

Aus dem CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktorin: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Isabella Heuser

Habilitationsschrift

Möglichkeiten und Grenzen neurophysiologischer Indikatoren selektiver Aufmerksamkeit als Biomarker der Schizophrenie

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Andres Neuhaus
geboren am 31.07.1974 in Köln

Eingereicht: März 2011

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter, Tübingen

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl, Leipzig

INHALTSVERZEICHNIS

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	4
1 Zusammenfassung	5
2 Einleitung	7
2.1 Schizophrenie als Störung der Kognition	7
2.2 Selektive Aufmerksamkeit	9
2.3 Defizit selektiver Aufmerksamkeitsprozesse bei Schizophrenie	10
2.3.1 Neuroanatomische Korrelate	10
2.3.2 Neurophysiologische Indikatoren	12
3 Methoden	14
3.1 Attention Network Test	14
3.2 Ereignis-korrelierte Potentiale	15
3.2.1 Registrierung und Analyse	15
3.2.2 Kortikale Quellenanalyse	16
3.2.3 Maschinelles Lernen	17
4 Eigene Arbeiten	18
4.1 Neurophysiologische Indikatoren selektiver Aufmerksamkeit	18
Neuhaus AH, Urbanek C, Opgen-Rhein C, Hahn E, Ta TMT, Koehler S, Gross M, Dettling M. Event-related potentials associated with Attention Network Test. Int J Psychophysiol 2010;76:72-79.	
4.1.1 Geschlechtsunterschiede neurophysiologischer Indikatoren	27
Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Gross M, Hahn E, Ta T, Koehler S, Dettling M. Spatiotemporal mapping of sex differences during attentional processing. Hum Brain Mapp 2009;30:2997-3008.	
4.2 Untersuchungen zur Schizophrenie	40
4.2.1 Defizite früher selektiver Aufmerksamkeit	40
Neuhaus AH, Karl C, Hahn E, Trempler NR, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Hahn C, Ta TMT, Dettling M. Dissection of early bottom-up and top-down deficits during visual attention in schizophrenia. Clin Neurophysiol 2011;122:90-98.	

4.2.2	Defizit exekutiver Kontrolle selektiver Aufmerksamkeit.....	50
4.2.2.1	Neuroanatomisches Korrelat exekutiver Kontrolle.....	50
	Neuhaus AH, Köhler S, Urbanek C, Opgen-Rhein C, Hahn E, Dettling M. Selective anterior cingulate cortex deficit during conflict solution in schizophrenia: an event-related potential study. J Psychiatr Res 2007;41:635-644.	
4.2.2.2	Zur Spezifität neurophysiologischer Indikatoren exekutiver Kontrolle.....	61
	Neuhaus AH, Trempler NR, Hahn E, Luborzewski A, Karl C, Hahn C, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Schaub R, Dettling M. Evidence of specificity of a visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia. Schizophr Res 2010;124:119-126.	
4.2.2.3	Neurophysiologische Indikatoren exekutiver Kontrolle als Trait-Marker.....	70
	Neuhaus AH, Hahn E, Hahn C, Ta TMT, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Dettling M. Visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia is independent of duration of illness. Schizophr Res 2011, doi:10.1016/j.schres.2011.02.009.	
4.2.3	Daten-basierte Klassifikation anhand neurophysiologischer Parameter.....	77
	Neuhaus AH, Popescu FC, Grozea C, Hahn E, Hahn C, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Dettling M. Single-subject classification of schizophrenia by event-related potentials during selective attention. Neuroimage 2011;55:514-521.	
5	Diskussion	86
5.1	Behaviorale Daten.....	86
5.2	Neurophysiologische Parameter.....	87
5.2.1	Hypothesen-geleitete Analyse.....	87
5.2.2	Daten-basierte Analyse.....	89
5.3	Forschungsperspektiven und Fazit.....	90
6	Literaturverzeichnis	92
7	Danksagung	102
8	Eidesstattliche Erklärung	103

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex (engl. anterior cingulate cortex)
ANT	Attention Network Test
DSM	Diagnostic and Statistical Manual
EEG	Elektroenzephalographie
ERP	Ereignis-korreliertes Potential (engl. event-related potential)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
ICD	International Classification of Diseases
N1	Negative ERP-Komponente ca. 100ms nach einem Stimulus
P3	Positive ERP-Komponente ca. 300ms nach einem Stimulus
RT	Reaktionszeit (engl. reaction time)
(s)LORETA	(standardized) Low Resolution Electromagnetic Tomography

1 ZUSAMMENFASSUNG

Die Schizophrenie zählt auch nach über hundert Jahren intensiver psychiatrischer Forschung zu denjenigen Erkrankungen, die sich einer objektiven Diagnosestellung durch Biomarker entziehen. Neben der klinisch im Vordergrund stehenden produktiven Symptomatik sind kognitive Störungen in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Für die Domäne der selektiven Aufmerksamkeit wurden auf behavioraler, elektrophysiologischer und bildgebender Ebene konsistente Defizite bei schizophrenen Patienten beschrieben. Gegenstand der vorliegenden Studien ist daher die Untersuchung neurophysiologischer Marker verschiedener selektiver Aufmerksamkeitsprozesse auf ihre mögliche Verwendbarkeit als Marker der Schizophrenie. Die hier vorliegenden Arbeiten befassen sich mit der Analyse Ereignis-korrelierter Potentiale des Attention Network Test bei schizophrenen Patienten. Neben der Untersuchung früher Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit wurde hier vor allem auf die Charakterisierung neurophysiologischer Korrelate exekutiver Funktionen fokussiert.

Ein früher Indikator selektiver Aufmerksamkeit besteht in der N1-Komponente des visuellen Ereignis-korrelierten Potentials (engl. event-related potential, ERP). Hier fanden sich deutliche Defizite der N1-Amplitude bei schizophrenen Patienten sowohl hinsichtlich der Abhängigkeit von der Salienz im Rahmen der exogenen N1-Konstituente als auch hinsichtlich der Abhängigkeit von selektiven Aufmerksamkeitsinhalten als Korrelat der endogenen N1-Konstituente. Quellenanalytische Methoden legen dabei den Verdacht auf einen zumindest auf Ebene der funktionellen Neuroanatomie deutlichen Zusammenhang zwischen Defiziten der exogenen und endogenen Konstituenten nahe. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass ERP-Indikatoren ‚höherer‘ kognitiver Funktionen, wie hier am Beispiel der selektiven Aufmerksamkeit untersucht, durch Defizite der sensorischen Informationsverarbeitung konfundiert werden können.

Bei der Untersuchung exekutiver Defizite wurde auf die P3-Komponente als Indikator evaluativer, exekutiver Prozesse fokussiert. Hier fand sich ein robustes Defizit der P3-Komponente, das quellenanalytisch durch ein zu Grunde liegendes Defizit im anterioren cingulären Kortex erklärt werden kann. Insbesondere wurde ein stabiles Modulationsdefizit der parietalen P3-Amplitude identifiziert, das im Vergleich mit einer klinischen Kontrollpopulation eine gewisse Spezifität für die Schizophrenie zu besitzen scheint.

Weiterhin konnte eine Unabhängigkeit dieses P3-Defizits von der Erkrankungsdauer nachgewiesen werden. Funktional könnten diese Defizite in einer Störung der Kontextprozessierung visueller Reize begründet sein, die für eine kohärente Objektrepräsentation notwendig ist. Diese Befunde legen nahe, dass die weitere Charakterisierung dieses spezifischen Defizits einen relevanten Wissenszuwachs in der Beschreibung neurophysiologischer Marker der Schizophrenie besitzen könnte.

Neben hypothesengeleiteten Ansätzen der neurophysiologischen Biomarkerforschung wurde ein primär Daten-geleiteter Ansatz zur ERP-Analyse gewählt, der perspektivisch zu einer automatisierten Krankheitsklassifikation führen könnte, die unabhängig von oder in Ergänzung zu klinischen Befunderhebungen durchführbar ist. Die Auswahl der ERP-Parameter N1 und P3 erfolgte dabei hypothesengeleitet anhand der bisherigen Forschungsergebnisse. Mit Hilfe maschineller Lernalgorithmen wurde eine Kombination aus ERP-Parametern identifiziert, anhand derer in der vorliegenden Stichprobe eine einfach verblindete Krankheitsklassifikation mit ca. 80% Sensitivität und Spezifität möglich war.

Anhand der vorliegenden Forschungsergebnisse konnte insbesondere mit der Modulation der parietalen P3-Amplitude ein neurophysiologischer Parameter identifiziert werden, der gewisse Gütekriterien für biologische Marker psychischer Störungen erfüllt. Die vorliegenden Forschungsergebnisse liefern erste Hinweise für eine Krankheitsspezifität der parietalen P3-Modulation und für eine Unabhängigkeit vom Stadium der Erkrankung. Insgesamt weisen die vorgestellten Befunde auf spezifische neurophysiologische Defizite der Schizophrenie hin und illustrieren deren hohes Potential zur Verwendung als potentieller Krankheitsmarker.

Konsequente Fortsetzungen des hier vorgestellten Forschungsansatzes bestehen in der Durchführung genetischer Assoziationsstudien sowie in longitudinalen Studien vor allem an Patienten mit einem putativen Prodromalstadium einer Schizophrenie. Methodische Optimierungen sind mit dem Einsatz weiterer Paradigmen sowie einer single trial-Analyse möglich. Die unterschiedlichen Zugänge der Hypothesen-geleiteten und der Daten-basierten ERP-Analyse können hierbei sinnvoll kombiniert werden, um die Belastbarkeit der erhobenen Befunde zu prüfen.

2 EINLEITUNG

2.1 Schizophrenie als Störung der Kognition

Psychiatrische Erkrankungen wurden traditionell und werden auch heute noch phänomenologisch definiert, indem die Diagnostik nach Kriterien erfolgt, die das klinische Erscheinungsbild betroffener Patienten und die Symptomatik der jeweiligen Erkrankung abbilden. Die Symptomkonstellation kann sich dabei mitunter lehrbuchartig darstellen, nach klinischer Erfahrung dominieren jedoch variable Symptomausprägungen. Die Diagnostik kann weiterhin dadurch erschwert werden, dass Betroffene beispielsweise aus Scham oder aus wahnhafter Verkennung nicht alle diagnostisch relevanten Fragen in der erforderlichen Tiefe beantworten. Die Erforschung pathophysiologischer Grundlagen mit dem Ziel der Identifizierung geeigneter Laborparameter oder anderer objektiver Marker psychischer Störungen steht daher im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses der biologischen Psychiatrie. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist ein neurophysiologischer Ansatz zur Identifizierung und Charakterisierung potentieller Krankheitsmarker der Schizophrenie.

Der Schizophrenie als einer prototypischen psychiatrischen Erkrankung wurde seit der Begriffsbildung durch Eugen Bleuler (1911) in den darauf folgenden 100 Jahren ein hohes Maß an Aufmerksamkeit gewidmet. Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, den diagnostischen Prozess zu optimieren, wie aus der Entwicklung der diagnostischen Kriterien von Bleulers deskriptiver Psychopathologie zu aktuellen diagnostischen Konzepten der International Classification of Diseases (ICD-10; World Health Organization, 1993) und des Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994) ersichtlich ist. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass der Einschluss paraklinischer Befunde die diagnostische Homogenität schizophrener Störungen verbessern könnte (Sponheim et al., 2001; Carter et al., 2002). Jedoch fehlen ausreichend reliable and objektive Biomarker, so dass sich Kliniker weiterhin auf formale diagnostische Kriterien und ihren klinischen Eindruck stützen und dabei Gefahr laufen, objektive diagnostische Kriterien durch subjektive Erfahrung zu konfundieren.

Neben Schizophrenie-typischen Symptomen wie Wahn, Halluzination, Ich-Störungen und formalen Denkstörungen, die im Wesentlichen in Kurt Schneiders Konzept der Erstrangsymptome (Schneider, 1946) beschrieben und in weitgehend unveränderter Form

Eingang in aktuelle Klassifikationssysteme gefunden haben, hat die differenzierte Charakterisierung neurokognitiver Defizite der Schizophrenie eine zentrale Rolle in der biologisch-psychiatrischen Forschung eingenommen. Obwohl Erstrangsymptome klinisch äußerst auffällig sind, als typisch für die Schizophrenie gelten und diagnostisch von primärer Relevanz sind, wird den neurokognitiven Defiziten aus mehreren Gründen eine zentrale Rolle in der Symptomatik der Schizophrenie eingeräumt.

Zunächst wird ein konsistentes Muster aus kognitiven Defiziten beschrieben, das als typisch für die Schizophrenie gelten kann, welches zudem zeitlich stabil und unabhängig von der Präsenz psychotischer (Erstrang-) Symptome zu sein scheint. Zu den härtesten Befunden veränderter kognitiver Prozesse bei Schizophrenie zählen Störungen selektiver Aufmerksamkeit verschiedener sensorischer Modalitäten (z.B. McGhie et al., 1964; Mathalon et al., 2004; van der Stelt et al., 2006) einschließlich Störungen verschiedener exekutiver Funktionen (z.B. Goldberg et al., 1987; Hepp et al., 1996; Kerns et al., 2005). Diese neurokognitiven Befunde zeichnen sich durch eine hohe Reliabilität aus und scheinen daher geeignet, als Grundlage für die Biomarkerforschung der Schizophrenie zu dienen.

Weiterhin weist die deutliche Mehrheit der Befunde darauf hin, dass nicht betroffene Angehörige schizophrener Patienten ähnliche kognitive Störungen wie ihre erkrankten Verwandten aufweisen, wobei diese Defizite in der Regel milde ausgeprägt sind und eine intermediäre Position zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen einnehmen. Dies spricht für eine familiäre Ko-Segregation kognitiver Defizite, wie sie im Rahmen der Endophänotyphypothese¹ (Gottesman und Gould, 2003) zu erwarten wäre und in mehreren, unabhängigen Meta-Analysen bestätigt werden konnte (Sitskoorn et al., 2004; Szöke et al., 2005; Snitz et al., 2006). In diesen Meta-Analysen wurden insbesondere Surrogatparameter kognitiver Inhibitionsleistungen als spezifische Subdomäne exekutiver Kontrollfunktionen als viel versprechende Endophänotypkandidaten beschrieben.

¹ Komplexe, polygenetische Erkrankungen sind auf der Basis des klinischen Phänotyps, d. h. des Erscheinungsbildes, kaum mit den zu Grunde liegenden genetischen Mechanismen assoziierbar. Beispielsweise ist davon auszugehen, dass Halluzinationen nicht unmittelbar genetisch kodiert werden, sondern auf dem Boden komplexer Gen-Gen- oder Gen-Umwelt-Interaktionen entstehen. Nach der Endophänotyp-hypothese sind jedoch spezifische intermediäre Phänotypen identifizierbar, die dem klinischen Phänotypen nicht unmittelbar zu entnehmen sind, sondern gezielt gemessen werden müssen, wie dies beispielsweise bei Ereignis-korrelierten Potentialen, Augenfolgebewegungen oder dem Arbeitsgedächtnis der Fall ist. Diese Endophänotypen sind leichter mit genetischen Polymorphismen zu assoziieren und können zur Identifizierung von Risikogenen beitragen. Ein bedeutsamer Marker sollte spezifisch mit der Erkrankung assoziiert, unabhängig von der Krankheitsphase und vererbbar sein sowie innerhalb betroffener Familien mit der Erkrankung ko-segregieren (Gottesman und Gould, 2003).

Zuletzt scheint das Ausmaß der beschriebenen kognitiven Defizite ein guter Prädiktor für das psychosoziale Funktionsniveau im Langzeitverlauf schizophrener Erkrankungen zu sein (z.B. Green, 1996; Ochsner, 2008), sodass sich die Befunde zu Störungen selektiver Aufmerksamkeit bei Schizophrenie nicht nur durch eine hohe Reliabilität und durch eine für genetische Assoziationsstudien wertvolle Heritabilität, sondern auch durch eine hohe klinische Relevanz auszeichnen.

2.2 Selektive Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeit wird als ein kognitives Konstrukt verstanden, das in seiner Gesamtheit das Erlangen und die Aufrechterhaltung eines Zustandes erlaubt, in dem Reize wahrgenommen und verarbeitet werden können. An dieser Stelle soll auf drei einflussreiche Modelle der Aufmerksamkeit eingegangen werden, deren Kenntnis für die Einordnung und das Verständnis der hier erhobenen Befunde hilfreich sind.

Das klinische Modell der Aufmerksamkeit basiert auf Befunden von Sohlberg und Mateer (1987), die aus dem Koma erwachende Patienten mit Hirnschäden auf das Wiedererlangen verschiedener Aufmerksamkeitsdimensionen untersuchten. Anhand des graduellen Wiedererlangens der verschiedenen Aufmerksamkeitsleistungen konnten diese hinsichtlich der kognitiven Anforderungen in fokussierte Aufmerksamkeit, Vigilanz, selektive Aufmerksamkeit, alternierende Aufmerksamkeit und schließlich geteilte Aufmerksamkeit hierarchisch unterteilt werden. Der Mechanismus der selektiven Aufmerksamkeit, die im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht, dient dabei der bevorzugten Prozessierung relevanter Stimuli bei gleichzeitiger Interferenz durch konkurrierende Stimuli oder Distraktoren („freedom from distractibility“; Sohlberg und Mateer, 2001, S. 360).

Nach dem Modell von Posner und Petersen (1990) kann selektive Aufmerksamkeit in mehrere, von räumlich getrennten Hirnregionen ausgeführte Domänen unterteilt werden, welche sich durch die Komponenten Alerting, Orienting, und exekutive Kontrolle konstituieren. Unter Alerting wird die phasische Erhöhung des Aufmerksamkeitsniveaus verstanden, die meist durch einen unspezifischen Warnreiz induziert wird. Orienting beschreibt die visuelle Orientierungsreaktion als Antwort auf einen räumlichen Hinweisreiz, der den Ort des Zielreizes anzeigt. Unter exekutiver Kontrolle werden die mentale, bewusste Kontrolle von Handlungen sowie die Initiierung und Regulierung von Verhalten verstanden

(Burgess und Shallice, 1996). Mit dem Konstrukt der exekutiven Kontrolle werden insbesondere diejenigen kognitiven Mechanismen umschrieben, die immer dann benötigt werden, wenn mentale Routineoperationen insuffizient sind, z.B. in als schwierig oder gefährlich erlebten Situationen oder in solchen Situationen, in denen eine neue Handlungsabläufe erlernt und/ oder alte Handlungsabläufe inhibiert werden sollen.

Weiterhin werden bottom up- und top down-Prozesse der Informationsverarbeitung unterschieden (Corbetta und Shulman, 2002). Als bottom up-Prozesse werden dabei solche Prozesse der Informationsverarbeitung bezeichnet, die Stimulus-induziert vom jeweiligen sensorischen Kanal über die perzeptive Verarbeitung und ggf. bis zur motorischen Antwort verlaufen. Top down-Prozesse hingegen zeichnen sich dadurch aus, dass die Reaktion auf einen Stimulus infolge einer Kontrolle durch höhere Hirnzentren kognitiv gesteuert wird. Das Konzept der selektiven Aufmerksamkeit nach Posner und Petersen integriert diesen Ansatz, wobei Alerting und Orienting Stimulus-induzierte bottom up-Prozesse darstellen, exekutive Funktionen hingegen Ausdruck kognitiver Kontrolle sind und somit top down-Prozessen entsprechen.

2.3 Defizit selektiver Aufmerksamkeitsprozesse bei Schizophrenie

2.3.1 Neuroanatomische Korrelate

Anhand funktioneller Bildgebung, hier vor allem anhand der funktionellen Magnetresonanz-Tomographie (fMRT), lassen sich die physiologischen neuroanatomischen Korrelate selektiver Aufmerksamkeit in vivo studieren. Zum Attention Network Test (ANT), welcher spezifisch zur Erfassung selektiver Aufmerksamkeit entwickelt wurde (Fan et al., 2002), wurde bislang eine bildgebende Studie zur neuroanatomischen Differenzierung einzelner Komponenten selektiver Aufmerksamkeit durchgeführt (Fan et al., 2005).

Alerting war assoziiert mit einer Aktivierung eines linkshemisphärischen fronto-parietalen Netzwerkes und des Thalamus (Fan et al., 2005), was mit weiteren Studien zu Alerting konsistent ist (Coull et al., 2001; Sturm und Willmes, 2001). In anderen Studien wurde jedoch eine primäre Aktivierung des extrastriatalen Kortex während eines cued detection-Paradigmas beschrieben (Thiel et al., 2004). Funktionelle Bildgebungsbefunde zu Alerting bei Schizophrenie sind kaum vorhanden; als Näherung mag hier eine Studie zu

Alerting bei einem Dimethyltryptamin-induzierten Psychosemodell dienen, die ein funktionelles Defizit des extrastriatalen Kortex beschreibt (Daumann et al., 2010). Insgesamt ist die Befundlage zu Alerting, speziell im Zusammenhang mit Schizophrenie, als dürftig und uneinheitlich zu werten.

Orienting im ANT war assoziiert mit einer rechtshemisphärischen dorsalen fronto-parietalen Aktivierung (Fan et al., 2005), was mit weiteren Studien zu Orienting gut in Übereinstimmung zu bringen ist (z. B. Corbetta und Shulman, 2002; Salmi et al., 2007). Studien mit funktioneller Bildgebung zur Frage nach Orienting bei Schizophrenie sind ebenfalls kaum vorhanden; hier mag als Näherung eine Studie dienen, die ein novelty oddball-Paradigma bei Schizophrenie untersuchte und eine diffuse Minderaktivierung in verschiedenen kortikalen Arealen einschließlich frontaler und parietaler Areale fand (Laurens et al., 2005), sodass die Befundlage zu Orienting insgesamt als recht einheitlich, wenngleich nicht ausreichend empirisch untermauert, bezeichnet werden kann.

Die Ausübung exekutiver Kontrolle im Sinne einer kognitiven Inhibition irrelevanter Stimuli bei Bearbeitung des ANT war vor allem mit einer Aktivierung des anterioren cingulären Kortex (engl. anterior cingulate cortex, ACC) assoziiert (Fan et al., 2005). Insbesondere zur Funktion des ACC in selektiven Aufmerksamkeitsparadigmen ist die Befundlage als robust zu werten (vgl. Carter et al., 1999). Zur Erfassung selektiver Aufmerksamkeit hat sich besonders der Stroop-Test (Stroop, 1935) etabliert, bei dem, neben einer Aktivierung des dorsolateralen frontalen Kortex, vor allem eine Aktivierung des ACC in zeitlichem Zusammenhang mit dem Stroop-Interferenzeffekt konsistent gezeigt werden konnte (z. B. Egner und Hirsch, 2005; vgl. Carter und van Veen, 2007). Insbesondere konnte auch demonstriert werden, dass die Lösung kognitiver Konflikte im ANT und im Stroop-Test sehr ähnliche kortikale Aktivierungsmuster des ACC induzieren (Fan et al., 2003). In verschiedenen Untersuchungen an schizophrenen Patienten konnte eine Hypoaktivierung des ACC im Sinne eines funktionellen Defizits bei Ausübung selektiver Aufmerksamkeit demonstriert werden (Carter et al., 1997; Nordahl et al., 2002; Weiss et al., 2003; vgl. Minzenberg et al., 2009). Somit scheint die Befundlage zur Beteiligung des ACC an selektiver Aufmerksamkeit sowie zu einem korrespondierenden funktionellen Defizit des ACC bei Schizophrenie robust.

2.3.2 Neurophysiologische Indikatoren

Die beschriebenen Defizite schizophrener Patienten vor allem in Tests, die selektive Aufmerksamkeit und exekutive Kontrollfunktionen erfassen, lassen sich nicht nur auf behavioraler Ebene quantifizieren, sondern auch anhand neurophysiologischer Indikatoren kognitiver Prozesse wie dies bei Ereignis-korrelierten Potentialen² (ERP) der Fall ist. ERP-Defizite bei Schizophrenie erlauben daher über die evozierenden Stimuli einen Rückschluss auf die zu Grunde liegende Störung eines oder mehrerer kognitiver Prozesse. ERP-Untersuchungen zum ANT wurden bislang nicht durchgeführt, sodass näherungsweise Studien herangezogen werden, welche selektive Aufmerksamkeit mit anderen Paradigmen erfassen. Typische ERP-Defizite bei Schizophrenie umfassen die sog. N1 sowie die P3, welche frühe bzw. späte Aufmerksamkeitsprozesse widerspiegeln und typischerweise aufgrund der hohen Prävalenz akustischer Halluzinationen bei Schizophrenie in auditorischen Paradigmen evoziert werden.

Die N1-Komponente ist eine über den primären und sekundären sensorischen Arealen auftretende negative Deflektion ca. 100ms nach Stimulusapplikation. Die N1 wird vielfach als eine primär exogene Komponente gesehen, die vorwiegend durch die physikalischen Eigenschaften eines Stimulus definiert wird, jedoch wird eine Beteiligung endogener Aufmerksamkeitsprozesse über eine augmentierte Negativität während attentiver Stimulusverarbeitung belegt (Hillyard et al., 1973; Hansen and Hillyard, 1980; Näätänen and Picton, 1987; Mangun, 1995), sodass eine Beteiligung früher Selektionsprozesse an der Generation der N1 plausibel scheint. Die N1 ist bei schizophrenen Patienten typischerweise reduziert, wobei dieser Effekt unabhängig vom verwendeten Paradigma zu sein scheint und in oddball-Paradigmen (Blackwood et al., 1991; Brown et al., 2002; Salisbury et al., 2010), Wahlreaktionsaufgaben (Mulert et al., 2001; Gallinat et al., 2002), conditioning-testing-Paradigmen (Turetsky et al., 2008) sowie dichotischen Höraufgaben gefunden wurde (Bruder

² Ereignis-korrelierte Potentiale werden durch sensorische und kognitive Prozesse ausgelöst und sind als niederamplitudige Hintergrundaktivität im Elektroenzephalogramm (EEG) enthalten. Sie können durch Stimulus-kontingente Mittelungsverfahren aus dem EEG isoliert werden, da sich hierbei (a) zufällige Signale gegenseitig eliminieren und (b) systematisch auftretende Signale gegenseitig verstärken. ERP stellen somit eine Art neuronale Signatur derjenigen kortikalen Prozesse dar, die benötigt werden, um in einem (Labor-) Experiment Ereignisse bzw. Stimuli wahrzunehmen, kognitiv zu prozessieren und ggf. eine zielgerichtete Reaktion vorzubereiten. Durch die hohe zeitliche Auflösung dieses Verfahrens kann ein ERP im Idealfall sequentiell kortikalen Arealen zugeordnet werden.

et al., 1999). Abgesehen von Defiziten der absoluten Amplitude wurden auch Defizite der N1-Augmentierung bei selektiver Aufmerksamkeit konsistent beschrieben (Michie et al., 1990; Ward et al., 1991; Iwanami et al., 1998), sodass am ehesten davon ausgegangen werden kann, dass bei schizophrenen Patienten Defizite sowohl der exogenen als auch der endogenen Konstituenten reflektiert werden, welche durch die physikalischen Stimuluseigenschaften bzw. durch selektive Aufmerksamkeitsprozesse definiert werden. Ein schlüssiger Nachweis für diese Annahme steht jedoch bislang noch aus.

Die P3-Komponente ist eine Vertex-nahe positive Deflektion ca. 300ms nach Applikation behavioral relevanter Stimuli. Eine reliable Evozierung wird häufig mit dem oddball-Paradigma erreicht, bei dem auf einen seltenen, devianten Stimulus (Target) in einer Reihe von häufigen, irrelevanten Stimuli (Standards) z. B. mit Knopfdruck reagiert werden soll. Die erfolgreiche Bearbeitung dieses Paradigmas setzt neben der Stimulusrepräsentation und -klassifikation sowie der Vorbereitung und Durchführung der motorischen Antwort vor allem selektive Aufmerksamkeitsprozesse voraus. Die Reduktion der P3-Amplitude ist wahrscheinlich der konsistenteste Befund im Rahmen der biologischen Markerforschung der Schizophrenie (z. B. Braff, 1993; Turetsky et al., 1998a; Gallinat et al., 2003). Dieses Kohortendefizit scheint darüber hinaus unabhängig vom Medikationsstatus, von der Krankheitsdauer und von der Krankheitsschwere zu sein (Turetsky et al., 1998b; Bramon et al., 2004). Im Gegensatz zu der hohen Sensitivität, die diese ERP-Komponente für schizophrene Störungen besitzt, ist die Spezifität jedoch niedrig, da sie auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer (Polich et al., 1990), Alkoholabhängigkeit (Hesselbrock et al., 2001), unipolarer Depression (Gangadhar et al., 1993) sowie bei bipolarer Störung (Salisbury et al., 1999) reduziert ist. Auf neurophysiologischer Ebene ist daher kein für die Schizophrenie spezifischer Biomarker definiert worden.

3 METHODEN

3.1 Attention Network Test

Der ANT (Fan et al., 2002) erfasst die selektiven Aufmerksamkeitsleistungen Alerting und Orienting sowie die exekutive Funktion der behavioralen Inhibition. Es handelt sich um eine Kombination des cued detection-Paradigmas (Posner, 1980) mit einer Variante des Flanker-Paradigmas (Eriksen und Eriksen, 1974). Auf behavioraler Ebene finden sich stabile Reaktionszeitmuster, die darauf hinweisen, dass die Reaktionszeit (engl. reaction time, RT) durch die Präsentation informativer Hinweisreize gegenüber nichtinformativen Hinweisreizen signifikant verkürzt wird, während sie sich durch inkompatible Zielreize gegenüber kompatiblen Zielreizen signifikant verlängert wird (Fan et al., 2002).

Spezifisch sollte bei dieser Aufgabe die Richtung des mittleren Pfeils in einem peripher präsentierten, horizontalen Arrangement von fünf Pfeilen (imperativer Zielreiz, Target) per Knopfdruck angezeigt werden. Der Zielreiz umfasst drei Bedingungen unterschiedlichen Komplexitätsgrades: zentraler Pfeil plus flankierende Linien (neutraler Zielreiz), zentraler Pfeil plus gleichsinnige flankierende Pfeile (kompatibler Zielreiz), zentraler Pfeil plus ungleichsinnige flankierende Pfeile (inkompatibler Zielreiz). Dem Zielreiz geht stets ein Warnreiz (Cue) voraus, wobei diese vier verschiedene Zustände annehmen können: kein Warnreiz, zentraler Warnreiz, peripherer Warnreiz (räumlicher Hinweischarakter), doppelter peripherer Warnreiz. Die Hinweisreize beinhalten keine Distraktoren. Über die gesamte Zeit des Testablaufs ist ein zentrales Fixationskreuz sichtbar.

Die Cues werden für 100ms präsentiert, es folgen 400ms Fixation, danach wird das Target präsentiert, auf welches innerhalb von 1000ms reagiert werden muss; ein Trial dauert 4000ms. Nach einem Trainingsblock von 24 Trials mit Rückmeldung folgen drei Blöcke mit jeweils 96 Trials, sodass insgesamt maximal 288 Trials in die Analyse eingehen.

Die Kalkulation der Aufmerksamkeitseffekte erfolgt anhand von RT-Differenzen verschiedener Bedingungen und wird wie folgt vorgenommen:

Alerting = RT ohne vorherigen Warnreiz minus RT nach doppeltem Warnreiz;

Orienting = RT nach zentralem Warnreiz minus RT nach peripherem Warnreiz;

Inhibition = RT bei inkompatiblem Zielreiz minus RT bei kompatibeltem Zielreiz.

3.2 Ereignis-korrelierte Potentiale

3.2.1 Registrierung und Analyse

Das EEG wurde mit einem Verstärker der Firma Neuroscan Synamps (El Paso, Texas, USA) mit einer Abtastrate von 250Hz sowie einem analogen Hochpassfilter bei 0,16Hz aufgezeichnet. Zur Registrierung der Hirnströme wurden 32 Ag/AgCl-Elektroden verwendet, die nach dem internationalen 10/10- sowie dem 10/20-System positioniert wurden und in einer Elektrodenkappe eingelassen waren. Die Elektrode Cz fungierte als interne Referenz. Horizontale Augenbewegungen wurden mit einer Elektrode am linken Epicanthus lat. registriert. Zwei weitere Elektroden wurden am linken und rechten Mastoid angebracht. Die Elektrodenimpedanzen wurden unter 5k Ω gehalten.

Die Analyse des EEG erfolgte mit Brain Vision Analyzer 1.05 (Brain Products, München). Die Rohdaten wurden zunächst einer okulären Artefaktkorrektur auf der Basis einer Independent Component Analysis (Jung et al., 2000) zugeführt. Es folgte eine Re-Referenzierung der Datensätze von Cz zur common average-Referenz, bei der die Potentialverläufe jeder Elektrode gegen den Mittelwert der Potentiale aller übrigen Elektroden gemessen werden. Ein digitaler Tiefpassfilter wurde dann bei 45Hz gesetzt. Es folgte die Kennzeichnung der Artefakte, wobei ein Amplitudenkriterium von 80 μ V an alle Elektroden angelegt wurde. Die Datensätze wurden danach relativ zum Stimulus segmentiert, wobei das Prästimulus-Intervall je nach Untersuchung 800ms oder 350ms und das Poststimulus-Intervall durchgängig 800ms betrug. Nur korrekt und innerhalb von 100ms bis 1000ms beantwortete Durchgänge wurden in die weitere Analyse einbezogen. Nach erfolgter Segmentierung wurden artefaktbelastete Segmente verworfen. Die verbleibenden Segmente wurden einer Baseline-Korrektur zugeführt. Auf diese Weise wurden pro Person für jede zu untersuchende Bedingung mindestens 30 artefaktfreie Segmente gemittelt (Average). Diese Mittelungen der jeweiligen Versuchsbedingung aller Versuchsteilnehmer einer Kohorte wurden dann zu einem sog. Grand Average zusammengefasst.

Die visuellen ERP-Komponenten N1 und P3 wurden automatisch detektiert und post hoc einer visuellen Kontrolle unterzogen. Die N1-Komponente wurde an den Elektroden O1 und O2 als prominenteste negative Deflektion zwischen 150 und 250ms identifiziert und für die Elektroden O1, O2, P3, Pz und P4 bestimmt. Die P3-Komponente wurde an der Elektrode

Pz als prominenteste positive Deflektion zwischen 300 und 600ms identifiziert und für die Elektroden Fz, Cz und Pz bestimmt.

3.2.2 Kortikale Quellenanalyse

Die neuroelektrische Quellenanalyse wurde mit Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (sLORETA; Pascual-Marqui et al., 1994; Pascual-Marqui, 2002) durchgeführt. Dieser Lösungsansatz des bioelektrischen inversen Quellenproblems schätzt die kortikale Quellenverteilung anhand der auf dem Skalp gemessenen Potentialverläufe. Basierend auf der Annahme, dass benachbarte Neuronenpopulationen eine hochgradig synchrone Aktivität zeigen (Steriade et al., 1990), wird aus der Vielzahl der mathematisch möglichen Lösungen diejenige ausgewählt, die über eine Minimierung des Laplace'schen Operators eine möglichst homogene kortikale Stromdichteverteilung annimmt. sLORETA basiert auf einem sphärischen dreischichtigen Kopfmodell, dessen kortikale Strukturen mit dem Talairach Atlas (Talairach und Tournoux, 1988) korrespondieren. Der Lösungsraum ist beschränkt auf die graue Substanz inklusive Hippokampus, die in 6239 Voxel mit einer Kantenlänge von 5mm untergliedert ist.

Die eingelesenen EEG-Daten entsprechen den Mittelungen einer Versuchsperson für eine bestimmte Versuchsbedingung. Die weitere Analyse umfasst zunächst die Umrechnung des EEG-Segmentes mit einer Transfermatrix, welche die exakten realen Elektrodenpositionen beinhaltet und auf die idealisierte Schädelgeometrie des Kopfmodells umrechnet sowie die Stromdichte im definierten Lösungsraum errechnet. Das Ergebnis ist eine kortikale Stromdichteverteilung der jeweiligen Versuchsbedingung bei einer Versuchsperson für das eingelesene Zeitfenster des zu Grunde liegenden EEG-Segmentes (hier -350ms bis 800ms bzw. -800ms bis 800ms). Die berechneten Stromdichteverteilungen wurden nach einem bootstrap-Verfahren mit 5000 Randomisierungen als verbundene t-Tests zwischen zwei Versuchsbedingungen einer Kohorte oder als unabhängige t-Tests zwischen einer Versuchsbedingung zweier Kohorten durchgeführt. Die jeweils untersuchten Intervalle korrespondieren mit den in den jeweiligen Studien untersuchten Zeitfenstern der jeweiligen ERP-Komponenten. Weitere Korrekturen, Normalisierungen, log-Transformationen oder Glättung der Daten (smoothing) wurden nicht vorgenommen.

3.2.3 Maschinelles Lernen

Ziel dieser rein datenbasierten Analyse mit machine learning-Algorithmen, die mit MATLAB (Mathworks, USA) durchgeführt wurde, war die einfach verblindete Klassifizierung gesunder und schizophrener Versuchsteilnehmer alleine anhand der eingelesenen ERP-Komponenten. Die einzige methodische Einschränkung war die Begrenzung der untersuchten Potentiale auf Target-Trials, da nur hier selektive Aufmerksamkeitseffekte zu erwarten sind. Ohne weitere a priori-Hypothese wurden daher Amplitude und Latenz aller untersuchten ERP-Komponenten für alle Elektroden und alle Target-Bedingungen in die Analyse eingeschlossen. Zusätzlich wurde die N1-Komponente nach vorheriger Bestätigung einer Unabhängigkeit vom Stimulustyp anhand einer multivariaten Varianzanalyse zu einer einzigen ERP-Komponente zusammengefasst und für alle Elektroden zusätzlich eingelesen.

Es wurden insgesamt neun verschiedene Standard-Klassifizierungsmethoden (Vapnik, 1998) verwendet: Support Vector Machine mit unterschiedlichen Kernels (linear, quadratisch, radial), Linear Discriminant Analysis, Quadratic Discriminant Analysis, k-Nearest Neighbor, Bayes mit gleichen und ungleichen Varianzen sowie die Mahalanobis-Klassifikation. Die Selektion der für die Klassifizierung relevanten ERP-Komponenten basiert auf einer Kreuzvalidierung mit 90% Training und 10% Test und einer Monte-Carlo-Evaluation nach 10000-facher zufälliger Anordnung der Testpunkte. Die Zusammenstellung der ERP-Komponenten wurde auf ein Maximum von $N=8$ beschränkt, um einerseits eine kombinatorische Überlastung und andererseits eine Überanpassung des Modells an die Daten zu vermeiden.

Diese Methode wurde durch Dr. Florin Popescu und Dr. Cristian Grozea, Intelligent Data Analysis Laboratory, Fraunhofer Institut für Rechnerarchitektur und Softwaretechnologie (FIRST), Berlin, ausgearbeitet und durchgeführt.

4 EIGENE ARBEITEN

4.1 Neurophysiologische Indikatoren selektiver Aufmerksamkeit

Neuhaus AH, Urbanek C, Opgen-Rhein C, Hahn E, Ta TMT, Koehler S, Gross M, Dettling M. Event-related potentials associated with Attention Network Test. *Int J Psychophysiol* 2010;76:72-79.

Alerting, Orienting und exekutive Kontrolle konstituieren ein funktionelles System zur Ausübung selektiver Aufmerksamkeit. Während Studien zu visuellen Orientierungsreaktionen eine Augmentierung der N1-Komponente belegen (Nobre et al., 2000; Talsma et al., 2005), sind vergleichbare Studien zum neurophysiologischen Korrelat der Alerting-Reaktion kaum durchgeführt worden. Die Ausübung exekutiver Kontrolle wird u. a. mit der P3-Komponente in Verbindung gebracht, die über dem frontalen Kortex mit der nogo-P3 eine für Inhibitionsleistungen spezifische Subkomponente aufweist (Pfefferbaum et al., 1985).

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Exploration der Modulation der ERP-Komponenten durch selektive Aufmerksamkeitsprozesse bei gesunden Probanden (N=44). Da Alerting und Orienting durch die Präsentation spezifischer Cues induziert werden und auf behavioraler Ebene eine Verkürzung der Reaktionszeit auf imperative Stimuli bedingen, wurde hypothesisiert, dass die Alerting und Orienting im Cue/Target-Intervall aufrecht erhalten werden und spezifisch die Target-assoziierte N1-Komponente über dem zugehörigen sensorischen Areal augmentieren. Weiterhin gingen wir davon aus, dass eine frontale P3 durch Inhibitionsprozesse generiert wird. Aufgrund interner Vorbefunde (Neuhaus et al., 2007) gingen wir zuletzt davon aus, dass die parietale P3 in Inhibitionstrials reduziert ist.

Tatsächlich bildeten sich die erwarteten Effekte von Alerting und Orienting als Augmentierung der N1-Komponente an den posterioren Elektroden ab, wobei die Alerting-Trials eher durch eine Augmentierung der parietalen N1, die Orienting-Trials hingegen eher durch eine Augmentierung der okzipitalen N1 reflektiert wurde. Die P3-Komponente war entsprechend den Hypothesen in den Inhibitionstrials frontal erhöht (nogo-P3) und parietal reduziert (P3b). Es wurde ein deutlicher statistischer Trend für eine Korrelation dieser beiden P3-Effekte gefunden, was darauf hindeutet, dass es sich bei den beiden P3-Subkomponenten nogo-P3 und P3b um Teilprozesse derselben kognitiven Operation handeln könnte.

4.1.1 Geschlechtsunterschiede neurophysiologischer Indikatoren

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

Die Analyse visueller selektiver Aufmerksamkeit erfordert die kritische Evaluation eines möglichen funktionellen Geschlechtsdimorphismus als potentiellm Confounder, da Frauen zwar bei semantischen Aufgaben im Durchschnitt deutlich besser abschneiden als Männer (z. B. Wirth et al., 2007), männliche Probanden jedoch bei der Bearbeitung visuell-räumlicher Paradigmen im Durchschnitt überlegen sind (z. B. Kimura, 2000). Funktionelle Neuroimaging-Studien visuell-räumlicher Aufgaben haben konsistent eine rechts frontale Mehraktivierung bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Probanden gefunden (Grön et al., 2000; Hugdahl et al., 2006). Elektrophysiologische Studien weisen auf verschiedene Parameter hin, die mit einer Latenz von bis zu 300ms Geschlechtsunterschiede aufweisen (z.B. Güntekin und Basar, 2007).

Die Hypothese der vorliegenden Studie war daher, dass während der Bearbeitung des ANT eine geschlechtsdimorphe frontale ERP-Komponente mit einer Latenz von bis zu 300ms identifizierbar ist. Weiterhin gingen wir davon aus, dass sich dieser Geschlechtsunterschied mit quellenlokalisatorischen Verfahren im rechten frontalen Kortex bei weiblichen Studienteilnehmern (N=22) im Vergleich zu männlichen Probanden (N=22) lokalisieren lässt.

Bei weiblichen Probanden wurde eine zentrale Komponente bei einer Latenz von ca. 250ms identifiziert, die sowohl durch Cues als auch durch Targets evoziert wurde, über dem dorsalen frontalen Kortex maximal und bei männlichen Probanden nicht nachweisbar war. Hierbei bestand eine sehr enge Korrelation zwischen frontalem Amplitudenunterschied zwischen den Geschlechtern und Salienz der jeweiligen Stimuli. Zuletzt wurden die neuronalen Generatoren dieser Aktivität im rechts frontalen Brodmann Areal 10 identifiziert, was als Hinweis auf eine top-down-Kontrolle bei zunehmender visuell-räumlicher Stimuluskomplexität bei weiblichen Studienteilnehmern interpretiert wird.

4.2 Untersuchungen zur Schizophrenie

4.2.1 Defizite früher selektiver Aufmerksamkeit

Neuhaus AH, Karl C, Hahn E, Trempler NR, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Hahn C, Ta TMT, Dettling M. Dissection of early bottom-up and top-down deficits during visual attention in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2011;122:90-98.

Während auditorische ERP-Komponenten häufig im Zusammenhang mit Schizophrenie untersucht wurden, hat die nähere Analyse visueller ERP erst in den letzten Jahren größeres Interesse erfahren. Die Untersuchung der N1-Komponente bei Bearbeitung des ANT erlaubt eine getrennte Untersuchung von (exogenen) bottom up- und (endogenen) top down-Prozessen, welche sich in Cue- bzw. Target-ERPs niederschlagen. Anhand der aktuellen Befundlage scheint eine Störung beider Prozesse plausibel (s. Kap. 2.3), jedoch ist eine mögliche Interaktion auf visueller Ebene bislang nicht untersucht worden.

Wir vermuteten ein gleichzeitiges Vorliegen gestörter bottom up- und top down-Prozesse bei Schizophrenie (N=33) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (N=61). Da reine bottom up-Prozesse durch saliente Reize bei fehlender Instruktion ablaufen, sollten entsprechend Störungen anhand einer Reduktion der Cue-N1-Komponente messbar sein. Da top down-Prozesse erst nach Etablierung einer präparatorischen kognitiven Aktivität ablaufen, sollten sich entsprechende Störungen in einer reduzierten Cue-abhängigen Target-N1-Komponente niederschlagen. Zuletzt vermuteten wir einen korrelativen Zusammenhang zwischen der Amplitudenhöhe der entsprechenden N1-Komponenten als Indikatoren der bottom up- und top down-Prozesse.

In Abwesenheit relevanter behavioraler Unterschiede wurden bei schizophrenen Patienten entsprechend der Hypothese reduzierte Peak-Amplituden der untersuchten N1-Komponenten gefunden. Lineare Regressionsanalysen zeigten, dass der Unterschied zwischen gesunden und schizophrenen Versuchsteilnehmern mit zunehmender Stimulusalienz (Cue-N1) bzw. zunehmender präparatorischer Aufmerksamkeitsleistung ebenfalls zunimmt. Eine Korrelation zwischen Cue-N1 und Cue-abhängiger Target-N1 konnte nicht gefunden werden, jedoch bestanden zumindest deutliche Überlappungen der zu Grunde liegenden kortikalen Defizite in posterioren Kortexarealen bei Schizophrenie.

4.2.2 Defizit exekutiver Kontrolle selektiver Aufmerksamkeit

4.2.2.1 Neuroanatomisches Korrelat exekutiver Kontrolle

Neuhaus AH, Köhler S, Urbanek C, Opgen-Rhein C, Hahn E, Dettling M. Selective anterior cingulate cortex deficit during conflict solution in schizophrenia: an event-related potential study. *J Psychiatr Res* 2007;41:635-644.

In dieser Pilotstudie wurde der Verlauf der Ereignis-korrelierten Potentiale bei Bearbeitung des ANT unter besonderer Berücksichtigung später, endogener Potentiale explorativ untersucht. Eine Vielzahl von Studien beschreibt eine Störung exekutiver Kontrolle bei Schizophrenie (z. B. Hepp et al., 1996; Kerns et al., 2005). Gleichzeitig ist ein Defizit der P3-Komponente des ERP bei Schizophrenie gut belegt (s. Kap. 2.3). Aus der Literatur ist weiterhin eine Modulation der N2 durch Flanker-Effekte beschrieben worden (Kopp et al., 1996; Bartholow et al., 2005).

Hypothetisch gingen wir in der vorliegenden Untersuchung von Defiziten der N2- und der P3-Komponente während der Bearbeitung des exekutiven Teils des ANT, d.h. des Flanker-Kompatibilitäts-Konfliktes, bei schizophrenen Patienten (N=16) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (N=16) aus. Weiterhin wurde ein Defizit des ACC vermutet, da dieses Areal in einer Vielzahl von Untersuchungen bei Ausübung exekutiver Kontrolle bei Schizophrenie minderaktiviert ist (z. B. Dehaene et al., 2003; Kerns et al., 2005).

Auf behavioraler Ebene fand sich ein signifikanter Unterschied des Netzwerkeffektes Inhibition (exekutive Kontrolle). Eine Modulation der N2-Komponente durch den Flanker-Kompatibilitäts-Konflikt konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Hypothesenkonform fanden wir jedoch bei schizophrenen Patienten eine verlängerte zentrale Latenz der P3-Komponente (Cz) während der Konfliktbedingung sowie eine verminderte Amplitudenmodulation der parietalen P3-Komponente (Pz) durch die verschiedenen Target-Bedingungen. Die Quellenanalyse des ERP in dem entsprechenden Zeitfenster erbrachte eine Aktivierung des ACC bei Gesunden sowie ein relatives Aktivierungsdefizit bei schizophrenen Studienteilnehmern.

4.2.2.2 Zur Spezifität neurophysiologischer Indikatoren exekutiver Kontrolle

Neuhaus AH, Trempler NR, Hahn E, Luborzewski A, Karl C, Hahn C, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Schaub R, Dettling M. Evidence of specificity of a visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;124:119-126.

In dieser Folgestudie wurde den Fragen nachgegangen, inwieweit die in der Pilotstudie erhobenen Befunde bei Schizophrenie replizierbar und ob diese Befunde für die Schizophrenie spezifisch sind. Daher wurde mit einer Gruppe depressiver Patienten eine klinische Kontrollpopulation eingeschlossen. Für die Depression ist, ebenso wie für die Schizophrenie, eine Reduktion der parietalen P3-Amplitude beschrieben worden (Urretavizcaya et al., 2003; Kawasaki et al., 2004), sodass dieses Untersuchungskollektiv hinsichtlich der kortikalen Neurophysiologie der P3 eine hinreichend vergleichbare Population darzustellen scheint.

Die Hypothesen für die vorliegende Studie waren daher eine verlängerte zentrale Latenz der P3 in Inhibitionstrials sowie eine verminderte parietale Amplitudenmodulation der P3 in Abhängigkeit von den Target-Bedingungen bei Schizophrenie (N=16) im Vergleich sowohl zu gesunden Kontrollen (N=16) als auch zu depressiven Patienten (N=16). Zusätzlich wurde eine frontale P3-Komponente, die sog. nogo-P3, auf einen Gruppenunterschied hin untersucht.

In dieser Studie fanden sich keine behavioralen Gruppenunterschiede hinsichtlich der Aufmerksamkeitseffekte Alerting, Orienting und Inhibition. Die zuvor beschriebene verlängerte zentrale Latenz der P3 in Inhibitionstrials bei schizophrenen Patienten konnte hier nicht repliziert werden. Im Gegensatz dazu fand sich jedoch in der vorliegenden Untersuchung erneut eine signifikant reduzierte Amplitudenmodulation der parietalen P3 bei schizophrenen Patienten, nicht jedoch bei depressiven Patienten oder gesunden Kontrollen, was auch anhand einer Regressionsanalyse der P3-Amplituden bestätigt werden konnte. Die frontale nogo-P3 war bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen reduziert, jedoch überschritt dieser Gruppenunterschied nicht die Signifikanzschwelle.

4.2.2.3 Neurophysiologische Indikatoren exekutiver Kontrolle als Trait-Marker

Neuhaus AH, Hahn E, Hahn C, Ta TMT, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Dettling M. Visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia is independent of duration of illness. *Schizophr Res* 2011, doi:10.1016/j.schres.2011.02.009.

Die Amplitudenmodulation der parietalen P3 hat sich in zwei vorausgegangenen Studien als stabiles Merkmal zur Differenzierung schizophrener Patienten von gesunden Kontrollen herausgestellt. Ein physiologisch relevanter Marker sollte jedoch nicht nur querschnittlich, sondern auch longitudinal stabil mit der Erkrankung assoziiert sein, sodass dieses Kriterium in der vorliegenden Studie näherungsweise untersucht werden sollte. In Annäherung an ein longitudinales Studiendesign wurden daher Patienten mit einer kürzlich, d.h. in den letzten fünf Jahren vor Studieneinschluss diagnostizierten Schizophrenie (N=18), Patienten mit einer chronischen, d.h. mindestens 10 Jahre vor Studieneinschluss diagnostizierten Schizophrenie (N=18) sowie eine jüngere (N=18) und eine ältere gesunde Kontrollgruppe (N=18) hinsichtlich des spezifizierten P3-Defizits untersucht.

Ausgehend von früheren Untersuchungen, die einen negativen Befund für die N2 und inkonsistente Befunde für die frontale nogo-P3 sowie für die zentrale P3, jedoch robuste Befunde für eine reduzierte Modulation der parietalen P3-Amplitude erbrachten, war die Hypothese der vorliegenden Untersuchung, dass eine fehlende parietale Modulation der P3-Amplitude bei schizophrenen Patienten unabhängig von der Krankheitsdauer vorliegt, während der entsprechende Parameter bei gesunden Probanden unabhängig vom Alter nachweisbar ist.

Behaviorale Gruppenunterschiede konnten auch in dieser Studie nicht repliziert werden. Entsprechend der Hypothesen konnte jedoch anhand von Regressionsanalysen gezeigt werden, dass eine vergleichbare Modulation der parietalen P3 in beiden Kontrollgruppen und somit altersunabhängig vorlag, wohingegen ein signifikantes Modulationsdefizit der parietalen P3-Amplitude in beiden Patientengruppen und somit unabhängig von der Dauer der Erkrankung vorlag.

4.2.3 Daten-basierte Klassifikation anhand neurophysiologischer Parameter

Neuhaus AH, Popescu FC, Grozea C, Hahn E, Hahn C, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Dettling M. Single-subject classification of schizophrenia by event-related potentials during selective attention. *Neuroimage* 2011;55:514-521.

Die hypothesengeleitete Untersuchung möglicher neurophysiologischer Marker hat in der vorliegenden Untersuchungsreihe einerseits ein robustes Defizit der N1, andererseits ein stabiles parietales Modulationsdefizit der P3 bei Schizophrenie erbracht. Als Ergänzung zum hypothesengeleiteten Ansatz Forschung wurde hier ein Daten-geleiteter Ansatz verfolgt, bei dem anhand bereits erhobener ERP-Daten zum ANT eine Klassifizierung der Versuchsteilnehmer in schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen erfolgen sollte.

Mit Hilfe maschineller Lernalgorithmen sollte der bestehende ERP-Datensatz in einer einfach verblindeten Versuchsanordnung in zwei Gruppen aufgeteilt und mit der diagnostischen Gruppeneinteilung (Schizophrenie N=40 vs. Kontrollen N=40) verglichen werden. Eine Hypothese im engeren Sinne wurde bei diesem explorativen, Daten-geleiteten Ansatz nicht formuliert.

In dieser Studie konnte eine Klassifikationsgenauigkeit von 79% erreicht werden. Die Kombination der zur Klassifikation notwendigen ERP-Variablen bestand aus der zentralen P3 nach inkompatiblen Targets (Amplitude und Latenz) sowie nach kompatiblen Targets (Latenz) und aus der gemittelten N1 an der rechts parietalen Elektrode P4 (Latenz). Anhand LORETA konnten korrespondierende Stromdichtedefizite des ACC im Zeitfenster der zentralen P3 sowie im rechten ventralen temporo-okzipitalen Kortex im Zeitfenster der N1 bei Schizophrenie identifiziert werden.

5 DISKUSSION

Gegenstand der vorliegenden Studien war die Untersuchung neurophysiologischer Indikatoren selektiver Aufmerksamkeit auf ihre potentielle Verwendbarkeit als biologische Marker der Schizophrenie. Hierzu wurden unter Berücksichtigung behavioraler Parameter die physiologisch relevanten ERP-Komponenten identifiziert und repliziert sowie erweitert (Neuhaus et al., 2007, 2010b). Ein Konfund durch Geschlechtsunterschiede konnte für die Augmentation der posterioren N1-Amplituden durch Alerting und Orienting und für die Modulation der parietalen P3-Amplitude während exekutiver Kontrolle, ausgeschlossen werden (Neuhaus et al., 2009). In den Untersuchungen an schizophrenen Patienten wurden mit einem Hypothesen-geleiteten und einem Daten-basierten Ansatz zwei prinzipiell unterschiedliche Herangehensweisen gewählt, die über eine Synthese die Entwicklung einer weiterführenden Forschungsperspektive erlauben.

5.1 Behaviorale Daten

In allen durchgeführten Studien wurde konsistent eine Verlangsamung der mittleren RT bei schizophrenen Patienten gefunden, wohingegen ein spezifischer behavioraler Unterschied hinsichtlich der exekutiven Kontrolle zwar in der Pilotstudie gefunden wurde (Neuhaus et al., 2007), jedoch in den Folgeuntersuchungen nicht repliziert werden konnte (Neuhaus et al., 2010a, 2011a). Dies reflektiert die uneinheitliche Datenlage behavioraler Studien zum ANT bei Schizophrenie, die teilweise negative Ergebnisse (z. B. AhnAllen et al., 2008), teilweise aber auch signifikante Defizite exekutiver Kontrolle (Wang et al., 2005; Gooding et al., 2006; Breton et al., 2010), des Orientings (Wang et al., 2005) oder des Alertings (Nestor et al., 2007) für schizophrene Patienten beschreiben.

Einschränkend ist anzumerken, dass in einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse unzureichende split half-Reliabilitäten für die Netzwerkeffekte Alerting ($r = .20$) und Orienting ($r = .32$) gefunden wurden (McLeod et al., 2010), sodass insbesondere bei moderaten Gruppengrößen falsch positive Ergebnisse für diese Variablen möglich sind. Hinsichtlich der beschriebenen Defizite exekutiver Kontrolle schizophrener Patienten (Wang et al., 2005; Gooding et al., 2006; Breton et al., 2010) ist eine Konfundierung durch demographische Faktoren zu diskutieren. So konnte in weiteren Untersuchungen der

Arbeitsgruppe insofern ein relevanter Einfluss des Geschlechts aufgezeigt werden, als bei männlichen Patienten ein gegenüber den Kontrollen verminderter Inhibitionseffekt, bei weiblichen Patienten jedoch ein erhöhter Inhibitionseffekt besteht (Opgen-Rhein et al., 2008; Urbanek et al., 2009). In einer weiteren Untersuchung der Arbeitsgruppe (Hahn et al., unveröffentlichte Daten) fanden sich sowohl mit steigendem kumulativem Nikotinkonsum als auch mit dem Schweregrad der Nikotinabhängigkeit, gemessen mit dem Fagerström-Interview, eine Verbesserung exekutiver Kontrolle bei schizophrenen Patienten sowie eine Verschlechterung bei Kontrollen.

Insgesamt scheint jedoch in Würdigung der genannten demographischen Einflussgrößen, eigener Ergebnisse und der anderer Arbeitsgruppen ein mit dem ANT behavioral prinzipiell messbares exekutives Defizit bei schizophrenen Patienten zu bestehen, was mit zahlreichen weiteren Tests zur exekutiven Kontrollfunktion in der Literatur konsistent ist (z.B. Goldberg et al., 1987; Hepp et al., 1996; Kerns et al., 2005).

5.2 Neurophysiologische Parameter

5.2.1 Hypothesen-geleitete Analyse

Anhand der vorliegenden Forschungsergebnisse konnte insbesondere mit der Modulation der parietalen P3-Amplitude ein neurophysiologischer Parameter identifiziert werden, der gewisse Gütekriterien für biologische Marker psychischer Störungen erfüllt. Nach der Endophänotyp-hypothese (Gottesman und Gould, 2003) sollte ein bedeutsamer Marker spezifisch mit der Erkrankung assoziiert, unabhängig vom momentanen Zustand des Patienten (Trait Marker) und vererbbar sein sowie innerhalb betroffener Familien mit der Erkrankung ko-segregieren. Die vorliegenden Forschungsergebnisse liefern erste Hinweise für eine Krankheitsspezifität der parietalen P3-Modulation (Neuhaus et al., 2010a) und für eine gewisse Unabhängigkeit dieses Markers von der Krankheitsphase (Neuhaus et al., 2011a). Ein Konfund durch Alter, Geschlecht, Medikation und Krankheits schwere konnte korrelativ ausgeschlossen werden.

Funktional könnte das beschriebene Defizit in einer Störung der Kontextprozessierung visueller Reize begründet sein. Da die Amplitude der P3 mit steigendem Schwierigkeitsgrad der Aufgabe abnimmt (Polich, 1987; Hagen et al., 2006), könnte die Modulation der P3

physiologisch einer graduierten Zielerkennung entsprechen, je nach morphologischem Schwierigkeitsgrad der Zielreize. Pathophysiologisch könnte bei der Schizophrenie eine Störung der visuellen Stimulusprozessierung vorliegen, die eine Differenzierung der Zielreize nach flankierenden Distraktoren und damit eine Amplitudenmodulation der P3 reduziert. Dies wäre gut vereinbar mit Störungen früher visueller Informationsverarbeitung (Neuhaus et al., 2011b) sowie mit Untersuchungen zu visueller Kontextprozessierung bei Schizophrenie (Dakin et al., 2005; Must et al., 2004). In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, dass horizontale, nicht jedoch vertikale, kontextuelle Information defizient verarbeitet wird (Yoon et al., 2009). Die verminderte Integration divergenter visueller Stimulusinformationen zu kohärenten Objektrepräsentationen könnte wiederum eine verminderte neuronale Konfliktverarbeitung und eine fehlende Modulation der P3 bei Schizophrenie erklären. Passend zu dieser Überlegung wurde bei schizophrenen Patienten im ACC als einem etabliertem neuroanatomischem Substrat der Konfliktverarbeitung (Botvinick et al., 2004; Fan et al., 2005) eine reduzierte Stromdichte während des für die Konfliktverarbeitung kritischen Zeitfensters gefunden (Neuhaus et al., 2007).

Die im Vergleich zum fMRT geringe räumliche Auflösung des verwendeten quellenanalytischen Verfahrens sLORETA macht inhaltliche Plausibilitätsprüfungen unentbehrlich. Insbesondere ist zu prüfen, ob mit den angebotenen Lösungen des inversen Quellenproblems neuroanatomisch plausible Aktivierungen, d. h. Stromdichteverteilungen vorliegen. Dies ist vor allem dann nicht der Fall, wenn abrupte Änderungen anatomischer Verhältnisse zu berücksichtigen sind wie dies beispielsweise bei der Fissura Sylvii der Fall ist. Hier sind unterschiedliche funktionelle Aspekte zu berücksichtigen, die jedoch einen engen räumlichen Bezug zueinander haben und so die Auflösungsfähigkeit der Quellenanalyse überfordern. Dies ist jedoch bei der hier beschriebenen Lösung einer reduzierten Stromdichte im ACC wahrscheinlich nicht der Fall, da im medialen frontalen Kortex relativ homogene neuroanatomische Verhältnisse angetroffen werden.

Unter der Berücksichtigung vorgenannter Limitation konvergieren jedoch in dem vorliegenden Ansatz insgesamt Befunde zur frühen visuellen Informationsverarbeitung, der P3-Modulation und der Aktivierung des ACC in der These, dass eine relevante, krankheitsspezifische und krankheitsphasenunabhängige Störung der neurophysiologischen Indikatoren selektiver Aufmerksamkeit für die Schizophrenie identifiziert werden konnte.

5.2.2 Daten-basierte Analyse

Die Analyse der eingelesenen ERP-Daten zur automatisierten Klassifikation erbrachte eine Genauigkeit von ca. 80%. Diese Klassifikationsgenauigkeit ist vergleichbar mit MRT-basierten Ansätzen, die Klassifikationsraten von 75% (Diffusions-Tensor-Imaging; Caan et al., 2006), 79% (Kortexvolumetrie; Takayanagi et al., 2010), 81% (whole brain-Morphometrie; Davatzikos et al., 2005) oder 90% (Kortexvolumetrie; Yoon et al., 2007) erbrachten.

Mit der Latenz der rechtsparietalen N1 und einer Kombination aus Latenz - und Amplitudenmaßen der zentralen P3 sind vor allem Marker identifiziert worden, die diskrepant mit den Ergebnissen der vorhergehenden, Hypothesen-geleiteten Untersuchungen, jedoch biologisch nicht unplausibel sind. Tatsächlich sind reduzierte N1-Latenzen bei Schizophrenie jedoch wiederholt beschrieben worden (Mulert et al., 2001; Butler et al., 2007; Iyer und Zouridakis, 2008). Das im Zeitfenster der N1 identifizierte Generatorendefizit des rechten inferotemporalen Kortex und angrenzender okzipitaler Areale spricht für eine Störung innerhalb der ventralen Bahn visueller Informationsverarbeitung („what pathway“; Haxby et al., 1991). Die hier identifizierten P3-Defizite einschließlich der assoziierten Stromdichtedefizite des ACC sind mit den vorhergehenden, Hypothesen-geleiteten Untersuchungen weitgehend vereinbar.

Einschränkend muss für den vorliegenden Ansatz angemerkt werden, dass eine rein Daten-basierte Analyse als Grundlage diagnostischer Überlegungen ohne vorherige Ansicht des Patienten auch bei einer hohen Klassifikationsgenauigkeit von ca. 80% ein beträchtliches Risiko einer Fehlklassifikation beinhaltet. Sei eine Klassifikation bei N= 10.000 Personen mit einer Krankheitsprävalenz von ca. 1% durchzuführen, so werden statistisch 100 Personen erkrankt und 9.900 Personen nicht erkrankt sein. Mit 80% Klassifikationsgenauigkeit werden 80 Personen richtig positiv, dagegen jedoch 1.980 Personen, mithin also ca. 96%, falsch positiv klassifiziert. Diese ungünstige Ratio lässt sich lediglich durch 1) die Nutzung zusätzlicher Informationen, beispielsweise durch ein diagnostisches Interview, oder 2) durch eine Optimierung der verwendeten Klassifikatoren verbessern. Daher muss betont werden, dass derartige Verfahren auch bei aller Hoffnung auf eine zukünftige diagnostische Verwertbarkeit zumindest derzeit noch strikt experimentellen Charakters sind.

5.3 Forschungsperspektiven und Fazit

Im Rahmen der Endophänotyphypothese sind nun genetische Assoziationsstudien notwendig, um allgemein eine genetische Grundlage der beschriebenen ERPs und spezifisch eine Assoziation der beschriebenen ERP-Defizite bei Schizophrenie mit relevanten Risikogenen verifizieren oder falsifizieren zu können. Eine Studie mit erstgradigen Verwandten schizophrener Patienten könnte den endophänotypischen Charakter der ERP-Defizite weiter bestätigen, wenn Verwandte eine zwischen Patienten und gesunden Kontrollen intermediäre Ausprägung der ERP-Merkmale aufweisen. Auch könnte die Einbeziehung genetischer Variationen in maschinelle Klassifikationsalgorithmen einen Vorteil gegenüber bisher üblichen Assoziationsstudien liefern, da Gen-Gen-Interaktionen sowie Epistase-Phänomene womöglich erst über den Einsatz komplexer statistischer Algorithmen, die einen höheren Grad an Sensitivität als eine lineare faktorielle Statistik aufweisen, identifiziert werden können.

Weiterhin müssen longitudinale Untersuchungsdesigns angestrebt werden, die unter anderem die Unveränderlichkeit der beschriebenen ERP-Defizite im Zeitverlauf und damit den Trait Marker-Charakter im engeren Sinne bestätigen oder widerlegen können. Von besonderem Interesse dürfte allerdings die Untersuchung putativ prodromaler Patienten sein, die allein zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose schon longitudinal beobachtet werden müssen. Ein Kontrast zwischen putativ prodromalen Patienten mit und ohne Transition zu einer manifesten Schizophrenie innerhalb eines zu wählenden Beobachtungszeitraums würde einen Rückschluss auf Biomarker, die nicht nur mit der Erkrankung selbst, sondern auch mit dem Prodromalstadium im Sinne eines Vulnerabilitätsmarkers assoziiert sind.

Methodische Optimierungen sind einerseits durch den Einsatz mehrerer Paradigmen möglich, die neben der selektiven Aufmerksamkeit beispielsweise das sensorische Gating oder spezifische exekutive Funktionen messen. Andererseits ist eine Analyse der einzelnen Versuchstrials sinnvoll, um nicht nur statistische Mittelwerte, sondern auch dynamische Netzwerkfunktionen im Testverlauf untersuchbar zu machen. Auf diese Weise könnten auch Daten zum Signal-Rausch-Verhältnis frontaler neuronaler Netzwerke bzw. dessen Störungen im Rahmen der Schizophrenie Eingang in etablierte Analysepfade finden.

Insgesamt weisen die vorgestellten Befunde auf spezifische neurophysiologische Defizite der Schizophrenie hin und illustrieren deren hohes Potential zur Verwendung als

potentieller Krankheitsmarker, was den hier gewählten Ansatz zu einem lohnenden Objekt weiterer intensiver Forschungsbemühungen macht. Die unterschiedlichen Zugänge der Hypothesen-geleiteten und der Daten-basierten Analyse können hierbei sinnvoll kombiniert werden, um die Belastbarkeit der erhobenen Befunde zu prüfen, indem inhaltlich plausible neurophysiologische Variablen objektiv auf deren statistische Diskriminationsfähigkeit überprüft werden. Auch wenn die zukünftige klinische Verwendbarkeit der vorgestellten Befunde und ähnlicher Ansätze anderer Arbeitsgruppen nicht abschließend beurteilbar ist, bestehen doch gute Gründe für die Annahme, dass ERP in einer langfristigen Perspektive zumindest als Hilfsinstrument in der klinischen Diagnostik der Schizophrenie eingesetzt werden können, ähnlich wie dies in der Diagnostik der Multiplen Sklerose mit der Verwendung visuell evozierter Potentiale bereits der Fall ist.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- AhnAllen CG, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW, Niznikiewicz MA (2008). Early nicotine withdrawal and transdermal nicotine effects on neurocognitive performance in schizophrenia. *Schizophr Res* 100:261-269.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 4th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Bartholow BD, Pearson MA, Dickter CL, Sher KJ, Fabiani M, Gratton G (2005). Strategic control and medial frontal negativity: beyond errors and response conflict. *Psychophysiology* 42:33-42.
- Blackwood DH, St-Clair DM, Muir WJ, Duffy JC (1991). Auditory P300 and eye tracking dysfunction in schizophrenic pedigrees. *Arch Gen Psychiatry* 48:899-909.
- Bleuler E (1911). *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien.* Leipzig: Deuticke.
- Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 8:539-546.
- Braff DL (1993). Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 19:233-259.
- Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 70:315-329.
- Breton F, Planté A, Legauffre C, Morel N, Adès J, Gorwood P, Ramoz N, Dubertret C (2011). The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. *Neuropsychologia* 49:203-208.
- Brown KJ, Gonsalvez CJ, Harris AW, Williams LM, Gordon E (2002). Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 113:1754-1763.
- Bruder G, Kayser J, Tenke C, Amador X, Friedman M, Sharif Z, Gorman J (1999). Left temporal lobe dysfunction in schizophrenia: event-related potential and behavioral evidence from phonetic and tonal dichotic listening tasks. *Arch Gen Psychiatry* 56:267-276.
- Burgess PW, Shallice T (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 34:263-273.

- Butler PD, Martinez A, Foxe JJ, Kim D, Zemon V, Silipo G, Mahoney J, Shpaner M, Jalbrzikowski M, Javitt DC (2007). Subcortical visual dysfunction in schizophrenia drives secondary cortical impairments. *Brain* 130:417-430.
- Caan MWA, Vermeer KA, van Vliet LJ, Majoie CBLM, Peters BD, den Heeten GJ, Vos FM (2006). Shaving diffusion tensor images in discriminant analysis: a study into schizophrenia. *Med Image Anal* 10:841-849.
- Carter JW, Schulsinger F, Parnas J, Cannon T, Mednick SA (2002). A multivariate prediction model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 28:649-682.
- Carter CS, Botvinick MM, Cohen JD (1999). The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Rev Neurosci* 10:49-57.
- Carter CS, Mintun M, Nichols T, Cohen JD (1997). Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [¹⁵O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry* 154:1670-1675.
- Carter CS, van Veen V (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cogn Affect Behav Neurosci* 7:367-379.
- Corbetta M, Shulman GL (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3:201-215.
- Coull JT, Nobre AC, Frith CD (2001). The noradrenergic alpha₂ agonist clonidine modulates behavioural and neuroanatomical correlates of human attentional orienting and alerting. *Cereb Cortex* 11:73-84.
- Dakin S, Carlin P, Hemsley D (2005). Weak suppression of context in chronic schizophrenia. *Curr Biol* 15:R822-R824.
- Daumann J, Wagner D, Heekeren K, Neukirch A, Thiel CM, Gouzoulis-Mayfrank E (2010). Neuronal correlates of visual and auditory alertness in the DMT and ketamine model of psychosis. *J Psychopharmacol* 24:1515-1524.
- Davatzikos C, Shen D, Gur RC, Wu X, Liu D, Fan Y, Hughett P, Turetsky BI, Gur RE (2005). Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 62:1218-1227.
- Dehaene S, Artiges E, Naccache L, Martelli C, Viard A, Schürhoff F, Recasens C, Martinot ML, Leboyer M, Martinot JL (2003). Conscious and subliminal conflicts in normal subjects and patients with schizophrenia: the role of the anterior cingulate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:13722-13727.

- Egner T, Hirsch J (2005). Cognitive control mechanisms resolve conflict through cortical amplification of task-relevant information. *Nat Neurosci* 8:1784-1790.
- Eriksen BA, Eriksen CW (1974). Effect of noise letters upon the identification of a target letter in a non-search task. *Percept Psychophys* 16:143-149.
- Fan J, Flombaum JI, McCandliss BD, Thomas KM, Posner MI (2003). Cognitive and brain consequences of conflict. *Neuroimage* 18:42-57.
- Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI (2005). The activation of attentional networks. *Neuroimage* 26:471-479.
- Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci* 14:340-347.
- Gallinat J, Bajbouj M, Sander T, Schlattmann P, Xu K, Ferro EF, Goldman D, Winterer G (2003). Association of the G1947A COMT (Val108/158Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry* 54:40-48.
- Gallinat J, Mulert C, Bajbouj M, Herrmann WM, Schunter J, Senkowski D, Moukhtieva R, Kronfeldt D, Winterer G (2002). Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia. *Neuroimage* 17:110-127.
- Gangadhar BN, Ancy J, Janakiramaiah N, Umapathy C (1993). P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression. *J Affect Disord* 28:57-60.
- Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH (1987). Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry* 44:1008-1014.
- Gooding DC, Braun JG, Studer JA (2006). Attentional network task performance in patients with schizophrenia-spectrum disorders: evidence of a specific deficit. *Schizophr Res* 88:169-178.
- Gottesman II, Gould TD (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160:636-645.
- Green MF (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153:321-330.
- Grön G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R, Riepe MW (2000). Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrates of performance. *Nat Neurosci* 3:404-408.

- Güntekin B, Basar E (2007). Brain oscillations are highly influenced by gender differences. *Int J Psychophysiol* 65:294–299.
- Hagen GF, Gatherwright JR, Lopez BA, Polich J (2006). P3a from visual stimuli: task difficulty effects. *Int J Psychophysiol* 59:8-14.
- Hansen JC, Hillyard SA (1980). Endogenous brain potentials associated with selective auditory attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 49:277-290.
- Haxby JV, Grady CL, Horwitz B, Ungerleider LG, Mishkin M, Carson RE, Herscovitch P, Schapiro MB, Rapoport SI (1991). Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:1621-1625.
- Hepp HH, Maier S, Hermle L, Spitzer M (1996). The Stroop effect in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 22:187-195.
- Hesselbrock V, Begleiter H, Porjesz B, O'Connor S, Bauer L (2001). P300 event-related potential amplitude as an endophenotype of alcoholism-evidence from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *J Biomed Sci* 8:77–82.
- Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, Picton TW (1973). Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science* 182:177-180.
- Hugdahl K, Thomsen T, Ersland L (2006). Sex differences in visuo-spatial processing: an fMRI study of mental rotation. *Neuropsychologia* 44:1575-1583.
- Iwanami A, Isono H, Okajima Y, Noda Y, Kamijima K (1998). Event-related potentials during a selective attention task with short interstimulus intervals in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 23:45-50.
- Iyer D, Zouridakis G (2008). Single-trial analysis of the auditory N100 improves separation of normal and schizophrenic subjects. 30th IEEE EMBS Konferenz, Vancouver, British Columbia, Canada, 20.-24. August, 3840-3843.
- Jung TP, Makeig S, Westerfield M, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ (2000). Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects. *Clin Neurophysiol* 111:1745-1758.
- Kawasaki T, Tanaka S, Wang J, Hokama H, Hiramatsu K (2004). Abnormalities of P300 cortical current density in unmedicated depressed patients revealed by LORETA analysis of event-related potentials. *Psychiatry Clin Neurosci* 58,68-75.

- Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW 3rd, Johnson MK, Stenger VA, Aizenstein H, Carter CS (2005). Decreased conflict- and error related activity in anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162:1833-1839.
- Kimura D (2000). *Sex and cognition*. Cambridge, MA: MIT press.
- Kopp B, Rist F, Mattler U (1996). N200 in the flanker task as a neurobehavioral tool for investigating executive control. *Psychophysiology* 33: 282-294.
- Laurens KR, Kiehl KA, Ngan ET, Liddle PF (2005). Visual orienting dysfunction during salient novel stimulus processing in schizophrenia. *Schizophr Res* 75:159-171.
- Mangun GR (1995). Neural mechanisms of visual selective attention. *Psychophysiology* 32:4-18.
- Mathalon D, Heinks T, Ford JM (2004). Selective attention in schizophrenia. Sparing and loss of executive control. *Am J Psychiatry* 161:872-881.
- McGhie A, Chapman J, Lawson JS (1964). Disturbances in selective attention in schizophrenia. *Proc Royal Soc Med* 57:419-422.
- McLeod JW, Lawrence MA, McConnell MM, Eskes GA, Klein RM, Shore DI (2010). Appraising the ANT: Psychometric and theoretical considerations of the Attention Network Test. *Neuropsychology* 24:637-651.
- Michie PT, Fox AM, Ward PB, Catts VS, McConaghy N (1990). Event-related potential indices of selective attention and cortical lateralization in schizophrenia. *Psychophysiology* 27:209-227.
- Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 66:811-822.
- Mulert C, Gallinat J, Pascual-Marqui R, Dorn H, Frick K, Schlattmann P, Mientus S, Herrmann WM, Winterer G (2001). Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroimage* 13:589-600.
- Must A, Janka Z, Benedek G, Keri S (2004). Reduced facilitation effect of collinear flankers on contrast detection reveals impaired lateral connectivity in the visual cortex of schizophrenia patients. *Neurosci Lett* 357:131-134.
- Näätänen R, Picton T (1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 24:375-425.

- Neuhaus AH, Hahn E, Hahn C, Ta TMT, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Dettling M (2011a). Visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia is independent of duration of illness. *Schizophr Res*, doi:10.1016/j.schres.2011.02.009.
- Neuhaus AH, Karl C, Hahn E, Trempler NR, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Hahn C, Ta TMT, Dettling M (2011b). Dissection of early bottom-up and top-down deficits during visual attention in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 122:90-98.
- Neuhaus AH, Köhler S, Urbanek C, Opgen-Rhein C, Hahn E, Dettling M (2007). Selective anterior cingulate cortex deficit during conflict solution in schizophrenia: an event-related potential study. *J Psychiatric Res* 41:635-644.
- Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Gross M, Hahn E, Ta T, Koehler S, Dettling M (2009). Spatiotemporal mapping of sex differences during attentional processing. *Hum Brain Mapp* 30:2997-3008.
- Neuhaus AH, Popescu F, Grozea C, Hahn E, Hahn C, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Dettling M (2011c). Single-subject classification of schizophrenia by event-related potentials during selective attention. *Neuroimage* 55:514-521.
- Neuhaus AH, Trempler NR, Hahn E, Luborzewski A, Karl C, Hahn C, Opgen-Rhein C, Urbanek C, Schaub R, Dettling M (2010a). Evidence of specificity of a visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia. *Schizophr Res* 124:119-126.
- Neuhaus AH, Urbanek C, Opgen-Rhein C, Hahn E, Ta TMT, Koehler S, Gross M, Dettling M (2010b). Event-related potentials associated with Attention Network Test. *Int J Psychophysiol* 76:72-79.
- Nestor PG, Kubicki M, Spencer KM, Miznikiewicz M; McCarley RW, Shenton ME (2007). Attentional networks and cingulum bundle in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 90:308-315.
- Nobre AC, Sebestyen GN, Miniussi C (2000). The dynamics of shifting visuospatial attention revealed by event-related potentials. *Neuropsychologia* 38:964-974.
- Nordahl TE, Carter CS, Salo RE, Kraft L, Baldo J, Salamat S, Robertson L, Kusubov N (2001). Anterior cingulate metabolism correlates with Stroop errors in paranoid schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 25:139-148.
- Ochsner K (2008). The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol Psychiatry* 64:48-61.

- Opgen-Rhein C, Neuhaus AH, Urbanek C, Hahn E, Sander T, Dettling M (2008). Executive attention in schizophrenic males and the impact of COMT val108/158met genotype on performance on the attention network test. *Schizophr Bull* 34:1231-1239.
- Pascual-Marqui RD (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24:85-91.
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18:49-65.
- Pfefferbaum A, Ford JM, Weller BJ, Kopell BS (1985). ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 60:423-434.
- Polich J (1987). Task difficulty, probability, and inter-stimulus interval as determinants of P300 from auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 68:311-320.
- Polich J, Ladish C, Bloom FE (1990). P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 77:179-189.
- Posner MI (1980). Orienting of attention. *Q J Exp Psychology* 32:3-25.
- Posner MI, Petersen SE (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13:25-42.
- Salisbury DF, Collins KC, McCarley RW (2010). Reductions in the N1 and P2 auditory event-related potentials in first-hospitalized and chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 36:991-1000.
- Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW (1999). P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biol Psychiatry* 45:98-106.
- Salmi J, Rinne T, Degerman A, Salonen O, Alho K (2007). Orienting and maintenance of spatial attention in audition and vision: multimodal and modality-specific brain activations. *Brain Struct Funct* 212:181-194.
- Schneider K (1946). *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Thieme.
- Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ, Appels MC, Kahn RS (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 71:285-295.
- Snitz BE, MacDonald AW 3rd, Carter CS (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytical review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 32:179-194.

- Sohlberg MM, Mateer CA (1987). Effectiveness of an attention-training program. *J Clin Exp Neuropsychol* 9:117-130.
- Sohlberg MM, Mateer CA (2001). Improving attention and managing attentional problems. Adapting rehabilitation techniques to adults with ADD. *Ann N Y Acad Sci* 93:359-375.
- Sponheim SR, Iacono WG, Thuras PD, Beiser M (2001). Using biological indices to classify schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Res* 50:139-150.
- Steriade M, Gloor P, Llinás RR, Lopes da Silva FH, Mesulam MM (1990). Report of IFCN committee on basic mechanisms - basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76:481-508.
- Stroop JR (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18:643-662.
- Sturm W, Willmes K (2001). On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *Neuroimage* 14:S76-S84
- Szöke A, Schürhoff F, Mathieu F, Meary A, Ionescu S, Leboyer M (2005). Tests of executive functions in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Psychol Med* 35:771-782.
- Takayanagi Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Takahashi T, Orikabe L, Toyoda E, Mozue Y, Sato Y, Itokawa M, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, Matsushita M, Suzuki M (2010). Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34:10-17.
- Talairach J, Tournoux P (1998). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme Medical Publishers.
- Talsma D, Slagter HA, Nieuwenhuis S, Hage J, Kok A (2005). The orienting of visuospatial attention: an event-related potential study. *Brain Res Cogn Brain Res* 25:117-129.
- Turetsky BI, Colbath EA, Gur RE (1998a). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: I. Physiological evidence for gender and subtype specific differences in regional pathology. *Biol Psychiatry* 43:84-96.
- Turetsky BI, Colbath EA, Gur RE (1998b). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: II. Longitudinal stability and relationship to symptom change. *Biol Psychiatry* 43:31-39.
- Turetsky BI, Greenwood TA, Olincy A, Radant AD, Braff DL, Cadenhead KS, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, Gur RE, Gur RC, Light GA, Mintz J, Nuechterlein KH,

- Schork NJ, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Calkins ME (2008). Abnormal auditory N100 amplitude: a heritable endophenotype in first-degree relatives of schizophrenia probands. *Biol Psychiatry* 64:1051-1059.
- Urbanek C, Neuhaus AH, Opgen-Rhein C, Strathmann S, Wieseke N, Schaub R, Hahn E, Dettling M (2009). Attention network test (ANT) reveals gender-specific alterations of executive function in schizophrenia. *Psychiatry Res* 168:102-109.
- Urretavizcaya M, Moreno I, Benlloch L, Cardoner N, Serrallonga J, Menchon JM, Vallejo J (2003). Auditory event-related potentials in 50 melancholic patients: increased N100, N200 and P300 latencies and diminished P300 amplitude. *J Affect Disord* 74:293-297.
- van der Stelt O, Lieberman JA, Belger A (2006). Attentional modulation of early-stage visual processing in schizophrenia. *Brain Res* 1125:194-198.
- Vapnik VN (1998). *Statistical learning theory*. New York: Wiley Interscience.
- Wang K, Fan J, Dong Y, Wang CQ, Lee TM, Posner MI (2005). Selective impairment of attentional networks of orienting and executive control in schizophrenia. *Schizophr Res* 78:235-241.
- Ward PB, Catts SV, Fox AM, Michie PT, McConaghy N (1991). Auditory selective attention and event-related potentials in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 158:534-539.
- Weiss EM, Golaszewski S, Mottaghy FM, Hofer A, Hausmann A, Kemmler G, Kremser C, Brinkhoff C, Felber SR, Fleischhacker WW (2003). Brain activation patterns during selective attention test: a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 123:1-15.
- Wirth M, Horn H, Koenig T, Stein M, Federspiel A, Meier B, Michel CM, Strik W (2007). Sex differences in semantic processing: Event-related brain potentials distinguish between lower and higher order semantic analysis during word reading. *Cereb Cortex* 17:1987-1997.
- World Health Organization (1993). *Tenth revision of the International Classification of Diseases, Chapter V (F): Mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research*. Geneva, Switzerland: WHO.
- Yoon U, Lee JM, Im K, Shin YW, Cho BH, Kim IY, Kwon JS, Kim SI (2007). Pattern classification using principal components of cortical thickness and its discriminative pattern in schizophrenia. *Neuroimage* 34:1405-1415.

- Yoon JH, Rokem AS, Silver MA, Minzenberg MJ, Ursu S, Ragland JD, Carter CS (2009). Diminished orientation-specific surround suppression of visual processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 35:1078-1084.
- Yucel M, Pantelis C, Stuart GW, Wood SJ, Maruff P, Velakoulis D, Pipingas A, Crowe SF, Tochon-Danguy HJ, Egan GF (2002). Anterior cingulate activation during Stroop task performance: A PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:251-254.

7 DANKSAGUNG

Ich möchte insbesondere Herrn Prof. Dr. Michael Dettling meinen herzlichen Dank aussprechen für seine Unterstützung und die Möglichkeit zur Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe. Hier hat sich mir die Gelegenheit zur Entfaltung einer systematischen Forschungstätigkeit ergeben, deren Ergebnis mit dieser Arbeit vorliegt. In vielen kritischen Diskussionen war er mir fachlicher Mentor und persönlicher Ratgeber.

Ich danke ebenso Frau Prof. Dr. Isabella Heuser für ihre jederzeit gern gewährte Unterstützung, die meine wissenschaftliche Arbeit gefördert und erleichtert hat.

Ich möchte auch Herrn Prof. Dr. Friedel Reischies und Herrn Prof. Dr. Jürgen Gallinat herzlich danken, die mir als meine ersten wissenschaftlichen Mentoren nicht nur Wissenschaftspropädeutik und Methodik, sondern vor allem Freude an der wissenschaftlichen Arbeit vermittelt haben.

Ich danke auch meinen Kollegen, Frau Dr. Carolin Opgen-Rhein, Herrn Dr. Eric Hahn und Herrn Dr. Carsten Urbanek, für die jahrelange freundschaftliche Zusammenarbeit. Ebenso danke ich meinen Doktoranden, Frau Simone Köhler, Frau Melanie Gross, Frau Christine Karl und Herrn Niklas Trempler, für ihre durchweg engagierte Mitarbeit an den jeweiligen Projekten. Herrn Dr. Florin Popescu und Herrn Dr. Cristian Grozea vom Fraunhofer-Institut für Rechnerarchitektur und Softwaretechnologie danke ich für die unkomplizierte und kollegiale Zusammenarbeit im Rahmen der single-subject classification.

Auch möchte ich allen Patienten und Probanden für die Teilnahme an unseren Untersuchungen und für das uns entgegengebrachte Vertrauen meinen herzlichen Dank aussprechen.

Abschließend möchte ich meiner Verlobten, Frau Dr. Katrin Körtner, für Ihre dauerhafte Unterstützung meiner wissenschaftlichen Laufbahn von Herzen danken. Ohne ihr Verständnis und ihre Aufopferung wäre das Anfertigen dieser Arbeit (und der zu Grunde liegenden Publikationen) nicht so unkompliziert möglich gewesen.

8 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Nach § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. wird,

- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift