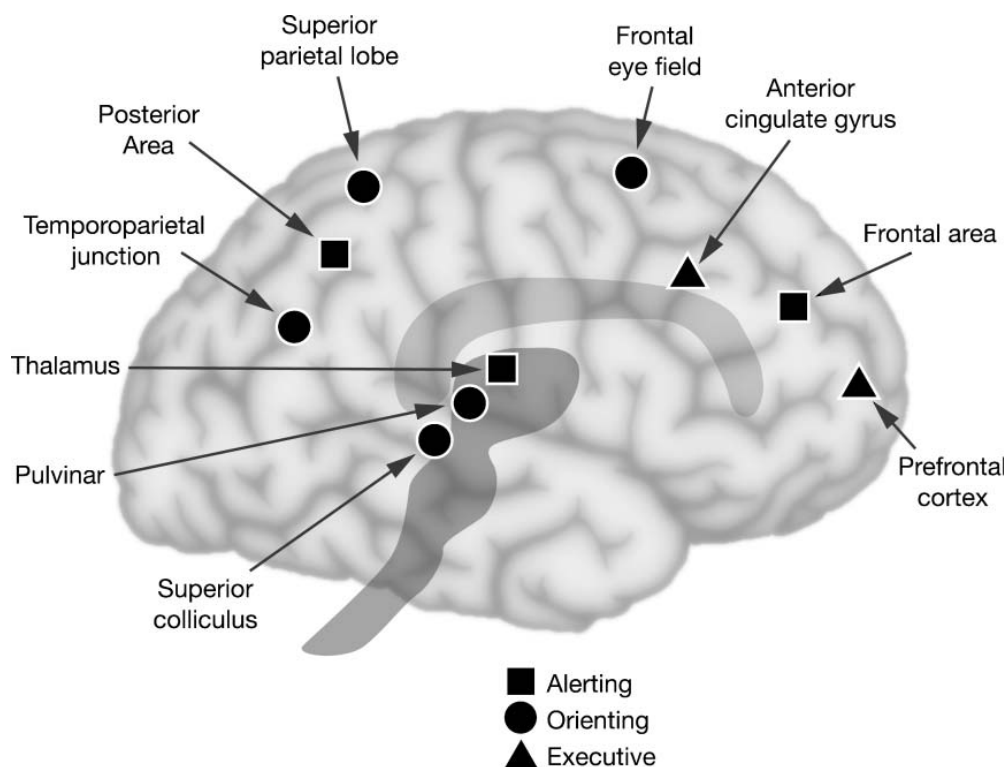
*Alerting* dient einer internen Vorbereitung für die Reizwahrnehmung und ist die Voraussetzung zur Ausführung höherer kognitiver Funktionen (Fan et al., 2002). Alertingfunktionen sind mit der neuronalen Aktivität im Thalamus und in frontalen und parietalen Regionen der linken Hemisphäre assoziiert (Kinomura et al., 1996; Sturm und Willmes, 2001; Fan et al., 2005). Oft wird Alerting mit einem einfachen Reaktionszeitparadigma untersucht, in denen die Untersuchungspersonen auf einen neutralen Reiz hin eine Taste drücken sollen. In einer Variante dieses Aufgabentyps zur Untersuchung der Alertness, wird die Reaktionszeit gemessen, nachdem vorher ein visueller oder akustischer Warnreiz präsentiert wurde. Dabei zeigen gesunde Probanden kürzere Reaktionszeiten als in den Versuchsbedingungen ohne Warnreiz, was als Steigerung des Aufmerksamkeitsniveaus (der Alertness) in Erwartung eines Reizes hoher Priorität interpretiert wird (Posner und Petersen, 1990).

*Orienting* beinhaltet Aspekte der Aufmerksamkeit, die die Loslösung von bisher fokussierten Objekten und die Selektion von spezifischen Informationen durch das Ausblenden unwichtiger Reize fördern. Die Orientierungsfähigkeit wird häufig untersucht, indem ein Hinweisreiz anzeigt, wo das Hauptziel (Target) erscheinen wird (Posner und Petersen, 1990). Da die Orientierungsfähigkeit von der Kopfbewegung und der Augenbewegung gegenüber dem Ziel abhängig ist, ist in Untersuchungssituationen die Minimierung der Kopf- und Augenbewegung erforderlich. Die optische Orientierung ist mit den neuronalen Aktivitäten im Bereich des Parietallappen, des frontalen Augenfeldes und subkortikalen Gebieten, zum Beispiel des Colliculus superior des Mittelhirns und des Pulvinar im Bereich des Thalamus, assoziiert (Corbetta und Shulman, 2002; Fan et al., 2005). Das aktivierte cholinerge System im Bereich der Basalganglien spielt zudem eine wichtige Rolle in der Modulation der Orientierungsfähigkeit (Fan et al., 2009).

*Die exekutive Kontrollfunktion* umfasst komplexere mentale Operationen, die eine wichtige Rolle im Planungsprozess, bei der Entscheidung, der Fehlerdetektion, der Anpassung an eine neue Umgebung, und der Überwindung von habituellen Verhalten spielen (Posner und Rothbart, 2007). Eine große Anzahl an Studien untersuchte die exekutive Kontrollfunktion, beispielsweise durch Versionen des Farbwort-Interferenz-Tests (Stroop-Tests), in dem die

Probanden angehalten werden, nur auf die eine Dimension des Reizes zu antworten und dabei eine Antwort auf eine andere widersprechende Dimension zu unterdrücken (MacLeod, 1992). In anderen Untersuchungen kognitiver Konflikte wurden die von Eriksen und Eriksen im Jahr 1974 entwickelten Flanker-Aufgaben als eine Methode zur Beurteilung der Effektivität der exekutiven Kontrolle angewendet (Eriksen und Eriksen, 1974; Fan et al., 2003a). Die exekutive Kontrolle der Aufmerksamkeit ist mit neuronalen Aktivitäten von Hirnregionen, insbesondere im Bereich des anterioren Gyrus cinguli (ACC) und des dorsolateralen präfrontalen Cortex (Bush et al., 2000; Botvinick et al., 1999; Fan et al., 2003b) assoziiert.

**Abbildung 1** zeigt nach Posner und Rothbart (2007) die neuroanatomischen Netzwerke, welche mit den drei putativen Komponenten der Aufmerksamkeit: *Alerting*, *Orienting* und *Exekutive Kontrolle* assoziiert sind.



**Abbildung 1:** Neuroanatomische Darstellung der drei Aufmerksamkeitsnetzwerke

### **2.3.3 Attention Network Test (ANT)**

Der ANT wurde hypothesengeleitet nach dem Modell von Posner und Peterson (1990) entwickelt. Er dient der Untersuchung von Alerting, Orientierung und exekutiver Kontrolle als Komponenten selektiver Aufmerksamkeit (Fan et al., 2002). Der ANT wird bevorzugt in der kognitiven neuropsychiatrischen Forschung eingesetzt und hat seit seiner Erstbeschreibung eine weite Verbreitung erfahren (MacLeod et al., 2010). Die Ziele bei der Entwicklung des ANT waren: (1) eine Beteiligung der drei Aufmerksamkeitsnetzwerke zu erfassen, (2) die Effektivität der einzelnen Netzwerke zu messen und (3) dabei eine einfache Anwendung zu gewährleisten.

#### **2.3.3.1 Der ANT bei Schizophrenie**

Der ANT wurde bereits wenige Jahre nach der Erstveröffentlichung von Fan und Mitarbeitern im Jahr 2001 auch bei schizophrenen Patienten angewandt, wobei neben einer verminderten Gesamtreaktionszeit ein Defizit der exekutiven Kontrolle bei schizophrenen Patienten festgestellt wurde (Fan et al., 2002; 2005; Wang et al., 2005). Die mit dem ANT gemessenen Defizite, insbesondere für die exekutive Konfliktbedingung, wurden zudem von mehreren Arbeitsgruppen bei schizophrenen Patienten und im Sinne der Nachweisbarkeit eines potentiellen Endophänotypen (Gottesman und Gould, 2003), auch bei deren erstgradigen gesunden Verwandten untersucht (Breton et al., 2011; López et al., 2011).

Insbesondere der Konflikteffekt, als Marker der exekutiven Kontrolle wurde mit der Funktion des anterioren Gyrus cinguli (ACC) in Verbindung gebracht, wobei diese Hirnregionen durch dopaminerge Projektionen bzw. Modulation gekennzeichnet ist. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu gesunden Probanden die schizophrenen Patienten ein signifikantes selektives Defizit im ACC, mit im Vergleich zu gesunden Probanden fehlender P300-Modulation bei der Konfliktlösung im ANT aufwiesen, die als ein möglicher neurophysiologischer Endophänotyp für Schizophrenie vorgeschlagen wurde (Neuhaus et al., 2007; 2010). Zudem wurde kein Einfluß der Krankheitsdauer bei schizophrenen Patienten auf die Modulation der parietalen P3-Amplitude bei der Konfliktbedingung nachgewiesen (Neuhaus et al., 2011). In einer genetischen Assoziationsstudie zum Einfluss des Val/Met Polymorphismus im COMT-Gen konnte ebenfalls eine genetische Assoziation mit dem Konflikteffekt im ANT, besonders bei schizophrenen Männern, gefunden werden (Opgen-Rhein et al., 2008).

### **3 ZIELSTELLUNG UND HYPOTHESEN**

#### **3.1 Zielsetzung**

Trotz der weiten Verbreitung des ANT-Tests und einer Vielzahl von Untersuchungen zur Validität des Paradigmas bei gesunden Probanden, schizophrenen Patienten und weiteren neuropsychiatrischen Population gibt es für das Gütekriterium der Reliabilität keine hinreichende Datenlage. Es existieren insbesondere keine Langzeituntersuchungen zum grundlegenden Gütekriterium der Reliabilität der gemessenen Netzwerkeffekte. Bei klinischen Populationen existieren bisher überhaupt keine Untersuchungen zur Reliabilität, was besonders erstaunt, da nach einer aktuellen PubMed Recherche (Stand: 17. September 2012) seit 2001 über 110 Studien veröffentlicht wurden, die den ANT zumeist bei klinischen Populationen als Messinstrument einsetzen.

In Bezug auf die Reliabilität des ANT und seiner Netzwerkeffekte finden sich aktuell, unabhängig von den Ergebnissen dieser Dissertationsschrift, nur 3 Untersuchungen unabhängiger Stichproben, wobei keine der Studien die Test-Retest Reliabilität in einem relevanten longitudinalen Design bzw. in einer psychiatrischen Vergleichspopulation untersuchte.

Fan und Kollegen veröffentlichten Daten zur Test-Retest-Reliabilität des ANT nur bei gesunden Probanden, wobei hier der ANT in zwei kurz aufeinanderfolgenden Durchgängen mit einem zeitlichen Abstand von 30 Minuten durchgeführt wurde (Fan et al., 2001; 2002). Außerdem erfolgten Reliabilitätsuntersuchungen des ANT mittels der Split-Half-Methode bei gesunden Probanden für eine lateralisierte Version des ANT (LANT) (Greene et al., 2008). Bei Verwendung der Split-Half-Reliabilität bestehen jedoch deutliche Einschränkungen, da die für klinische Fragestellungen wichtige Stabilität des Merkmals über einen längeren Zeitraum nicht untersucht werden kann.

Aufgrund dieser Konstellation war es das Ziel dieser Promotionsarbeit, erstmalig die Test-Retest-Reliabilität des ANT bei schizophrenen Patienten und gesunden Probanden zu untersuchen. Ferner war es Ziel dieser Arbeit, mögliche Unterschiede in den Aufmerksamkeitsleistungen, insbesondere des exekutiven Aufmerksamkeitsnetzwerkes bei schizophrenen Patienten und gesunden Probanden auf ihre Stabilität über die Zeit zu untersuchen, da sich in unabhängigen Voruntersuchungen bei schizophrenen Populationen konsistent Hinweise auf Veränderungen im Netzwerk der exekutiven Kontrolle fanden (MacLeod et al.; 2010). Von weiterem Interesse war die Frage, ob zwischen schizophrenen

Patienten und gesunden Kontrollen vorbeschriebene signifikante Unterschiede bezüglich einzelner Aufmerksamkeitsnetzwerke in der untersuchten Stichprobe repliziert werden können. Um die Hypothesen entsprechend diesen Voruntersuchungen und Fragestellungen zu formulieren, lag neben einer longitudinalen Untersuchung der Reliabilität bei gesunden Probanden, ein Schwerpunkt auf der Reliabilität des Konflikteffektes bei schizophrenen Patienten. Entsprechend dieser skizzierten Zielstellung wurden drei aufeinander Bezug nehmende Hypothesen aufgestellt:

### **3.2 Hypothesen**

Hypothese I: Die Netzwerkeffekte des ANT für das Alerting, Orienting und die exekutive Kontrollfunktion zeigen bei gesunden Probanden mindestens eine moderate Test-Retest Reliabilität.

H<sub>01</sub>: Bei den behavioralen Netzwerkeffekten lässt sich keine mindestens moderate Test-Retest Reliabilität ( $ICC < 0,4$ ) bei gesunden Kontrollen feststellen.

Hypothese II: Der Netzwerkeffekt für die exekutive Kontrolle des ANT hat bei schizophrenen Patienten mindestens eine moderate Test-Retest-Reliabilität.

H<sub>02</sub>: Der Netzwerkeffekt für die exekutive Kontrolle des ANT weist bei schizophrenen Patienten keine mindestens moderate Test-Retest Reliabilität auf ( $ICC < 0,4$ ).

Hypothese IIIa: Schizophrene Patienten unterscheiden sich von gesunden Kontrollen durch eine erhöhte Gesamtreaktionszeit.

H<sub>03a</sub>: Es gibt keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamtreaktionszeit zwischen gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten.

Hypothese IIIb: Schizophrene Patienten unterscheiden sich von gesunden Kontrollen durch einen erhöhten behavioralen Netzwerkeffekt für die exekutive Kontrolle.

H<sub>03b</sub>: Es gibt keinen Unterschied des behavioralen Netzwerkeffektes für die exekutive Kontrolle zwischen gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten.

## **4 METHODEN**

### **4.1 Das Studiendesign**

Im Rahmen der Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität des ANT wurde dieser Test bei 45 klinisch stabilen schizophrenen Patienten und 55 gesunden Probanden zu zwei unterschiedlichen Testzeitpunkten (Baseline und Retest) durchgeführt. Der zeitliche Abstand zwischen Baseline-Testung und Retest betrug mindestens 5 Monate, im Mittel bei gesunden Probanden 7,29 Monate ( $\pm 1$  Monat) und bei schizophrenen Patienten 7,49 Monate ( $\pm 1,3$  Monate). Beide Untersuchungen fanden in einer identischen Untersuchungssituation (gleicher Testraum, Untersuchung am Vormittag, manualisierte Testanleitung) statt.

### **4.2 Beschreibung der Untersuchungsstichprobe**

#### **4.2.1 Gesunde Kontrollpersonen**

Es wurden 55 gesunde Kontrollpersonen (23 Frauen und 32 Männer) über Anzeigen in lokalen Berliner Zeitungen und im Internet rekrutiert.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die gesunden Probanden waren:

1. Keine positive Anamnese für schwerwiegende somatische Erkrankungen oder für ein Schädel-Hirntrauma mit Verlust des Bewusstseins
2. Keine Alkohol- oder Substanzabhängigkeit (Lebenszeit), kein Alkohol- oder Substanzmissbrauch in den letzten 6 Monaten
3. Anamnestisch unauffällige Familienanamnese hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen
4. Alter zwischen 18 und 65 Jahren
5. Deutsch als Muttersprache
6. Rechtshändigkeit



Die Kontrollpersonen wurden vor dem Studieneinschluss mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens, dem „Mini-Neuropsychiatrischen Interview“ (M.I.N.I., Sheehan et al., 1998) von einem psychiatrisch erfahrenen Arzt untersucht. Relevante psychiatrische Störungen nach DSM-IV waren dabei ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme. Die Untersuchung der Händigkeit erfolgte durch Selbstauskunft nach dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Alle Teilnehmer waren normalsichtig, beziehungsweise hatten einen korrigierten Visus. Die gesunden Probanden erhielten eine angemessene finanzielle Aufwandsentschädigung für ihre freiwillige Teilnahme an der Studie.

#### **4.2.2 Schizophrene Patienten**

45 Patienten (17 Frauen und 28 Männer) wurden in der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité, CBF aus dem stationären und ambulanten Bereich rekrutiert.

Als Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Untersuchung wurden folgende Bedingungen festgelegt:

1. Diagnose einer Schizophrenie nach den operationalisierten Kriterien des DSM-IV
2. Fehlende Anamnese für schwerwiegende somatische Erkrankungen oder für ein Schädel-Hirn-Trauma mit Verlust des Bewusstseins
3. Keine Alkohol- oder Substanzabhängigkeit (Lebenszeit), kein Alkohol- oder Substanzmißbrauch in den letzten 6 Monaten
4. Ausreichende klinische Stabilisierung und Zumutbarkeit einer etwa 45 minütigen neuropsychologischen Untersuchung
5. Alter zwischen 18 und 65 Jahren
6. Deutsch als Muttersprache
7. Rechtshändigkeit

Die Diagnose einer Schizophrenie wurde vor Teilnahme der Patienten an der Untersuchung von Fachärzten für Psychiatrie nach den operationalisierten Kriterien des DSM-IV (Saß et al., 2003) und mit Hilfe der deutschen Version des „Semi-strukturierten klinischen Interview“ (SKID-I) gestellt.

Es wurden nur solche Patienten, die vor der Studienteilnahme seit mindestens 3 Monaten nicht stationär behandlungsbedürftig waren, oder seit langem klinisch stabile Patienten, die im Rahmen der Psychiatrischen Institutsambulanz der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité, CBF behandelt wurden, eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle Patienten psychopathologisch stabil und zwischen beiden Testzeitpunkten lag keine weitere Krankheitsepisode bzw. eine vollstationäre psychiatrische Aufnahme.

Die Kriterien der psychopathologischen Stabilität wurden anhand der Werte auf der *Positive and Negative Syndrome Scale* definiert (PANSS; Kay et al., 1987). Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die zu einem Untersuchungszeitpunkt einen PANSS-Wert von über 75 Punkten aufwiesen, was dem Status „mäßig krank“ auf der *Clinical Global Impression Scale* entsprechen würde (Leucht et al., 2005; Guy, 1976). Ein weiteres Ausschlusskriterium war ein mehr als moderater Schweregrad (>4) bei einzelnen Items der PANSS Positiv-Skala (Desorganisation, Halluzinationen, Erregung und Feindseligkeit).

Zu beiden Untersuchungszeitpunkten erhielten alle Patienten eine seit mindestens 6 Wochen dosisstabile, zumeist atypische antipsychotische Medikation, welche in Chlorpromazinäquivalente umgerechnet wurde, wobei als Umrechnungsgrundlage den aktuellen Empfehlungen von Andreasen und Kollegen (2010) gefolgt wurde. Mittels der deutschen Version der „Simpson Angus Rating Scale“ wurde geprüft, dass die Patienten von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen frei waren (Simpson und Angus, 1970). Weiterhin erfolgte keine Einnahme von anticholinergen Substanzen. Eine möglicher illegaler Substanzmißbrauch oder die Einnahme von Benzodiazepinen wurde anhand einer urintoxikologischen Untersuchung vor der Testteilnahme zu beiden Testzeitpunkten ausgeschlossen.

Alle Patienten wurden vor der Teilnahme an der Studie ausführlich über die Durchführung und Zielsetzung der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt und erfüllt die ethischen Normen der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2008).

### 4.3 Neuropsychologische Testung

Die Untersuchung wurde unter ständiger Präsenz der Anleiterin in einem von Störreizen isolierten Raum für die Dauer von circa 45 Minuten durchgeführt.

Zur Erfassung der non-verbale fluiden Intelligenz wurde der Untertest 3 des Leistungsprüfsystems (LPS-3; Horn, 1983) verwendet. Zur Erfassung des prämorbidem, verbalen Intelligenzniveaus wurde der Mehrfachwortschatztest (MWST-B; Lehrl et al., 1995) angewandt. Dieser erfasst die kristalline Intelligenz und ermöglicht eine Abschätzung des prämorbidem allgemeinen Intelligenzniveaus einer Person, wobei er weitgehend störungsunabhängig ist. Beide Untersuchungen des Intelligenzniveaus erfolgten nur zur Baseline.

### 4.4 Attention Network Test

Der Attention Network Test (ANT) stellt eine Kombination aus einem Paradigma mit Distraktorreizen (Flanker-Paradigma, Eriksen und Eriksen, 1974) und einer Reaktionszeitaufgabe mit Hinweisreizen (Cued Detection-Paradigma nach Posner et al., 1982) dar. Der Ablauf des ANT entspricht dem Versuchsaufbau von Fan und Mitarbeitern (2002), in dem nach rechts oder links weisende Pfeile über oder unter einem Fixationskreuz dargestellt werden.

Die Versuchspersonen saßen komfortabel auf einem Stuhl mit Rückenlehne und konzentrierten sich auf einen 17“ Kathodenstrahl-Röhrenbildschirm mit einem Abstand zum Monitor von 75 cm. Der linke Zeigefinger der Versuchsperson ruhte auf der Antworttaste für „links“, der rechte Zeigefinger auf der Antworttaste für „rechts“.

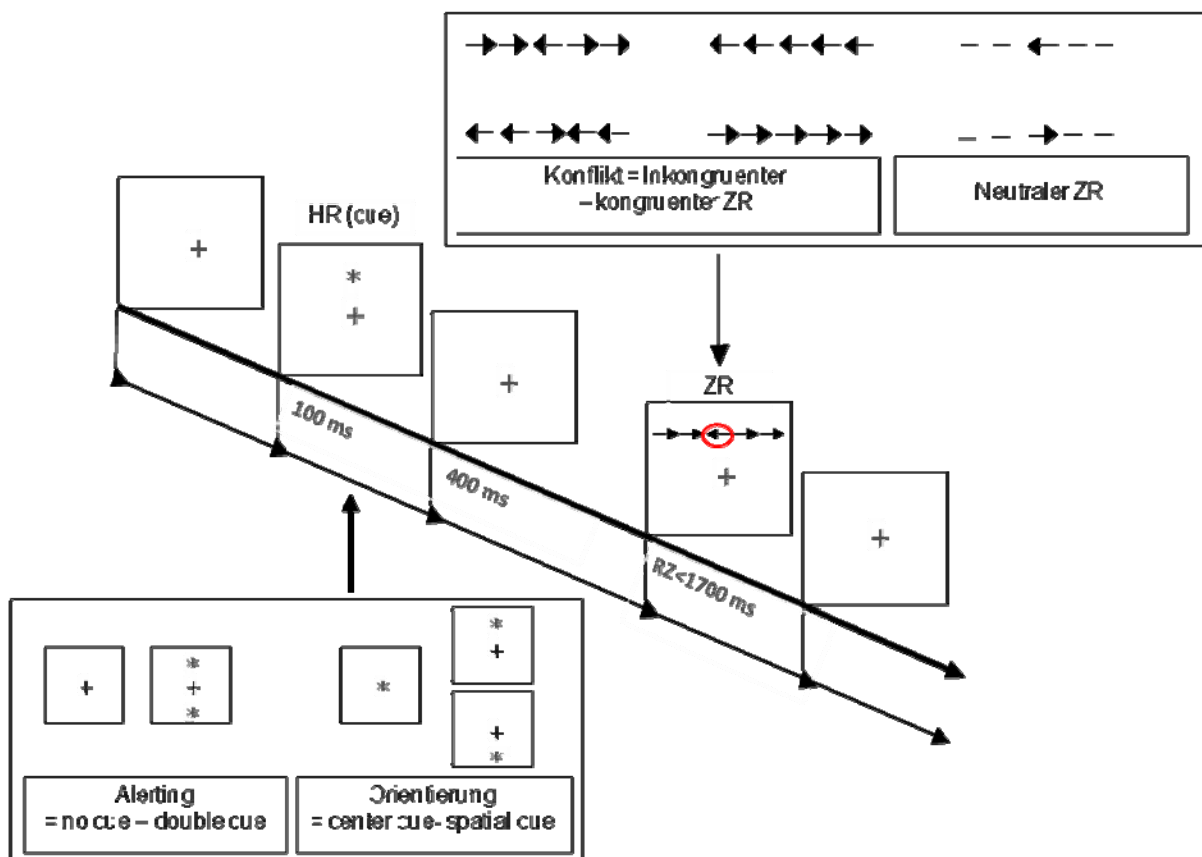
Während der gesamten Testlaufzeit war ein Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms zu sehen. Die Reize bestanden aus einer Reihe von fünf schwarz nebeneinander positionierten gleich großen Linien bzw. Pfeilen auf hellgrauem Hintergrund, an deren Ende sich, je nach Testbedingung, jeweils keine oder eine ebenfalls schwarze Pfeilspitze nach links oder rechts zeigend befand.

Die Aufgabe der Versuchsperson war es, möglichst rasch per Tastendruck anzugeben, ob der Pfeil in der Mitte nach rechts oder links weist, ohne dabei die Richtungen von eventuell flankenden Pfeilen anzugeben. Ein einzelner Pfeil hat hierbei einen Schwinkel von ca.  $0,6^\circ$ , der Abstand zweier angrenzender Pfeile bzw. Linien beträgt jeweils etwa  $0,1^\circ$ . Insgesamt

befinden sich die Reize (ein zentraler und vier flankierende Zielreize) in einem Winkel von ca.  $3,1^\circ$  des retinalen Gesichtsfeldes. Der Zielreiz (Target) wird durch Distraktoren flankiert, die entweder aus neutralen Reizen (Linien), konsistenten oder inkonsistenten Reizen (richtungskongruente bzw. inkongruente Pfeile) bestehen.

Diese Reize werden durch einen vorangehenden Hinweisreiz (Cue) „angekündigt“. Cues erscheinen entweder nicht (no cue-Bedingung), zentral (center cue), räumlich, d. h. in der oberen oder unteren Bildschirmhälfte (spatial cue) oder doppelt räumlich, d. h. in der oberen und unteren Bildschirmhälfte (double cue). Um Einflüsse der Tageszeit auszuschließen, erfolgte die Testung von Patienten und Kontrollpersonen immer zur gleichen Uhrzeit mit einer maximalen Abweichung von 60 Minuten.

Der Ablauf des ANT mit Präsentation der Hinweis- und Zielreize wird schematisch in **Abbildung 2** dargestellt:



**Abbildung 2:** ANT: Versuchsaufbau und zeitlicher Ablauf. Dargestellt werden der zeitliche Ablauf des Tests und die Konfliktzielbedingungen (im Beispiel wird die inkongruente Konfliktbedingung als Zielreiz präsentiert) (modifiziert nach Fan et al., 2002).

Abkürzungen: HR = Hinweisreiz, ZR = Zielreiz, RZ = Reaktionszeit

#### 4.4.1 Die Zielvariablen des ANT

Die Zielvariablen des ANT ergeben sich durch die Differenzberechnung der durchschnittlichen Reaktionszeiten von jeweils zwei verschiedenen Testbedingungen, bei denen in der Regel eine Testbedingung schneller, die andere etwas langsamer bewältigt wird. Die einzelnen Effekte werden folgendermaßen berechnet:

Alertingeffekt: Reaktionszeit nach no cue minus Reaktionszeit nach double cue  
Orientierungseffekt: Reaktionszeit nach central cue minus Reaktionszeit nach spatial cue  
Konflikteffekt: Reaktionszeit nach inkongruenter Bedingung minus Reaktionszeit nach kongruenter Bedingung.

Neben der Berechnung der Netzwerkeffekte wurden die mittlere Reaktionszeit über alle Trials, die mittlere Genauigkeit (Accuracy) und die Fehlerraten (FR) für das Alerting, die Orientierung und den Konflikteffekt berechnet.

#### 4.4.2 Voruntersuchungen zur Interaktion der Zielvariablen

Bereits während der Erstbeschreibung des ANT untersuchten Fan und Kollegen die Unabhängigkeit der drei Aufmerksamkeitsnetzwerke. In dieser Studie wurden 40 Probanden mit den ANT untersucht, wobei zunächst wie postuliert keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der Probanden und den drei Aufmerksamkeitsnetzwerken gefunden wurde und zunächst von einer Unabhängigkeit ausgegangen wurde (Fan et al., 2002). Im Rahmen einer Ereignis-korrelierten fMRT-Studie wurden Assoziationen mit spezifischen neuronalen Aktivitäten und den drei getesteten Aufmerksamkeitsnetzwerken untersucht. Hier konnte eine Assoziation zwischen der Aktivität einzelner Hirnregionen und den Netzwerken festgestellt werden, wobei eine Überlappung der Hirnaktivitäten der drei Aufmerksamkeitsnetzwerke beschrieben wurde, was die Unabhängigkeit der ANT-Netzwerke in Frage stellt (Fan et al. 2005).

In der ersten Metaanalyse zum ANT konnte eine Interaktion zwischen den einzelnen Netzwerken erneut bestätigt werden (MacLeod et al., 2010). In der behavioralen Analyse wurden signifikante Interaktionen zwischen den Hinweisreizbedingungen und den Flanker-Bedingungen (neutral, kongruent, inkongruent) gefunden (Fan et al., 2002, MacLeod et al., 2010). Fossella zeigte zum Beispiel eine signifikante negative Korrelation zwischen der

Alertingbedingung und der Bedingung für die exekutive Kontrollfunktion, die im ANT einem Flankerkonflikt entspricht (Fossella et al., 2002). Eine Interaktion zwischen der Alertingbedingung und der Orientingbedingung wurde mit einer modifizierten ANT-Version nachgewiesen, wobei hier als Modifikation ein Tonwarnsignal verwendet wurde, das den Orientierungseffekt verstärkte (Callejas et al., 2004). Fan und Kollegen zeigten im Jahr 2007 ähnliche Ergebnisse, wobei die Alertingbedingung Aktivitäten der exekutiven Kontrollbedingung modulierte, die gleichzeitig mit dem Orientierungseffekt interagierte (Fan et al., 2007a). In einer fMRT-Untersuchung zeigte sich sowohl bei Antworten der Alertingbedingung als auch bei der exekutiven Kontrollbedingung eine Aktivierung der ACC Region (Fan et al., 2007b).

#### **4.4.3 Das Computer-Testsystem**

Die verwendete Hardware bestand aus einem IBM-kompatiblen PC mit einem Intel Pentium-IV-Prozessor und einer Taktfrequenz von 3,0 Ghz. Daran angeschlossen waren ein 17" Kathodenstrahl-Röhrenbildschirm, der mit einer Bildwiederholfrequenz von 100 Hz betrieben wurde, sowie eine PS/2-Tastatur. Das eingesetzte Betriebssystem war ein MS-DOS Betriebssystem (Microsoft Disk Operation System, Version 6.22). Das ANT-Testprogramm wurde unter MS-DOS mit der ERTS-Programmumgebung (Experimental Run-Time System, Version 3.37c, hergestellt von BeriSoft Cooperation, Deutschland) gestartet.

#### **4.5 Statistische Auswertungen**

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Programmsystem PASW für Windows 18.0 (Chicago, IL, US) unter dem Betriebssystem Microsoft Windows XP®. Zur Berechnung statistisch signifikanter Unterschiede demographischer Variablen wurden Gruppenvergleiche mit t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Anhand des Chi-Quadrat ( $\chi^2$ ) Tests wurden normalverteilte Variablen wie Geschlechterverteilung und Raucherstatus in beiden Gruppen auf signifikante Unterschiede untersucht. Mittels t-Tests für gepaarte Stichproben bei schizophrenen Patienten wurden klinische Parameter der Psychopathologie (mittels Subskalen der PANSS) angewandt, bzw. die Stabilität der Dosis der antipsychotischen Medikation, als CPZ-Äquivalenzdosierungen, untersucht. Die Analyse der Stabilität und Konsistenz der gewerteten PANSS Unterskalen zwischen den Testsessions erfolgte mit dem Pearson Korrelationskoeffizienten.

Cross-sektionale Analysen für die ANT-Netzwerkeffekte, die Gesamt-Richtigkeitsrate (Accuracy), die Netzwerkfehlerraten und mittlere Reaktionszeit erfolgten mittels t-Tests für unabhängige Stichproben. Sowohl innerhalb der Gruppen (Probanden/Patienten) als auch unabhängig vom Krankheitsstatus wurde für beide Geschlechter der Einfluss des Geschlechts auf die Netzwerkeffekte und die Reaktionszeit zu beiden Untersuchungszeitpunkten gemessen.

Bei der Frage nach einer möglichen Interaktion zwischen Geschlecht, Gruppe und den behavioralen Variablen erfolgte eine Berechnung mittels einer multivariaten Analyse (ANOVA) mit den Faktoren *Gruppe* und *Geschlecht* und der jeweiligen abhängigen Variable. Die Berechnung von möglichen geschlechtsabhängigen Differenzen in Bezug auf die ANT Variablen erfolgte für die Gruppen getrennt, mittels t-Tests für unabhängige Stichproben.

Analysen hinsichtlich eines möglichen Einflusses der Krankheitsdauer erfolgten mittels der Einteilung der schizophrenen Patienten in zwei Gruppen nach dem Medianwert (90 Monate), sowie der nachfolgenden Analyse eines Einflusses der Krankheitsdauer auf die behavioralen Netzwerkeffekte mit Hilfe eines univariaten Modells (ANOVA bzw. ANCOVA) mit der jeweiligen abhängigen Variable und der Subgruppenzugehörigkeit als Faktor. Zwischen den beiden Testzeitpunkten möglicherweise aufgetretene Lerneffekte wurden mittels eines t-Tests für verbundene Stichproben für Kontrollen und Patienten getrennt analysiert.

Die Test-Retest-Reliabilitätsanalyse für die behavioralen ANT-Ergebnisse wurde anhand zweier etablierter Methoden durchgeführt:

Zunächst erfolgte, auch im Sinne einer besseren Vergleichbarkeit mit früheren Untersuchungen, die Berechnung der Test-Retest-Korrelation nach dem Pearson-Koeffizient ( $r$ ), unter der Annahme einer Normalverteilung. In einem zweiten Ansatz erfolgte die Analyse der Test-Retest-Reliabilität unter Berechnung der Intra-Klassen-Korrelationen (ICC) für einzelne Messwerte. Hierbei können potentielle systematische Fehler besser erfasst werden, da die ICC zuverlässiger bei der Analyse von Differenzen absoluter Werte zwischen zwei Test-Sessions ist (Weir, 2005). Die Analyse mittels ICC gilt seit etwa 20 Jahren als primäre Methode für Reliabilitätsanalysen mit dem Fokus auf longitudinale Stabilität (Bartko, 1991). In aktuellen Studien, zum Beispiel zur Evaluation von kognitiven Tests der MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCBB), die mittlerweile von der amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) für kognitive Studien auch in Hinblick auf Untersuchungen von pharmakodynamischen Effekten bei Schizophrenie akzeptiert ist, wurde für die Analyse der zeitlichen Reliabilität ebenfalls die Korrelationsberechnung nach ICC angewandt (Nuechterlein et al., 2008; Keefe et al., 2011). Für beide Methoden der Reliabilitätsanalysen

werteten wir Korrelationen von 0,21-0,4 als gering, 0,41-0,6 als moderat, 0,61-0,8 als gut und 0,81-1,0 als sehr gut. Korrelationen von  $<0,4$  wurden für eine longitudinale Reliabilitätsuntersuchung als nicht ausreichend eingeschätzt (Altman, 1991).

Alle statistischen Analysen wurden zweiseitig durchgeführt und für das Signifikanzniveau ein Wert von  $\alpha = 0,05$  festgelegt.



## 5 ERGEBNISSE

### 5.1 Demographische und klinische Charakterisierung

#### 5.1.1 Gesunde Kontrollpersonen

Es wurden 55 gesunde Kontrollpersonen gemäß den Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Die Kontrollgruppe bestand aus 32 Männern und 23 Frauen, das mittlere Alter lag bei  $33,6 \pm 9,2$  Jahren, die mittleren Bildungsjahre betragen  $14,87 \pm 2,4$  Jahre. Der eher bildungsabhängige verbale IQ (MWST-B) betrug im Mittel  $115,42 \pm 15,8$  Punkte und der non-verbale IQ der figuralen Intelligenz (LPS-3)  $110,11 \pm 6,1$  Punkte. Der Mittelwert zwischen den beiden Testzeitpunkten lag für bei den gesunden Kontrollen bei  $7,29 \pm 1,0$  Monaten.

#### 5.1.2 Schizophrene Patienten

Es wurden 45 PatientInnen mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie gemäß den Kriterien des ICD-10 in die Studie eingeschlossen. Die Patientenstichprobe bestand aus 28 Männern und 17 Frauen, wobei das mittlere Alter bei Studieneinschluss bei  $35,9 \pm 10,4$  Jahren lag und die mittleren erreichten Bildungsjahre bei  $13,9 \pm 2,4$  Jahren lagen. Zwischen den Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Test-Retest-Intervalls von im Mittel 7,4 Monaten ( $T_{98} = -0,874$ ;  $p = 0,385$ ), das bei den Patienten im Mittel  $7,49 \pm 1,3$  Monate betrug. Das Alter, das Geschlechterverhältnis, der Nicht- bzw. Raucherstatus und die mittleren Packungsjahre des Zigarettenkonsums, sowie die Werte des Wortschatztestes als Näherung des bildungsabhängigen IQ zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Geringe, jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich lediglich für die Bildungsjahre und dem non-verbale IQ.

**Tabelle 1** gibt einen Überblick die demographischen bzw. klinischen Daten beider Gruppen zur Baseline:

**Tabelle 1:** Demographische Charakterisierung von schizophrenen Patienten und gesunden Probanden zur Baseline

	<b>SZP</b>	<b>GP</b>	<b>Signifikanz</b>
	<b>MW ± SD</b>	<b>MW ± SD</b>	
<i>N</i> Gesamt	45	55	n.s. <sup>a</sup>
Geschlecht[weibl /männl]	17/28	23/32	n.s. <sup>b</sup>
Alter [Jahre]	35,1 ± 10,41	33,6 ± 9,2	n.s. <sup>b</sup>
Bildung [Jahre]	13,9 ± 2,4	14,9 ± 2,4	p < 0,05 <sup>b</sup>
Nikotinkonsum [PY]	8,7 ± 10,9	6,6 ± 8,0	n.s. <sup>b</sup>
Raucher/ Nichtraucher	28/17	32/23	n.s. <sup>b</sup>
Verbaler IQ (MWST)	110,3 ± 1 5,8	115,4 ± 15,8	n.s. <sup>b</sup>
Nicht verbaler IQ (LPS-3)	105,1 ± 6,2	110,1 ± 6,1	p < 0,05 <sup>b</sup>
Test-Intervall [Monate]	7,49 ± 1,3	7,29 ± 1,0	n.s. <sup>b</sup>

Abkürzungen: SZP = schizophrene Patienten; GP = gesunde Probanden; PY = Packyears (Zigaretten); MWST-IQ = Präorbiter verbaler Intelligenzquotient gemessen mit dem Mehrfachwortschatztest-B3; LPS-3 = Leistungsprüfungssystem Untertest 3; n.s. = nicht signifikant; <sup>a</sup> =  $\chi^2$ -Test; <sup>b</sup> = t-Test für unabhängige Stichproben.

### 5.1.3 Klinische Charakterisierung der Patienten

Zur Baseline betrug die Erkrankungsdauer (DOI) seit der 1. Episode im Mittelwert  $96,1 \pm 100,8$  Monate. Aufgrund dieser erheblichen Varianz wurden in einer post-hoc Analyse zwei Gruppen unterschiedlicher DOI gebildet, um Effekte der Erkrankungsdauer auf die Netzwerkeffekte zu adressieren. Die Anzahl der anamnestisch abtrennbaren akuten psychotischen Episoden (*N* Episoden) lag im Mittel bei  $3,14 \pm 2,0$  Episoden. Es gab keine signifikanten Mittelwertunterschiede hinsichtlich des Nikotinkonsums in Packungsjahren oder des Raucher/Nichtraucher-Verhältnisses zu beiden Testzeitpunkten, wobei ein zuvor abstinenter Patient zum Retest erneut Zigaretten rauchte.

Die mittleren symptomatischen Schweregrade zwischen beiden Testsessions für einzelne Gruppen von Items der Psychopathologie gemessen mit der Positivskala ( $14,05 \pm 5,32$  und  $12,11 \pm 3,24$ ;  $p=0,10$ ) und der Negativsubskala der PANSS ( $17,21 \pm 5,60$  und  $15,17 \pm 4,50$ ;  $p=0,17$ ) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Testsessions. In Bezug auf die PANSS Allgemein-Symptom-Subskala fand sich allerdings ein Unterschied auf Trendniveau ( $32,59 \pm 10,11$  und  $29,34 \pm 7,71$ ;  $p=0,07$ ). Die Korrelationen der Psychopathologie-Ratings mittels der PANSS zwischen den Testsessions war hoch für die Positiv-, Negativ- und Allgemeinsubskala (PANSS pos.  $r=0,853$ ; PANSS neg.  $r=0,886$ ; PANSS gen.

$r=0,819$ ; jeweils  $p<0,001$ ), so dass von einer hohen Konsistenz hinsichtlich der Psychopathologie ausgegangen werden kann.

Einen Überblick über die klinische Charakterisierung der schizophrenen Patienten zu beiden Testzeitpunkten gibt **Tabelle 2**.

**Tabelle 2:** Klinische Charakterisierung der schizophrenen Patienten zu beiden Testzeitpunkten

	<b>Baseline</b>	<b>Retest</b>	<b>Signifikanz</b>
	<b>MW ± SD</b>	<b>MW ± SD</b>	
DOI [Monate]	96,13 ± 100,8	103,62 ± 98,8	-
<i>N</i> Episoden	3,14 ± 2,0	3,14 ± 2,0	-
Nikotinkonsum [PY]	8,76 ± 11,1	8,98 ± 10,8	n.s. <sup>a</sup>
Raucher/ Nichtraucher	28/17	29/16	n.s. <sup>a</sup>
CPZ [mg]	580,8 ± 369,5	529,2 ± 357,5	n.s. <sup>a</sup>
PANSS pos.	14,05 ± 5,32	12,11 ± 3,24	n.s. <sup>a</sup>
PANSS neg.	17,21 ± 5,60	15,17 ± 4,50	n.s. <sup>a</sup>
PANSS gen.	32,59 ± 10,11	29,34 ± 7,71	$p=0,07^a$

Abkürzungen: CPZ = Chlorpromazin-Äquivalenzdosis, PY = Packyears, DOI = duration of illness gemessen als Summe der Krankheitsmonate seit Krankheitsbeginn, *N* Episoden = Anzahl der Episoden seit dem Krankheitsbeginn; PANSS pos. = PANSS Positiv-Syndrom-Subskala, PANSS neg. = PANSS Negativ-Syndrom-Subskala, PANSS gen.= PANSS Allgemein-Syndrom-Subskala; n.s. = nicht signifikant; <sup>a</sup> = t-Test für verbundene Stichproben.

Zu beiden Zeitpunkten der Untersuchung erhielten alle Patienten eine antipsychotische Behandlung mit mindestens einem Antipsychotikum, wobei die primäre Behandlung mit einem Antipsychotikum der zweiten Generation bzw. einem atypischen Antipsychotikum erfolgte.

Die durchschnittlich verabreichte Chlorpromazin-Äquivalenzdosis betrug zum ersten Testzeitpunkt  $580,84 \pm 369,45$  mg und zum zweiten Testzeitpunkt  $529,22 \pm 357,45$  mg. Alle antipsychotischen Dosierungen befanden sich zudem in einem dosisüblichen Bereich. Die antipsychotischen Dosierungen an beiden Testzeitpunkten waren nicht signifikant verschieden ( $p=0,12$ ), jedoch miteinander hoch korreliert ( $r=0.835$ ;  $p<0,001$ ). Es kann demnach von äquivalenten psychopharmakologischen Bedingungen an beiden Testzeitpunkten ausgegangen werden. Zusätzlich zur antipsychotischen Medikation erhielten 15 der inkludierten 45 Patienten eine Behandlung mit einem Antidepressivum ebenfalls in üblicher Dosierung. Sechs Patienten wurden mit stimmungsstabilisierender Medikation behandelt.

**Tabelle 3** gibt einen detaillierten Überblick über die Medikation der untersuchten Patienten, unterteilt nach typischen und atypischen Antipsychotika bzw. Kombinationstherapien, Antidepressiva und stimmungsstabilisierenden Medikamenten zu beiden Untersuchungszeitpunkten.

**Tabelle 3:** Medikation der schizophrenen Patienten

Wirkstoff	Handelsname	Verordnungen	
		Baseline	Retest
<b>Atypische Antipsychotika</b>			
Amisulprid	Solian®	8	6
Aripiprazol	Abilify®	2	4
Olanzapin	Zyprexa®	7	4
Clozapin	Leponex®	10	13
Risperidon	Risperdal®	15	10
Quetiapin	Seroquel®	1	3
Paliperidon	Invega®	0	2
<b>Typische Antipsychotika</b>			
Flupentixol	Fluanxol®	0	3
Perazin	Taxilan®	2	3
<b>Kombinationstherapie mit Atypikum</b>			
mit Amisulprid	Solian®	2	2
mit Aripiprazol	Abilify®	4	6
mit Clozapin	Leponex®	4	3
mit Quetiapin	Seroquel®	4	2
mit Risperidon	Risperdal®	3	3
mit Ziprasidon	Zeldox®	2	1
mit Paliperidon	Invega®	1	0
<b>Antidepressiva</b>			
Citalopram	Cipramil®	2	4
Escitalopram	Cipralext®	3	2
Fluvoxamin	Fevarin®	1	1
Fluoxetin	Fluctin®	0	1
Paroxetin	Paroxat®	8	6
Reboxetin	Solvex®	0	1
Venlafaxin	Trevilor®	1	1
<b>Stimmungsstabilisatoren</b>			
Carbamazepin	Tegretal®	1	1
Lamotrigin	Lamictal®	1	0
Lithiumsalze	Quilonum®	2	3
Valproinsäure	Ergenyl®	2	2

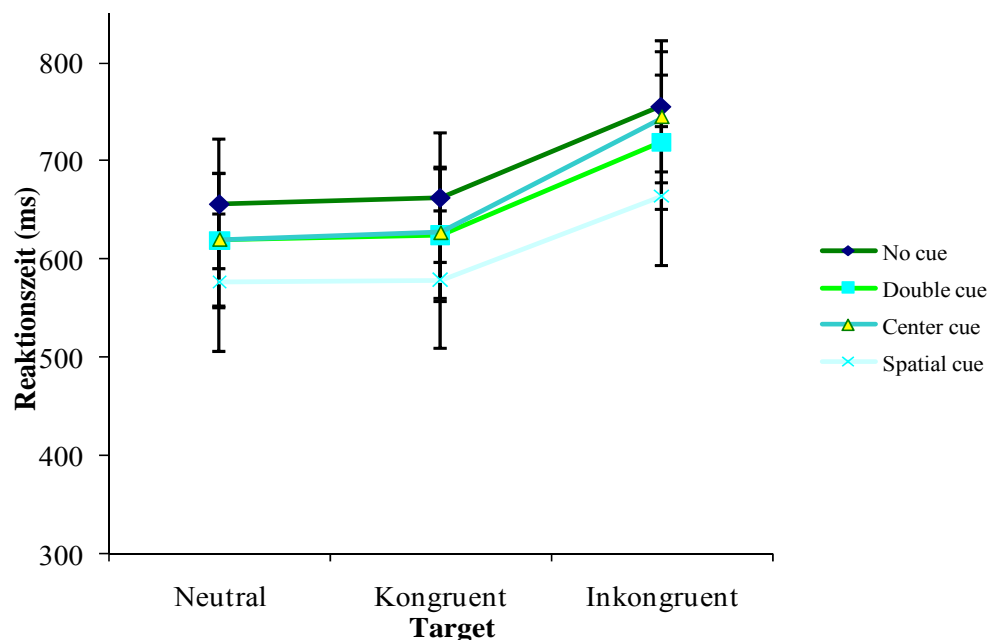
## 5.2 Behaviorale Ergebnisse

Im Rahmen der hypothesengeleiteten Datenanalyse untersuchten wir auf Gruppenunterschiede der ANT-Testergebnisse zwischen den zwei Untersuchungszeitpunkten. Es folgte zudem eine Analyse möglicher Übungseffekte getrennt für beide Gruppen. Des Weiteren, im Einklang mit der primären Fragestellung dieser Promotionsarbeit, untersuchten wir die Reliabilität des ANT-Tests, insbesondere der Netzwerkbedingungen und der Gesamtreaktionszeit bei gesunden Probanden und schizophrenen Patienten mittels Korrelationsanalysen zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten.

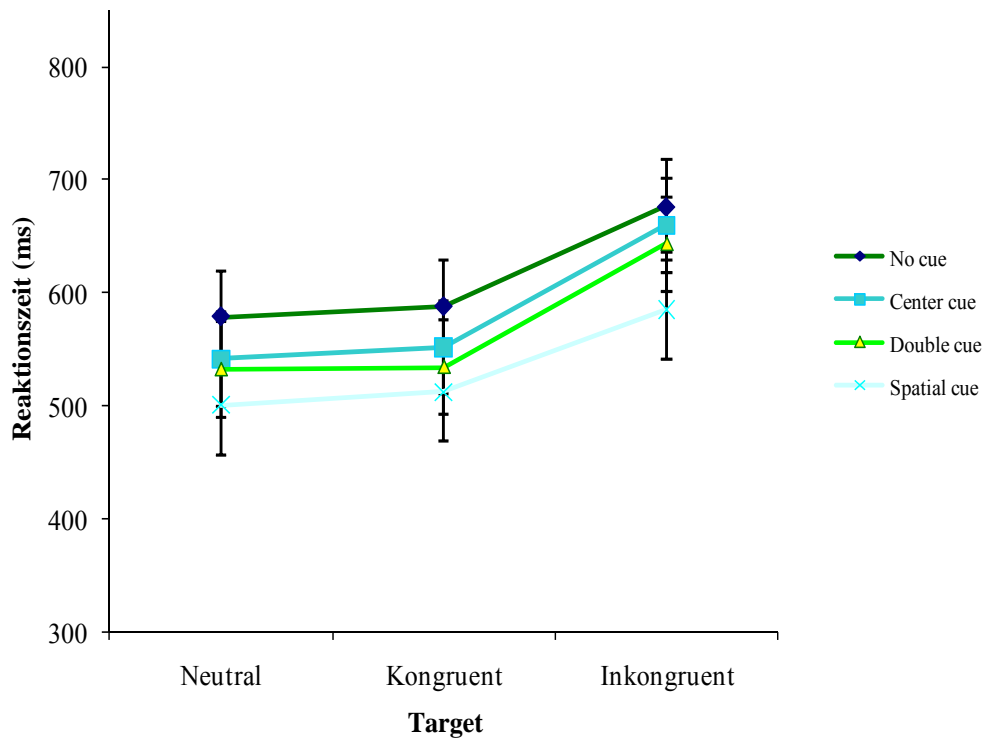
### 5.2.1 Cross-Sektionale ANT Analysen zur Baseline:

Zur Baseline fanden sich signifikante Gruppenunterschiede zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit einer schnelleren Gesamtreaktionszeit ( $T_{98}=3,658$ ;  $p<0,001$ ) und einer höheren Richtigkeitsrate (Accuracy) ( $T_{98}=2,209$ ;  $p<0,05$ ) in der Gruppe der gesunden Kontrollen. Dagegen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Netzwerkeffekte oder deren Fehlerraten. **Abbildungen 3 und 4** stellen die Reaktionszeitverläufe als Funktion der Hinweis- und Zielreize bei Probanden (**Abb. 3**) und schizophrenen Patienten (**Abb. 4**) zur Baseline graphisch dar. Die cross-sektionalen Ergebnisse zur Baseline für die mittlere Reaktionszeit, die Alerting-, Orientierungs- und Konflikteffekte, sowie die Gesamttrichtigkeitsrate der Netzwerkeffekte stellt **Tabelle 4** dar.

**Abbildung 3:** Reaktionszeitverlauf der Probanden als Funktion von Hinweis- und Zielreizen zur Baseline



**Abbildung 4:** Reaktionszeitverlauf der Patienten als Funktion von Hinweis- und Zielreizen zur Baseline



**Tabelle 4:** Mittlere Reaktionszeit, Netzwerkeffekte und Fehlerraten in Abhängigkeit von der Gruppe zur Baseline

ANT Messwerte	SZP (N = 45)	GP (N = 55)	Signifikanz
	MW SD	MW SD	
Baseline			
RZ [ms]	653,7 ±131,9	575,0 ±81,4	p< 0.001
Alerting [ms]	37,11 ±27,7	44,5 ±25,5	n.s.
Orientierung [ms]	57,4 ±39,5	51,6 ±22,3	n.s.
Konflikt [ms]	97,7 ±44,3	94,8 ±33,2	n.s.
Gesamt RR [%]	97,49 ±4,8	98,97 ± 1,1	p< 0,05
Alerting FR [%]	0,15 ±2,0	0,02 ±1,8	n.s.
Orientierung FR [%]	1,14 ±3,0	0,35 ±1,4	n.s.
Konflikt FR [%]	2,92 ±4,4	2,16 ±2,83	n.s.

Abkürzungen: SZP = Schizophrene Patienten, GP = Gesunde Probanden, RZ = Reaktionszeit, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Alerting = Alerting-Effekt, Orientierung = Orientierungseffekt, Konflikt = Konflikteffekt, Gesamt-RR = Gesamttrichtrigkeitsrate, Alerting-FR = Alertingfehlerrate, Orientierung-FR = Orientierungsfehlerrate, Konflikt-FR = Konfliktfehlerrate; n.s. = nicht signifikant

### 5.2.2 Cross-Sektionale ANT Analysen zum Retest:

**Tabelle 5** stellt die Ergebnisse der cross-sektionalen Gruppenunterschiede zum Retest für die relevanten ANT Messwerte analog zur Baseline dar.

Beim Retest zeigten die schizophrenen Patienten wie schon zur Baseline eine signifikant erhöhte Gesamtreaktionszeit ( $T_{98}=4,237$ ;  $p<0,001$ ) im Vergleich zu den gesunden Probanden. Im Gegensatz zur Baseline war die Richtigkeitsrate ( $T_{98}=1,865$ ;  $p<0,1$ ) in der Gruppe der gesunden Kontrollen nur noch auf Trendniveau erhöht. Zusätzlich und im Gegensatz zur Baseline war ein signifikant erhöhter Konflikteffekt ( $T_{98}=2,290$ ;  $p<0,05$ ) bei schizophrenen Patienten beim Retest nachweisbar. Die weiteren Analysen der Netzwerkeffekte zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alertingeffekts und des Orientierungseffekts. Wie bereits zum ersten Testzeitpunkt fanden sich für die Alerting-Fehlerrate und die Konflikt-Fehlerrate ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede. Dagegen zeigten schizophrene Patienten mehr Fehler bei der Orientierungsbedingung und dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $T_{98}=2,535$ ;  $p<0,05$ ).

**Tabelle 5:** Mittlere Reaktionszeit, Netzwerkeffekte und Fehlerraten in Abhängigkeit von der Gruppe zum Retest

ANT Messwerte Retest	SZP (N = 45) MW SD	GP (N = 55) MW SD	Signifikanz
RZ [ms]	634,27 ± 114,2	552,20 ± 78,9	$p < 0,001$
Alerting [ms]	45,79 ± 34,6	47,63 ± 26,2	n.s.
Orientierung [ms]	54,77 ± 30,1	51,81 ± 23,1	n.s.
Konflikt [ms]	90,45 ± 38,2	75,21 ± 28,3	$p = 0,024$
Gesamt RR [%]	97,83 ± 3,6	98,78 ± 1,2	$p = 0,07$
Alerting FR [%]	0,16 ± 2,4	0,05 ± 1,8	n.s.
Orientierung FR [%]	1,05 ± 2,3	0,10 ± 1,4	$p = 0,018$
Konflikt FR [%]	3,34 ± 9,60	2,18 ± 3,02	n.s.

Abkürzungen: SZP = Schizophrene Patienten, GP = Gesunde Probanden, RZ = Reaktionszeit, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Alerting = Alerting-Effekt, Orientierung = Orientierungseffekt, Konflikt = Konflikteffekt, Gesamt-RR = Gesamttrichtheitsrate, Alerting-FR = Alertingfehlerrate, Orientierung-FR = Orientierungs-Fehlerrate, Konflikt-FR = Konfliktfehlerrate; n.s. = nicht signifikant

### 5.2.3 Einfluss des Geschlechts auf die Netzwerkeffekte

Der Einfluss des Geschlechts auf die Netzwerkeffekte und die Reaktionszeit wurde zu beiden Untersuchungszeitpunkten innerhalb der Gruppen (55 Probanden; 45 schizophrene Patienten) sowie unabhängig vom Krankheitsstatus für beide Geschlechter (40 weiblich; 60 männlich) untersucht. Sowohl zur Baseline als auch zum Retest zeigten sich nach Berechnung mittels einer univariaten Analyse (ANOVA) mit den Faktoren *Gruppe* und *Geschlecht* und der jeweiligen abhängigen Variable keine signifikanten Interaktionen zwischen Gruppe, Geschlecht und der Gesamtreaktionszeit bzw. den Netzwerkeffekten.

Bei der geschlechtsgetrennten Analyse zwischen den Gruppen war zudem die mittlere Reaktionszeit jeweils bei weiblichen und männlichen Patienten signifikant höher als bei den geschlechtsgetrennten gesunden Kontrollpersonen.

Hinsichtlich eines Geschlechtsunterschiedes innerhalb der Gruppen fand sich nur zur Baseline, jedoch nicht zum Retest, bei den gesunden Probanden ein signifikanter Geschlechtsunterschied für die mittlere Gesamtreaktionszeit ( $p=0,02$ ), wobei die männlichen Probanden hier mit  $553,5 \pm 71,6$  ms eine signifikante geringere Reaktionszeit als die Probandinnen mit  $605,1 \pm 86,1$  ms aufwiesen. Ansonsten konnte weder bei den schizophrenen Patienten noch bei den gesunden Probanden innerhalb der Gruppe ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Reaktionszeit oder die Netzwerkeffekte nachgewiesen werden. Bei der Untersuchung des Einflusses der Gruppe auf die Netzwerkeffekte fand sich nur beim Retest, und hier nur für den Konflikteffekt, ein signifikanter Unterschied mit einem höheren Konflikteffekt ( $93,1 \pm 39,5$  vs.  $76,2 \pm 21,2$  ms;  $p=0,041$ ) bei männlichen schizophrenen Patienten im Vergleich zu den männlichen gesunden Probanden.

Die Ergebnisse eines Einflusses des Geschlechts auf die ANT Variablen werden in **Tabelle 6** zusammenfassend dargestellt.



**Tabelle 6:** Mittlere Reaktionszeiten und Alerting-, Orientierungs- und Konflikteffekte in Abhängigkeit von Geschlecht bzw. dem Krankheitsstatus zu beiden Testzeitpunkten

Gruppe	SZP (N = 45)			GP (55)			Cross-sektional SZP/GP Geschlecht	
	N = 28	N = 17		N = 32	N = 23			
Baseline	Männer MW SD	Frauen MW SD	Sig.	Männer MW SD	Frauen MW SD	Sig.	männl <sup>1</sup>	weibl <sup>1</sup>
RZ [ms]	625,1 ± 91,8	700,6 ± 172,7	n.s.	553,5 ± 71,6	605,1 ± ± 86,1	p=,02	p=,001	p=,048
Alerting [ms]	35,8 ± 25,8	39,3 ± 31,1	n.s.	43,8 ± 23,3	45,5 ± 28,8	n.s.	n.s.	n.s.
Orientierg[ms]	54,5 ± 35,6	62,1 ± 46,0	n.s.	53,5 ± 21,8	49,0 ± 23,2	n.s.	n.s.	n.s.
Konflikt [ms]	91,4 ± 39,2	108,0 ± 51,4	n.s.	91,1 ± 25,4	99,9 ± 41,9	n.s.	n.s.	n.s.
Retest	Männer MW SD	Frauen MW SD	Sig.	Männer MW SD	Frauen MW SD	Sig.	männl <sup>1</sup>	weibl <sup>1</sup>
RZ [ms]	612,7 ± 135,2	669,9 ± 135,2	n.s.	542,4 ± 75,8	565,8 ± 82,8	n.s.	p= ,002	p=,005
Alerting [ms]	41,8 ± 32,4	52,3 ± 38,1	n.s.	46,8 ± 24,7	48,7 ± 28,6	n.s.	n.s.	n.s.
Orientierg[ms]	49,3 ± 30,1	63,8 ± 28,9	n.s.	53,3 ± 18,6	49,7 ± 28,5	n.s.	n.s.	n.s.
Konflikt [ms]	93,1 ± 39,5	86,1 ± 36,6	n.s.	76,2 ± 21,2	73,8 ± 36,5	n.s.	p= ,041	n.s.

Abkürzungen: SZP = Schizophrene Patienten, GP = Gesunde Probanden, RZ = Reaktionszeit, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Alerting = Alerting-Effekte, Orientierg = Orientierungseffekte, Konflikt = Konflikteffekte, <sup>1</sup>ANOVA-Statistik, n.s. = nicht signifikant.

### 5.2.4. Einfluss der Krankheitsdauer:

Die Gruppe der schizophrenen Patienten wurde aufgrund der hohen Varianz zur Baseline, nach dem Median der Erkrankungsdauer ( $96,13 \pm 100,8$  Monate) in zwei Subgruppen aufgeteilt. Die Gruppe mit kürzerer Krankheitsdauer (SZP KK) ( $26,6 \pm 23,4$  Monate) zeigte eine signifikant verringerte Reaktionszeit im ANT im Vergleich zu der Gruppe von Patienten mit längerer Krankheitsdauer (SZP LK) ( $165,1 \pm 98,4$  Monate). Des Weiteren war die Dosierung der antipsychotischen Medikation, berechnet nach der der CPZ-Äquivalentdosis, bei Patienten mit längerer Krankheitsdauer signifikant erhöht. Die Krankheitsdauer hatte allerdings keinen signifikanten Einfluss auf die Netzwerkeffekte des ANT.

**Tabelle 7** stellt den Einfluss der Gruppenbildung von Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer auf die Gesamtreaktionszeit, die Netzwerkeffekte und die CPZ-Äquivalenzdosis dar:

**Tabelle 7:** Einfluss der mittleren Krankheitsdauer zur Baseline

	<b>SZP KK</b>	<b>SZP LK</b>	<b>Signifikanz<sup>1</sup></b>
	<b>MW SD</b>	<b>MW SD</b>	
Anzahl (Patienten)	22	23	n.s.
DOI [Monate]	$26,6 \pm 23,4$	$165,1 \pm 98,4$	$p < 0,001$
CPZ [ mg]	$556,77 \pm 270,00$	$603,87 \pm 449,75$	$p = 0,050$
RZ [ms]	$599,95 \pm 94,79$	$705,17 \pm 143,31$	$p = 0,006$
Alerting [ms]	$41,21 \pm 24,23$	$33,18 \pm 30,61$	n.s.
Orientierung [ms]	$51,60 \pm 22,3$	$51,81 \pm 23,1$	n.s.
Konflikt [ms]	$92,13 \pm 32,46$	$103,02 \pm 53,54$	n.s.

Abkürzungen: SZP = Schizophrene Patienten, GP = Gesunde Probanden, DOI = duration of illness gemessen als Summe der Krankheitsmonate seit Krankheitsbeginn, CPZ = Chlorpromazin-Äquivalenzdosis, RZ = Reaktionszeit, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Alerting = Alerting-Effekte, Orientierung = Orientierungseffekte, Konflikt = Konflikteffekte, n.s. = nicht signifikant, <sup>1</sup>: ANOVA

### 5.3 Lerneffekte

**Tabelle 8** stellt die die Untersuchung auf Lerneffekte bei schizophrenen Patienten und gesunden Probanden dar. Es konnten Lerneffekte nur bei den gesunden Probanden, nicht aber bei den schizophrenen Patienten festgestellt werden.

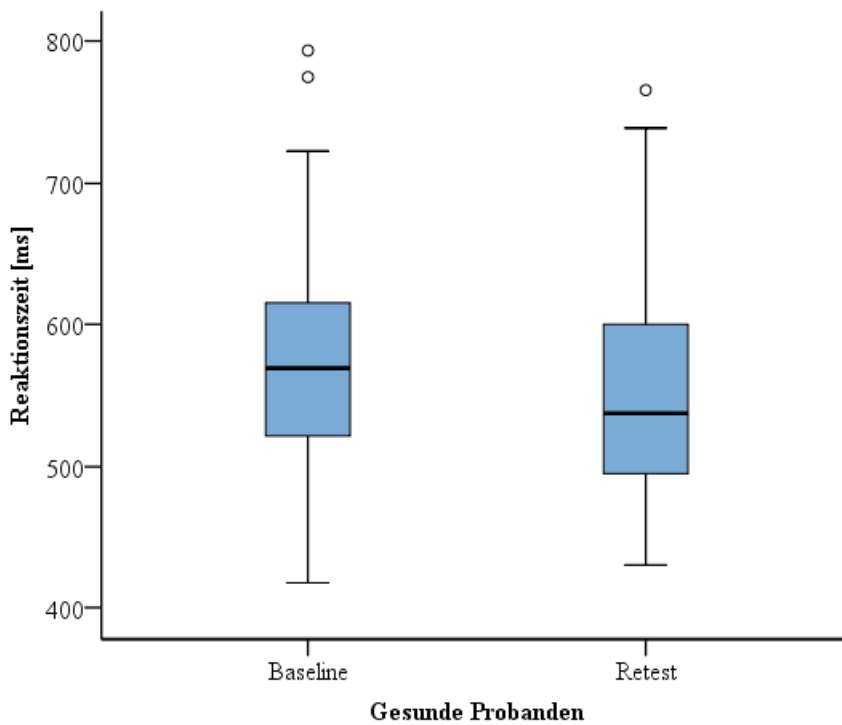
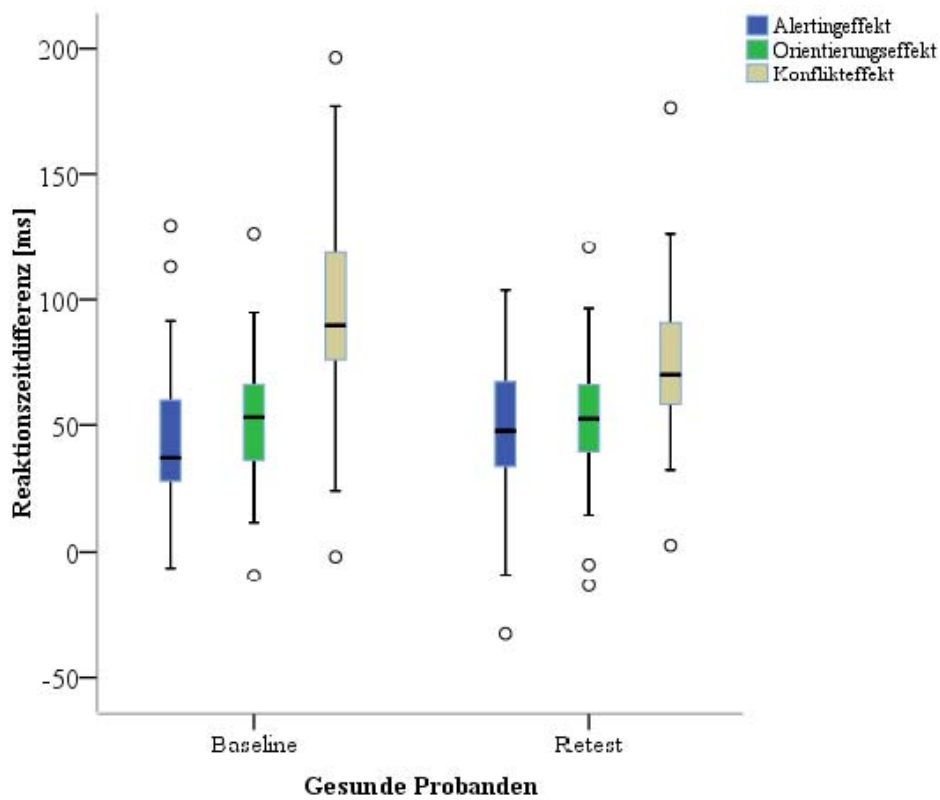
Im Detail zeigten sich bei den gesunden Probanden zum Retest eine verminderte Gesamtreaktionszeit von  $575.04 \pm 81.4$  ms auf  $552.20 \pm 78.9$  ms ( $T_{54}=3.157$ ;  $p=0,003$ ). Bei den Analysen möglicher Lerneffekte bei den Netzwerkeffekten oder der Accuracy war nur der Konflikteffekt bei gesunden Probanden ( $94.78 \pm 33.2$  ms auf  $75.21 \pm 28.3$  ms) beim Retest signifikant niedriger ( $T_{54}=5.275$ ;  $p<0,001$ ). Bei den schizophrenen Patienten zeigten sowohl die Ergebnisse von Gesamtreaktionszeit als auch die Netzwerkeffekte zum Zeitpunkt des Retests keine signifikanten Lerneffekte.

**Tabelle 8:** Reaktionszeiten und Netzwerkeffekte zu beiden Testzeitpunkten bei Probanden und schizophrenen Patienten

GP	Baseline MW $\pm$ SD	Retest MW $\pm$ SD	Signifikanz <sup>1</sup>
RZ [ms]	575,03 $\pm$ 81,4	552,20 $\pm$ 78,9	p= 0,003
Alerting [ms]	44,50 $\pm$ 25,5	47,63 $\pm$ 26,2	n.s.
Orientierung [ms]	51,60 $\pm$ 22,3	51,81 $\pm$ 23,1	n.s.
Konflikt [ms]	94,78 $\pm$ 33,2	75,21 $\pm$ 28,3	p< 0,001
Gesamt RR [%]	98,97 $\pm$ 1,1	98,78 $\pm$ 1,2	n.s.
SZP	Baseline MW $\pm$ SD	Retest MW $\pm$ SD	Signifikanz <sup>1</sup>
RZ [ms]	653,73 $\pm$ 131,86	634,27 $\pm$ 114,19	n.s.
Alerting [ms]	37,11 $\pm$ 27,66	45,79 $\pm$ 34,59	n.s.
Orientierung [ms]	57,37 $\pm$ 39,50	54,77 $\pm$ 30,14	n.s.
Konflikt [ms]	97,70 $\pm$ 44,35	90,45 $\pm$ 38,16	n.s.
Gesamt RR [%]	97,51 $\pm$ 4,83	97,83 $\pm$ 4,82	n.s.

Abkürzungen: SZP = Schizophrene Patienten, GP = Gesunde Probanden, RZ = Reaktionszeit, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Alerting = Alerting-Effekte, Orientierung = Orientierungseffekte, Konflikt = Konflikteffekte, Gesamt-RR = Gesamttrichigkeitsrate, <sup>1</sup>t-Test für verbundene Stichproben. n.s. = nicht signifikant.

Die nachfolgenden **Abbildungen 5** und **6** stellen die longitudinalen Ergebnisse der gefundenen Lerneffekte für Gesamtreaktionszeit und die Netzwerkeffekte insbesondere den Konflikteffekt bei den gesunden Probanden dar.

**Abbildung 5:** Reaktionszeiten von gesunden Probanden zur Baseline und Retest.**Abbildung 6:** Longitudinale Ergebnisse des Alertingeffekts, Orientierungseffekts und Konflikteffekts bei gesunden Probanden.

## 5.4 Reliabilitätsanalysen

### 5.4.1 Test-Retest Reliabilität bei gesunden Probanden:

In **Tabelle 9** werden die Ergebnisse der Reliabilitätsanalyse nach ICC und Pearson bei den gesunden Probanden detailliert dargestellt. Die Ergebnisse der longitudinalen Analyse mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson und der Intraklassenkorrelation (ICC) wurden für jede Gruppe getrennt analysiert.

Es fand sich eine gute Korrelation (Pearson's  $r=0,776$ ;  $ICC=0,749$ ;  $p<0,001$ ) in Bezug auf die Gesamtreaktionszeit. Hinsichtlich des Konflikteffektes zeigte sich bei den gesunden Probanden eine moderate Korrelation zwischen den Testzeitpunkten und eine hohe Korrelation in Bezug auf die Konfliktfehlerrate (Pearson's  $r=0,748$  und  $ICC=0,750$ ;  $p<0,001$ ). Die Korrelation für die Accuracy war moderat. Für den Alertingeffekt und den Orientingeffekt, sowie deren Fehlerraten zeigte sich bei gesunden Probanden nur eine niedrige und daher nicht ausreichende Test-Retest-Reliabilität.

**Tabelle 9:** Longitudinale Reliabilitätsanalyse bei gesunden Probanden

ANT Messwerte GP	Baseline MW SD	Retest MW SD	$r^1$	ICC <sup>2</sup>
RZ [ms]	575.04 ± 81.4	552.2 ± 78.9	.776**	.749**
Gesamt RR [%]	98.97 ± 1.1	98.78 ± 1.2	.558**	.553**
Alerting [ms]	44.50 ± 25.5	47.63 ± 26.2	.232*	.233*
Orientierung [ms]	51.60 ± 22.3	51.81 ± 23.1	.331*	.335**
Konflikt [ms]	94.78 ± 33.2	75.21 ± 28.3	.610**	.504**
Alerting FR [%]	0.02 ± 1.8	0.05 ± 1.8	.162	.166
Orientierung FR [%]	0.35 ± 1.4	0.10 ± 1.4	.109	.109
Konflikt FR [%]	2.16 ± 2.8	2.18 ± 3.0	.748**	.750**

Abkürzungen: GP = Gesunde Probanden, RZ = Reaktionszeit, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Alerting = Alerting-Effekt, Orientierung = Orientierungseffekt, Konflikt = Konflikteffekt, Gesamt-RR = Gesamttrichtheitsrate, Alerting-FR = Alertingfehlerrate, Orientierung-FR = Orientierungs-Fehlerrate, Konflikt-FR = Konfliktfehlerrate;

<sup>1</sup>Pearson's  $r$ ; <sup>2</sup>ICC, Intra-Klassen-Korrelation; \*,  $p<.05$ ; \*\*,  $p<.001$



## 6 DISKUSSION

### 6.1 Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde die Test-Retest-Reliabilität des Attention-Network-Tests sowohl bei gesunden Probanden als auch erstmalig bei schizophrenen Patienten untersucht. Hinsichtlich der Test-Retest-Reliabilität des ANT als primärer Fragestellung fand sich bei:

1. gesunden Probanden
  - a. eine gute Test-Retest-Korrelation hinsichtlich der Reaktionszeit
  - b. hinsichtlich des Konflikteffekts eine moderate bis gute Test-Retest-Reliabilität
  - c. hinsichtlich des Orientierungseffekts und des Alertingeffekts nur eine geringe und nicht ausreichende Test-Retest-Reliabilität
2. schizophrenen Patienten
  - a. hinsichtlich der Reaktionszeit eine gute Test-Retest-Korrelation
  - b. für den Konflikteffekt und den Orientierungseffekt im ANT eine moderate Test-Retest-Reliabilität
  - c. der Alertingeffekt über einen Zeitraum von über drei Monaten nicht ausreichend reliabel
  - d. im Gegensatz zu den gesunden Probanden weder für die Gesamt-Accuracy, noch für die Fehlerrate des Konflikteffekts eine ausreichende Test-Retest-Reliabilität

Die zentralen Ergebnisse der cross-sektionalen Analyse werden im Folgenden aufgelistet:

1. Zur Baseline und zum Retest unterschieden sich die schizophrenen Patienten von den gesunden Probanden durch eine signifikante verlängerte Reaktionszeit.
2. Zur Baseline unterschieden sich die Netzwerkeffekte bei schizophrenen Patienten nicht signifikant von den gesunden Probanden.
3. Zum Retest zeigte sich bei den schizophrenen Patienten ein signifikant verlängerter Konflikteffekt im Vergleich zu gesunden Probanden.

## 6.2 Diskussion der Ergebnisse

### 6.2.1 Gesamtreaktionszeit

In den vorliegenden Ergebnissen ist ein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtreaktionszeit beim ANT zwischen schizophren Erkrankten und gesunden Kontrollpersonen zu beiden Testzeitpunkten erkennbar. Daher kann die Hypothese  $H_{03a}$ , die von nicht nachweisbaren Unterschieden in der Gesamtreaktionszeit zwischen gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten ausging, verworfen und die Hypothese IIIa angenommen werden.

Die erhöhte Gesamtreaktionszeit schizophrener Erkrankter spiegelt dabei am ehesten eine globale Einschränkung von Aufmerksamkeit wider und wurde mehrfach in früheren anderen Untersuchungen kognitiver Paradigmen vorbeschrieben (Exner und Lincoln, 2012). Das Ergebnis repliziert zudem vorherige Untersuchungen zu Gesamtreaktionszeitdifferenzen beim ANT bei Schizophrenie von Wang et al., (2005), Opgen-Rhein et al., (2008), Breton et al., (2011) und die Ergebnisse der Metaanalyse von MacLeod et al., (2010).

Bereits im Jahr 1936 haben Schakow und Huston in einer Untersuchung an 123 schizophrenen Patienten, 60 gesunden Probanden und 13 bipolar-affektiven Patienten gezeigt, dass schizophrene Patienten beim Fingertapping im Vergleich zu gesunden Probanden als deutlich verlangsamt waren (Shakow und Huston, 1936). Eine Reihe von Untersuchungen bestätigte diese Beobachtung verlangsamer psychomotorischer Reaktionen (Radant et al., 1997; Flyckt et al., 1999; Jahn und Klement, 2004). Auch bei Untersuchungen von antipsychotisch naiven schizophrenen Patienten konnten im Vergleich zu gesunden Probanden verlängerte Reaktionszeiten z.B. beim Fingertapping festgestellt werden (Gold et al., 1999; Wolff und O'Driscoll; 1999).

Gale und Holzman untersuchten die Reaktionszeit auf visuelle, taktile und auditorische Reize bei 28 schizophrenen Patienten und 28 gesunden Probanden (2000). Festgestellt wurde, dass schizophrene Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden bei allen drei Typen von Reizen signifikant verlangsamt reagierten (Gale und Holzman, 2000). Eine Untersuchung von Zakzanis und Kollegen (1999) zeigte eine mittlere Effektstärke für manumotorische Minderleistungen schizophrener Erkrankter im Vergleich zu gesunden Probanden.



### **6.2.2. Einfluss der Krankheitsdauer**

Die Gruppe der schizophrenen Patienten wurde zur Baseline nach dem Median der Erkrankungsdauer in zwei Subgruppen aufgeteilt, wobei in der Gruppe mit kürzerer Krankheitsdauer eine signifikant verringerte Gesamtreaktionszeit im ANT nachgewiesen werden konnte. Zudem war die Dosierung der antipsychotischen Medikation, berechnet nach der CPZ-Äquivalenzdosis, bei Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer, signifikant niedriger. Die Krankheitsdauer hatte allerdings keinen signifikanten Einfluss auf die Netzwerkeffekte des ANT. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Untersuchung von Neuhaus und Kollegen in einer Gruppe von akut erkrankten Patienten und chronisch kranken festgestellt, wobei hier ebenfalls nur Unterschiede in der Gesamtreaktionszeit, aber keine Unterschiede zwischen den Netzwerkeffekten gemessen wurden (Neuhaus et al., 2010).

Die verlängerte Gesamtreaktionszeit bei länger erkrankten Patienten konnte möglicherweise mit der klinisch notwendigen höheren Dosis antipsychotischer Therapie erklärt werden, die mit einer verlangsamten Psychomotorik einhergehen kann. Im Rahmen einer Metaanalyse der psychomotorisch fordernden Fingertappingaufgabe konnte auch eine medikationsunabhängige Assoziation zwischen verminderter Tappingleistung schizophrener Patienten und der Erkrankungsdauer nachgewiesen werden (Jahn und Klement, 2004).

### **6.2.3 Lerneffekte**

Das Vorliegen von Lerneffekten zwischen beiden Testsessions konnte lediglich bei gesunden Probanden sowohl hinsichtlich der Gesamtreaktionszeit und des Konflikteffekts beobachtet werden. Bei den schizophrenen Patienten zeigten sich dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Testzeitpunkten, sowohl hinsichtlich der Reaktionszeit als auch in Bezug auf die Netzwerkeffekte. Eine Interpretation dieser Ergebnisse wäre, dass die schizophrenen Patienten, anders als die Probanden, beim Retest vom Baseline-Testdurchlauf nicht profitieren zu konnten. Interessanterweise wurde eine reduzierte Lernfähigkeit bei schizophrenen Patienten auch in anderen Untersuchungen beobachtet. So zeigte eine Arbeit von Burdick und Kollegen, dass schizophrene Patienten im Vergleich zu Patienten mit der Diagnose einer bipolaren Störung kognitive Defizite im Bereich Aufmerksamkeit, des Kurz- und Langzeitgedächtnisses, des Wiedererkennungsvermögen und der Lernfähigkeit aufwiesen, die über eine Zeit von durchschnittlich fünf Jahren stabil geblieben waren. Für exekutive Leistungen zu welcher Domäne die exekutive Kontrolle in der ANT-

Konfliktbedingung gezählt werden kann, zeigte sich sogar eine signifikante Reduktion der Leistung über die Zeit (Burdick et al., 2006). Lerneffekte spielen zudem eine wichtige Rolle bei zahlreichen täglichen Aktivitäten, so dass ein in dieser Arbeit gefundener fehlender Lerneffekt bei schizophrenen Patienten gut in Einklang mit der wissenschaftlichen Literatur steht und Schwierigkeiten im Alltag und das reduzierte Funktionsniveau mit erklären könnte (Goldberg et al, 2010).

#### **6.2.4 Effekte in den Aufmerksamkeitsnetzwerken zur Baseline**

Die Netzwerkeffekte zur Baseline bei schizophrenen Patienten unterschieden sich nicht wesentlich von den gesunden Probanden, lediglich durch eine signifikante verlängerte Gesamtreaktionszeit. Für die Untersuchung zur Baseline kann die Hypothese  $H_{03b}$ , die keine Unterschiede des Konflikteffektes zwischen gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten postulierte, nicht verworfen werden. Bei der Untersuchung zur Baseline kann die von einem erhöhten Konflikteffekt innerhalb des Aufmerksamkeitsnetzwerks für exekutive Kontrolle bei schizophrenen Patienten ausgehende Hypothese IIIb nicht bestätigt werden. Diese Ergebnisse zur Baseline, aber nicht zum Retest kontrastieren mit den vorherigen Untersuchungen, die signifikante Unterschiede hinsichtlich der Netzwerkeffekte für Orientierungseffekte (Wang et al.; 2005) und einen erhöhten Konflikteffekt als Marker der exekutiven Kontrolle bei schizophrenen Patienten nachweisen konnten (Wang et al., 2005; Breton et al., 2011; López et al., 2011).

#### **6.2.5 Effekte in den Aufmerksamkeitsnetzwerken zum Retest**

Neben einer wie schon zur Baseline signifikant erhöhten Gesamtreaktionszeit zeigte sich bei den schizophrenen Patienten zum Retest im Gruppenvergleich ein signifikant verlängerter Konflikteffekt. Daher kann für die Untersuchung zum Retest die Hypothese  $H_{03b}$ , die keine Unterschiede des Konflikteffektes zwischen gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten postulierte, verworfen werden und die Hypothese IIIb, die von einem erhöhten Konflikteffekt innerhalb des Aufmerksamkeitsnetzwerks für exekutive Kontrolle bei schizophrenen Patienten ausging, bestätigt werden und Befunde von Voruntersuchungen mit einem erhöhten Konflikteffekt bei Schizophrenie repliziert werden.

In unserer Stichprobe könnte der signifikant verlängerte Konflikteffekt bei schizophrenen Patienten zum Retestzeitpunkt auch dadurch erklärt werden, dass die gesunden Probanden

einen signifikant geringeren Konflikteffekt zum zweiten Testzeitpunkt im Vergleich zum ersten Testzeitpunkt zeigten. Sie wiesen also einen Lerneffekt über die zwei Testzeitpunkte auf, wobei ein solcher Lerneffekt bei schizophrenen Patienten hinsichtlich des Konflikteffekts nicht vorhanden war.

### **6.2.6 Einfluss des Geschlechtes**

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurde ein Einfluss des Geschlechts sowohl zum ersten Testzeitpunkt als auch beim Retest untersucht. Hierbei unterschied sich zur Baseline die mittlere Gesamtreaktionszeit zwischen Frauen und Männern bei den gesunden Probanden in ANT signifikant mit einer verlängerten Gesamtreaktionszeit bei den weiblichen Teilnehmern. Allerdings konnte dieser signifikante Geschlechtsunterschied bei Gesunden zum Retest nicht repliziert werden. Es konnte zu keinem der beiden Testzeitpunkte ein Einfluss des Geschlechts auf die Alerting-, Orientierungs- und Konflikteffekte bei gesunden Probanden gefunden werden. Wurden alle Studienteilnehmer unabhängig vom Krankheitsstatus, aber nach dem Geschlecht getrennt untersucht, zeigten die männlichen Teilnehmer zu beiden Testzeitpunkten eine signifikant verkürzte Gesamtreaktionszeit, aber weiterhin keine geschlechtsabhängigen Unterschiede in Bezug auf die Netzwerkeffekte.

Bei den schizophrenen Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der mittleren Gesamtreaktionszeit und der Netzwerkeffekte zu beiden Testzeitpunkten. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Untersuchung zeigten die Ergebnisse in einer unabhängigen Stichprobe einen signifikanten erniedrigten Konflikteffekt bei männlichen schizophrenen Patienten im Vergleich zu männlichen gesunden Probanden. Bei weiblichen Patienten konnte dagegen in dieser Untersuchung kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Netzwerkeffekte im Vergleich gemessen werden (Urbanek et al., 2009). Dieser Geschlechtseffekt in Bezug auf einen erniedrigten Konflikteffekt bei männlichen Patienten wurde zudem nur in einem kleinen Kollektiv beschrieben, das aus 13 weiblichen Patienten und 13 weiblichen gesunden Probanden sowie 22 männlichen Patienten und 22 männlichen Probanden bestand. Die Ergebnisse eines Geschlechtsunterschieds, der nur zu einem Testzeitpunkt gefunden wurde, könnte daher auch diese Inkonsistenz im Vergleich zu Voruntersuchungen erklären. Zusammenfassend kann an dieser Stelle ein nicht replizierter Geschlechtsdimorphismus bei schizophrenen Patientinnen und Patienten hinsichtlich des Konflikteffektes festgestellt werden, so dass weitere unabhängige Untersuchungen hinsichtlich möglicher Geschlechtseffekte notwendig sind.

### 6.2.7 Test-Retest-Reliabilität des ANT bei gesunden Kontrollpersonen

Bei den gesunden Kontrollpersonen konnte eine gute Test-Retest Reliabilität über etwa 7 Monate nur hinsichtlich der Gesamtreaktionszeit im ANT gemessen werden. Die Reliabilität des Konflikteffektes kann als an der Grenze zwischen moderat und gut bezeichnet werden. Zudem bestand eine moderate Reliabilität in Bezug auf die Accuracy und eine hohe Reliabilität bei der Fehlerrate des Konflikteffektes. Die Test-Retest-Reliabilität für den Orientierungseffekt und den Alertingeffekt war nicht ausreichend.

Daher kann für die Untersuchung zur Test-Retest-Reliabilität bei gesunden Kontrollpersonen die Hypothese I, die für die Netzwerkeffekte des Alerting, Orienting und die exekutive Kontrollfunktion eine mindestens moderate Test-Retest-Reliabilität postulierte, ausschließlich für den Konflikteffekt bestätigt werden. Für die Netzwerkeffekte des Alerting und des Orienting kann dagegen die Hypothese  $H_{01}$  nicht verworfen werden, da sich hier nicht eine zumindest moderate Test-Retest-Reliabilität nachweisen lies.

Mit unseren Ergebnissen der Test-Retest-Reliabilität im Einklang stehende Daten zeigten sich bei gesunden Probanden in der ersten Studie über den ANT. Hierbei wurden als primäre Fragestellung 104 gesunde Zwillingspaare hinsichtlich der genetischen Heritabilität des ANT untersucht (Fan et al., 2001). Diese Studie beinhaltete zudem zwei sehr zeitnah (30 Minuten) aufeinander folgende Sitzungen, welche einer Bestimmung der kurzfristigen Test-Retest-Reliabilität dienten. Die Test-Retest-Reliabilität war für den Alertingeffekt nicht ausreichend (Pearsons'  $r=0,36$ ) für den Orientierungseffekt grenzwertig moderat (Pearsons'  $r=0,41$ ) und für den Konflikteffekt sehr gut (Pearsons'  $r=0,81$ ). Dieses Muster entspricht demnach unseren Ergebnissen bei gesunden Probanden über einen längeren Zeitraum, wobei die Reliabilität erwartungsgemäß etwas geringer ausfiel. In einer weiteren Untersuchung einer anderen Stichprobe in einem kleinerem Sample von 40 gesunden Probanden durch dieselbe Arbeitsgruppe wurde eine gute Test-Retest-Korrelation bei der Gesamtreaktionszeit und eine gute Reliabilität des Konflikteffektes (Pearsons'  $r=0,77$ ), sowie eine grenzwertig gute Test-Retest-Korrelation des Orientierungseffekts (Pearsons'  $r=0,61$ ) und eine moderate Reliabilität des Alertingeffekts (Pearsons'  $r=0,52$ ) nachgewiesen, wobei erneut der Abstand zwischen beiden Testsessions sehr kurz war (Fan et al., 2002). Dennoch ist ein unseren Ergebnissen ähnliches Muster einer hohen Reliabilität für die Gesamtreaktionszeit, gefolgt von dem guter Reliabilität des Konflikteffekts, interessant. Eine unabhängige Gruppe untersuchte 23 gesunde Probanden und verglich deren Netzwerkeffekte in den ersten zwei Blöcken mit denen in den zwei letzten Testblöcken in einer lateralisierten Variante des ANT (LANT). In dieser

Untersuchung von „Split-half“-Reliabilitätskorrelationen, fanden sich für den Alertingeffekt (Pearsons'  $r=0,15$ ) keine ausreichende Split-Half-Reliabilität, aber eine gute Reliabilität für den Orientierungseffekt (Pearsons'  $r=0,70$ ) und für den Konflikteffekt (Pearsons'  $r=0,74$ ) (Greene et al., 2008).

Bisher wurde zudem eine Metaanalyse zu Netzwerkeffekten und Gütekriterien des ANT publiziert. Insgesamt wurden in dieser Arbeit die Daten von 1141 Teilnehmern aus 15 unabhängigen Studien bei gesunden Populationen ausgewertet. Hinsichtlich der Reliabilitätsuntersuchung konnten die ersten Ergebnisse von Fan und Kollegen (2001; 2002) in der Tendenz auch in dieser Metaanalyse bestätigt werden. Bei den metaanalytisch erhobenen Reliabilitätskorrelation, hier nach der Spearman-Brown Formel, fand sich eine geringe Korrelation von  $r=0,38$  für den Alertingeffekt, eine moderate Korrelation von  $r=0,55$  für den Orientierungseffekt und eine hohe Korrelation von  $r=0,81$  für die Konflikteffekt (MacLeod et al., 2010). Weitere, von Ergebnissen dieser Promotionsarbeit unabhängige Untersuchungen zur Test-Retest-Reliabilität, sind bisher nicht publiziert (Hahn et al., 2011). Hinsichtlich der Reliabilität der Fehlerraten zeigten unsere Ergebnisse mit nicht ausreichender Reliabilität der Alerting- und der Orientierungseffektfehlerrate und mit guter bis moderater Reliabilität der Konfliktfehlerrate ebenfalls ein ähnliches Muster wie in die Ergebnisse der Metaanalyse von MacLeod und Kollegen (2010). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu bedenken, dass in diese Metaanalyse keine Untersuchungen in einem longitudinalen Design über mehrere Monate eingeflossen sind, was unsere etwas niedrigeren Reliabilitätskorrelationen erklären könnte.

Im Rahmen der Metaanalyse von MacLeod und Kollegen erfolgte zudem eine Analyse der Varianzstruktur für die Netzwerkeffekte im ANT. Dabei fand sich bei gesunden Probanden insbesondere für den Konflikteffekt eine niedrige Inter-Subjekt-Varianz, bei gleichzeitig hoher Intra-Subjekt-Varianz, was einerseits eine hohe Reliabilität und gleichzeitig eine gute Validität begründen würde. Dieses Muster der Varianz gilt zudem für das Charakteristikum eines „Traits“, was wiederum eine Voraussetzung für die Verwendung eines Instruments als potentiellen Endophänotyp darstellt (Gottesman und Gould, 2003). Demgegenüber fand sich für den Alerting- und Orientierungseffekt eine hohe Inter-Subjekt-Varianz bei niedrigerer Intra-Subjekt-Varianz, was nach dieser Argumentation als Hinweis auf einen „State“ dieser Effekte interpretiert wurde (MacLeod et al., 2010). Die relativ hohe studienabhängige Variabilität der Ergebnisse zu Effekten des ANT kann folgt man dieser Argumentation ebenso durch die Unterschiede zwischen neuropsychologischen „States“ und neuropsychologischen „Traits“ erklärt werden (MacLeod et al., 2010). Die relativ guten Reliabilitätskorrelationen

und signifikante Gruppenunterschiede in den meisten Stichproben nur für den Konflikteffekt des ANT weist auch hier auf ein Charakteristikum als „Trait-markers“ hin. Die deutlich divergenten Ergebnisse zum Alerting- und des Orientierungseffekt wäre demnach mit einem „Trait-Marker“ Charakter dieser Effekte zu erklären. Insbesondere der Alertingeffekt zeigte bei allen Stichproben konsistent eine sehr geringe Reliabilität, während der Orientierungseffekt zumindest bei kurzen Zeitabständen oder Anwendung der Split-Half-Methode eine bessere meist moderate Reliabilität aufzeigte (Fan et al., 2001, 2002; Greene et al., 2008).

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Einzelstudien und eine Metaanalyse, dass sich bei gesunden Populationen der Konflikteffekt als der robusteste Netzwerkeffekt im ANT erweist, der möglicherweise Charakteristika eines Traitmarkers ausweist.

### **6.2.8 Test-Retest-Reliabilität bei schizophrenen Patienten**

Der wissenschaftliche Mehrwert dieser Promotionsschrift ergibt sich insbesondere durch die erstmalige Untersuchung zur Test-Retest-Reliabilität der ANT-Effekte bei einer psychiatrischen Population, speziell bei schizophrenen Patienten, die zudem in einem cross-sektionalen Design im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht wurden.

Bei den 45 schizophrenen Patienten konnte ebenso wie bei gesunden Kontrollen eine noch gute Test-Retest-Korrelation über etwa 7 Monate hinsichtlich der Gesamtreaktionszeit im ANT gezeigt werden. Die Reliabilität des Konflikteffektes zeigte sich ebenfalls wie bei den gesunden Kontrollpersonen als konsistent moderat. Im Gegensatz zu den Kontrollpersonen war die Reliabilität des Orientingeffektes bei schizophrenen Patienten ebenfalls moderat. Daher kann für die Untersuchung zur Test-Retest-Reliabilität bei schizophrenen Patienten die Hypothese II, die für den Netzwerkeffekt der exekutiven Kontrollfunktion eine mindestens moderate Test-Retest-Reliabilität postulierte, bestätigt und die Hypothese H<sub>02</sub> verworfen werden.

In Zusammenschau der Ergebnisse zur Test-Retest-Reliabilität sowohl bei gesunden Probanden und den schizophrenen Patienten zeigten unsere Ergebnisse, dass lediglich der Konflikteffekt in beiden Gruppen mindestens eine moderate Reliabilität nach Pearson's r und dem ICC aufwies. Zusätzlich, und konsistent zu den gesunden Probanden, zeigten schizophrene Patienten eine moderate bis hohe Test-Retest-Reliabilität hinsichtlich der Gesamtreaktionszeit. Im Gegensatz zu den gesunden Probanden erwies sich bei

schizophrenen Patienten jedoch die Reliabilität der Fehlerrate aller Netzwerkeffekte im ANT über einen Zeitraum von über sieben Monaten als nicht ausreichend reliabel.

In Bezug auf die Vergleichbarkeit der Patienten zu beiden Testzeitpunkten und in Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien der Studie, die von einer stabilen Medikation ausgingen, fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Dosis der antipsychotischen Medikation, die nach CPZ-Äquivalenz berechnet wurde. Auch in Bezug auf die zum Testzeitpunkt vorliegende Psychopathologie, die mit der Positiv- und Negativ-Syndrom-Subskala (PANNS) an beiden Testtagen geratet wurde, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Darüber hinaus fand sich auch hinsichtlich des Nikotinkonsums in Packungsjahren kein signifikanter Unterschied zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Probanden, wobei Rauchern bis zu einer Stunde vor der Testung das Rauchen gestattet war, um sowohl Nikotinentzugseffekte als auch mögliche akute Nikotineffekte zu minimieren.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen hinsichtlich einer moderaten Test-Retest-Reliabilität ausschließlich für den Konflikteffekt, fokussierten die meisten publizierten Untersuchungen mit dem ANT bei schizophrenen Patienten auf Unterschiede in Bezug auf die durch die Konfliktbedingung gemessene exekutive Kontrolle. Diese Argumentationslinie kann zudem gestützt werden durch eine publizierte Arbeit zum ANT von Fan und Kollegen aus dem Jahr 2001, die in einer Zwillingsstudie die Heritabilität der Netzwerkeffekte des ANT untersuchte. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass ausschließlich der Konflikteffekt eine hohe Heritabilität ( $h^2=0,72$ ) aufwies. Dagegen zeigte sich für den Alertingeffekt und die Gesamtreaktionszeit nur eine geringe Heritabilität ( $h^2=0,18$  bzw.  $h^2=0,16$ ). Für den Orientierungseffekt war keine signifikante Heritabilität nachweisbar (Fan et al., 2001).

In unserer Stichprobe fand sich zum Retest ein erhöhter Konflikteffekt, der zum Teil durch einen ausbleibenden Lerneffekt bei schizophrenen Patienten erklärt werden konnte. Dieser erhöhte Konflikteffekt der zudem eine zumindest moderate Langzeitreliabilität aufweist, befindet sich in Übereinstimmung mit den meisten Studien mit schizophrenen Patienten. In der Studie von Wang und Kollegen (2005) zeigten 77 stationär behandelte schizophrene Patienten ebenfalls ein Defizit der exekutiven Kontrolle. Auch erstgradige Verwandte schizophrener Patienten boten im Vergleich mit den gesunden Probanden eine signifikante verlängerte Gesamtreaktionszeit und einen signifikant erhöhten Konflikteffekt im ANT, wobei die Verwandten der schizophrenen Patienten ähnliche Aufmerksamkeitsdefizite wie die Patienten zeigten (Breton et al., 2011). Unterschiede hinsichtlich des Orientierungseffektes bzw. des Alertingeffektes fand die Arbeitsgruppe um Breton (2011) dagegen nicht. López und

Kollegen konnten ebenfalls bei gesunden erstgradigen Verwandten der schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine verlängerte Gesamtreaktionszeit und einen erhöhten Konflikteffekt messen (López et al., 2011). Die Ergebnisse dieser beiden Studien legen ein Defizit der exekutiven Kontrolle bei Schizophrenie nahe. In einer genetischen Untersuchung von Fossella und Kollegen im Jahr 2002 zeigte sich bei gesunden Probanden eine Korrelation zwischen zwei genetischen Varianten von potentiellen dopaminergen Kandidatengen der Schizophrenie mit dem Konflikteffekt in ANT. Diese Polymorphismen bezogen sich auf Varianten der Monoamin-Oxidase-A (MAO-A) die an der Degeneration der Katecholamine beteiligt ist und einen Polymorphismus des Dopamin-D4-Rezeptor-Gens (Fossella et al., 2002).

Der Val/Met Polymorphismus im COMT-Gen wurde in der Vergangenheit ebenfalls als Kandidatengen für Schizophrenie angesehen. In der genetischen Untersuchung unserer Arbeitsgruppe bei schizophrenen Patienten konnte eine Korrelation zwischen einer defizitären exekutiven Kontrolle im ANT und der Variation des COMT Val<sup>108/158</sup> Met Polymorphismus im COMT Gen nachgewiesen werden (Opgen-Rhein et al., 2008). Eine frühere Studie von Diamond und Kollegen zeigte ebenfalls, dass der funktionelle Val<sup>108/158</sup> Met Polymorphismus des COMT-Gens mit der Leistung in einer dem ANT ähnlichen Konfliktbedingung, assoziiert war (Diamond et al, 2004).

In einer Studie von Neuhaus und Kollegen (2007) konnte gezeigt werden, dass im Vergleich mit gesunden Probanden die schizophrenen Patienten ein signifikantes selektives Defizit im anterioren Gyrus cinguli (ACC) mit fehlender P300-Modulation bei der Konfliktlösung im ANT aufweisen. Die dysfunktionale ACC-Aktivierung bei der Verarbeitung von Konfliktinformationen als Teil der exekutiven Kontrolle wurde daher als ein möglicher neurophysiologischer Endophänotyp bei Schizophrenie vorgeschlagen (Neuhaus et al, 2007).

Die Hirnregionen des ACC, des dorsolateralen präfrontalen Cortex und der Basalganglien sind dabei in Funktionen der exekutiven Kontrolle involviert. Diese Hirnregionen sind durch dopaminerge Projektionen aus dem Mittelhirn gekennzeichnet (Frith et al., 1995). Ein Mißverhältnis im Dopaminhaushalt wiederum spielt eine wichtige Rolle in der Ausprägung von Positiv- und Negativsymptomatik. Die dopaminantagonistische Modulation stellt klinisch den zentralen Wirkmechanismus in der antipsychotischen Psychopharmakotherapie der Schizophrenie dar (Carlsson, 1995). Diese Ergebnisse weisen somit auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Merkmalen des Dopaminstoffwechsels und dem exekutiven Funktionsdefizit im ANT bei den schizophrenen Patienten hin. In einer weiteren aktuellen Studie wurden Korrelate von Ereignis-korellierten Potentialen des Konflikteffekts im ANT



bei akut exazerbierten, stationären schizophrenen Patienten mit kurzer Krankheitsdauer im Vergleich zu ambulanten chronischen schizophrenen Patienten untersucht und eine fehlende Modulation der parietalen P3 Amplitude unabhängig von der Dauer der schizophrenen Erkrankung bei der Konfliktbedingung nachgewiesen (Neuhaus et al., 2011).

Cannabiskonsum, insbesondere in der frühen Adoleszenz gilt als ein weiterer möglicher Risikofaktor für das Auftreten oder die Exazerbation einer schizophrenen Störung. In einer Untersuchung von chronischen Cannabiskonsumern fand eine Arbeit einen erhöhten Konflikteffekt im ANT im Vergleich zu cannabisabstinenten Probanden. Dieser war jedoch nicht für den Orientierungs- und Alertingeffekt nachweisbar (Abdullaev et al., 2010).

Interessanterweise zeigte eine Studie von Nestor und Kollegen lediglich einen signifikanten Unterschied bei männlichen schizophrenen Patienten und gematchten gesunden Probanden hinsichtlich des Alertingeffekts, jedoch nicht hinsichtlich des Konflikt- und des Orientierungseffekts (Nestor et al., 2007). Vor dem Hintergrund der in dieser Arbeit erstmals nachgewiesenen nicht ausreichenden Reliabilität des Alertingeffekts sowohl bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen wären solche Ergebnisse zu Alertingunterschieden eher als „State-Charakter“ und somit als nicht stabil aufzufassen.

Insgesamt wurden in der bisher einzigen Metaanalyse zum ANT 39 Studien mit gesunden Probanden und klinischen Population untersucht. Dabei zeigten die Daten zur exekutiven Kontrolle, gemessen mit dem Konflikteffekt, am häufigsten signifikante Ergebnisse bei 31 der 39 eingeschlossenen Studien. Ein signifikanter Orientierungs- oder Alertingeffekt konnte dagegen nur in 12 Studien beobachtet werden, was ebenfalls eine Argumentationsbasis von State-Charakteristika dieser Effekte darstellen könnte (MacLeod et al., 2010). Aufgrund einer ausreichenden Langzeitreliabilität, der hohen Heritabilität und der zumeist gefunden Differenzen in Fall-Kontroll Studien wird insbesondere der Konflikteffekt auch durch die Ergebnisse dieser Promotionsschrift in seiner wissenschaftlich sinnvollen Anwendung gestärkt.

### 6.3 Einschränkungen

Wir untersuchten 45 schizophrene Patienten und 55 gesunde Probanden zu zwei Testzeitpunkten. Zwar weisen die Resultate der zwei Testzeitpunkte auf die Unabhängigkeit der Aufmerksamkeitsnetzwerkeffekte vom aktuellen Erkrankungsstatus bei schizophrenen Patienten hin, allerdings sind 7,4 Monate im Hinblick auf eine oft lebenslange Erkrankungsdauer und damit verbundene Defizite ein vergleichsweise kurzer Zeitraum. Eine Langschnittstudie von Gold und Kollegen (1999) untersuchte erstmanifestierte schizophrene Patienten neuropsychologisch und in einer „Follow-Up Untersuchung“ fünf Jahre später. In der Studie zeigten sich die kognitiven Defizite bei schizophrenen Patienten als stabil und nicht progredient (Gold et al, 1999). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Hoff und Kollegen (2005). Auch diese Arbeit zeigte, dass kein progressiver Abfall der neurologischen Defizite bei erstmanifestierten schizophrenen Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet werden konnte (Hoff et al., 2005). Zukünftig könnte die Untersuchung des Kollektivs dieser Promotionsarbeit erneut in 2 Jahren und 5 Jahren wiederholt werden. Interessant wird die Frage sein, ob die Aufmerksamkeitsnetzwerkeffekte, insbesondere für den Konflikteffekt, bei unserem Kollektiv über einen langen Zeitraum ebenfalls stabil sind.

Die vorliegende Studie untersuchte hinsichtlich der Geschlechterverteilung 17 weibliche schizophrene Patienten und 28 männliche schizophrene Patienten sowie 23 weibliche gesunde Probanden und 32 männliche gesunde Probanden. Obwohl die Geschlechtsverteilung zwischen Patienten und Probanden nicht statistisch unterschiedlich war, nahmen in beiden Gruppen weniger weibliche als männliche Teilnehmer an der Studie teil. Die Ergebnisse unserer Studie hinsichtlich des Einflusses des Geschlechts auf die Netzwerkeffekte wären aussagekräftiger, wenn die Untersuchungsstichprobe hinsichtlich des Geschlechts ausgeglichen gewesen wäre. Allerdings war die Untersuchung von Geschlechtsunterschieden nicht die primäre Fragestellung dieser Arbeit.

Alle schizophrenen Patienten in der Studie nahmen mindestens ein Antipsychotikum ein. Die mittlere Chlorpromazin-Äquivalenzdosis betrug  $580,84 \text{ mg} \pm 369,45 \text{ mg}$  zum ersten Testzeitpunkt und  $529,22 \text{ mg} \pm 357,44 \text{ mg}$  zum zweiten Testzeitpunkt. Auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant war, kann ein Einfluss der antipsychotischen Therapie bzw. der Dosierung auf die Studienergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Es wäre daher interessant die Untersuchung hinsichtlich der Reliabilität und von Zwischen-Gruppen-Unterschieden bei den antipsychotisch unbehandelten Patienten zu replizieren. Jedoch konnte eine Studie von Hill und Kollegen aufzeigen, dass neuropsychologische Defizite bei antipsychotisch

unbehandelten Patienten bereits bei Ausbruch der Erkrankung vorhanden waren (Hill et al., 2004).

Eine potentiell konfundierende Variable auf die Testergebnisse könnte das Bildungsniveau und das allgemeine Intelligenzniveau darstellen. Um diese Frage zu klären, erfolgte die anamnestische Erfassung der gesamten Bildungsjahre, die Schulbildung, Ausbildung und Hochschulbildung umfasste, sowie die Durchführung des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Tests, der die verbale und am ehesten bildungsabhängige Intelligenz erfassen soll (Lehrl, 1995). Zudem erfolgte die Anwendung des Leistungsprüfsystem-Untertest 3 (LPS-III), der als Näherung die non-verbale fluide figurale Intelligenz einschätzt (Horn, 1983). Im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten die schizophrenen Patienten um im Mittel ein Jahr weniger abgeleitete Bildungsjahre (13,9 vs. 14,9 Jahre;  $p < 0,05$ ). Dieser Unterschied ist jedoch den meisten Fall-Kontroll-Studien zur Schizophrenie zu eigen, da u. a. oft das Ersterkrankungsalter in der späten Adoleszenz noch in die Schulzeit bzw. Ausbildungszeit fällt. Während im Vergleich der verbale IQ, gemessen mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Test, nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen war, zeigte sich für den IQ-Score, des die non-verbale fluiden figurale Intelligenz abbildenden Untertest 3 des LPS, auf einem mittleren Signifikanzniveau unterschiedlich. Gesunde Probanden waren dabei mit im 110,1 Punkten leistungsfähiger als schizophrene Patienten mit 105,1 Punkten;  $p < 0,05$ ). Auch dieses Muster ist den meisten Studien zur Neurokognition der Schizophrenie eigen. Der Versuch, signifikante Unterschiede hier mittels Matching nach LPS-3 und Bildungsjahren auszugleichen, würde bei der Schizophrenie als einer neurokognitiven Störung, zu einer nicht mehr repräsentativen Gruppe von in verhältnismäßig weniger schwer betroffenen Patienten führen.

## 7 ZUSAMMENFASSUNG

Die Schizophrenie ist eine komplexe Erkrankung, deren Grundlagen bislang nur unzureichend verstanden werden. Neben der meist psychopathologisch auffälligen Symptomatik, erfahren auch kognitive Symptome eine zunehmende Bedeutung (Green und Nuechterlein, 1999). Die kognitiven Defizite der Schizophrenie erstrecken sich dabei über mehrere Domänen der kognitiven Prozesse wie die Aufmerksamkeit, Sprachverständnis, Gedächtnis und exekutive Funktionen und beeinflussen das alltäglichen Funktionsniveau (Green et al., 2000). Ein sehr konsistentes Ergebnis im Hinblick auf neuropsychologische Merkmale der Schizophrenie stellt dabei die Einschränkung der exekutiven Funktion und der Aufmerksamkeit dar (Bozikas et al., 2006).

Der im Jahr 2001 von Fan und Kollegen entwickelten Aufmerksamkeitsnetzwerktest (ANT) bietet eine Möglichkeit drei Komponenten der Aufmerksamkeit, das Alerting, die Orientierung und die exekutive Kontrollfunktion, zu untersuchen. Seit seiner Einführung in die wissenschaftliche Literatur erfuhr der ANT eine rasche Verbreitung zur Untersuchung von Aufmerksamkeitsprozessen in verschiedenen Populationen und besonders auch psychiatrischen Populationen wie schizophrenen Patienten. Aufgrund zahlreicher Voruntersuchungen gilt der ANT als ein valides Verfahren zur Untersuchung der Funktionen Alerting, Orientierung und exekutiver Kontrolle mittels Konflikthinhibition, die möglicherweise ein Netzwerk der selektiven Aufmerksamkeit bilden.

In den bisherigen Studien zum ANT wurde jedoch fast ausschließlich das Testgütekriterium der Validität untersucht. Nur sehr wenige, methodisch nicht ausreichende Studien, wurden dagegen zur Reliabilität des ANT durchgeführt. Diese drei publizierten Untersuchungen bezogen sich ausschließlich auf eine normale gesunde Population und sehr kurze Zeiträume zwischen den Testsessions, oder es wurden Split-Half-Reliabilitäten berechnet. Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war die erstmalige Bestimmung der longitudinalen Test-Retest-Reliabilität des ANT sowohl bei einer gesunden Stichprobe als auch bei einer psychiatrischen Population, spezifisch bei schizophrenen Patienten. Untersucht wurden dabei 45 schizophrene Patienten, die zu 55 gesunden Kontrollpersonen, nach Alter, Geschlecht und Raucherstatus gematcht waren. Eine erneute Untersuchung (Retest) fand nach im Mittel 7,4 Monaten statt, wobei es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Test-Retest-Intervall zwischen den Gruppen gab. Die Hypothesen umfassten (1) eine mindestens moderate Test-Retest-Reliabilität der ANT-Netzwerkeffekte bei gesunden Probanden, (2) eine mindestens moderate Test-Retest-Reliabilität des Konflikteffektes bei schizophrenen

Patienten und (3) behaviorale Unterschiede zwischen gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten in Bezug auf eine erhöhte Gesamtreaktionszeit und einen erhöhten Konflikteffekt bei schizophrenen Patienten. Dabei konnte gezeigt werden, dass entsprechend Hypothese 2 sowohl bei schizophrenen Patienten als auch bei gesunden Probanden der Konflikteffekt und die mittlere Gesamtreaktionszeit ausreichend reliabel sind, während im Gegensatz zu Hypothese 1 der Orientierungs- und Alertingeffekt bei gesunden Kontrollpersonen nicht ausreichend Test-Retest reliabel war. Die Ergebnisse zeigten zudem eine signifikant verlängerte Gesamtreaktionszeit von schizophrenen Patienten zu beiden Testzeitpunkten entsprechend der Hypothese 3. Diese Verlängerung der Gesamtreaktionszeit zu beiden Testzeitpunkten stellt eine Replikation gut validierter früherer Befunde dar. Behaviorale Unterschiede mit einem erhöhten Konflikteffekt bei schizophrenen Patienten konnte entsprechend Hypothese 3 nur zum Retest und nicht zur Baseline nachgewiesen werden. Der erhöhte Konflikteffekt zum Retest war zudem mit einem ausbleibenden Lerneffekt in Vergleich zu gesunden Probanden bei der Konfliktbedingung bei schizophrenen Patienten assoziiert. Im Rahmen unserer Studie konnte zwar ein Einfluss des Geschlechts auf die Gesamtreaktionszeit, nicht jedoch auf die Netzwerkeffekte beobachtet werden. Die Krankheitsdauer der schizophrenen Patienten hatte zudem lediglich Einfluss auf die mittlere Gesamtreaktionszeit, jedoch nicht auf die Netzwerkeffekte.

Diese Ergebnisse wurden in Bezug auf frühere Untersuchungen diskutiert und sind hilfreich berichtete Inkonsistenzen bei Voruntersuchungen zu erklären. Der wissenschaftliche Mehrwert der vorliegenden Promotionsschrift ergibt sich aus der erstmaligen systematischen Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität eines bereits etablierten Instruments nicht nur bei gesunden Kontrollen sondern auch bei schizophrenen Patienten. In der Literatur bereits beschriebene Effekte der Aufmerksamkeitsnetzwerke sollten vor dem Hintergrund einer teilweise nicht ausreichenden Test-Retest-Reliabilität des Alerting- und mit Einschränkung Orientierungseffektes interpretiert werden. Die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit weisen zudem darauf hin, dass nur der Konflikteffekt den Charakter eines Trait-Merkmals trägt, während auf den Orientierungseffekt teilweise- und auf den Alertingeffekt deutlicher State-Merkmale zutreffen.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse dieser Promotionsschrift, dass lediglich der Konflikteffekt und die Gesamtreaktionszeit eine für neuropsychologische Untersuchungen akzeptable Test-Retest-Reliabilität über 7 Monate bei schizophrenen Patienten und deren gematchten Kontrollen aufwiesen. Unterschiede hinsichtlich des Orientierungs- und insbesondere des Alertingeffekts sollten in zukünftigen Arbeiten zum ANT, insbesondere in

der Schizophrenieforschung, vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Anwendungen der Fehlerraten der Netzwerkeffekte im ANT werden aufgrund unserer Ergebnisse einer nicht ausreichenden Test-Retest Reliabilität in zukünftigen Fall-Kontroll-Studien mit schizophrenen Patienten nicht empfohlen.

**8 LITERATURVERZEICHNIS**

- Abdullaev Y, Posner MI, Nunnally R, et al. (2010): Functional MRI evidence for inefficient attentional control in adolescent chronic cannabis abuse. *Behav Brain Res.* 215(1): 45-57.
- Albus M, Hubmann W, Mohr F, et al. (2006): Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia: results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry and Cli Neurosci.* 256 (7): 442-451.
- Altman, DG. (1991): *Practical statistics for medical research.* Chapman & Hall, Padstow, Cornwall.
- Amelang M, Schmidt-Atzert L. (2006): *Psychologische Diagnostik und Intervention.* Springer: 25-33, 89-94, 135-181.
- Andreasen NC, Olsen S. (1982): Negative vs positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry.* 39(7): 789-794.
- Andreasen NC. (1987): The Diagnosis of Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 13: 9-22.
- Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, et al. (2010): Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry.* 67(3):255-262.
- Bartko JJ. (1991): Measurement and reliability: statistical thinking considerations. *Schizophr Bull.* 17(3): 483-489.
- Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, et al. (1999): Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature.* 402(6758):179-181.
- Bozikas VP, Kosmidis MH, Kiosseoglou G, et al. (2006): Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 47(2):136-43.
- Breton F, Planté A, Legauffrea C, et al. (2011): The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. *Neuropsychologia.* 49: 203–208
- Brown AS, Derkits EJ (2010): Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry.* 167: 261–280.
- Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M, et al. (2006): Neurocognition as a stable endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 194(4): 255-260.
- Bush G, Luu P, Posner MI. (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Tr Cog Sci.* 4: 215-222.

- Callejas A, Lupiáñez J, Tudela P. (2004): The three attentional networks: On their independence and interactions. *Brain and Cognition*. 54: 225-227.
- Cannon TD, Kaprio J, Lönnqvist J, et al. (1998): The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry*. 55(1): 67-74.
- Cannon M, Jones PB, Murray RM. (2002): Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 159: 1080–1092.
- Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, et al. (2008): Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*. 65: 28–37.
- Carlsson A. (1988): The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1: 179–186.
- Carlsson, A. (1995): The dopamine theory revisited. In: *Schizophrenia* (eds. Hirsch and Weinberger). Blackwell Science, Oxford, pp. 379-400
- Carter CS, Barch DM, Gur R, et al. (2009): CNTRICS final task selection: social cognitive and affective neuroscience-based measures. *Schizophr. Bull.* 35: 153-162.
- Carver CS, Scheier MF. (1981): A control-systems approach to behavioral self-regulation. In Weeler (Ed.) *Review of personality and social psychology* (Vol. 2). Beverly Hill, CA: Sage Publishing: 107-140.
- Ciompi L. (1987): Social psychiatry in Switzerland. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 138(6): 11-24.
- Corbetta M, Shulman GL. (2002): Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 3(3): 201-215.
- Cornblatt BA, Keilp JG. (1994): Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 20(1): 31-46.
- Cornblatt BA, Malhotra AK. (2001): Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet*. 105(1): 11-5.
- Coyle JT. (2006): Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*. 26 (4-6): 363–382.
- Della Sala S, Baddeley A, Papagno C, et al. (1995): Dual-task paradigm: a means to examine the central executive. *Ann N Y Acad Sci*. 769:161-171.
- Diamond A, Briand L, Fossella J, et al. (2004): Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *Am J Psychiatry*. 161: 125-132.



- Dickinson D, Bellack AS, Gold JM. (2007): Social/communication skills, cognition, and vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 33(5): 1213-1220.
- Ellman LM, Deicken RF, Vinogradov S, et al. (2010): Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8. *Schizophr Res.* 121: 46–54.
- Eriksen BA, Eriksen CW. (1974): Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Percept Psychophys.* 16: 143-149.
- Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, et al. (2000): Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry.* 157: 1416–1422.
- Ettinger U, Schmechtig A, Touloupoulou T et al. (2010): Prefrontal and striatal volumes in monozygotic twins concordant and discordant for schizophrenia. *Schizophr Bull.* doi: 10.1093/schbul/sbq060.
- Exner C, Lincoln T. (2012): *Neuropsychologie schizophrener Störungen.* Hogrefe-Verlag, Göttingen.
- Fan J, Wu Y, Fossella JA et al. (2001): Assessing the heritability of attentional networks. *BMC Neurosci.* 2: 14.
- Fan J, McCandliss BD, Sommer T, et al. (2002): Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci.* 14(3): 340-347.
- Fan J, Flombaum JI, McCandliss BD, et al. (2003a): Cognitive and brain consequences of conflict. *Neuroimage.* 18(1): 42-57.
- Fan J, Fossella J, Sommer T, et al. (2003b): Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100(12): 7406-7411.
- Fan J, McCandliss BD, Fossella J, et al. (2005): The activation of attentional networks. *Neuroimage.* 26(2): 471-479.
- Fan J, Byrne J, Worden MS, et al. (2007a): The relation of brain oscillations to attentional networks. *J Neurosci.* 27(23): 6197-6206.
- Fan J, Kolster R, Ghajar J, et al. (2007b): Response anticipation and response conflict: an event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.* 27(9): 2272-2282.
- Fan J, Gu X, Guise KG, et al. (2009): Testing the behavioral interaction and integration of attention networks. *Brain and Cognition.* 70: 209-220.

- Finkelstein JR, Cannon TD, Gur RE, et al. (1997): Attentional dysfunctions in neuroleptic-naive and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings. *J Abnorm Psychol.* 106(2):203-12.
- Flyckt L, Sydow O, Bjerkenstedt L, et al. (1999): Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls. *Psychiatry Res.* 86(2): 113-129.
- Fossella J, Sommer T, Fan J, et al. (2002): Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neurosci.* 3: 14.
- Frith CD. (1995): Schizophrenia: Functional imaging and cognitive abnormalities. *Lancet.* 346: 615-620.
- Gale HJ, Holzman PS. (2000): A new look at reaction time in schizophrenia. *Schizophr Res.* 46(2-3): 149-165.
- Glahn DC, Therman S, Manninen M, et al. (2003): Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 53(7): 624-626.
- Gold S, Arndt S, Nopoulos P, et al. (1999): Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 156(9): 1342-1348.
- Goldberg TE, Keefe RS, Goldman RS, et al. (2010): Circumstances under which practice does not make perfect: a review of the practice effect literature in schizophrenia and its relevance to clinical treatment studies. *Neuropsychopharmacology.* 35(5): 1053-1062.
- Gottesman II, Gould TD. (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 160(4): 636-645.
- Green MF. (1996): What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry.* 153(3): 321-330.
- Green MF, Nuechterlein KH. (1999): Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophr Bull.* 25(2): 309-319.
- Green MF, Kern RS, Braff DL, et al. (2000): Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull.* 26(1): 119-136.
- Green MF, Kern RS, Heaton RK. (2004): Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res.* 72(1): 41-51.
- Greene DJ, Barnea A, Herzberg K, et al. (2008): Measuring attention in the hemispheres: the lateralized attention network test (LANT). *Brain Cogn.* 66(1): 21-31.
- Guy W. (1976): *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare.

- Hahn E, Ta TM, Hahn C, et al. Test-retest reliability of Attention Network Test measures in schizophrenia. *Schizophr Res.* 133(1): 218-222.
- Halligan PW, David AS. (2001): Cognitive neuropsychiatry: towards a scientific psychopathology. *Nat Rev Neurosci.* 2(3): 209-215.
- Harrison G, Hopper K, Craig T, et al. (2001): Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry.* 178: 506–517.
- Harrison PJ, Owen MJ. (2003): Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet.* 361(9355): 417-419.
- Harvey PD, Reichenberg A, Bowie CR, et al. (2010): The course of neuropsychological performance and functional capacity in older patients with schizophrenia: influences of previous history of long-term institutional stay. *Biol Psychiatry.* 67: 933–939.
- Hawkins KA, Addington J, Keefe RS, et al. (2004): Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophr Res.* 67(2-3):115-122.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK. (1998): Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology.* 12(3): 426-445.
- Helgason L. (1990): Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand.* 81(3):231-235.
- Hill SK, Beers SR, Kmiec JA, et al. (2004): Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 68(2-3): 127-136.
- Hoff AL., Svetina C, Shields G, et al. (2005): Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res.* 78(1): 27-34.
- Horn W. (1983): Leistungsprüfsystem. Hofgrefe-Verlag.Göttingen.
- Huber G, Gross G, Schüttler R. (1979): Schizophrenia. Clinical course and social psychiatric long term examinations of schizophrenic patients hospitalized in Bonn from 1945-1959. *Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry Ser.* 21:1-399.
- Jahn T, Klement U. (2004): Defizitäres Fingertapping bei schizophrenen Patienten. In Jahn T. (Hrsg.), *Bewegungsstörungen bei psychischen Erkrankungen.* Springer-Verlag. Berlin.
- Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. (1987): The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 13: 261-276.
- Keefe RS, Fox KH, Harvey PD, et al. (2011): Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophr Res.* 125 (2–3): 161–168.

- Kelly DL, McMahon RP, Wehring HJ, et al. (2009): Cigarette smoking and mortality risk in people with schizophrenia. *Schizophr Bull.* doi:10.1093/schbul/sbp152.
- Kinomura S, Larsson J, Gulyás B, et al. (1996): Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science.* 271(5248): 512-515.
- Konnopka A, Klingberg S, Wittorf A, et al.. (2009): The cost of schizophrenia in Germany: a systematic review of the literature. *Psychiatr Prax.* 36(5): 211-218.
- Konradi C, Hecker S. (2003): Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther.* 97(2): 153-179.
- Kraepelin, E. (1902): *Klinische Psychiatrie*, Allen Ross Diefendorf.
- Kremen WS, Vinogradov S, Poole JH, et al. (2010): Cognitive decline in schizophrenia from childhood to midlife: a 33-year longitudinal birth cohort study. *Schizophr Res.* 118: 1–5.
- Leeson VC, Robbins TW, Franklin C, et al. (2009): Dissociation of long-term verbal memory and fronto-executive impairment in first-episode psychosis. *Psychol Med.* 39(11): 1799-1808.
- Lehrl S, Triebig G, Fischer B. (1995): Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand.* 91: 335-345.
- Leucht S, Kane JM, Kissling W, et al., (2005): What does the PANSS mean? *Schizophr Res.* 79(2-3): 231-238.
- Lewis DA, Levitt P. (2002): Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci.* 25: 409–432.
- Lewis R. (2004): Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci.* 29(2): 102-113.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. (2005): Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 353: 1209–1223.
- Lienert GA, Raatz U. (1969): *Testaufbau und Testanalyse*. Beltz Psychologie Verlagsunion. 3. Auflage: 11-13.
- López SG, Fuster JI, Reyes MM, et al. (2011): Attentional network task in schizophrenic patients and their unaffected first degree relatives: a potential endofenotype. *Actas Esp Psiquiatr.* 39(1): 32-44.
- MacLeod CM. (1992): The Stroop task: the “gold standard” of attentional measures. *J Exp Psychol Gen.* 121: 12-14.
- MacLeod JW, Lawrence MA, McConnell MM, et al. (2010): Appraising the ANT: Psychometric and theoretical considerations of the Attention Network Test. *Neuropsychology.* 24(5): 637-651.

- Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, et al. (2007): Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. *Br J Psychiatry*. 191: 30–37.
- Maurer K, Trendler G, Schmidt M, et al. (2006) Schizophrenia and depression. *Nervenarzt*. 77(7): 809-822.
- McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al. (2005): Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 80: 19–32.
- McGorry PD, Yung AR, Bechdolf A, et al. (2008): Back to the future: predicting and reshaping the course of psychotic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 65: 25–27.
- McGuffin P, Gottesman I. (1999): Risk factors for schizophrenia. *N Engl J Med*. 341: 370–372.
- Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. (2006): Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 7(10): 818-827.
- Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, et al. (1999): Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*. 56(8): 749-754.
- Moises HW, Zoega T, Gottesman II. (2002): The glial growth factors deficiency and synaptic destabilization hypothesis of schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2: 8.
- Nestor PG, Kubicki M, Spencer KM, et al (2007): Attentional networks and cingulum bundle in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 90(1-3): 308-315.
- Neuhaus, AH, Koehler S, Opgen-Rhein C, et al. (2007): Selective anterior cingulate cortex deficit during conflict solution in schizophrenia: An event-related potential study. *J Psych Res*. 41(8): 635–644.
- Neuhaus AH, Trempler NR, Hahn E, et al. (2010): Evidence of specificity of a visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia *Schizophr Res*. 124: 119–126
- Neuhaus AH, Hahn E, Hahn C, et al. (2011): Visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia is independent of duration of illness. *Schizophr Res*. 130(1-3): 210-215.
- Nicodemus KK, Marengo S, Batten AJ, et al. (2008): Serious obstetric complications interact with hypoxiaregulated/ vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. *Mol Psychiatry*. 13: 873–877.
- Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, et al. (1992): Developmental Processes in Schizophrenic Disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull*. 18(3): 387-425.

- Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, et al. (2008): The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*. 165(2): 203-213.
- Oldfield RC. (1971): The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 9: 97-113.
- Opgen-Rhein C, Neuhaus AH, Urbanek C, et al. (2008): Executive attention in schizophrenic males and the impact of COMT Val108/158Met genotype on performance on the attention network test. *Schizophr Bull*. 34(6): 1231-9.
- Portin P, Alanen YO. (1997): A critical review of genetic studies of schizophrenia. I. Epidemiological and brain studies. *Acta Psychiatr Scand*. 95(1): 1-5.
- Posner MI, Cohen Y, Rafal RD. (1982): Neural systems control of spatial orienting. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 298: 187-198.
- Posner MI, Petersen SE. (1990): The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 13:25-42.
- Posner MI, Raichle ME. (1998): The neuroimaging of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95:763-764.
- Posner MI, DiGirolamo GJ. (2000): Cognitive neuroscience: origins and promise. *Psychol Bull*. 126(6): 873-89.
- Posner MI, Rothbart MK. (2007): Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annu Rev Psychol*. 58:1-23.
- Radant AD, Claypoole K, Wingerson DK, et al. (1997): Relationships between neuropsychological and oculomotor measures in schizophrenia patients and normal controls. *Biol Psychiatry*. 42(9): 797-805.
- Reichenberg A, Caspi A, Harrington H, et al. (2010): Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am J Psychiatry*. 167: 160–169.
- Riecher-Rössler A, Gschwandtner U, Borgwardt S, et al. (2006): Early detection and treatment of schizophrenia: how early? *Acta Psychiatr Scand Suppl*. (429): 73-80.
- Riecher-Rössler A, Pflueger MO, Aston J, et al. (2009): Efficacy of using cognitive status in predicting psychosis: a 7-year follow-up. *Biol Psychiatry*. 66: 1023–1030.
- Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, et al. (2004): Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry*. 161: 473–479.
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. (2003): Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen. DSM-IV-TR. Hogrefe-Verlag. Göttingen.

- Schermelleh-Engel K, Werner C. (2007): Methoden der Reliabilitätsbestimmung. In Moosbrugger und Kelava (Hrsg.). Testtheorie und Fragenbogenkonstruktion. Springer-Verlag. Heidelberg.
- Schnabel R, Clouth J. (2002): Kosten der Frühverrentung am Beispiel der Schizophrenie. *Gesundh ökon Qual manag.* 7: 381-388.
- Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC, et al. (2010): Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 67: 578–588.
- Shakow D, Huston PE. (1936): Studies of motor function in schizophrenia: I. Speed of tapping. *J Gen Psychol.* 15: 63-106.
- Sheehan DV, Lecrubrier Y, Sheehan KH et al. (1998): The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 59: 22-33.
- Silver H, Feldman P, Bilker W, et al. (2003): Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 60(10): 1809-1816.
- Simpson GM, Angus JWS. (1970): A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand.* 45 (212): 11-19.
- Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ, et al. (2004): Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 71(2-3): 285-295.
- Snitz BE, Macdonald AW 3rd, Carter CS. (2006): Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull.* 32(1): 179-194.
- Snyder SH. (1973): Amphetamine psychosis: a “model” schizophrenia mediated catecholamine. *Am J Psychiatry.* 130(1): 61-67.
- Sørensen HJ, Mortensen EL, Schiffman J, et al. (2010): Early developmental milestones and risk of schizophrenia: a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophr. Res.* 118: 41–47.
- Stroop JR. (1935): Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 18: 643-661.
- Sturm W, Willmes K. (2000): On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *Neuroimage.* 14: 76-84.
- Sturm W, Wallesch CW. (2005): Neurokognitive Störungen: Begutachtung in der Neurologie. Herausgegeben von Bernhard Widder, Peter W. Gaidzik. 2. Auflage. Thieme-Verlag. 296-305.

- Susser ES, Lin SP. (1992): Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944–1945. *Arch Gen Psychiatry*. 49: 983–988.
- Szöke A, Schürhoff F, Mathieu F, et al. (2005): Tests of executive functions in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Psychol Med*. 35(6): 771-782.
- Tracy JI, Mattson R, King C, et al. (2001): A comparison of memory for verbal and non-verbal material in schizophrenia. *Schizophr Res*. 50(3): 199-211.
- Tsai G, Coyle JT. (2002): Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 42: 165-179.
- Urbanek C, Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, et al. (2009). Attention network test (ANT) reveals gender-specific alterations of executive function in schizophrenia. *Psych Res*. 168: 102-109
- Van Rossum JM. (1966): The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 160(2): 492-494.
- Wang K, Fan J, Dong Y et al. (2005): Selective impairment of attentional networks of orienting and executive control in schizophrenia. *Schizophr Res*. 78: 235-241.
- Wang H, Fan J. (2007): Human attentional networks: a connectionist model. *J Cogn Neurosci*. 19(10): 1678-1689.
- Weinberger DR. (1987): Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 44: 660–669.
- Weinberger DR. (2005): Genetic mechanisms of psychosis: in vivo and postmortem genomics. *Clin Therapeutics*. 27: 8-15.
- Weir JP. (2005): Quantifying Test-Retest reliability using the Intraclass Correlation Coefficient and the SEM. *J Strength Cond Res*. 19 (1): 231-240.
- Westhoff K, Hellfrisch LJ, Hornke LF, et al. (2005): Testkuratorium der Föderation Deutscher Psychologenvereinigungen.
- Wolff AL., O'Driscoll GA. (1999): Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naïve patients and populations at risk. *J Psychiatry Neurosci*. 24(4): 304-314.
- Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. (2008): Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 165: 579–587.
- World-Health-Organization. (2004): ICD 10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision. Second Edition. S. 293-365.



- World Medical Association (2008): Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 59th WMA General Assembly, Seoul, 10.22.2008. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>, Ref Type: Internet Communication
- Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. (1999): Neuropsychological differential diagnosis. Studies on neuropsychology, development, and cognition. Swets and Zeitlinger, Lisse, The Netherlands.
- Zubin J, Spring B. (1977): Vulnerability – a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 82(2): 103-126.

## 9 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Michael Dettling danken, der mich seit meiner Ankunft in Berlin sowohl in meinem wissenschaftlichen als auch beruflichen Werdegang unterstützt hat. Er stand mir immer mit seinem psychiatrischen Fachwissen zur Seite und unterstützte die Promotionsarbeit stets großzügig mit Ideen und Geduld. Zudem ermöglichte er mir sehr früh den Aufbau und die ärztliche Betreuung einer muttersprachlichen psychiatrischen Spezialambulanz für Patienten mit vietnamesischem Migrationshintergrund.

Ich danke zudem Frau Prof. Dr. Isabella Heuser, Direktorin der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, am Campus Benjamin Franklin, die mir bereits 2007 als Studienärztin die medizinische Betreuung von Studienteilnehmerinnen anvertraute und mir damit den Einstieg in die klinische Psychiatrie erleichterte.

Ein besonderer gilt Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Andres Neuhaus, der durch seine unermüdliche wissenschaftliche Unterstützung und klinische Ausbildung meine Laufbahn entscheidend mit beeinflusst. Danken möchte ich weiterhin Frau Dr. Dipl.-Psych. Linn Kühl, die mir mit hilfreichen Kommentaren und aufmunternden Worten zur Seite stand, Frau Dipl.-Psych. Claudia Rühl für ihre „Supervisionen“ und Susanne Schneider für ihre Freundschaft und sprachlichen Hinweise.

Ich danke außerdem den Kolleg(Innen) von den Oberhavel Kliniken - Henningsdorf, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, an der ich meine erste Stelle als Ärztin im Bereich Psychiatrie ausübte und viele wertvollen klinischen Erfahrungen sammeln konnte. Ich danke Frau Priv.-Doz. Dr. med. Maria Jockers-Scherübl, die mir mit ihrem Vertrauen den Einstieg in die Facharztausbildung Psychiatrie ermöglichte. Ich danke weiterhin Frau Dr. med. Heidi Müssigbrodt, für ihre Mühe und Geduld, mir viele wertvolle Lektionen der psychiatrischen Praxis beizubringen, auf die ich bis heute dankbar zurückgreife. Ich danke außerdem Frau Dr. med. Carolin Opgen-Rhein für ihre Freundschaft und Aufmunterungen.

Besonderes möchte ich meiner Familie in Hanoi für ihre permanente und liebevolle Unterstützung und ihr Vertrauen in meinen nicht ganz traditionellen Weg danken. Vom tiefsten Herzen danke ich meiner Großmutter, die mir immer Kraft gibt und mich in jeder meiner Entscheidungen durch ihr Vertrauen und ihre Liebe unterstützte. Ich danke meiner Mutter, die mein Selbstvertrauen erweckte und mir das positive Denken beigebracht hat, dass mich stets durch mein Leben begleiten wird.

Ich möchte weiterhin meinen Schwiegereltern Susanne und Dr. Friedbert Hahn sowie meiner Schwägerin Dr. Dipl.-Psych. Constanze Hahn für ihre liebevolle Aufnahme in meiner zweiten Heimat in Berlin, die anhaltende familiäre Unterstützung und die vielen interessanten Gespräche, die meine Motivation aufrechterhielten, danken.

Zuletzt gilt mein Dank meinem Mann Dr. med. Eric Hahn, vor allem für die schöne, aufregende Zeit, die wir seit nunmehr mehr als neun Jahren miteinander teilen können und durch die wir immer weiter zusammengewachsen sind.

**10 LEBENSLAUF**

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



**11 PUBLIKATIONEN**

- Hahn E, Vollath A, **Ta TM**, Hahn C, Kuehl LK , Dettling M, Neuhaus AH. (2012): Long-term Test-retest reliability of CPT-IP in schizophrenia. [Schizophr Res. under review]
- Hahn C, Hahn E, Dettling M, Güntürkün O, **Ta TM**, Neuhaus AH. (2012): Effects of smoking history on selective attention in schizophrenia. *Neuropharmacology*. 62(4): 1897-902.
- Neuhaus AH, Hahn E, Hahn C, **Ta TM**, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Dettling M. (2011): Visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia is independent of duration of illness. *Schizophr Res*. 130(1-3): 210-5.
- Hahn E, **Ta TM**, Hahn C, Kuehl LK, Ruehl C, Neuhaus AH, Dettling M. (2011): Test-retest reliability of Attention Network Test measures in schizophrenia. *Schizophr Res*. 133(1-3): 218-22.
- Neuhaus AH, Karl C, Hahn E, Trempler NR, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Hahn C, **Ta TM**, Dettling M. (2011): Dissection of early bottom-up and top-down deficits during visual attention in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 122:90-98.
- Neuhaus AH, Hahn E, Hahn C, **Ta TM**, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Dettling M. (2011): Visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia is independent of duration of illness. *Schizophr Res*, 6: 1313-25.
- Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, Bock M, Dörr J, Hahn E, Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, **Ta TM**, Herges K, Pfueller CF, Radbruch H, Wernecke KD, Ohlraun S, Zipp F, Dettling M, Paul F. (2010): Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 16(1): 93-9.
- Neuhaus AH, Urbanek C, Opgen-Rhein C, Hahn E, **Ta TM**, Koehler S, Gross M, Dettling M. (2010): Event-related potentials associated with Attention Network Test. *Int J Psychophysiol*. 76:72-79.
- Hahn E, **Ta TM**, Neuhaus AH. (2010): Hyperprolaktinämie unter antipsychotischer Therapie. *Neurotransmitter*. 12:41-43.

Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Gross M, Hahn E, **Ta TM**, Koehler S, Dettling M. (2009): Spatiotemporal mapping of sex differences during attentional processing. *Hum Brain Mapp.* 30: 2997-3008.

Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Hahn E, **Ta TM**, Seidelsohn M, Strathmann S, Kley F, Wieseke N, Sander T, Dettling M. (2009): COMT Val 158 Met polymorphism is associated with cognitive flexibility in a signal discrimination task in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry.* 42: 141-144.

**12 SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

„Ich, Thi Minh Tam Ta, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema ‚Test-Retest Reliabilität des Attention-Network-Test bei Schizophrenie‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift