

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

DISSERTATION

Spezifität reduzierter Amplitudenmodulation der visuellen  
P300 bei Schizophrenie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Niklas Ruben Trempler

aus Kiel

Datum der Promotion: 04.06.2021

## INHALTSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Zusammenfassung .....	7
Abstract .....	8
1. Einleitung.....	9
1.1 Neuronale Korrelate selektiver Aufmerksamkeitsprozesse .....	11
1.1.1 Aufmerksamkeitsaktivierung (Alerting) .....	12
1.1.2 Aufmerksamkeitsorientierung (Orienting) .....	13
1.1.3 Exekutive Kontrolle (Executive Control) .....	14
1.2 Störungen der selektiven Aufmerksamkeit bei Schizophrenie .....	15
1.2.1 Die Schizophrenie .....	15
1.2.2 Defizitäre Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit bei Schizophrenie .....	16
1.2.3 Die Rolle der P300 (P3).....	18
1.2.4 Spezifität und Abgrenzung gegenüber Depression .....	21
1.3 Herleitung der Hypothesen .....	22
2. Material und Methoden .....	25
2.1 Stichprobe.....	25
2.1.1 Schizophrene Patient*innen .....	26
2.1.2 Depressive Patient*innen .....	26
2.1.3 Gesunde Kontrollpersonen.....	26
2.2 Ablauf der Untersuchung .....	26
2.3 Neuropsychologische Basistestung .....	27
2.4 Attention Network Test (ANT) .....	28
2.5 EEG .....	31
2.5.1 EEG-Ableitung.....	31
2.5.2 EEG-Auswertung.....	31
2.6 Statistische Auswertung.....	32
3. Ergebnisse.....	34
3.1 Behaviorale Daten .....	34
3.2 EEG-Daten.....	35
3.2.1 Topografische P3-Effekte in gesunden Kontrollpersonen.....	35
3.2.1 Mittellinien P3-Effekte und Unterschiede zwischen den Gruppen .....	36
4. Diskussion .....	40
4.1 Die P3-Amplitudenmodulation als Korrelat defizitärer exekutiver Kontrolle.....	40

4.1.1 Implikationen einer Beeinträchtigung der exekutiven Kontrolle .....	41
4.1.2 Zur Rolle der P3 während exekutiver Kontrolle .....	43
4.2 Eine reduzierte P3-Amplitudenmodulation als biologischer Krankheitsmarker der Schizophrenie? .....	45
4.2.1 Spezifität gegenüber Depression.....	45
4.1.2 Zusammenhang mit Krankheitsmaßen.....	46
4.3 Limitationen und Ausblick .....	47
4.4 Konklusion .....	49
Literaturverzeichnis .....	51
Eidesstattliche Versicherung .....	61
Anteilerklärung an Publikationen .....	62
Lebenslauf.....	63
Publikationsliste.....	65
Danksagung .....	66

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Einschlusskriterien der Studienteilnahme	25
Tabelle 2. Ausschlusskriterien der Studienteilnahme	25
Tabelle 3. Demographische und klinische Daten	28
Tabelle 4. Vergleich der Bedingungen (Kontraste) über alle Gruppen	36
Tabelle 5. Mittlere P3-Amplitude [ $\mu\text{V}$ ] und Standardabweichung pro Elektrode, Bedingung und Gruppe	37

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1. Die drei Aufmerksamkeitsnetzwerke im Gehirn	13
Abbildung 2. Schematische Darstellung des Attention Network Tests	30
Abbildung 3. Behaviorale Daten	34
Abbildung 4. Topografische P3-Effekte	35
Abbildung 5. Grand Averages der EEG-Kurven unter den verschiedenen Bedingungen und Gruppen	38
Abbildung 6. P3-Amplitude an der Pz und Regressionsgerade durch die Targetbedingungen pro Gruppe	39

## Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
ANOVA	Analysis of Variance
ANT	Attention Network Test
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSST	Digital Symbol Substitution Test
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EKT	Elektrokrampftherapie
EOG	Elektrookulogramm
HAMD	Hamilton Rating Scale for Depression
ICA	Independent Component Analysis
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
LC	Locus caeruleus
LPS	Leistungsprüfsystem
MWT	Mehrfach-Wortschatz Test
NGA	NoGo-Anteriorisierung
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
TMT	Trail Making Test

## Zusammenfassung

In mehreren Studien konnte anhand des so genannten *Attention Network Tests* (ANT), welcher der Erfassung der verschiedenen Funktionen der selektiven Aufmerksamkeit (d.h. Aktivierung, Orientierung, exekutive Kontrolle) dient, ein Defizit in der exekutiven Kontrolle bei Patient\*innen mit Schizophrenie beobachtet werden. Darüber hinaus wurde bei einer Untersuchung ereigniskorrelierter Potentiale mittels Elektroenzephalogramms (EEG) eine im Vergleich zu gesunden Kontrollproband\*innen veränderte visuelle P300-Amplitudenmodulation als ein neurophysiologisches Korrelat der exekutiven Kontrolle gefunden. Unklar ist jedoch, ob dieser Befund spezifisch für die Schizophrenie ist oder auch bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen beobachtet werden kann.

Für eine Untersuchung dieser Frage absolvierten 16 Patient\*innen mit Schizophrenie, 16 Patient\*innen mit Depression und 16 gesunde Kontrollproband\*innen, die jeweils hinsichtlich Alter, Geschlecht und Ausbildungsdauer gematched wurden, den ANT zur Untersuchung möglicher Beeinträchtigungen der verschiedenen selektiven Aufmerksamkeitsfunktionen. Gleichzeitig wurde mittels EEG die P300-Amplitude erfasst und anschließend zwischen den Gruppen verglichen.

Auf Verhaltensebene konnte kein Unterschied zwischen den drei Gruppen festgestellt werden, obgleich der Effekt der exekutiven Kontrolle und der Orientierung innerhalb der schizophrenen Patient\*innen mit der Ausprägung der Positivsymptomatik korrelierte. Darüber hinaus zeigten sowohl gesunde Kontrollen als auch depressive Patient\*innen eine reduzierte parietale P300- und erhöhte frontale P300-Amplitude in frontalen Regionen während der exekutiven Kontrolle, die bei den Patient\*innen mit Schizophrenie hingegen nicht festgestellt wurde.

Die Ergebnisse weisen auf eine für die Schizophrenie spezifische Dysfunktion der exekutiven Kontrolle während selektiver Aufmerksamkeit und ihrer neurophysiologischen Korrelate hin.

## Abstract

Several studies found that patients with schizophrenia show a deficit in executive control during the so-called *attention network test* (ANT), which is used to assess different subfunctions of selective attention (i.e., alerting, orienting, and executive control). Moreover, in at least one previous study using electroencephalography (EEG) to assess event-related potentials during the ANT, it was found that executive control in patients compared with healthy controls is accompanied by a modified P300 amplitude. It is yet unclear, however, whether this finding is specific to schizophrenia or whether it can also be observed in other neuropsychiatric diseases.

In order to investigate this question, 16 patients with schizophrenia, 16 patients with depression, and 16 healthy control participants, matched for age, gender, and education, performed the ANT to assess differences in subfunctions of selective attention. Meanwhile, the P300 amplitude was recorded using EEG and compared between the groups afterwards.

On the behavioral level, no differences between the three groups were observed; however, within patients with schizophrenia the executive control and orienting effect correlated with the patients' positive symptoms. Furthermore, while healthy controls and patients with depression showed a reduction of parietal P300 and an increase in frontal P300 amplitude during inhibition, no corresponding effect was found in patients with schizophrenia.

The results suggest a schizophrenia-specific dysfunction of executive control during selective attention and its neurophysiological correlates.



## 1. Einleitung

Den psychiatrischen Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 1.5 % wird seit Beginn der Begründung der modernen Psychiatrie und der psychopathologischen Klassifikation eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Die Schizophrenie unterstand schon seit ihrer ersten Benennung durch Eugen Bleuler (1911) einer neurobiologischen Perspektive, der zufolge psychische Störungen eine direkte oder indirekte Folge von Erkrankungen des Gehirns darstellen. Trotz einer Vielzahl von Studienergebnissen aus Bereichen der Genetik, der Bildgebung oder der Neuropsychologie folgt die klinische Diagnostik immer noch überwiegend phänomenologischen Beschreibungen. Obgleich die ständige Weiterentwicklung der Klassifizierungssysteme DSM-5 und ICD-10 durchaus mit einer Verbesserung der Reliabilität bei der Diagnosestellung einhergeht (Regier, Kuhl, & Kupfer, 2013; Rief et al., 2013, 2013), ist letztere nach wie vor von subjektiven Einschätzungen abhängig. In diesem Sinne sind Bemühungen um eine neurobiologische Definition psychiatrischer Störungen, die objektive und messbare biologische Marker<sup>1</sup> beinhaltet, insofern vielversprechend, als dass sie valide Prognosen hinsichtlich Erkrankungsrisiko und Prophylaxe, Verlauf, Rückfallrisiko sowie Ansprechen auf ein Medikament im klinischen Setting und Einzelfall ermöglichen sollen (Pallanti, 2016). Entsprechend sollte der Endophänotypthese nach Gottesmann und Gould (2003) zufolge ein biologischer Marker unter anderem in einem spezifischen Zusammenhang mit der Erkrankung stehen und vom derzeitigen Krankheitszustand des Patienten oder der Patientin unabhängig sein.

Neben den im Rahmen des diagnostischen Prozesses entscheidenden typischen Symptomen der Schizophrenie, die Wahn, Halluzinationen, Ich-Störungen und formale Denkstörungen mit einschließen, rücken immer mehr auch kognitive Defizite in den Fokus des Versuchs einer möglichst objektiven Beschreibung des klinischen Erscheinungsbildes der Erkrankung. Hier sind es insbesondere Störungen der selektiven Aufmerksamkeit, die mit einem hohen Maß an Reliabilität einen Krankheitsmarker darzustellen scheinen (Neuhaus, 2011).

---

<sup>1</sup> An dieser Stelle sei jedoch auch darauf hingewiesen, dass diese biologischen Marker selbst wiederum etwa auf neuro- und/oder psychophysiologischer, neuroanatomischer und/oder -chemischer Ebene gefunden und beschrieben werden könnten, was die Komplexität und Schwierigkeit entsprechender Bemühungen umso mehr verdeutlicht.

Selektive Aufmerksamkeit ist eine wesentliche Voraussetzung für ein zielgerichtetes und organisiertes Handeln im Alltag und Berufsleben. Hierin spricht sich schon aus, dass eine Störung entsprechender Funktionen als eine mögliche Kernursache der Schizophrenie gelten könnte. Diese Funktionen beinhalten Prozesse der sensorischen Reizverarbeitung auf verschiedenen Ebenen. Unklar ist, ob sich kognitive Defizite schizophrener Patient\*innen bereits auf eine beeinträchtigte primäre sensorische Verarbeitung zurückführen lassen, die Prozesse der Aktivierung und Orientierung der Aufmerksamkeit beinhaltet (Amado et al., 2011; McGhie & Chapman, 1961), oder sich auf Beeinträchtigungen auf höheren Ebenen der kognitiven Reizverarbeitung zurückführen lassen könnten, die unter anderem die Fokussierung auf relevante und Inhibition irrelevanter konfligierender Reize beinhaltet (Gooding, Braun, & Studer, 2006)

Eine Vielzahl von Studien insbesondere zu akustisch evozierten ereigniskorrelierten Potentialen (ERPs) legt nahe, dass die so bezeichnete P300-Komponente (auch: P3), die mit diesen späten Aufmerksamkeitsprozessen in Zusammenhang steht, bei Patient\*innen mit Schizophrenie signifikant reduziert ist (Hegerl, Juckel, Müller-Schubert, Pietzcker, & Gaebel, 1995; Roth, Pfefferbaum, Kelly, Berger, & Kopell, 1981; Shenton et al., 1989) und daher als ein möglicher Krankheitsmarker in Frage kommt. Weniger eindeutig ist die Befundlage mit Blick auf eine Amplitudenmodulation der visuellen P3 (vgl. Neuhaus, Urbanek et al., 2010), sodass weitere Studien zur visuell vermittelten selektiven Aufmerksamkeit notwendig sind. Zudem sind Störungen der Aufmerksamkeit auch bei anderen Erkrankungen wie etwa bei Depression beschrieben worden, sodass unklar ist, inwiefern beeinträchtigte Aufmerksamkeitsprozesse tatsächlich spezifisch für die Schizophrenie sind.

In der hier vorliegenden Arbeit wird entsprechend der Frage nachgegangen, ob sich der Befund einer reduzierten P3 während Inhibition visueller Reize bei Schizophrenie replizieren lässt und ob dieses Defizit spezifisch für Schizophrenie ist oder sich auch bei Depression finden lässt. Im Folgenden wird zunächst genauer auf den theoretischen Hintergrund unter Einbezug der wichtigsten Studienergebnisse eingegangen, bevor Methoden (Kapitel 2) und Ergebnisse (Kapitel 3) der durchgeführten Studie dargestellt werden. Die Arbeit schließt mit einer Diskussion (Kapitel 4) und abschließenden Beurteilung der gewonnenen Erkenntnisse.

## 1.1 Neuronale Korrelate selektiver Aufmerksamkeitsprozesse

Aufmerksamkeit, das heißt der kognitive Prozess der Vorbereitung auf und Selektion von physikalischen Reizen unserer Umwelt (exterozeptiv) oder unseres körperlichen Zustands (interozeptiv), ist eine notwendige Voraussetzung für ein geordnetes und zielgerichtetes Denken und Handeln (Raz & Buhle, 2006). Selektive Prozesse der Aufmerksamkeit ermöglichen es dem Organismus, relevante sensorische Informationen bevorzugt und zuverlässig zu verarbeiten, irrelevante oder interferierende Reize hingegen zu übergehen oder zu inhibieren. Im Folgenden werden zunächst verschiedene Prozesse der Aufmerksamkeit sowie Befunde zu ihren neurophysiologischen Korrelaten näher betrachtet, bevor anschließend auf Defizite in der aufmerksamkeitsvermittelten Informationsverarbeitung als ein möglicherweise spezifischer Krankheitsmarker der Schizophrenie eingegangen wird.

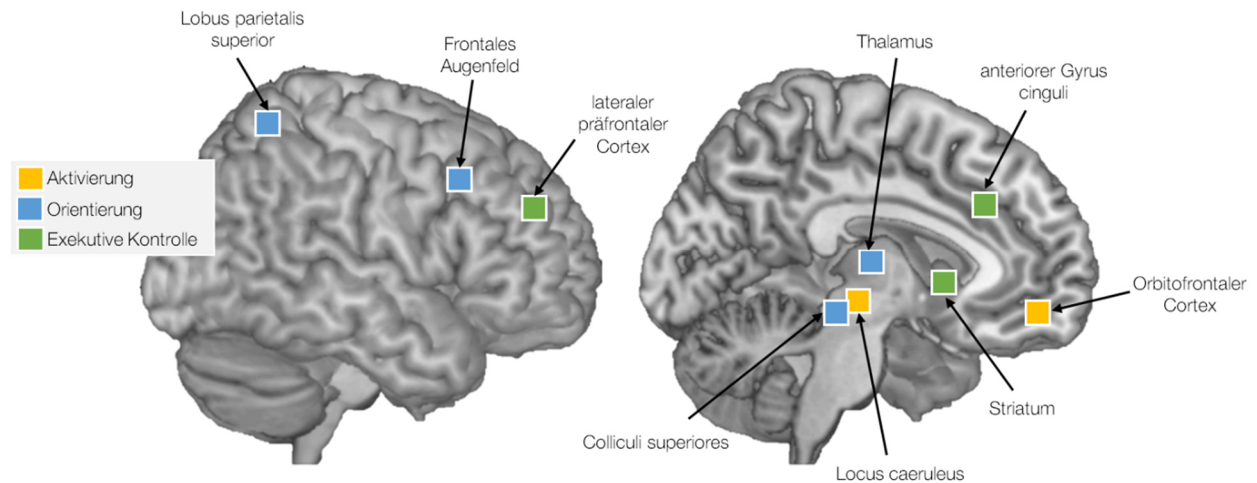
Trotz einer Reihe von Theorien zu möglichen Teilleistungen der Aufmerksamkeit (Neumann, 1996; Neumann & Sanders, 1996) weisen bildgebende Studien der letzten Jahre auf drei unterschiedliche Subsysteme mit jeweils spezifischen neuronalen Korrelaten hin: Aufmerksamkeitsaktivierung (*Alerting*), -orientierung (*Orienting*) und exekutive Kontrolle (*executive control*) (Fan, McCandliss, Fossella, Flombaum, & Posner, 2005; Niogi, Mukherjee, Ghajar, & McCandliss, 2010; Posner, 2008). Aktivierung kann den nach Corbetta und Shulmann (2002) so bezeichneten bottom-up-Prozessen der Informationsverarbeitung zugeordnet werden, die nicht durch Vorinformationen, sondern ausschließlich durch inhärente Eigenschaften des wahrgenommenen Reizes induziert werden. Die Reizinformation gelangt über die sensorischen Kanäle an höhere Hirnzentren, in denen ihre Bedeutung erst verarbeitet werden kann. Die exekutive Kontrolle der Aufmerksamkeit beinhaltet hingegen einen von kognitiven Faktoren, Erwartungen oder aktuellen Zielen abhängigen top-down-Prozess, bei dem die Verarbeitung und Reaktion auf einen Reiz hin infolge einer Kontrolle durch höhere Hirnareale kognitiv gesteuert wird. Die Zuordnung der Orientierung ist weniger eindeutig, insofern diese sowohl stimulusgetrieben (exogen) als auch abhängig von der Erwartung (endogen) erfolgen kann (Peelen, Heslenfeld, & Theeuwes, 2004; Shomstein, Lee, & Behrmann, 2010). Der Realisierung der drei Funktionen liegen demnach auch je spezifische Verarbeitungsnetzwerke zugrunde, die im Folgenden ausführlicher dargestellt werden (Abbildung 1).

### 1.1.1 Aufmerksamkeitsaktivierung (Alerting)

Unter Aufmerksamkeitsaktivierung wird die Herstellung der Reaktionsbereitschaft und Steigerung des allgemeinen Aufmerksamkeitsniveaus eines Organismus verstanden, die entweder kurzfristig durch einen unspezifischen Warnreiz (phasisch) oder längerfristig, etwa aufgrund spezifischer situativer Anforderungen (tonisch), induziert wird (Posner, 2008). Auf diese Weise kann auf externe Reize und eingehende Information sensitiv und schnell reagiert werden: Angesichts einer drohenden Gefahr wird einerseits der bedrohliche Reiz schneller identifiziert, andererseits kann auch eine entsprechende Verhaltenskonsequenz wie etwa Flucht schneller realisiert werden. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass die Regulation der Aufmerksamkeitsaktivierung über das noradrenerge System im Hirnstamm vermittelt ist, wobei hier die entscheidende Zellgruppe der Locus caeruleus (LC) darstellt. Es konnte gezeigt werden, dass die Neurone des LC im Anschluss an das Auftreten eines salienten Stimulus aktiviert wurden (Aston-Jones & Bloom, 1981; Grant, Aston-Jones, & Redmond, 1988; McBurney-Lin, Lu, Zuo, & Yang, 2019). Weiterhin werden insbesondere solche Areale vom LC innerviert, die mit motorischen Reaktionen (etwa dem primären Motorkortex) in Verbindung gebracht werden (Foote & Morrison, 1987).

Aston-Jones and Cohen (2005) unterscheiden zwischen zwei verschiedenen Modi des LC: dem phasischen und dem tonischen Modus. Der phasische Modus geht mit der Aktivierung eines Aufmerksamkeitsfilters einher, durch den in der Folge aufgabenrelevante Reize bevorzugt verarbeitet werden können. Den Autor\*innen zufolge könne die phasische Reaktion über afferente Verbindungen vom Orbitofrontalcortex und dem anterioren Gyrus cinguli vermittelt werden. Der tonische Modus beinhaltet eine längerfristig erhöhte Baseline-Aktivierung des LC. Hierdurch ist die Responsivität des Systems vermindert, d.h. die phasischen Signale erzielen eine geringere Wirkung. Auf diese Weise kann eine Abwendung von der aktuellen Aufgabe hin zu einem neuen sensorischen Input erreicht werden.

Im Anschluss an die Aktivierung der Aufmerksamkeit auf einen spezifischen Reiz hin kommt es üblicherweise zu einer Orientierung der Aufmerksamkeit, die im Folgenden näher beschrieben wird.



**Abbildung 1 | Die drei Aufmerksamkeitsnetzwerke im Gehirn.** (vgl. Sharma, Davis, & Coultard, 2016)

### 1.1.2 Aufmerksamkeitsorientierung (Orienting)

Das Orienting beschreibt die Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf einen spezifischen Reiz, sodass in der Folge relevante Information aus einer Fülle sensorischen Inputs gefiltert und bevorzugt verarbeitet werden kann (Posner & Petersen, 1990). Es werden drei Subsysteme unterschieden: Disengagement (Entkoppelung, Loslösung der Aufmerksamkeit), Shifting (Verschieben), Engagement (Fokussierung auf den neuen Reiz). Diese Prozesse können entweder exogen aufgrund besonders salienter Reizeigenschaften oder durch internale Faktoren, etwa durch Erwartungsaufbau als Reaktion auf einen Hinweisreiz, vermittelt sein. Weiterhin kann die Aufmerksamkeitsorientierung mit einer (motorischen) Reaktion wie etwa einer Kopf- und Augenbewegung einhergehen und also offen (overt) sein, oder aber verdeckt ohne sichtbares Verhalten erfolgen (covert).

Auf neuroanatomischer Ebene wird die Orientierungsfunktion mit einer Aktivierung des superioren Parietalcortex, dem frontalen Augenfeld, den superioren Colliculi und dem Thalamus assoziiert. Neurochemisch scheint die Orientierungsfunktion über Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin (ACh) moduliert zu werden (Posner & Petersen, 1990). Cholinerge Neurone projizieren vom basalen Vorderhirn zum fronto-parietalen Netzwerk (Klinkenberg, Sambeth, & Blokland, 2011) und spielen hier eine wichtige Rolle bei der Vermittlung zwischen top-down und bottom-up Prozessen der Aufmerksamkeit (Sarter, Hasselmo, Bruno, & Givens, 2005). Es wird angenommen, dass

ACh einerseits top-down Prozesse inhibieren kann, sodass folglich die bottom-up Verarbeitung relevanter eingehender sensorischer Stimuli dominiert. Andererseits spielt ACh auch dann eine Rolle, wenn externe Distraktorreize inhibiert werden müssen und die top-down vermittelte Detektion relevanter Targetreize im Vordergrund steht. Die Orientierungsfunktion der Aufmerksamkeit nimmt somit gewissermaßen eine Mediatorposition zwischen der durch bottom-up Prozesse vermittelten Aktivierung und der top-down gesteuerten exekutiven Kontrolle ein, insofern sie einen jeweiligen Wechsel zwischen den beiden Prozessen ermöglicht.

### *1.1.3 Exekutive Kontrolle (Executive Control)*

Die exekutive Kontrolle als ein letzter Prozess der von Petersen und Posner (1990) vorgenommenen Unterteilung der selektiven Aufmerksamkeitsprozesse beschreibt die kognitive Kontrolle der Reizverarbeitung zur Initiierung, Steuerung oder Regulierung von Handlungen und Verhalten. Sie spielt insbesondere dann eine Rolle, wenn ein neues Verhalten zugunsten eines alten (bzw. gewohnten) Verhaltens initiiert, letzteres also gleichermaßen inhibiert werden muss. Exekutive Kontrollfunktionen sind immer dann nötig, wenn ein Organismus in Konfliktsituationen gerät, die besonders hohe Anforderungen an die Handlungssteuerung oder -aufrechterhaltung stellen. Dies ist etwa im Zuge von Problemlösen, von Fehlererkennung oder -überwachung oder bei erhöhten Anforderungen an die eigene Willensstärke der Fall. Testverfahren zur experimentellen Untersuchung exekutiver Kontrollfunktionen wie etwa der Stroop-Test (Stroop, 1935) oder der Eriksen Flanker Test (Eriksen & Eriksen, 1974) zielen demgemäß auf die individuelle Inhibitions- oder Konfliktlösefähigkeit ab, indem etwa eine bestimmte Reizeigenschaft bei gleichzeitiger Präsentation eines interferierenden Reizes indiziert werden soll.

Es wird angenommen, dass auf neuronaler Ebene das dopaminerge System eine Rolle bei der Realisierung der exekutiven Kontrolle spielt (Badgaiyan & Wack, 2011; Nieoullon, 2002). Entsprechende dopaminerge Projektionen verlaufen über das Striatum insbesondere zum lateralen präfrontalen Cortex sowie zum anterioren Gyrus cinguli (Alexander, DeLong, & Strick, 1986). Man unterscheidet zwischen den so genannten D1- und D2-Rezeptoren, die jeweils die beiden erregenden (D1, D5) bzw. hemmenden (D2-D4) dopaminergen Rezeptorfamilien beschreiben (Beaulieu & Gainetdinov, 2011). Laut Durstewitz and Seamans (2008) ist die Wahrscheinlichkeit eines Repräsentations- oder

Zustandswechsels im D1-dominanten Verarbeitungsmodus verringert, im D2-dominanten Verarbeitungsmodus hingegen erhöht. Dem entspricht die Beobachtung, dass Dopamin im Frontalcortex insbesondere an den dort dominierenden D1-Rezeptoren wirkt und hier eine Stabilisierung des Arbeitsgedächtnisses bewirkt (M. Wang, Vijayraghavan, & Goldman-Rakic, 2004). Eine Aktivierung des Striatums, in welchem die D2-Rezeptoren dominieren, wird demgegenüber mit kognitiver Flexibilität, d.h. dem Wechseln zwischen verschiedenen Aufgaben oder der Anpassung an neue Umgebungsbedingungen, in Verbindung gebracht (Cohen, Braver, & Brown, 2002; Cools & D'Esposito, 2011). Durch die Balance der dopaminergen Wirkung an den beiden Rezeptortypen kann über top-down Prozesse eine Kontrolle der Aufmerksamkeit erreicht werden, in deren Zuge eingehender sensorischer Input gezielt, d.h. durch Priorisierung von momentan als relevant erachteter Information, verarbeitet werden kann.

## **1.2 Störungen der selektiven Aufmerksamkeit bei Schizophrenie**

### *1.2.1 Die Schizophrenie*

Eine erste Beschreibung der Schizophrenie erfolgte im Jahr 1809 durch Philippe Pinel, der mit dem Begriff *démence* auf den „Verlust des Verstandes“ abzielte. Darauf aufbauend beschrieb Emil Kraepelin im Jahr 1896 die sich durch Paranoia und Wahn auszeichnende Symptomatik der *Dementia praecox* (Demenz im Jugendalter) in Abgrenzung zum *manisch-depressiven Irrsein*. Er vermutete, dass sich die *Dementia praecox* im zweiten und dritten Lebensjahr manifestieren und zu einem „dementiellen Abbau“ führen würde, der auch kognitive Störungen umfasst. Der Begriff der Schizophrenie wurde schließlich erstmals 1911 von Eugen Bleuler eingeführt, der sich hiermit auf eine „Spaltung“ des geistigen Erlebens bezog. Die von Kurt Schneider im Jahr 1938 unternommene Unterteilung in Symptome ersten und zweiten Ranges bildete schließlich die Grundlage für die moderne Klassifikation der schizophrenen Symptome nach ICD-10 und DSM-5. Man unterscheidet heute in Anschluss an Andreasen (1995; 1999) zwischen positiven und negativen Symptomen bzw. der Plus- und der Minussymptomatik. Die Positivsymptomatik beschreibt die Übersteigerung oder Verzerrung des Erlebens und überwiegt meist in der akuten Phase der Erkrankung. Zu ihr zählen formale Denkstörungen (Denkzerfahrenheit, Neologismen und Perseverationen) und inhaltliche Denkstörungen bzw. Wahn, Halluzinationen und Ich-

Störungen (Gedankenentzug, Gedankeneingebung und Gedankenausbreitung) und inadäquater Affekt. Die Negativsymptomatik besteht demgegenüber in einer Verminderung des Erlebens und äußert sich eher im chronischen Verlauf der Erkrankung. Zu den Negativsymptomen werden Antriebsstörungen, Affektverflachung und Anhedonie, sozialer Rückzug, Willenlosigkeit und Apathie gezählt.

Wie einleitend schon betont, besteht eine Herausforderung hinsichtlich der Klassifizierung und Behandlung psychischer Erkrankungen in der Definition einer multiplen Kombination von Endophänotypen, d.h. neurobiologischer Korrelate, die in einem pathophysiologischen Zusammenhang mit dem klinischen Phänotyp stehen (Gottesmann & Shields, 1973). Laut Gottesmann & Gould, 2003 weisen diese Korrelate verschiedene Eigenschaften auf: Intermediäre Phänotypen sind (1) Krankheitsmarker, die (2) nicht von der Akuität der Erkrankung beeinflusst sind. Sie sind (3) vererbbar und (4) in der Bevölkerung mit dem Auftreten der Erkrankung assoziiert. Schließlich sollten (5) Normabweichungen schon vor Krankheitsbeginn bestehen.

Phänotypen der Schizophrenie sind Gegenstand aktueller neuropsychiatrischer Forschung – insbesondere vor dem Hintergrund, dass eine genetische Disposition für die Erkrankung eine besondere Rolle spielt (Henriksen, Nordgaard, & Jansson, 2017). In Frage kommen hier unter anderem Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit im Zusammenhang mit einer reduzierten Amplitudenmodulation der P300, wie sie Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist. Im Folgenden wird auf diese Aufmerksamkeitsstörungen sowie ihre neuropsychiatrischen Korrelate näher eingegangen.

### *1.2.2 Defizitäre Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit bei Schizophrenie*

Im für die psychiatrische Diagnostik gängigen Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP), 2018) ist zwar die Rede von „Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen“ bei Schizophrenie. Hinsichtlich der Aufmerksamkeit wird dann aber nur differenziert in „Auffassungsstörungen“, also „Störungen der Fähigkeit, Äußerungen und Texte in ihrer Bedeutung zu begreifen und sinnvoll miteinander zu verbinden“, und „Konzentrationsstörungen“, d.h. eine „verminderte Fähigkeit, die Aufmerksamkeit einer Tätigkeit oder einem Thema ausdauernd zuzuwenden“ (S. 39). Diese beiden AMDP-Kategorien umschreiben also auf der Ebene beobachtbaren



Verhaltens Schwierigkeiten im Bereich der kognitiven Verarbeitung von Informationen, also Prozesse, die relativ spät nach Enkodierung der Information stattfinden. Im Bereich der Konzentrationsfähigkeit geht es um eine umschriebene Fähigkeit, sich willentlich über einen bestimmten Zeitraum auf äußere Reize zu fokussieren, ohne sich von anderen, d.h. äußeren oder inneren Reizen bzw. Prozessen ablenken zu lassen. Klinisch lässt sich eine defizitäre Aufmerksamkeit etwa auch durch Aspekte wie erhöhte Ablenkbarkeit, eingeschränkte Fähigkeit der Fokussierung, Sich-Überwältigtfühlen von andrängenden Gedanken oder sensorischen Empfindungen, einer eingeschränkten Fähigkeit zum Filtern und Sortieren von Reizen, Zustände der Desorientiertheit in Zeit und Raum beobachten.

Kognitive Defizite stellen nach aktuellem Stand der Beschreibung und Erforschung ein zentrales Merkmal der schizophrenen Erkrankung dar. Sie bestehen teilweise bereits vor dem Auftreten der ersten Episode (Bilder et al., 2000) und bleiben über die Zeit relativ stabil (Rund, 1998). Studien legen nahe, dass das kognitive Profil der Patient\*innen eine entscheidende Determinante der Lebensqualität und des Verlaufs der Erkrankung darstellt (Nuechterlein et al., 2011). Über die Frage, ob spezifische Bereiche der Kognition betroffen sind oder neuropsychologische Beeinträchtigungen über Funktionen hinweg generalisierbar sind, herrscht bis heute keine Einigkeit (Bowie & Harvey, 2006). Dies ist unter anderem der Tatsache geschuldet, dass der Schweregrad und die Streuung der Beeinträchtigungen über die Patient\*innen hinweg variiert. Dennoch wird diskutiert, dass ein möglicher zugrundeliegender Mechanismus der heterogenen Beeinträchtigungen die für zielgerichtetes Handeln unabdingbare Fähigkeit, relevante Information aktiv repräsentieren zu können, darstellen könnte (Barch & Ceaser, 2012). Dieses Defizit lässt sich insbesondere auf gestörte Interaktionen des präfrontalen Kortex mit Regionen wie dem Parietalcortex oder dem Striatum zurückführen und damit auf top-down Prozesse der sensorischen Reizverarbeitung.

Mit Blick auf die oben beschriebenen Komponenten der selektiven Aufmerksamkeit gibt es Evidenz für eine entsprechende Kernbeeinträchtigung in der Schizophrenie. Defizite in der Orienting- (K. Wang et al., 2005) wie auch in der Alerting-Funktion (Nestor et al., 2007) bei schizophrenen Patient\*innen wurden nur in einigen Studien berichtet, wohingegen ein Defizit in der exekutiven Kontrolle relativ konsistent berichtet wurde (Breton et al., 2011; Gooding et al., 2006; Urbanek et al., 2009). Dies deutet auf ein Kerndefizit in der aufmerksamkeitsgesteuerten top-down Verarbeitung bei Schizophrenie hin, das insbesondere darin besteht, konfligierende Informationen zu

verarbeiten. Ein messbares neurobiologisches Korrelat für diese Funktion ist die P300-Komponente, die im Folgenden dargestellt wird.

### 1.2.3 Die Rolle der P300 (P3)

Auf neurophysiologischer Ebene wurden sowohl für frühe als auch für späte Aufmerksamkeitsprozesse Korrelate gefunden, die Aufschluss über zugrundeliegende Mechanismen sowie deren Beeinträchtigung bei psychiatrischen Störungen geben können. Aufgrund der hohen zeitlichen Auflösung eignen sich mittels Elektroenzephalogramms (EEG) aufgezeichnete ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) zur systematischen Erfassung von neuronalen Signalen. Gehirnströme, die mit dem EEG gemessen werden, werden in spontane und ereignisbezogene Komponenten unterteilt. Im Ruhe-EEG lassen sich verschiedene Frequenzbänder erfassen, die jeweils mit unterschiedlichen Bewusstseins- bzw. Verhaltenszuständen assoziiert sind - vom Tiefschlaf bis zu erhöhtem Arousal im alarmierten Zustand. Während das Spontan-EEG im klinischen Alltag zur Messung vielfältiger neuropathologischer Prozesse herangezogen wird, steht bei der Messung von EKPs die wissenschaftliche Erforschung neuronaler Korrelate grundlegender kognitiver oder emotionaler Prozesse, etwa im Zusammenhang mit dargebotenen Reizen oder Reaktionen im Kontext der jeweiligen Aufgabenstellungen, im Vordergrund. Die im Vergleich zum Ruhe-EEG extrem niedrigen Amplituden der EKPs (1/10 bis zu einigen Mikrovolt) können je nach untersuchtem Prozess vor, während oder nach einem Ereignis gemessen werden, und müssen statistisch durch Epochenmittelung (Grand-Average) aus dem jeweiligen neuronalen Hintergrundrauschen des Spontan-EEGs herausgerechnet werden. Die meisten EKPs beziehen sich dabei auf die exzitatorischen oder inhibitorischen Aktivitäten von pyramidalen Zellclustern des Kortex. Afferente Impulse aus anderen Arealen des Gehirns erzeugen in den apikalen Dendriten exzitatorische postsynaptische Potentiale, deren Schwankungen mittels EEG gemessen werden (Stöhr, Dichgans, Buettner, & Hess, 2005). Eine Negativierung der EKPs der pyramidalen Cluster zeigt an, dass Informationen an andere Hirnbereiche weitergegeben werden. Positive EKPs würden dann auf eine Deaktivierung bzw. Hemmung der entsprechenden zellulären Substruktur hinweisen. Im Zusammenhang mit einer Klassifikation ereignisbezogener Potentiale sprechen Coles und Rugg (1995) von *Komponenten*. Diese setzen sich zusammen aus einer jeweils spezifischen Amplitude der jeweils gemessenen elektrophysiologischen

Potentialspannung, deren Latenz zur Stimuluspräsentation, und der entsprechenden topographischen Verortung des Messwertes im Kortex. Hinsichtlich der Amplitude werden relativ zur Baseline, d.h. dem Zeitabschnitt vor dem Ereignis, auf welches hin das EKP ermittelt wurde, positive (P) von negativen (N) Potentialen unterschieden. Die Zahl nach dem Buchstaben (z.B. N100) bezieht sich auf die gemessene Latenz des Potentials. Liegt die gemessene Latenz innerhalb eines Zeitraumes von bis zu 100 ms spricht man von *exogenen Potentialen* (evozierte Potentiale) (Donchin, Ritter, & McCallum, 2012). Sie werden ausschließlich von den physikalischen Reizeigenschaften wie Intensität oder Modalität bestimmt und bilden insofern den reinen Input von Information ab. Eindeutig exogen sind allerdings nur Potentiale mit einer sehr geringen Latenz. Ab einer Latenz von 50 ms kommen bereits *endogene Potentiale* oder Potentialanteile hinzu, die nunmehr psychologische Prozesse widerspiegeln.

EKPs gehen also mit zeitlich distinkten Prozessen der Reizverarbeitung einher und können somit frühe und späte Komponenten der selektiven Aufmerksamkeitssteuerung abbilden. Der frühen aufmerksamkeitsabhängigen sensorischen Verarbeitung in den primären und sekundären sensorischen Gehirnarealen korrespondiert eine negative Deflektion etwa 10ms nach Auftreten eines Reizes - der so genannten N1-Komponente. Die P300-Komponente (kurz: P3), die man etwa 300ms nach Onset eines Stimulus findet, spiegelt demgemäß verhältnismäßig späte Aufmerksamkeitsprozesse wider. Bei aufgabenrelevanten Stimuli unterscheidet man zwischen der eher frontozentral auftretenden P3a, für deren Auftreten die Neuheit eines Reizes (sowie wahrscheinlich motorische Anteile der Inhibition irrelevanter Reize (NoGo)) eine Rolle spielt, und der parietalen P3b, die mit der Reizbedeutung in Verbindung gebracht wird. Die P3 scheint also einen neuronalen Marker jener Mechanismen darzustellen, die notwendig sind, um bestehende mentale Modelle der Umgebung auf Grundlage eingehender unerwarteter, aber relevanter Informationen zu verändern und angemessen auf diese reagieren zu können (Linden, 2005). Neuroanatomisch wird diese Funktion dem anterioren Gyrus cinguli zugeschrieben (Fan, Fossella, Sommer, Wu, & Posner, 2003), der auch mit der Generierung der P3 in Zusammenhang steht (Neuhaus et al., 2007). Es spricht nach Polich (2007) weiterhin einiges dafür, die P3a und die P3b als Variationen ein und desselben Potentials zu betrachten, wobei die frontal gemessene P3a sich auf den

Aspekt der Detektion und Inhibition relevanter und irrelevanter Stimuli bezieht, die parietale P3b dagegen die Beteiligung von Gedächtnisprozessen reflektiert.<sup>2</sup>

Die P3-Amplitude scheint zudem abhängig vom Ausmaß der Aufmerksamkeitsverteilung bzw. von den abrufbaren Aufmerksamkeitsressourcen. Werden etwa bei zwei gleichzeitig zu absolvierenden Aufgaben die kognitiven Anforderungen zur Lösung einer primären Aufgabenstellung variiert, so zeigt sich eine Abnahme der P3 bei der sekundären Aufgabenstellung bei gleichzeitiger Erhöhung der Schwierigkeit der Primäraufgabe (Kramer, Wickens, & Donchin, 1985). Das bedeutet umgekehrt, dass bei wenig herausfordernden Aufgabenbedingungen eine hohe P3 auf ausreichende Aufmerksamkeitsressourcen hinweist.

Insbesondere im Hinblick auf auditorisch evozierte Potentiale auf seltene Töne hin (etwa im so genannten Odball-Paradigma) wurde eine reduzierte frontale P3 bei schizophrenen Patient\*innen gefunden (Ford, 1999). Es ist hier allerdings nicht zu unterscheiden, ob dieser oft replizierte Befund einer Reduktion aus frühen Prozessen der Aufmerksamkeit und also schon aus einer Störung der Aktivierungs- oder der Orientierungsfunktion oder späteren top-down Prozessen, d.h. der exekutiven Kontrolle resultiert. Im Gegensatz dazu erlaubt der so genannte *Attention Network Test* (ANT) eine Zuordnung der verschiedenen Komponenten zu den jeweiligen Aufmerksamkeitsprozessen. Der ANT kombiniert eine gecuetete Reaktionszeitaufgabe zur Untersuchung der Aktivierungs- oder der Orientierungsfunktion mit einem Flanker-Paradigma, das die Inhibitionsfähigkeit (exekutive Kontrolle) evaluiert. Mittels ANT konnte gezeigt werden, dass Alerting und Orienting der visuellen Aufmerksamkeit in gesunden Proband\*innen mit einer erhöhten N1-Amplitude assoziiert sind, während eine erhöhte frontale und reduzierte parietale P3 mit der Inhibition von Distraktoren und Detektion des Zielreizes, also der exekutiven Kontrolle, korreliert (Neuhaus, Urbanek et al., 2010). Diese spezifische Modulation der frontalen und parietalen P3 abhängig von den jeweils mit diesen assoziierten Aufmerksamkeitsprozessen konnte in schizophrenen Patient\*innen hingegen nicht gefunden werden (Neuhaus et al., 2007). Die frontale reduzierte P3 in Schizophrenie weist hin auf eine erhöhte Ablenkbarkeit durch

---

<sup>2</sup> „The functional and neuropsychological origins of different P300 potentials suggest that the P3a, novelty P300, and no-go potentials elicited by distracter stimuli are variants of the same generation system. The differences among these distracter components appear to arise from variation in top-down monitoring by frontal attention mechanisms engaged to evaluate incoming stimuli. Processing of such stimulus events produces P3b activity related to context updating operations and subsequent memory storage.” (Polich, 2007, S.16)

unerwartete irrelevante Distraktor-Reize und also eine gestörte Inhibition. Dass hingegen die P3b nicht wie in gesunden Proband\*innen reduziert ist, legt nahe, dass schizophrene Patient\*innen darüber hinaus Schwierigkeiten haben, relevante gegenüber irrelevanten Reizen als solche zu identifizieren und erhöhte Aufmerksamkeitsressourcen im Sinne von top-down Prozessen für diese zu rekrutieren (Wickens, Kramer, Vanasse, & Donchin, 1983).

#### *1.2.4 Spezifität und Abgrenzung gegenüber Depression*

Insofern eine notwendige Bedingung eines entsprechenden Markers (oder zumindest einer spezifischen Konfiguration mehrerer Marker) ist, dass er auch differentialdiagnostisch eingesetzt werden kann, d.h. nicht gleichermaßen auch für andere Erkrankungen gilt, sind Untersuchungen verschiedener klinischer Kohorten von entscheidender Bedeutung. Tatsächlich sind Störungen der Aufmerksamkeit auch bei anderen Erkrankungen beschrieben worden. Eine Reihe von Studien legt nahe, dass die P3-Amplitude auf Stimuli verschiedener Modalitäten hin insbesondere auch bei Patient\*innen mit depressiver Störung reduziert ist, sodass auch hinsichtlich Depression das Potential einer veränderten P3 als diagnostischer und prognostischer Marker betont wird (Rongrong, Wei, Zuo-xing, & Prakash, 2016).

Mit Blick auf diagnostische Möglichkeiten wird hierbei vor allem auch die individuelle Symptomebene mit P3-Parametern in Verbindung gebracht. So konnte etwa gezeigt werden, dass depressive Patient\*innen normalen kognitiven Funktionsniveaus im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikant erhöhte, im Vergleich zu Patient\*innen mit kognitiven Einbußen jedoch verkürzte P3-Latenz aufwiesen (Vandoolaeghe, van Hunsel, Nuyten, & Maes, 1998). Karaaslan, Gonul, Oguz, Erdinc und Esel (2003) konnten zudem zeigen, dass die P3-Latenz von depressiven Patient\*innen mit und ohne psychotischen Symptomen vor der Behandlung signifikant erhöht war, während die Amplitude nur bei jenen mit psychotischen Symptomen reduziert war. Den Autor\*innen zufolge scheint demnach bei der depressiven Symptomatik eine erhöhte P3-Latenz im Vordergrund zu stehen, während für die psychotische Symptomatik (und somit womöglich auch für die Schizophrenie) eine niedrigere P3-Amplitude als Marker in Betracht gezogen werden kann. Von Bedeutung ist hier weiterhin der Befund, dass sich sowohl die erhöhte Latenz in beiden Gruppen als auch die reduzierte Amplitude der Patient\*innen mit psychotischen Symptomen nach der Behandlung normalisierte.

Dies deutet darauf hin, dass die Befunde hinsichtlich einer veränderten P3-Modulation die Frage nicht außer Acht lassen sollten, ob es sich bei dem jeweiligen Marker um einen *state*, d.h. einen zeitlich umschriebenen Zustand etwa abhängig vom derzeitigen Schweregrad der Symptome, oder um einen *trait*, also ein der Krankheit inhärentes Merkmal, das auch bei (kurz- oder längerfristiger) Symptomfreiheit noch aufzufinden ist, handelt. Tatsächlich legen Studien nahe, dass es sich bei der erhöhten P3-Latenz bei Patient\*innen mit Depression eher um einen *state*- als um einen *trait*-Marker zu handeln scheint, während Gegenteiliges für die reduzierte P3-Amplitude in der Schizophrenie der Fall ist: So konnte in verschiedenen Studien eine Normalisierung der P3-Latenz bei depressiven Patient\*innen durch Medikation mit Antidepressiva gefunden werden (Murthy, Gangadhar, Janakiramaiah, & Subbakrishna, 1997; Yanai, Fujikawa, Osada, Yamawaki, & Touhoda, 1997). Demgegenüber fanden Jaworska et al. (2013), dass depressive Patient\*innen, die nicht auf Antidepressiva reagierten, gegenüber solchen, die gut darauf ansprachen, eine reduzierte P3-Amplitude aufwiesen. Dem entspricht der Befund, dass Antipsychotika keinen Einfluss auf eine Normalisierung der P3-Amplitude bei schizophrenen Patient\*innen haben (Blackwood et al., 1987). Bei der veränderten Amplitude (unabhängig einer spezifischen experimentellen Bedingung) scheint es sich also eher um einen *trait*-Marker zu handeln, der ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einer Schizophrenie bzw. möglicherweise für die Ausbildung psychotischer Symptome auch im Rahmen einer Depression darstellt.

Hinsichtlich der Spezifität der reduzierten P3-Amplitudenmodulation für die Schizophrenie ist darüber hinaus deren Abhängigkeit vom jeweiligen kognitiven Prozess, d.h. in diesem Falle von erhöhten Anforderungen der Inhibition bzw. exekutiven Kontrolle zu nennen. Das bedeutet, dass es möglich wäre, dass, selbst wenn generell eine veränderte P3-Amplitude in beiden Gruppen zu beobachten ist, diese in der Schizophrenie jedoch ein spezifisches Korrelat einer beeinträchtigten selektiven Aufmerksamkeit auf Ebene der exekutiven Kontrolle darstellt (Neuhaus et al., 2007).

### **1.3 Herleitung der Hypothesen**

Zusammenfassend beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit Defiziten der selektiven Aufmerksamkeit bzw. insbesondere der exekutiven Kontrolle und deren neuronaler Korrelate bei schizophrenen Patient\*innen. Trotz der Vielgestaltigkeit der Erkrankung ist sie vor allem durch Symptome des Wahns, der Sinnestäuschungen und

Denkstörungen gekennzeichnet, die auch kognitive Leistungseinbußen nach sich ziehen (Häfner, 2005).

Objektiv erfassen kann man neurophysiologische Korrelate kognitiver Fähigkeiten und Defizite durch Messung der Amplitude der P3, welche einer Vielzahl von Studien nach bei schizophrenen Patient\*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen reduziert zu sein scheint (Roth et al. 1981; Shenton et al. 1989; Ford et al. 1994; Hegerl et al. 1995; Juckel et al. 1996). Innerhalb der visuellen Domäne gibt es allerdings nur wenige entsprechende Studien zu Korrelaten von Aufmerksamkeitsstörungen bei Schizophrenie (Neuhaus et al., 2007), sodass eine Replikation einer reduzierten Amplitudenmodulation bei der visuell evozierten P300-Komponente ein erstes Ziel der vorliegenden Arbeit darstellt. Insofern die durch Aufmerksamkeitsprozesse gesteuerte Reizverarbeitung verschiedene Teilleistungen umfasst, d.h. Aktivierung, Orientierung und exekutive Kontrolle, ist dabei - entsprechend den Ergebnissen der vorherigen Studie - ebenfalls zu untersuchen, ob sich ein Defizit nur bei der exekutiven Kontrolle finden lässt. Die erste Hypothese lautet demnach:

## **HYPOTHESE 1**

*Schizophrene Patient\*innen zeigen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine reduzierte Amplitudenmodulation der visuellen parietalen P3b während der Inhibition inkongruenter Target-Information (d.h. während der exekutiven Kontrolle). Gleichzeitig findet sich während der Inhibition eine im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen reduzierte P3a-Amplitude bei schizophrenen Patient\*innen.*

Insofern als Veränderungen in der P3 auch bei unmedizierten depressiven Patient\*innen nachgewiesen werden konnten, ist es notwendig, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen psychischer Erkrankungen genauer zu fassen. Die Befundlage deutet schon darauf hin, dass sich Veränderungen bei Depressiven insbesondere auf die Latenz der P3 beziehen, unabhängig vom Stimulus sind und sich im Zuge der Behandlung wieder normalisieren. Eine zweite Hypothese lautet demnach:

## **HYPOTHESE 2**

*Die beobachtete veränderte Amplitudenmodulation der frontalen P3a und parietalen P3b während der exekutiven Kontrolle ist spezifisch für die Schizophrenie und lässt sich bei medizierten depressiven Patient\*innen nicht feststellen.*

Vor dem Hintergrund der Unterscheidung zwischen state- und trait-abhängiger Amplitudenmodulation sind weiterhin auch intra-individuelle Unterschiede von Bedeutung. Wie oben genauer ausgeführt wurde, scheint es sich bei den Veränderungen der Amplitude in der Schizophrenie um einen konstanten Marker zu handeln, der auch über eine erfolgreiche Behandlung hinweg bestehen bleibt. In diesem Sinne ist eine Prüfung der Zusammenhänge mit dem je individuellen Ausprägungsgrad der Erkrankung von Bedeutung, wobei folgendes angenommen wird:

### **HYPOTHESE 3**

*Die Veränderungen der P3a und P3b stehen in ihrem Ausmaß nicht in Zusammenhang mit der Krankheitsdauer, dem Schweregrad der Erkrankung oder der Medikation.*



## 2. Material und Methoden

### 2.1 Stichprobe

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 48 Personen, darunter 16 schizophrene Patient\*innen, 16 depressive Patient\*innen sowie 16 gesunde Kontrollpersonen, untersucht. Es erfolgte ein Matching der drei Gruppen hinsichtlich des Geschlechts, des Alters und der Bildungsdauer (Tabelle 3).

Alle Patient\*innen wurden zum Untersuchungszeitpunkt stationär oder ambulant in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Benjamin Franklin, behandelt und dort rekrutiert. Die gesunden Kontrollpersonen wurden mittels Anzeigen in Tageszeitungen rekrutiert. Dabei wurden die nachfolgend aufgeführten Kriterien angewandt.

*Tabelle 1. Einschlusskriterien der Studienteilnahme*

<b>Alle Teilnehmenden</b>	Alter zwischen 18 und 65 Jahren Rechtshändigkeit Visus uneingeschränkt oder entsprechend korrigiert Unauffälliges Ruhe-EEG Ausreichende Beherrschung der deutschen Sprache
<b>Schizophrene Patient*innen</b>	Diagnose einer Schizophrenie nach ICD-10 Ausreichende klinische Stabilität seit ca. 2 Monaten
<b>Depressive Patient*innen</b>	Diagnose einer Depression nach ICD-10 Ausreichende klinische Stabilität seit ca. 2 Monaten

*Tabelle 2. Ausschlusskriterien der Studienteilnahme*

<b>Alle Teilnehmenden</b>	Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma Epilepsie
<b>Alle Patient*innen</b>	Komorbide Abhängigkeitserkrankung Komorbide Intelligenzminderung Nicht ausreichende psychiatrische Stabilisierung Aktuelle Behandlung mit Benzodiazepinen Behandlung mit EKT
<b>Gesunde Kontrollpersonen</b>	Klinisch relevante psychiatrische Erkrankung

### *2.1.1 Schizophrene Patient\*innen*

16 schizophrene Patient\*innen nahmen an der Studie teil. Es wurden 10 weibliche und 6 männliche Patient\*innen im Alter von 34 bis 51 Jahren getestet. Das Durchschnittsalter betrug dabei 44.38 Jahre ( $\pm$  5.2). Die Erkrankungsdauer betrug durchschnittlich 18.33 Jahre ( $\pm$  4.8), die Anzahl der Episoden 3.0 ( $\pm$  0.9). Die Bildungsdauer lag bei durchschnittlich 15.47 Jahre ( $\pm$  2.3). Zum Untersuchungszeitpunkt wurden alle Patient\*innen mit atypischen Neuroleptika behandelt.

### *2.1.2 Depressive Patient\*innen*

Von den 16 untersuchten depressiven Patient\*innen waren 10 weiblich und 6 männlich. Die Altersspanne lag zwischen 26 und 64 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 47.5 Jahre ( $\pm$  11.0). Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Patient\*innen durchschnittlich 3.57 Jahre ( $\pm$  3.4) erkrankt, die Zahl der Episoden lag bei 2.29 ( $\pm$  1.4). Die durchschnittliche Bildungsdauer betrug 13.75 Jahre ( $\pm$  2.7). Alle Patient\*innen wurden medikamentös antidepressiv behandelt (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Mirtazapin), zwei Patient\*innen wurden zusätzlich mit atypischen Neuroleptika behandelt.

### *2.1.3 Gesunde Kontrollpersonen*

In der Kontrollgruppe wurden 16 Personen, 10 weiblich und 6 männlich, untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 41.75 Jahre ( $\pm$  7.4) bei einer Alterspanne von 29 bis 55 Jahren. Die durchschnittliche Bildungsdauer lag bei 14.75 Jahren ( $\pm$  2.9). Keine Person in der Kontrollgruppe wurde medikamentös behandelt.

## **2.2 Ablauf der Untersuchung**

Zu Untersuchungsbeginn erfolgte die mündliche und schriftliche Aufklärung über Hintergrund, Zweck und Ziele der Studie sowie über den Ablauf der Untersuchung. Die Teilnehmer\*innen wurden auf die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Anonymisierung ihrer Daten hingewiesen; ebenso wurde erläutert, dass die Daten ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden würden. Auch erfolgte der Hinweis, dass eine Teilnahme jederzeit abgebrochen werden könne und kein Nachteil dadurch

entstehen würde. Die gesunden Proband\*innen erhielten für die Teilnahme eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

Anschließend wurde ein standardisierter Fragebogen mit Angaben zur Person, Bildungsweg, Krankheits- und Familienanamnese ausgefüllt. Es folgte die neuropsychologische Basistestung, welche den Digital Symbol Substitution Test (DSST), die Trail-Making-Tests A und B (TMT-A/B), den Mehrfach-Wortschatz-Test (MWT-B) sowie das Leistungsprüfsystem 3 (LPS3) umfasste. Nach Beendigung dieser wurde den Patient\*innen die EEG-Haube aufgesetzt sowie Instruktionen zur Durchführung des ANT erteilt. Die anschließende EEG-Untersuchung fand in einem abgedunkelten und elektromagnetisch abgeschirmten Raum statt. Die Proband\*innen wurden jeweils in eine angenehme, aufrechte Sitzposition mit einem Abstand von 60cm zum Computerbildschirm gebracht. Zum Reagieren diente eine linke und eine rechte Taste auf einer Tastatur, die den Proband\*innen auf den Schoß gelegt wurde. Die EEG-Untersuchung wurde mit der Ableitung eines mindestens 5-minütigen Ruhe-EEGs begonnen, an die sich die Durchführung des ANT durch die Proband\*innen mit gleichzeitiger EEG-Ableitung anschloss. Der zeitliche Umfang der Testung, die durch den Versuchsleiter erfolgte, betrug etwa 1.5 bis 2 Stunden. Die Studie wurde genehmigt vom Ethik-Komitee der Universitätsklinik Charité Berlin.

### **2.3 Neuropsychologische Basistestung**

Die neuropsychologische Basistestung diente der Beurteilung des kognitiven Leistungsniveaus der Proband\*innen. Sie ermöglichte diesbezüglich einen Vergleich der drei Gruppen; extrem von der Norm abweichende Ergebnisse konnten zu einem Studienausschluss einzelner Teilnehmender führen. Nach einer standardisierten Aufklärung durch den Versuchsleiter wurden die einzelnen Aufgaben nacheinander ausgeführt, was in etwa eine halbe Stunde Zeit in Anspruch nahm.

Um die verbale und non-verbale Intelligenz der Teilnehmenden einschätzen zu können, wurden sowohl der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B (Lehrl, 2005) sowie das Leistungsprüfsystem (Horn, 1983) eingesetzt. Um allgemeine neuropsychologische Funktionen wie die visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit und die kognitive Flexibilität zu bestimmen, wurde der Trail Making Test (TMT) A/B (Reitan, 1958) eingesetzt. Für die Bestimmung der Konzentrationsfähigkeit und der Aufmerksamkeit wurde der Digit Symbol Test (DST) (Wechsler, 1981) eingesetzt.

Tabelle 3. Demographische und klinische Daten.

Charakteristik	Mittelwert (± SD)			p-Wert <sup>a</sup>
	Kontrollen (n = 16)	Schizophrenie (n = 16)	Depression (n = 16)	
<b>Alter</b> (Jahre)	41.75 (7.35)	44.38 (5.21)	47.50 (11.05)	0.153
<b>Ausbildung</b> (Jahre)	14.75 (2.93)	15.470 (2.33)	13.75 (2.70)	0.198
<b>TMT</b>				
A	26.73 (7.96)	30.78 (7.66)	32.80 (10.20)	0.178
B	61.00 (23.12)	75.11 (22.09)	69.47 (32.23)	0.439
<b>MWT-IQ</b>	122.00 (17.11)	114.27 (15.76)	114.67 (13.79)	0.308
<b>LPS-IQ</b>	115.06 (12.04)	108.33 (10.71)	108.07 (9.51)	0.135
<b>Krankheitsdauer</b> (Jahre)	-	14.13 (5.71)	3.57 (3.36)	< 0.001**
<b>Anzahl Episoden</b>	-	3.00 (0.89)	3.57 (5.98)	0.821
<b>CPZ</b> (mg)	-	437.22 (214.27)	250.00 (212.13)	0.325
<b>PANSS</b>				
positiv	-	12.15 (3.05)	-	-
negativ	-	16.77 (5.43)	-	-
insgesamt	-	32.69 (8.92)	-	-
<b>HAMD</b>	-	-	9.08 (3.29)	-

SD, Standardabweichung; TMT, Trail Making Test; LPS-IQ, Leistungsprüfsystem (non-verbale Intelligenz); MWT-IQ, Mehrfachwortschatztest (verbale Intelligenz); CPZ, Chlorpromazin-Äquivalent; PANSS, Positive And Negative Syndrome Scale; HAMD, Hamilton Rating Scale for Depression

\*\*p < 0.001

<sup>a</sup>p-Wert des unabhängigen t-test oder der Varianzanalyse

## 2.4 Attention Network Test (ANT)

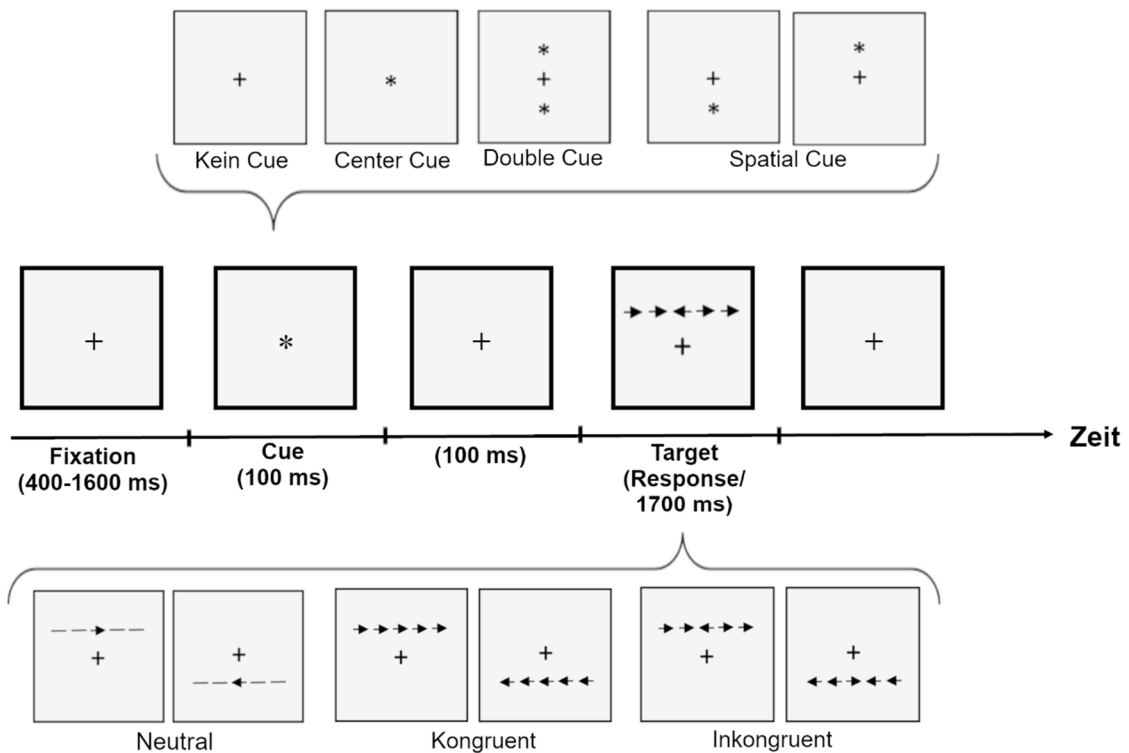
Nach Posner und Petersen (1990) liegen der Aufmerksamkeit verschiedene Subsysteme zugrunde, die durch anatomisch unterschiedliche, neuronale Netzwerke repräsentiert werden. Es werden dabei drei, über folgende Funktionen definierte Netzwerke unterschieden:

- Aktivierung: Erreichen und Aufrechterhalten eines reaktionsbereiten Wachheitsniveaus
- Orientierung: Selektion von Informationen aus sensorischem Input
- Exekutive Kontrolle: Bearbeitung konfliktbehafteter Informationen

Der ANT wurde entwickelt, um die Effizienz dieser Netzwerke innerhalb einer Untersuchung erfassen und beurteilen zu können. Da der ANT einfach konzipiert wurde, kann er von gesunden Proband\*innen, Patient\*innen, Kindern und Affen durchgeführt werden. Es können Aussagen über die Leistungsfähigkeit und Unabhängigkeit der genannten Netzwerke getroffen werden. Des Weiteren kann durch den Test der Einfluss von umschriebenen Hirnläsionen oder psychischen Erkrankungen auf die jeweiligen Aufmerksamkeitsnetzwerke untersucht werden.

Die Proband\*innen werden angewiesen, ein Kreuz in der Mitte des Bildschirms zu fixieren und auf die erscheinenden Stimuli mittels Tastendruckes möglichst schnell zu antworten (Abbildung 2). Bei dem Zielstimulus (target) handelt es sich um einen zentralen Pfeil, der nach links oder rechts zeigt und entweder von vier horizontalen Linien (neutrale Bedingung), vier in dieselbe Richtung wie der zentrale Pfeil weisenden Pfeilen (kongruente Bedingung) oder in die dem zentralen Pfeil entgegengesetzte Richtung weisenden Pfeilen (inkongruente Bedingung) flankiert wird. Die Aufgabe der Versuchsperson besteht darin, die Richtung des zentralen Pfeils zu erkennen und diese mittels Druckes auf eine der entsprechenden Richtung zugeordnete Taste so schnell und fehlerfrei wie möglich wiederzugeben. Dem Zielstimulus kann das Erscheinen eines Warnhinweises (cue) in Form von Sternen vorausgehen. Dabei erscheint entweder ein Stern im Bereich des Fixationskreuzes (center cue), zwei Sterne gleichzeitig  $1.01^\circ$  über und unter dem Fixationskreuz (double cue) oder ein Stern über oder unter dem Fixationskreuz (spatial cue). Bei der spatial-cue-Bedingung stimmt die Lokalisation des Sternes mit der des anschließend erscheinenden Zielstimulus überein, während die anderen Bedingungen keinen Hinweis auf den Erscheinungsort des Zielstimulus geben. Die vierte Möglichkeit ist das Ausbleiben eines Warnhinweises (no cue). Diese sogenannten cue-conditions werden zu Beurteilung der Aufmerksamkeitsnetzwerke herangezogen.

Die in dieser Studie verwendete Version des ANT besteht aus insgesamt vier Durchgängen, d.h. genauer einem Übungsdurchlauf von 24 Trials, in welchem die Proband\*innen eine Rückmeldung bezüglich der Richtigkeit der gegebenen Antwort erhalten, sowie drei Testdurchgängen ohne ein solches Feedback. Diese bestanden aus jeweils 96 Trials (insgesamt also 288 Trials), in denen in pseudorandomisierter Reihenfolge die Warnhinweise und Zielstimuli der jeweiligen Bedingungen präsentiert wurden. Die Präsentation der Stimuli erfolgte über die Software Experimental Run Time System (ERTS; Berisoft Cooperation, Frankfurt/Main).



**Abbildung 2 | Schematische Darstellung des Attention Network Tests.** Der Zielreiz (Target) kann von einem von drei möglichen Hinweisreizen (Cue) angekündigt werden. Entweder erscheint ein Stern im Bereich des Fixationskreuzes (center cue), zwei Sterne gleichzeitig über und unter dem Fixationskreuz (double cue) oder, in Übereinstimmung mit der Lokalisation des darauffolgenden Targets, ein Stern über oder unter dem Fixationskreuz (spatial cue). Bei der spatial-cue-Bedingung stimmt die Lokalisation des Sternes mit der des anschließend erscheinenden Zielstimulus überein. Das Target (nach rechts oder links zeigender Pfeil) wird entweder von vier horizontalen Linien (neutrale Bedingung), vier kongruenten Pfeilen oder vier inkongruenten Pfeilen flankiert.

Der Effekt des Aktivierungs-Netzwerks wird berechnet, indem man die Reaktionszeiten der double-cue-Bedingung von der Reaktionszeit der no-cue Bedingung subtrahiert. Beide Bedingungen enthalten keine Informationen über den Erscheinungsort des Zielstimulus, sodass die Aufmerksamkeit unspezifisch auf die möglichen Erscheinungsorte gerichtet ist. Im Gegensatz zur no-cue-Bedingung aber gibt die double-cue-Bedingung einen Hinweis auf das baldige Erscheinen des Zielstimulus und versetzt die Proband\*innen so in einen „alarmierten“ Zustand. Der Orientierungseffekt wird durch Subtraktion der Reaktionszeiten der spatial-cue-Bedingung von den Reaktionszeiten der center-cue-Bedingung errechnet. Beide Bedingungen „alarmieren“ die Proband\*innen, aber nur die spatial-cue-Bedingung ermöglicht eine räumliche Orientierung auf den nachfolgend erscheinenden Stimulus. Zur Berechnung der exekutiven Kontrollfunktion

(Inhibitionseffekt) werden die Zielbedingungen herangezogen. Es werden dabei die Reaktionszeiten der kongruenten Bedingung von denen der inkongruenten Bedingung abgezogen. Statt der kongruenten Bedingung kann ebenfalls die neutrale Bedingung benutzt werden, da sich deren Reaktionszeiten nur geringfügig unterscheiden.

## **2.5 EEG**

### *2.5.1 EEG-Ableitung*

Die EEG-Ableitung erfolgte durch 32 Ag/AgCl-Oberflächenelektroden (C3, C4, CP5, CP6, Cz, F3, F4, F7, F8, FC1, FC2, FC5, FC6, Fp1, Fp2, Fz, O1, O2, P10, P3, P4, P9, Pz, T1, T2, T3, T4, T5, T6), die gemäß dem erweiterten 10-20-System mittels Haube platziert wurden, wobei die Elektrode Cz als Referenz diente. Die Auswahl der entsprechenden Haube erfolgte unter Berücksichtigung der Kopfgröße der jeweiligen Versuchsperson. Zusätzlich wurden die Elektroden A1 und A2 auf den beiden Mastoiden angebracht, eine weitere Elektrode lateral des linken Auges diente zur Aufzeichnung eines Elektroofokulogramms (EOG) zur späteren Bereinigung von Artefakten durch Augenbewegungen. Die Impedanz (Übergangswiderstand zwischen Elektrode und Kopfhaut) wurde bei allen Elektroden unter 5 k $\Omega$  gehalten. Die Ableitung erfolgte in einem akustisch und elektromagnetisch abgeschirmten Raum mittels des SynAmps Verstärkers (Fa. Neuroscan Inc.). Die Signale wurden mithilfe des Brain Vision Datamanagers mit einer Abtastrate von 250 Hz aufgezeichnet und durch einen analogen Hochpass-Filter bei 0.1 Hz gefiltert.

### *2.5.2 EEG-Auswertung*

Die Analyse der EEG-Rohdaten erfolgte mit Hilfe des Brain Vision Analyzer 1.05 (Brain Products, München). Dabei wurden zunächst die mittels EOG aufgezeichneten Augenartefakte per Independent Component Analysis (ICA) entfernt. Anschließend wurde der Mittelwert von allen Kanälen außer EOG, A1 und A2 als neue Referenz eingerichtet und Bereiche innerhalb der Rohdaten mit Amplituden von  $\pm 80 \mu\text{V}$  entfernt. Im nächsten Schritt wurden Segmente definiert, die 800 ms vor Erscheinen des jeweiligen Stimulus begannen und 800 ms nach dem Erscheinen endeten, Segmente mit Amplituden von  $\pm 60 \mu\text{V}$  wurden dabei entfernt. Die Grundlinie eines jeden Segments wurde durch eine Baseline-Korrektur justiert. Die verbleibenden Segmente wurden für die

jeweilige Target-Bedingung und Elektrode gemittelt und mit einem zusätzlichen 10 Hz-Filter versehen. Berücksichtigt wurden Untersuchungsdurchgänge mit mindestens 30 richtig und hinreichend schnell ( $< 1000$  ms) beantworteten sowie artefaktfreien Trials. Der P3-Peak wurde als jeweils größter positiver Amplitudenausschlag zwischen 280 ms und 600 ms nach Stimulus definiert, durch das Programm zugeordnet und anschließend visuell überprüft. Einbezogen wurden dabei die für die Untersuchung wesentlichen Elektroden F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz und P4. Für eine explorative Approximation der Amplitudenmodulation pro Bedingung in den einzelnen Proband\*innen bzw. Gruppen und der Überprüfung von Zusammenhängen mit klinischen Daten innerhalb der schizophrenen Patient\*innen wurde pro Proband\*in eine lineare Regressionsgerade durch die mittlere Amplitude der jeweiligen Targetbedingung an der Pz und an der Fz berechnet. Die jeweiligen Targetbedingungen wurden dabei faktorisiert auf der x-Achse abgetragen (neutral = 0; kongruent = 1; inkongruent = 2) und der jeweilige Amplitudenmittelwert pro Proband\*in auf der y-Achse zugeordnet. Die Steigung der Regressionsgerade durch die drei entsprechenden Punkte diente somit als Maß für die individuelle Amplitudenmodulation.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Unterschiede in demografischen und klinischen Charakteristika zwischen den Gruppen wurden mithilfe einfaktorierter Varianzanalysen (analyses of variance, ANOVA) bzw. Zweistichproben-*t*-tests ermittelt. Entsprechend diente eine ANOVA mit Messwiederholung und post-hoc *t*-Tests dem Vergleich der Reaktionszeiten und Fehlerraten in den jeweiligen Bedingungen des ANT zwischen den Gruppen.

Die Auswertung der ERP-Daten erfolgte in zwei Schritten. Um die P3-Modulation den Hypothesen gemäß auf eine kleinere Anzahl von Elektroden für alle folgenden Analysen zu beschränken, wurden zunächst ausschließlich die Daten der gesunden Kontrollen ausgewertet. Hierzu wurde eine ANOVA mit Messwiederholung mit den drei ANT-Zielbedingungen (neutral, kongruent, inkongruent) und neun Elektroden (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4) als Innersubjektfaktoren berechnet. Nach dieser Ermittlung der Mittellinienelektroden als die für die Studie relevanten Elektroden wurden die Bedingungen (neutral, kongruent, inkongruent) und die Elektroden (Fz, Cz, Pz) als Innersubjektfaktoren und die Gruppe (schizophrene Patient\*innen, depressive Patient\*innen, gesunde Kontrollen) als Zwischensubjektfaktor in eine weitere ANOVA mit

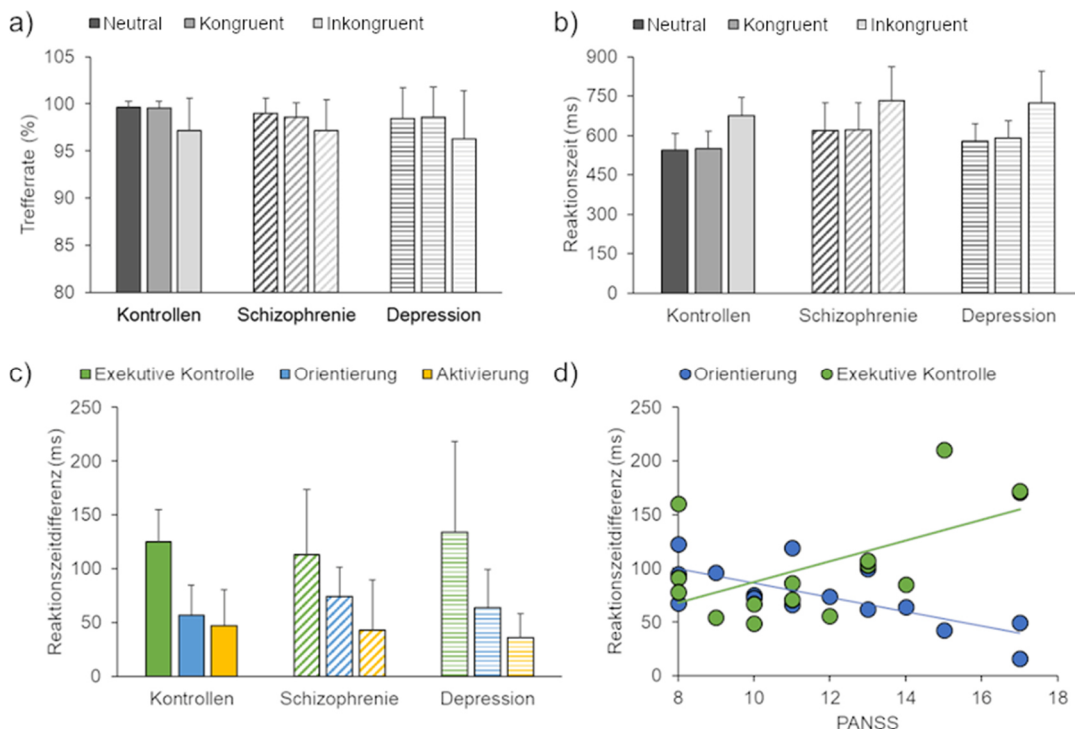


einem resultierenden 3x3x3-Design aufgenommen. Post-hoc-Analysen der Haupt- und Interaktionseffekte wurden über unabhängige oder abhängige *t*-tests berechnet. Zur Schätzung der Effektstärke wurde das partielle Eta-Quadrat ( $\eta^2$ ) für alle genannten Modelle berechnet. Korrelationen zur Erfassung von Zusammenhängen zwischen den ANT-Effekten und klinischen Daten innerhalb der schizophrenen Patient\*innen wurden mithilfe Pearson's Korrelationskoeffizienten berechnet. Eine post-hoc Poweranalyse mittels GPower (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007) diente der Erfassung der Teststärke für eine potentielle Diskussion der Nullhypothese im Falle nichtsignifikanter Ergebnisse. Das Signifikanzniveau aller statistischen Tests betrug  $p < 0.05$ , zweiseitig.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Behaviorale Daten

Die Analyse der behavioralen Daten ergab, abgesehen von einer signifikant erhöhten Reaktionszeit in der neutralen Bedingung bei schizophrenen Patient\*innen gegenüber gesunden Kontrollpersonen,  $F(2,45) = 3.41$ ,  $p = 0.042$ ,  $\eta^2 = 0.132$ , keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p > 0.56$ ). Eine Korrelation zwischen mittlerer Reaktionszeit und mittlerer Fehlerrate über die Gruppen hinweg war hierbei nicht festzustellen,  $r = 0.055$ ,  $p = 0.71$ . Abbildung 3 stellt die Trefferrate und Reaktionszeit in Abhängigkeit der jeweiligen Bedingung, ebenso wie die Reaktionszeitdifferenzen, aus denen sich die jeweils spezifischen Aufmerksamkeitseffekte ergeben (siehe Methoden), im Einzelnen dar.



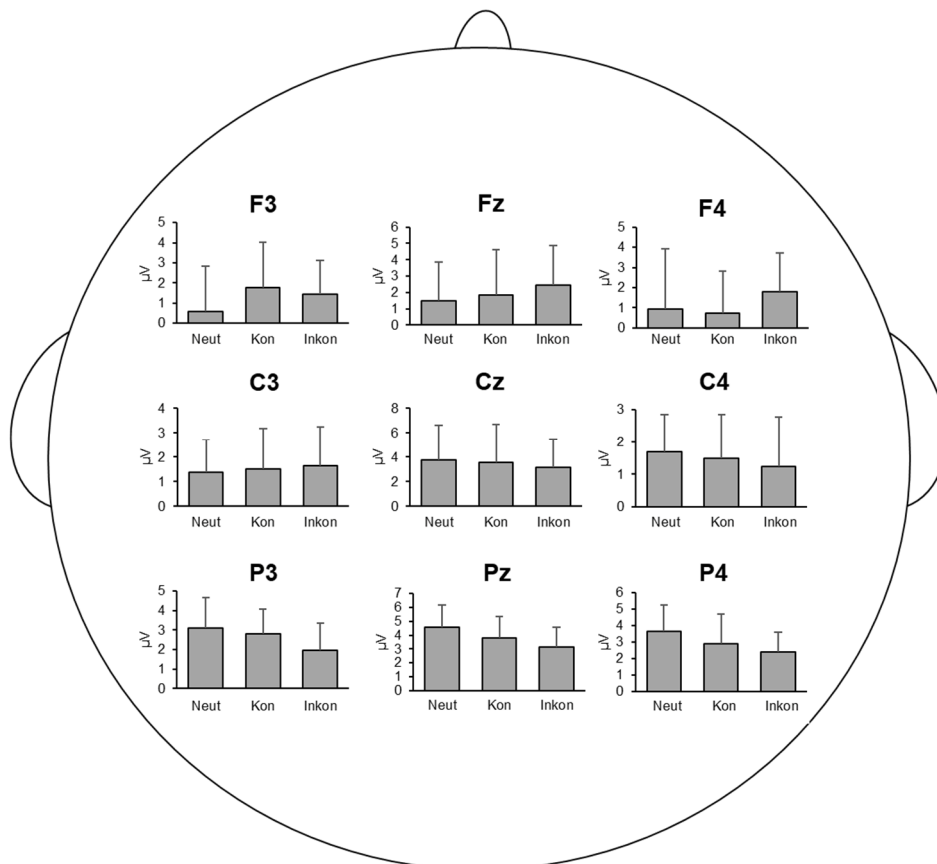
**Abbildung 3 | Behaviorale Daten.** a) Trefferrate und b) Reaktionszeit in Abhängigkeit des jeweiligen Targets (neutral, kongruent, inkongruent) für gesunde Kontrollpersonen, schizophrene Patient\*innen und depressive Patient\*innen. c) Gruppen-spezifische Reaktionszeitdifferenzen zwischen den Bedingungen, die die jeweiligen Aufmerksamkeitseffekte beschreiben. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar. d) Streudiagramm des Zusammenhangs der Aufmerksamkeitseffekte mit der Positivsymptomatik innerhalb der schizophrenen Patient\*innen (erfasst über die PANSS).

Innerhalb der schizophrenen Patient\*innen korrelierte die Ausprägung der Positivsymptomatik, die über den PANSS erhoben wurde, signifikant positiv mit dem Inhibitionseffekt zur Erfassung der exekutiven Kontrolle,  $r = 0.591$ ,  $p = 0.02$ , und signifikant negativ mit dem Orientierungseffekt,  $r = -0.713$ ,  $p = 0.003$  (Abbildung 3d).

### 3.2 EEG-Daten

#### 3.2.1 Topografische P3-Effekte in gesunden Kontrollpersonen

In den gesunden Kontrollen ergab die ANOVA mit Messwiederholung einen signifikanten Haupteffekt des Faktors ELEKTRODE,  $F(8,120) = 6.388$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.299$ , keinen signifikanten Effekt der BEDINGUNG,  $F(2,30) = 1.492$ ,  $p = 0.241$ ,  $\eta^2 = 0.090$ , jedoch einen signifikanten Interaktionseffekt von BEDINGUNG X ELEKTRODE,  $F(16,240) = 4.785$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.242$ . Die P3-Amplitude war für die Mittellinien-Elektroden verglichen mit den lateralen Elektroden am höchsten und das umso mehr im Falle der kongruenten verglichen mit der inkongruenten Bedingung (Abbildung 4).



**Abbildung 4 | Topografische P3-Effekte.** Die Balkendiagramme beschreiben die mittlere P3-Amplitude pro Bedingung und Elektrode in gesunden Kontrollpersonen. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar. Neut, neutral; Kon, kongruent; Inkongruent, inkongruent.

### 3.2.1 Mittellinien P3-Effekte und Unterschiede zwischen den Gruppen

Aufgrund der Relevanz der Mittellinien-Elektroden wurden im Folgenden nur noch diese, d.h. die Fz, Cz und Pz, in die Analyse von Gruppenunterschieden in der P3-Amplitude miteinbezogen. Die entsprechende ANOVA ergab einen Haupteffekt des Faktors ELEKTRODE,  $F(2,90) = 27.598$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.380$ . Hier zeigte sich eine höchste P3-Amplitude der Pz,  $M = 3.49 \mu\text{V}$ ,  $SD = 1.5$ , gefolgt von der Cz,  $M = 2.76 \mu\text{V}$ ,  $SD = 2.1$ , und schließlich der Fz,  $M = 1.57 \mu\text{V}$ ,  $SD = 1.7$ , wobei sich alle Amplituden signifikant voneinander unterschieden (alle  $p < 0.009$ ). Weiterhin zeigte sich ein Interaktionseffekt von ELEKTRODE X BEDINGUNG,  $F(4,180) = 11.495$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.203$ , der, wie post hoc  $t$ -tests bestätigten, insbesondere durch die unterschiedlichen P3-Amplituden abhängig von der Bedingung an der Pz getrieben wurde (s. Tabelle 4). Auch an der Fz zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der neutralen und der inkongruenten Bedingung. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen fand sich an der Cz.

Von Interesse im Rahmen dieser Studie waren insbesondere mögliche Unterschiede in der P3-Amplitude abhängig von der Bedingung und Elektrode zwischen den Gruppen. Tabelle 5 stellt demgemäß die Mittelwerte und Standardabweichungen der P3-Amplituden für alle Bedingungen, Elektroden und Gruppen gesondert dar.

Tabelle 4. Vergleich der Bedingungen (Kontraste) über alle Gruppen

Elektrode	Kontrast	t-Wert	p-Wert
Fz	Neutral – Kongruent	-1.91	0.062
	Neutral – Inkongruent	-4.11	< 0.001**
	Kongruent – Inkongruent	-1.98	0.053
Pz	Neutral – Kongruent	2.99	0.004*
	Neutral – Inkongruent	4.98	< 0.001**
	Kongruent – Inkongruent	2.83	0.007*
Cz	Neutral – Kongruent	-0.27	0.790
	Neutral – Inkongruent	1.93	0.060
	Kongruent – Inkongruent	1.91	0.062

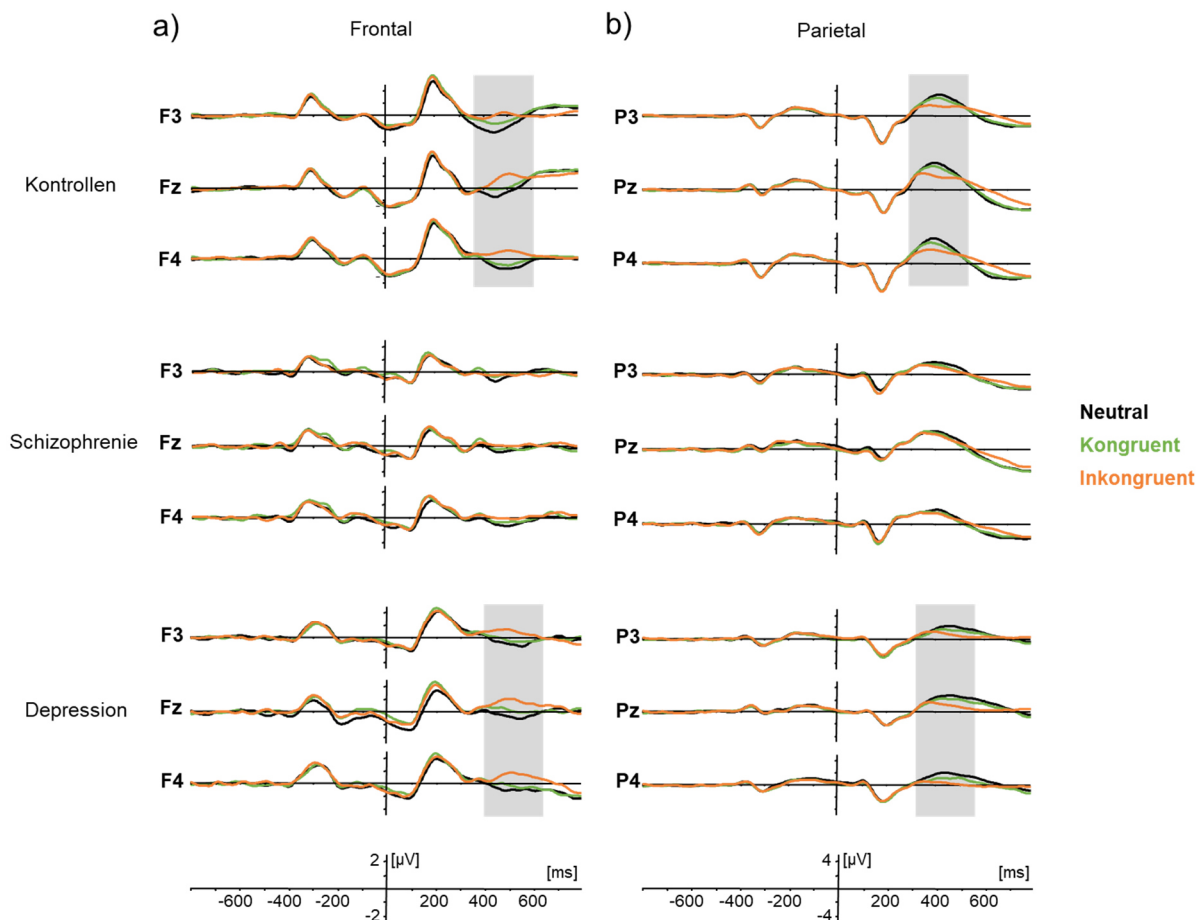
\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$

Tabelle 5. Mittlere P3-Amplitude [ $\mu\text{V}$ ] und Standardabweichung pro Elektrode, Bedingung und Gruppe

Elektrode	Bedingung	Kontrolle	Schizophrenie	Depression	Gesamt
<b>Fz</b>	Neutral	1.47 $\pm$ 2.37	1.23 $\pm$ 1.28	0.79 $\pm$ 1.56	1.17 $\pm$ 1.78
	Kongruent	1.86 $\pm$ 2.76	1.81 $\pm$ 1.45	1.00 $\pm$ 1.88	1.55 $\pm$ 2.09
	Inkongruent	2.46 $\pm$ 2.43	1.62 $\pm$ 0.91	1.86 $\pm$ 1.44	1.98 $\pm$ 1.71
<b>Cz</b>	Neutral	3.77 $\pm$ 2.83	2.15 $\pm$ 1.86	2.96 $\pm$ 2.92	2.96 $\pm$ 2.62
	Kongruent	3.53 $\pm$ 3.18	2.19 $\pm$ 2.02	3.31 $\pm$ 2.91	3.01 $\pm$ 2.75
	Inkongruent	3.17 $\pm$ 2.34	2.19 $\pm$ 1.42	1.57 $\pm$ 1.54	2.31 $\pm$ 1.89
<b>Pz</b>	Neutral	4.55 $\pm$ 1.62	3.80 $\pm$ 2.17	3.83 $\pm$ 1.74	4.06 $\pm$ 1.85
	Kongruent	3.80 $\pm$ 1.53	3.58 $\pm$ 1.79	3.17 $\pm$ 1.71	3.51 $\pm$ 1.67
	Inkongruent	3.14 $\pm$ 1.45	3.77 $\pm$ 1.56	1.79 $\pm$ 1.11	2.90 $\pm$ 1.59

Die ANOVA ergab schließlich außerdem einen Interaktionseffekt von ELEKTRODE X BEDINGUNG X GRUPPE,  $F(8,180) = 2.823$ ,  $p < 0.006$ ,  $\eta^2 = 0.111$ . Die P3-Amplitude an der Pz unterschied sich bei den Kontrollpersonen signifikant zwischen der neutralen und der kongruenten Bedingung,  $t(15) = 2.99$ ,  $p = 0.009$ , sowie zwischen der neutralen und der inkongruenten Bedingung,  $t(15) = 4.83$ ,  $p < 0.001$ . Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Unterschied der P3-Amplitude zwischen neutralen und inkongruenten Targets an der Fz,  $t(15) = -2.50$ ,  $p = 0.024$ . Depressive Patient\*innen zeigten ein ähnliches Bild: Die P3-Amplitude unterschied sich signifikant zwischen neutralen und inkongruenten Targetreizen sowohl an der Pz,  $t(15) = 4.59$ ,  $p < 0.001$ , als auch an der Fz,  $t(15) = -3.62$ ,  $p = 0.003$ . Hier nun zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen dem kongruenten und dem inkongruenten Target an der Pz,  $t(15) = 3.15$ ,  $p = 0.007$ . Bei den schizophrenen Patient\*innen konnte hingegen kein Unterschied zwischen der P3-Amplitude abhängig von der Bedingung oder der Lokalisation beobachtet werden (alle  $p > 0.145$ ). Dementsprechend zeigten ungepaarte  $t$ -Tests, dass die Differenz der P3-Amplitude bei neutralen gegenüber inkongruenten Targetreizen an der Pz bei schizophrenen Patient\*innen signifikant geringer war,  $M = 0.03$ ,  $SD = 1.18$ , als bei gesunden Kontrollpersonen,  $M = 1.41$ ,  $SD = 1.17$ ,  $t(29) = 3.331$ ,  $p = 0.002$ , und als bei depressiven Patient\*innen,  $M = 2.04$ ,  $SD = 1.78$ ,  $t(29) = 3.77$ ,  $p = 0.001$  (s. Abbildung 5b). An der Fz zeigte sich ein geringerer Anstieg der P3-Amplitude bei inkongruenten gegenüber neutralen Targets bei Schizophrenen,  $M = 0.39$ ,  $SD = 1.32$ , gegenüber

Kontrollpersonen,  $M = 0.98$ ,  $SD = 1.57$ , und depressiven Patient\*innen,  $M = 1.06$ ,  $SD = 1.17$ , der jedoch jeweils im direkten Vergleich nicht signifikant wurde ( $p > 0.139$ ) (s. Abbildung 5a).

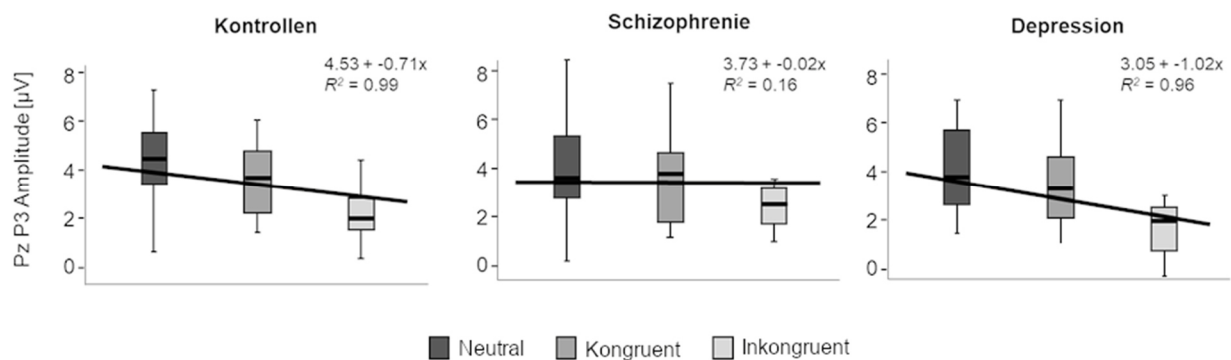


**Abbildung 5 | Grand Averages der EEG-Kurven unter den verschiedenen Bedingungen und Gruppen.** a) An den frontalen Zielelektroden (F3, Fz, F4) zeigt sich eine erhöhte P3-Amplitude in den Kontrollgruppen in der inkongruenten gegenüber der neutralen und kongruenten Bedingung (grau hinterlegt), nicht aber in den Patient\*innen mit Schizophrenie. B) Parietal (P3, Pz, P4) zeigt sich eine Amplitudenreduktion bei gesunden Kontrollen und depressiven Patient\*innen (grau hinterlegt), nicht aber bei schizophrener Patient\*innen.

Entsprechend dieser Ergebnisse unterschied sich auch die Steigung der Regressionsgeraden durch die individuellen gemittelten Amplitudenwerte in Abhängigkeit der drei Bedingungen (kodiert mit neutral = 0; kongruent = 1; inkongruent = 2) an der Pz signifikant zwischen den Gruppen. Patient\*innen mit Schizophrenie zeigten eine signifikant geringere Steigung ( $M = -0.015$ ,  $SD = 0.59$ ) als gesunde Kontrollen ( $M = -0.705$ ,  $SD = 0.58$ ;  $t(30) = -3.33$ ,  $p = 0.002$ ) und Patient\*innen mit Depression ( $M = -1.022$ ,  $SD = 0.89$ ;  $t(30) = -3.77$ ,  $p = 0.001$ ) (Abbildung 6). An der Fz konnte zwar eine positivere

Steigung sowohl bei Kontrollen ( $M = 0.491$ ,  $SD = 0.79$ ) als auch bei depressiven Patient\*innen im Vergleich mit den schizophrenen Patient\*innen ( $M = 0.196$ ,  $SD = 0.66$ ) beschrieben werden, die Unterschiede erreichten hier aber keine Signifikanz ( $p > 0.13$ ).

Schließlich konnte hinsichtlich eines Zusammenhangs der durch die Steigung der Regressionsgerade abgebildeten Stärke der P3-Amplitudenmodulation an der Pz bzw. Fz und dem Schweregrad der Erkrankung keine signifikante Korrelation mit der Positiv- oder Negativsymptomatik, der Erkrankungsdauer oder der Medikation innerhalb der schizophrenen Patient\*innen festgestellt werden (alle  $p > 0.32$ , Teststärke  $(1-\beta) < 0.24$ ).



**Abbildung 6 | P3-Amplitude an der Pz und Regressionsgerade durch die Targetbedingungen pro Gruppe.** Die neutrale Bedingung wurde mit 0, die kongruente Bedingung mit 1, und die inkongruente Bedingung mit 2 kodiert. Erkennbar ist eine geringere Steigung bei Patient\*innen mit Schizophrenie gegenüber den Kontrollgruppen.

## 4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in einer Untersuchung möglicher Aufmerksamkeitsdefizite und deren neuronaler Korrelate bei Schizophrenie. Ein besonderer Schwerpunkt lag dabei in einer Abgrenzung zu solchen Defiziten der Aufmerksamkeit, die ebenfalls bei depressiven Patient\*innen gefunden wurden. Hierzu wurde die Leistung schizophrener Patient\*innen im so genannten Attention Network Test (ANT) zur Erfassung selektiver Aufmerksamkeitsprozesse mit der Leistung sowohl gesunder Kontrollpersonen als auch depressiver Patient\*innen verglichen. Eine reduzierte Modulation der P3-Amplitude diente dabei als neuronales Korrelat möglicher Beeinträchtigungen der selektiven Aufmerksamkeit bei schizophrenen Patient\*innen.

In Übereinstimmung mit den Hypothesen konnte gezeigt werden, dass (1) schizophrene Patient\*innen keine Amplitudenreduktion der visuellen parietalen P3b und keine erhöhte frontale P3a-Amplitude während der Inhibition inkongruenter Target-Information zeigen, wie sie sich bei gesunden Kontrollpersonen finden lässt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass (2) die beschriebenen Effekte spezifisch für die schizophrenen Patient\*innen sind und nicht bei medizierten depressiven Patient\*innen auftreten, deren P3a- und P3b-Amplitudenmodulation denen gesunder Kontrollen entspricht. Schließlich stand (3) das Ausmaß der Reduktion der parietalen P3b-Amplitude weder im Zusammenhang mit der Krankheitsdauer noch mit dem Schweregrad der Erkrankung. Im Folgenden erfolgen eine Einordnung und Diskussion der Ergebnisse im Hinblick auf die einzelnen Hypothesen.

### 4.1 Die P3-Amplitudenmodulation als Korrelat defizitärer exekutiver Kontrolle

Die veränderte visuelle P3-Amplitudenmodulation während der Präsentation konfligierender Information in schizophrenen Patient\*innen gegenüber depressiven Patient\*innen und gesunden Kontrollpersonen deutet auf eine spezifische Beeinträchtigung der selektiven Aufmerksamkeit auf der Ebene der exekutiven Kontrolle hin. Keine entsprechende reduzierte Modulation wurde in der Aktivierungs- oder Orientierungsbedingung gefunden und die über alle Bedingungen gemittelte P3-Amplitude unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Letzteres deckt sich mit Ergebnissen vorheriger Studien, denen zufolge die P3-Amplitude schizophrener Patient\*innen sowohl in der visuellen als auch in der auditorischen Domäne im



Allgemeinen mit jener gesunder Kontrollen vergleichbar ist (Mathalon, Ford, & Pfefferbaum, 2000; Potts, O'Donnell, Hirayasu, & McCarley, 2002). Dass Defizite in der Amplitudenmodulation bei schizophrenen Patient\*innen also vielmehr ausschließlich für die Inhibition irrelevanter und der Detektion relevanter Reize zu beobachten waren, deutet auf eine spezifische Beeinträchtigung der exekutiven Kontrolle hin.

#### 4.1.1 Implikationen einer Beeinträchtigung der exekutiven Kontrolle

Im Gegensatz zur Aktivierung und Orientierung konnte in einer Vielzahl von Studien, bei denen der ANT mit Patient\*innen mit Schizophrenie durchgeführt wurde, ein Defizit in der exekutiven Kontrolle beobachtet werden (Breton et al., 2011; Gooding et al., 2006; K. Wang et al., 2005). Für ein Verständnis der Beeinträchtigung im Rahmen der Schizophrenie gilt es also der Frage nachzugehen, was diese Funktion der exekutiven Kontrolle eigentlich genau beinhaltet.

Der Kern der exekutiven Kontrolle besteht in ihrer Funktion der Bestimmung des Bedeutungsgehalts und dem entsprechenden Umgang mit sensorischem Input; ein Defizit im Zuge der Erkrankung also in einer Störung der (visuellen) Stimulusverarbeitung und der Unterscheidung zwischen Target und Distraktoren (Neuhaus, 2011). Diese Funktion (bzw. Dysfunktion) kann im Rahmen einer der mittlerweile einflussreichsten Konzeptionen der Funktionsweise des Gehirns, der Theorie des so genannten *Predictive Coding* (Friston, 2005; Rao & Ballard, 1999), interpretiert werden. Dieser zufolge ist unsere Wahrnehmung antizipatorisch organisiert, d.h. wir nehmen nur das wahr, was von unserer momentanen Erwartung zumindest minimal abweicht. Diese Erwartung oder Vorhersage entspricht im Wesentlichen einer Bayes'schen Schätzung der wahrscheinlichsten Veränderungen an unseren Sinneszellen im Sinne einer top-down-Modulation (Fiser, Berkes, Orbán, & Lengyel, 2010). Wenn der an den Sensoren eintreffende Reiz von unserer Vorhersage abweicht, entsteht ein Vorhersagefehler, der eine Adaptation unserer Erwartung bewirkt.

Eine wesentliche Rolle in der Vorhersage bzw. der Kodierung von Vorhersagefehlern spielt der Neurotransmitter Dopamin, der entscheidend für die Kodierung des Signal-Rausch-Verhältnisses eingehender sensorischer Signale gegenüber den Vorhersagen ist (der so genannten *Präzision*) (Friston et al., 2012). Es wird dementsprechend angenommen, dass als Resultat überschüssiger Dopaminaktivität bei Schizophrenie Vorhersagefehlern ein außerordentliches Gewicht zugeschrieben wird,

sodass Vorhersagen auch auf Grundlage von Signalen aktualisiert werden, die normalerweise ignoriert würden. Die längerfristige Erfahrung dieser Vorhersagefehler führt wiederum dazu, dass Patient\*innen mit der Zeit immer weniger Gewicht auf Vorhersagen legen, insofern diese immer wieder als fehlerhaft signalisiert werden (Fogelson, Litvak, Peled, Fernandez-del-Olmo, & Friston, 2014; Friston, Stephan, Montague, & Dolan, 2014). Wahn, Halluzinationen und Denkstörungen resultieren damit also aus einer zu häufigen Aktualisierung interner Modelle oder Repräsentationen, d.h. einem ständigen Detektieren von Vorhersagefehlern (Fogelson et al., 2014; Giersch et al., 2015). Dies wiederum impliziert, dass die an Schizophrenie Erkrankten Ereignissen in ihrer Umgebung eine übermäßige Bedeutung oder Salienz zuschreiben: Vorhersagen haben keinen Einfluss auf die Wahrnehmung, sodass auch tatsächlich erwartbare Ereignisse als überraschend wahrgenommen werden (Chun, Brugger, & Kwapil, 2019; Hemsley, 2005). Die Suche nach einer kognitiven Erklärung des salient erscheinenden Ereignisses resultiert schließlich in der Formierung einer „falschen“ Inferenz und also einer Wahnvorstellung, d.h. der Positivsymptomatik (Heinz, 2002; Kapur, 2003). So lassen Patient\*innen Schlussfolgerungen auf weniger Evidenz beruhen als gesunde Kontrollen (Garety, Hemsley, & Wessely, 1991) und zeigen zudem einen verstärkten Einfluss von rigiden Vorhersagen auf die sensorische Verarbeitung, sodass eingehende Informationen in Übereinstimmung mit Vorhersagen gebracht werden, die dann auch nicht mehr modifizierbar sind, d.h. sich neuer Evidenz verschließen (Schmack, Rothkirch, Priller, & Sterzer, 2017).

Vor diesem Hintergrund ist insbesondere das korrelative Pattern der vorliegenden Studie interessant, das einen positiven Zusammenhang der Positivsymptomatik mit dem Inhibitionseffekt, einen negativen Zusammenhang mit dem Orientierungseffekt, jedoch keinen Zusammenhang mit dem Aktivierungseffekt offenbart. Dass also Hinweisreize gleichermaßen gut detektiert, dann aber umso weniger für die gezielte Aufmerksamkeitsausrichtung genutzt, und schließlich auch Distraktoren gegenüber Zielreizen nicht differenziert werden können, kann im Rahmen der oben beschriebenen Theorie wie folgt verstanden werden: Hiernach würde die Positivsymptomatik zwar keine Veränderung in der unspezifischen Aufmerksamkeitsaktivierung durch sensorischen Input bewirken (d.h. keine Beeinträchtigung in der Entstehung von Vorhersagefehlern). Eine höhere Ausprägung der Positivsymptomatik würde aber einhergehen mit einem beeinträchtigten Erwartungsaufbau auf einen Hinweisreiz hin (beeinträchtigte Bildung einer Vorhersage). Aufgrund einer defizitären Kodierung des Signal-Rausch-

Verhältnisses des sensorischen Inputs, also einer beeinträchtigten Gewichtung des Zielreizes gegenüber den Distraktorreizen, kann zudem keine adäquate Selektion relevanter und Inhibition irrelevanter Information stattfinden.

#### 4.1.2 Zur Rolle der P3 während exekutiver Kontrolle

Trotz der Korrelation des Orientierungs- und Inhibitionseffekts mit der Positivsymptomatik konnte hinsichtlich der Performanz kein genereller Unterschied zu den Kontrollpersonen beobachtet werden, wie es zum Teil auch schon in vorherigen Studien berichtet wurde (AhnAllen, Nestor, Shenton, McCarley, & Niznikiewicz, 2008; Neuhaus et al., 2007; siehe aber auch K. Wang et al., 2005). Es stellt sich somit die Frage, ob auch die reduzierte P3-Amplitudenmodulation bei Schizophrenie tatsächlich ein Korrelat einer Beeinträchtigung der exekutiven Kontrolle darstellt. Die Ergebnisse könnten auch bedeuten, dass die neurophysiologischen P3-Korrelate kompensatorische Mechanismen in den schizophrenen Patient\*innen darstellen, die zu einer vergleichbaren Performanz im beobachtbaren Verhalten führen. In diesem Fall würde die P3-Modulation in den Kontrollen eher eine erhöhte Aufgabenschwierigkeit in der inkongruenten Bedingung, d.h. ein Korrelat der geringeren Performanz aufgrund des Inhibitionseffekts, reflektieren (Polich, 1987). Eine erhöhte Anstrengung in Patient\*innen mit Schizophrenie, die zu einer vergleichbaren Performanz führt, würde dann den Unterschied in der P3-Modulation erklären. Li et al. (2018) konnten dementsprechend während der P3-Amplitudenmessung bei schizophrenen Patient\*innen zwar einen defizitären Informationsaustausch zwischen dem anterioren Gyrus cinguli (ACC) und dem dorsolateralen Präfrontalkortex (dlPFC) bzw. dem Sulcus intraparietalis (IPS) beobachten. Dieser wurde jedoch kompensiert durch einen verstärkten Informationsfluss vom dlPFC zum IPS, um die gestellten kognitiven Aufgaben bewältigen zu können. Dieser Befund kann im Zusammenhang mit der *Diskonnektivitäts-Hypothese* interpretiert werden, die die Annahme einer funktionellen Störung der Konnektivität zwischen Hirnarealen bei Schizophrenie beinhaltet, die zur Aufgabenbewältigung normalerweise abgestimmt miteinander interagieren (Friston, Brown, Siemerikus, & Stephan, 2016).

Das spezifische Pattern der reduzierten P3-Modulation bei Patient\*innen mit Schizophrenie legt dennoch zusätzlich zu der Möglichkeit, dass kompensatorische Mechanismen involviert sind, eine spezifische Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit im Sinne einer Kodierung von Information im oben genannten Sinne nahe. Demnach

könnten die hier genannten neurophysiologischen Befunde mit Bezug auf eine Beeinträchtigung prädiktiver Mechanismen in der Schizophrenie interpretiert werden. So findet sich die P3a über frontalen Arealen als Reaktion auf ein unerwartetes Ereignis hin ohne die Instruktion, einen bestimmten Zielreiz zu entdecken oder auf ihn zu reagieren. Die Amplitude der P3a wird dabei geringer, wenn das unerwartete Ereignis oft wiederholt wird (Kok, 2001). Es zeigt sich außerdem in gesunden Proband\*innen während der Inhibition der motorischen Reaktion im Go/NoGo-Paradigma eine Verschiebung des positiven Zentroids des P3-Feldes in frontale Richtung (Fallgatter et al., 1997). Diese so genannte NoGo-Anteriorisierung (NGA) spiegelt somit komplexe inhibitorische Funktionen präfrontaler Areale inklusive des ACC wider. Interessanterweise konnten Fallgatter et al. (2001) eine verminderte NGA bei schizophrenen Patient\*innen nachweisen, was also auf beeinträchtigte Inhibition bei Schizophrenie aufgrund frontaler Funktionsdefizite hindeutet. Entsprechend dieser Befunde wird die P3a auch häufig als *NoGo-P3* bezeichnet, im Gegensatz zur P3b, der *Go-P3*. Letztere wird oft dahingehend interpretiert, dass sie eine Art Aktualisierung der Auftretenswahrscheinlichkeit eines Zielreizes widerspiegelt. So verstehen Donchin und Coles (1981, 1988) die P3b als neuronale Reaktion auf neuartige Umgebungsinformationen, die nicht in das erwartete Schema oder das interne Modell passen. Deren einflussreiche *Context Updating Hypothese* beinhaltet demnach die Notwendigkeit der Aktualisierung des bisherigen internen Modells nach Darbietung eines seltenen bzw. unerwarteten Stimulus (Kamp, Brumback, & Donchin, 2013). In Folge eines sensorischen Inputs findet zunächst eine Vergleichsprozedur statt, die festlegt, ob der aktuelle Reiz analog zum vorangegangenen ist oder nicht (also z.B. ob ein Standard- oder ein Zielreiz dargeboten wurde). Ist der Reiz identisch mit dem vorangegangenen, bleibt das interne Modell der Reizumgebung unverändert. Es werden dann sensorisch evozierte Potentiale gemessen (d.h. die N1, P2, N2). Ist der Stimulus jedoch nicht identisch mit dem vorangegangenen Reiz werden Aufmerksamkeitsressourcen abgerufen, was beinhaltet, dass die neuronale Repräsentation der Stimulusumgebung aktualisiert und zusätzlich zu den sensorisch evozierten Potentialen eine P3 generiert wird (Polich, 2003). Im Gegensatz dazu wird gemäß der *Decision Hypothese* davon ausgegangen, dass die P3b einen Entscheidungsprozess reflektiert, der sich auf eine unverzügliche Reaktion auf den dargebotenen Stimulus bezieht (Kelly & O'Connell, 2013). Entsprechend betont auch Kagan (2002), dass die P3b die Bewertung eines Ereignisses hinsichtlich dessen behavioraler Implikationen reflektieren würde. Schließlich integriert Polich (2007) die

beiden Komponenten P3a und P3b in ein Modell, demzufolge die P3a durch (dopaminerg vermittelte) stimulus-getriebene Aufmerksamkeitsprozesse während einer aktuellen Aufgabe entsteht, wobei die P3b ein Korrelat anschließender (noradrenerger) temporoparietaler Gedächtnisprozesse darstellt.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse und Annahmen könnte eine Reduktion der P3b im Zusammenhang mit einer erhöhten P3a während der exekutiven Kontrolle in gesunden Proband\*innen der vorliegenden Studie demnach die Inhibition (P3a) einer Aktualisierung des jeweils aktuellen internen Modells (P3b) aufgrund irrelevanter Distraktorreize reflektieren. Veranschaulicht bedeutet dies für die inkongruente Bedingung im ANT also die Notwendigkeit einer Inhibition der Aktualisierung etwa des „links“-Modells, das durch den Zielreiz angezeigt wird, aufgrund der nach rechts weisenden Distraktorreize, die das „rechts“-Modell provozieren. Eine nicht vorhandene entsprechende Modulation der beiden Komponenten würde dann auf eine Beeinträchtigung dieser Inhibition bei Patient\*innen mit Schizophrenie hinweisen.

Angesichts der vergleichbaren Performanz zwischen den Gruppen in der vorliegenden Studie und der damit einhergehenden Möglichkeit kompensatorischer Mechanismen sind weitere Studien mit größerem Stichprobenumfang notwendig, um reliable Schätzungen der Unterschiede im Verhalten und ein tieferes Verständnis der einhergehenden neurophysiologischen Prozesse zu ermöglichen.

## **4.2 Eine reduzierte P3-Amplitudenmodulation als biologischer Krankheitsmarker der Schizophrenie?**

### *4.2.1 Spezifität gegenüber Depression*

Eine grundlegende Frage im Rahmen entsprechender Forschung ist, ob eine reduzierte Amplitudenmodulation (auch ungeachtet deren konkreter behavioraler Korrelate) als ein möglicher biologischer Krankheitsmarker der schizophrenen Erkrankung in Frage kommen könnte. Hierfür ist dessen Abgrenzung zu anderen Erkrankungen von Bedeutung, weshalb in der vorliegenden Arbeit die Spezifität der Effekte für Patient\*innen mit Schizophrenie gegenüber gesunden Kontrollen und Patient\*innen mit Depression untersucht wurde. Tatsächlich zeigte sich eine vergleichbare Modulation der P3-Amplitude zwischen gesunden Kontrollpersonen und

depressiven Patient\*innen während der exekutiven Kontrolle, womit die reduzierte Modulation spezifisch für die schizophrene Patient\*innengruppe war.

Frühere Befunde zur P3 bei Depression zeigen, dass es unabhängig von der jeweiligen experimentellen Bedingung (und also des jeweils operationalisierten Konstrukts) eine Reduktion der visuellen und auditorischen P3 in Patient\*innen mit Depression gibt (Kawasaki, Tanaka, Wang, Hokama, & Hiramatsu, 2004; Urretavizcaya et al., 2003), sodass allein aufgrund der generellen P3-Modulation keine spezifische Unterscheidung der Gruppen (und damit schon gar nicht klinischer Einzelfälle) möglich ist. Die vorliegende Studie offenbart damit eine reduzierte P3-Amplitudenmodulation während exekutiver Kontrolle, nicht jedoch unabhängig des jeweils untersuchten kognitiven Prozesses bzw. während anderer Funktionen selektiver Aufmerksamkeit, als spezifisch für die Schizophrenie.

Explorative Analysen konnten außerdem zeigen, dass in der vorliegenden Studie die Latenz der P3b in depressiven Patient\*innen gegenüber gesunden Kontrollen und Patient\*innen mit Schizophrenie signifikant erhöht war ( $p = 0.009$ ). Wie auch in vorherigen Studien bereits gezeigt wurde, scheinen sich neurophysiologische Korrelate defizitärer Aufmerksamkeitsprozesse bei Depression also eher in der Latenz der P3 widerzuspiegeln (Karaaslan et al., 2003; Vandoolaeghe et al., 1998). Es sei schließlich jedoch noch angemerkt, dass ungeachtet der damit doch eindeutigen Unterschiede zwischen den Patient\*innengruppen die Depression nur eine mögliche Erkrankung darstellt, von der die Schizophrenie im Rahmen diagnostischer Entscheidungen unterschieden werden muss. Es sind somit weitere Untersuchungen mit anderen Patient\*innengruppen notwendig.

#### *4.1.2 Zusammenhang mit Krankheitsmaßen*

Wie einleitend erwähnt sollten Krankheitsmarker über die Krankheitsspezifität hinaus auch valide Prognosen hinsichtlich eines Erkrankungsrisikos bieten. Diesbezüglich legen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nahe, dass die reduzierte P3-Amplitudenmodulation wie erwartet weder mit dem Schweregrad der schizophrenen Erkrankung, erfasst über die PANSS, noch mit der Erkrankungsdauer zusammenhängt. Dies deutet darauf hin, dass es sich bei dieser um einen trait-Marker handelt, der möglicherweise schon vor Manifestation sowie auch nach möglicher Symptombefreiheit noch aufzufinden ist und nicht mit dem Krankheitsverlauf kovariiert. Der Befund deckt

sich mit den Ergebnissen einer Folgestudie, in die Patient\*innen mit nur kurz zurückliegendem Krankheitsbeginn, Patient\*innen mit chronischer Schizophrenie sowie gesunde Kontrollen jeweils verschiedener Altersklassen eingeschlossen wurden (Neuhaus et al., 2011). Auch hier zeigte sich eine entsprechende P3-Amplitudenmodulation in der Patient\*innengruppe unabhängig vom Alter und der Erkrankungsdauer.

In einer Metaanalyse zur Erfassung der Reliabilität der verschiedenen Aufmerksamkeitsfunktionen bei gesunden Proband\*innen zeigte sich insbesondere für den Inhibitionseffekt (also die exekutive Kontrolle) eine hohe Varianz zwischen den Proband\*innen, aber eine niedrige Varianz innerhalb des Proband\*innen, wohingegen der umgekehrte Fall für den Aktivierungs- und den Orientierungseffekt beschrieben wurde (Macleod et al., 2010). Die Autor\*innen schließen: "The reliability difference between executive control on the one hand, and alerting and orienting on the other, may simply reflect that control is more trait-like while alerting and orienting are more state-like." Entsprechend konnte auch in Studien mit Patient\*innen mit Schizophrenie eine moderate bis gute Test-Retest-Reliabilität des Inhibitionseffekts gefunden werden (Hahn et al., 2011; Lee et al., 2017). Dieses Reliabilitätspattern bietet damit auch auf behavioraler Ebene Evidenz für die Annahme, dass es sich sowohl bei dem Inhibitionseffekt als auch dessen neurophysiologischem Korrelat um einen trait-Marker der Schizophrenie liefert. Weitere Studien, insbesondere Longitudinalstudien mit größerem Stichprobenumfang zur Erfassung des klinischen Verlaufs im Einzelfall, sind notwendig, um die Reliabilität des Befunds einer reduzierten P3-Amplitudenmodulation bei Schizophrenie genauer zu untersuchen und endgültige Schlussfolgerungen hinsichtlich deren Eignung als biologischer Marker für die Schizophrenie zu ermöglichen.

#### **4.3 Limitationen und Ausblick**

Als Einschränkung der vorliegenden Studie sind die jeweils verhältnismäßig kleinen Stichproben zu nennen, die insbesondere mit Blick auf die Korrelationen mit klinischen Maßen innerhalb der schizophrenen Patient\*innen kritisch zu betrachten sind (Schönbrodt & Perugini, 2013). Die nicht vorhandenen Korrelationen zwischen der P3-Amplitudenmodulation und klinischen und demographischen Maßen kann angesichts der geringen Teststärke und also hohen  $\beta$ -Fehlerwahrscheinlichkeit keine Evidenz für eine Unabhängigkeit der Prozesse bieten; das Ergebnis bedeutet also nur, dass die

Nullhypothese, dass kein Zusammenhang besteht, nicht verworfen werden kann (vgl. etwa Biemann, op. 2009). Eine Ursache könnte in der geringen Varianz innerhalb der Patient\*innen bestehen, sodass größere Stichproben im Rahmen von Replikationsstudien ebenso wie Langzeitstudien zur Erfassung der Reliabilität der Effekte notwendig sind. Ebenso ist zu betonen, dass es sich bei der Berechnung der Steigung als Maß für die Amplitudenmodulationsstärke um einen explorativen Ansatz handelt, der wenig datengetrieben ist und auf sehr konkreten Modellannahmen beruht, insofern ein linearer Zusammenhang durch die Kodierung einer eigentlich nominalskalierten Variablen schon vorausgesetzt wurde. Da eine andere Faktorisierung der Bedingungen zu anderen Steigungen geführt hätte, kann eine Interpretation der Ergebnisse hier nur beinhalten, dass das zugrundeliegende Modell weniger für die Patient\*innen mit Schizophrenie als für die Kontrollgruppen gilt. Aufgrund einer möglichen Zirkularität der Analyse (Kriegeskorte et al., 2009) erlauben die Ergebnisse also keine Aussagen über die generelle Gültigkeit dieses oder alternativer Modelle.

Seit Veröffentlichung eines Teils der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (Neuhaus, Trempler et al., 2010) sind, wie hier auch deutlich geworden sein sollte, einige Studien zur selektiven Aufmerksamkeit bei Schizophrenie und/oder der P3-Amplitudenmodulation hinzugekommen. Dennoch sind weitere Studien zu neuronalen Korrelaten ganz spezifischer kognitiver Defizite (wie hier etwa der exekutiven Kontrolle) und deren Abgrenzung zu anderen Erkrankungen notwendig. Erst dann können auch reliable Schätzungen der Effekte im Rahmen von Meta-Analysen ermöglicht werden. Darüber hinaus ermöglichen Longitudinalstudien zudem eine Untersuchung des Verlaufs der Erkrankung und wie sich dieser in bestimmten neurophysiologischen Markern widerspiegelt, was für eine Untersuchung der Eignung als einen Krankheitsmarker von Bedeutung ist.

Darüber hinaus wären Studien mit Patient\*innen, deren Medikation für die Dauer der Testung unter ethischen Standards abgesetzt werden kann, wünschenswert. Insofern die Medikation auf das dopaminerge System abzielt und Dopamin, wie oben diskutiert wurde, eine zentrale Rolle bei der exekutiven Kontrolle spielt, sollten gezielt mögliche Unterschiede in der selektiven Aufmerksamkeit und in deren biologischen Korrelaten bei Patient\*innen off versus on Medikation untersucht werden. Denkbar wäre in diesem Sinne auch eine Untersuchung entsprechender Effekte mittels Positronen-Emissions-Tomografie.



Weiterhin sollten außerdem Studien mit anderen Patient\*innengruppen als die der Depression durchgeführt werden, d.h. insbesondere solche, die differenzial-diagnostisch weniger klar von der Schizophrenie unterschieden werden können. Insofern sich auf Verhaltensebene ein Zusammenhang zwischen der Positivsymptomatik und dem Inhibitions- und Orientierungseffekt zeigte, wäre hier insbesondere die bipolare Störung zu nennen, um zu klären, inwiefern psychotische Symptome zu den hier dargestellten kognitiven Defiziten und ihren neurophysiologischen Korrelaten in Form der P3-Amplitudenmodulation beitragen.

Kritisch ist weiterhin anzumerken, dass für die ERP-Analyse durch Augenbewegungen oder Lidschläge erzeugte Artefakte ausgeschlossen werden mussten. Diese waren bei schizophrenen Patient\*innen häufiger als in den anderen Gruppen, sodass möglicherweise insbesondere in dieser Gruppe Trials der Orientierungsbedingung ausgeschlossen wurden, was möglicherweise zu einer geringeren Trennschärfe in dieser Gruppe geführt hat.

In diesem Zusammenhang ist auch anzumerken, dass eine klare Abgrenzung der drei Netzwerke der selektiven Aufmerksamkeit kritisch zu betrachten ist. So konnten etwa MacLeod et al. (2010) in ihrer Meta-Analyse zeigen, dass die drei Netzwerkeffekte keinesfalls statistisch voneinander unabhängig sind (siehe auch Ishigami & Klein, 2010). Amado et al. (2011) fanden außerdem eine Interaktion des Aktivierungs- und Orientierungseffekts in schizophrenen Patient\*innen, die die Performanz in der exekutiven Kontrolle positiv beeinflusste. Diesbezüglich erscheint für eine genaue Klärung der einzelnen Funktion und dann auch für ein tieferes Verständnis der Erkrankung und ihren mannigfaltigen Symptomen und Dysfunktionen insbesondere die Theorie des Predictive Coding vielversprechend, in deren Licht die vorliegenden Ergebnisse zum Teil schon interpretiert wurden. Mithilfe einer übergreifenden Theorie der schizophrenen Erkrankung könnten schließlich Ergebnisse verschiedener Studien, die unterschiedliche neuropsychiatrische Dysfunktionen zu untersuchen scheinen, auch inhaltlich zusammengeführt werden (siehe hierzu Friston, 2017).

#### **4.4 Konklusion**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu einer reduzierten P3-Amplitudenmodulation stellen einen ersten Schritt in Richtung einer Bestimmung der Spezifität der dysfunktionalen selektiven Aufmerksamkeit auf Ebene der exekutiven Kontrolle bei

Schizophrenie dar. Sie bieten damit einen wichtigen Anhaltspunkt für weiterführende Studien für ein tieferes Verständnis der schizophrenen Erkrankung und ihrer zugrundeliegenden neurophysiologischen Beeinträchtigungen. Ein solches Verständnis ist nicht zuletzt für eine Bestimmung möglicher Krankheitsmarker für valide Diagnosen und Prognosen im Krankheitsverlauf von zentraler Bedeutung.

## Literaturverzeichnis

- AhnAllen, C. G., Nestor, P. G., Shenton, M. E., McCarley, R. W., & Niznikiewicz, M. A. (2008). Early nicotine withdrawal and transdermal nicotine effects on neurocognitive performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *100*(1-3), 261–269. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.07.030>
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *9*, 357–381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Amado, I., Lupiañez, J., Chirio, M., Landgraf, S., Willard, D., Olié, J. P. J.-P., & Krebs, M. O. (2011). Alertness can be improved by an interaction between orienting attention and alerting attention in schizophrenia. *Behavioral and Brain Functions : BBF*, *7*, 24. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-7-24>
- Andreasen, N. C., Nopoulos, P., O'Leary, D. S., Miller, D. D., Wassink, T., & Flaum, M. (1999). Defining the phenotype of schizophrenia: Cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biological Psychiatry*, *46*(7), 908–920. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00152-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00152-3)
- Andreasen, N. (1995). Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *The Lancet*, *346*(8973), 477–481. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91325-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91325-4)
- Das AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde* (10., korrigierte Auflage) (2018). Göttingen: Hogrefe.
- Aston-Jones, G., & Bloom, F. E. (1981). Norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *1*(8), 887–900.
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive gain and optimal performance. *Annual Review of Neuroscience*, *28*, 403–450. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709>
- Badgaiyan, R. D., & Wack, D. (2011). Evidence of dopaminergic processing of executive inhibition. *PloS One*, *6*(12), e28075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028075>
- Barch, D. M., & Ceaser, A. (2012). Cognition in schizophrenia: Core psychological and neural mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(1), 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.015>
- Beaulieu, J.-M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews*, *63*(1), 182–217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>

- Biemann, T. (2009). Logik und Kritik des Hypothesentestens. In S. Albers, D. Klapper, U. Konradt, A. Walter, & J. Wolf (Eds.), *Methodik der empirischen Forschung* (3rd ed., pp. 205–220). Weisbaden: Gabler/GWW Fachverlage.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-322-96406-9\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-322-96406-9_14)
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., Pappadopulos, E., Willson, D. F., Alvir, J. M., Woerner, M. G., Geisler, S., Kane, J. M., & Lieberman, J. A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *The American Journal of Psychiatry*, *157*(4), 549–559. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.549>
- Blackwood, D. H., Whalley, L. J., Christie, J. E., Blackburn, I. M., St Clair, D. M., & McInnes, A. (1987). Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *150*, 154–160. <https://doi.org/10.1192/bjpp.150.2.154>
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *2*(4), 531–536.  
<https://doi.org/10.2147/ndt.2006.2.4.531>
- 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*(2), 203–208. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.019>
- Chun, C. A., Brugger, P., & Kwapil, T. R. (2019). Aberrant Salience Across Levels of Processing in Positive and Negative Schizotypy. *Frontiers in Psychology*, *10*, 2073. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02073>
- Cohen, J. D., Braver, T. S., & Brown, J. W. (2002). Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*(2), 223–229.
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological Psychiatry*, *69*(12), e113-25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Donchin, E. (1981). Presidential address, 1980. Surprise! Surprise? *Psychophysiology*, *18*(5), 493–513. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1981.tb01815.x>
- Donchin, E., & Coles, M. G. H. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences*, *11*(03), 357. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00058027>
- Donchin, E., Ritter, W., & McCallum, C. (2012). Cognitive Psychophysiology: The Endogenous Components of the ERP. In E. Callaway (Ed.), *Event-Related Brain Potentials in Man* (pp. 349–411). Burlington: Elsevier Science. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-155150-6.50019-5>

- Durstewitz, D., & Seamans, J. K. (2008). The dual-state theory of prefrontal cortex dopamine function with relevance to catechol-o-methyltransferase genotypes and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *64*(9), 739–749. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.015>
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, *16*(1), 143–149. <https://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Fallgatter, A., Brandeis, D., & Strik, W. (1997). A robust assessment of the NoGo-anteriorisation of P300 microstates in a cued Continuous Performance Test. *Brain Topography*, *9*(4), 295–302. <https://doi.org/10.1007/bf01464484>
- Fallgatter, A., & Müller, T. (2001). Electrophysiological signs of reduced prefrontal response control in schizophrenic patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *107*(1), 19–28. [https://doi.org/10.1016/s0925-4927\(01\)00092-0](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(01)00092-0)
- Fan, J., Fossella, J., Sommer, T., Wu, Y., & Posner, M. I. (2003). Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(12), 7406–7411. <https://doi.org/10.1073/pnas.0732088100>
- Fan, J., McCandliss, B. D., Fossella, J., Flombaum, J. I., & Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks. *NeuroImage*, *26*(2), 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.004>
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G\* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, *39*(2), 175–191.
- Fiser, J., Berkes, P., Orbán, G., & Lengyel, M. (2010). Statistically optimal perception and learning: From behavior to neural representations. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(3), 119–130. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.003>
- Fogelson, N., Litvak, V., Peled, A., Fernandez-del-Olmo, M., & Friston, K. J. (2014). The functional anatomy of schizophrenia: A dynamic causal modeling study of predictive coding. *Schizophrenia Research*, *158*(1-3), 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.011>
- Foote, S. L., & Morrison, J. H. (1987). Extrathalamic modulation of cortical function. *Annual Review of Neuroscience*, *10*, 67–95. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.10.030187.000435>
- Ford, J. M. (1999). Schizophrenia: The broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, *36*(6), 667–682.
- Friston, K. J. (2005). A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *360*(1456), 815–836. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1622>

- Friston, K. J. (2017). Precision Psychiatry. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(8), 640–643.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.08.007>
- Friston, K. J., Brown, H. R., Siemerikus, J., & Stephan, K. E. (2016). The dysconnection hypothesis (2016). *Schizophrenia Research*, 176(2-3), 83–94.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.014>
- Friston, K. J., Shiner, T., FitzGerald, T., Galea, J. M., Adams, R., Brown, H., Dolan, R. J., Moran, R., Stephan, K. E., & Bestmann, S. (2012). Dopamine, affordance and active inference. *PLoS Computational Biology*, 8(1), e1002327.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002327>
- Friston, K. J., Stephan, K. E., Montague, R., & Dolan, R. J. (2014). Computational psychiatry: The brain as a phantastic organ. *The Lancet. Psychiatry*, 1(2), 148–158.  
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70275-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70275-5)
- Garety, P. A., Hemsley, D. R., & Wessely, S. (1991). Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients. Biases in performance on a probabilistic inference task. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 179(4), 194–201.  
<https://doi.org/10.1097/00005053-199104000-00003>
- Giersch, A., Poncelet, P. E., Capa, R. L., Martin, B., Duval, C. Z., Curziotti, M., Hoonacker, M., van Assche, M., & Lalanne, L. (2015). Disruption of information processing in schizophrenia: The time perspective. *Schizophrenia Research. Cognition*, 2(2), 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.04.002>
- Gooding, D. C., Braun, J. G., & Studer, J. A. (2006). Attentional network task performance in patients with schizophrenia-spectrum disorders: Evidence of a specific deficit. *Schizophrenia Research*, 88(1-3), 169–178.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.07.009>
- Gottesmann, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Gottesmann, I. I., & Shields, J. (1973). Genetic theorizing and schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 122(566), 15–30.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.122.1.15>
- Grant, S. J., Aston-Jones, G., & Redmond, D.E. (1988). Responses of primate locus coeruleus neurons to simple and complex sensory stimuli. *Brain Research Bulletin*, 21(3), 401–410. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(88\)90152-9](https://doi.org/10.1016/0361-9230(88)90152-9)
- Häfner, H. (2005). *Das Rätsel Schizophrenie: Eine Krankheit wird entschlüsselt* (3., vollst. überarb. Aufl.). München: Beck.
- Hahn, E., Ta, T. M. T., Hahn, C., Kuehl, L. K., Ruehl, C., Neuhaus, A. H., Dettling, M. (2011). Test-retest reliability of Attention Network Test measures in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 133(1-3), 218–222.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.026>

- Hegerl, U., Juckel, G., Müller-Schubert, A., Pietzcker, A., & Gaebel, W. (1995). Schizophrenics with small P300: A subgroup with a neurodevelopmental disturbance and a high risk for tardive dyskinesia? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *91*(2), 120–125. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1995.tb09751.x>
- Heinz, A. (2002). Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia--psychopathological and behavioral correlates. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *17*(1), 9–16. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(02\)00628-4](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(02)00628-4)
- Hemsley, D. R. (2005). The development of a cognitive model of schizophrenia: Placing it in context. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *29*(6), 977–988. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.12.008>
- Henriksen, M. G., Nordgaard, J., & Jansson, L. B. (2017). Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00322>
- Horn, W. (1983). *Leistungsprüfsystem*. Göttingen: Hogrefe.
- Ishigami, Y., & Klein, R. M. (2010). Repeated measurement of the components of attention using two versions of the Attention Network Test (ANT): Stability, isolability, robustness, and reliability. *Journal of Neuroscience Methods*, *190*(1), 117–128. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.04.019>
- Jaworska, N., De Somma, E., Blondeau, C., Tessier, P., Norris, S., Fusee, W., Smith, D., Blier, P., & Knott, V. (2013). Auditory P3 in antidepressant pharmacotherapy treatment responders, non-responders and controls. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *23*(11), 1561–1569. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.03.003>
- Kagan, J. (2002). *Surprise, uncertainty, and mental structures*. Cambridge, Mass.: Harvard Univ. Press.
- Kamp, S.-M., Brumback, T., & Donchin, E. (2013). The component structure of ERP subsequent memory effects in the Von Restorff paradigm and the word frequency effect in recall. *Psychophysiology*, *50*(11), 1079–1093. <https://doi.org/10.1111/psyp.12090>
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(1), 13–23. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
- Karaaslan, F., Gonul, A. S., Oguz, A., Erdinc, E., & Esel, E. (2003). P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features. *Journal of Affective Disorders*, *73*(3), 283–287. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00477-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00477-3)
- 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 and Clinical Neurosciences*, *58*(1), 68–75. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2004.01195.x>

- Kelly, S. P., & O'Connell, R. G. (2013). Internal and external influences on the rate of sensory evidence accumulation in the human brain. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *33*(50), 19434–19441. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3355-13.2013>
- Klinkenberg, I., Sambeth, A., & Blokland, A. (2011). Acetylcholine and attention. *Behavioural Brain Research*, *221*(2), 430–442. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.033>
- Kok, A. (2001). On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, *38*(3), 557–577. <https://doi.org/10.1017/s0048577201990559>
- Kramer, A. F., Wickens, C. D., & Donchin, E. (1985). Processing of Stimulus Properties: Evidence for Dual-Task Integrality. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, *11*(4). <https://doi.org/10.1037//0096-1523.11.4.393>
- Kriegeskorte, N., Simmons, W. K., Bellgowan, P. S., & Baker, C. I. (2009). Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nature neuroscience*, *12*(5), 535.
- Lee, J. C., Kim, J. E., Kim, M. Y., Yang, J., Han, M. H., Kwon, H., Kim K., Lim S., Jung E.E., Kim J.W., Im W.Y., Lee S.M., Kim, S. J. (2017). Test–Retest Reliability of Attention Network Test Scores in Schizophrenia. *Korean J Psychosom Med.* (*25*(2)), 210–217.
- Lehrl, S. (2005). *Manual zum MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest* (5., unveränd. Aufl.). Balingen: Spitta-Verl.
- Li, F., Wang, J., Jiang, Y., Si, Y., Peng, W., Song, L., Jiang, Y., Zhang, Y., Dong, W., Yao, D., & Xu, P. (2018). Top-down disconnectivity in schizophrenia during P300 tasks. *Frontiers in computational neuroscience*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00033>
- Linden, D. E. J. (2005). The p300: Where in the brain is it produced and what does it tell us? *The Neuroscientist : A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *11*(6), 563–576. <https://doi.org/10.1177/1073858405280524>
- Macleod, J. W., Lawrence, M. A., McConnell, M. M., Eskes, G. A., Klein, R. M., & Shore, D. I. (2010). Appraising the ANT: Psychometric and theoretical considerations of the Attention Network Test. *Neuropsychology*, *24*(5), 637–651. <https://doi.org/10.1037/a0019803>
- Mathalon, D. H., Ford, J. M., & Pfefferbaum, A. (2000). Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: A retrospective longitudinal study. *Biological Psychiatry*, *47*(5), 434–449. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00277-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00277-2)
- McBurney-Lin, J., Lu, J., Zuo, Y., & Yang, H. (2019). Locus coeruleus-norepinephrine modulation of sensory processing and perception: A focused review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *105*, 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.06.009>



- McGhie, A., & Chapman, J. (1961). Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *The British Journal of Medical Psychology*, *34*, 103–116. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1961.tb00936.x>
- Murthy, P. J., Gangadhar, B. N., Janakiramaiah, N., & Subbakrishna, D. K. (1997). Normalization of P300 amplitude following treatment in dysthymia. *Biological Psychiatry*, *42*(8), 740–743. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00296-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00296-5)
- Nestor, P. G., Kubicki, M., Spencer, K. M., Niznikiewicz, M., McCarley, R. W., & Shenton, M. E. (2007). Attentional networks and cingulum bundle in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *90*(1-3), 308–315. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.10.005>
- Neuhaus, A. H. (2011). *Möglichkeiten und Grenzen neurophysiologischer Indikatoren selektiver Aufmerksamkeit als Biomarker der Schizophrenie*. <https://doi.org/10.17169/REFUBIUM-12804>
- Neuhaus, A. H., Hahn, E., Hahn, C., Ta, T. M. T., Opgen-Rhein, C., Urbanek, C., & Dettling, M. (2011). Visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia is independent of duration of illness. *Schizophrenia Research*, *130*(1-3), 210–215. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.02.009>
- Neuhaus, A. H., Koehler, S., Opgen-Rhein, C., Urbanek, C., Hahn, E., & Dettling, M. (2007). Selective anterior cingulate cortex deficit during conflict solution in schizophrenia: An event-related potential study. *Journal of Psychiatric Research*, *41*(8), 635–644. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.06.012>
- Neuhaus, A. H., Trempler, N. R., Hahn, E., Luborzewski, A., Karl, C., Hahn, C., Opgen-Rhein, C., Urbanek, C., Schaub, R., & Dettling, M. (2010). Evidence of specificity of a visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *124*(1–3), 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.014>
- Neuhaus, A. H., Urbanek, C., Opgen-Rhein, C., Hahn, E., Ta, T. M. T., Koehler, S., Gross, M., & Dettling, M. (2010). Event-related potentials associated with Attention Network Test. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *76*(2), 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.02.005>
- Neumann, O., & Sanders, A.F. (Eds.) (1996). *Handbook of Perception and Action : Attention*: Academic Press.
- Neumann, O. (1996). Chapter 10 Theories of attention. In O. Neumann & A.F. Sanders (Eds.), *Handbook of Perception and Action : Attention* (Vol. 3, pp. 389–446). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S1874-5822\(96\)80027-2](https://doi.org/10.1016/S1874-5822(96)80027-2)
- Nieoullon, A. (2002). Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology*, *67*(1), 53–83. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00011-4](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00011-4)
- Niogi, S., Mukherjee, P., Ghajar, J., & McCandliss, B. D. (2010). Individual Differences in Distinct Components of Attention are Linked to Anatomical Variations in Distinct White Matter Tracts. *Frontiers in Neuroanatomy*, *4*, 2. <https://doi.org/10.3389/neuro.05.002.2010>

- Nuechterlein, K. H., Subotnik, K. L., Green, M. F., Ventura, J., Asarnow, R. F., Gitlin, M. J., Yee, C. M., Gretchen-Doorly, D., & Mintz, J. (2011). Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *37* Suppl 2(suppl 2), S33-40. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr084>
- Pallanti, S. (2016). Icd and DSM: Neuroplasticity and staging are still missing. *CNS Spectrums*, *21*(4), 276–278. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000146>
- Peelen, M. V., Heslenfeld, D. J., & Theeuwes, J. (2004). Endogenous and exogenous attention shifts are mediated by the same large-scale neural network. *NeuroImage*, *22*(2), 822–830. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.044>
- Polich, J. (1987). Task difficulty, probability, and inter-stimulus interval as determinants of P300 from auditory stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *68*(4), 311–320. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(87\)90052-9](https://doi.org/10.1016/0168-5597(87)90052-9)
- Polich, J. (Ed.) (2003). *Detection of Change: Event-Related Potential and fMRI Findings*. Boston, MA: Springer US.
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *118*(10), 2128–2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Posner, M. I. (2008). Measuring alertness. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1129*, 193–199. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.011>
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 25–42. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>
- Potts, G. F., O'Donnell, B. F., Hirayasu, Y., & McCarley, R. W. (2002). Disruption of neural systems of visual attention in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *59*(5), 418–424. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.5.418>
- Rao, R. P., & Ballard, D. H. (1999). Predictive coding in the visual cortex: A functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nature Neuroscience*, *2*(1), 79–87. <https://doi.org/10.1038/4580>
- Raz, A., & Buhle, J. (2006). Typologies of attentional networks. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(5), 367–379. <https://doi.org/10.1038/nrn1903>
- Regier, D. A., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *12*(2), 92–98. <https://doi.org/10.1002/wps.20050>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- Rief, W., Wittchen, H.-U., & Frances, A. (2013). DSM-5 pros and cons, *Verhaltenstherapie*(23), 280–285.

- Rongrong, N., Wei, J. X., Zuo-xing, L., & Prakash, R. (2016). P300 for Depression: An Underestimated Neurophysiological Tool. *Journal of Depression and Anxiety*. (5).
- Roth, W. T., Pfefferbaum, A., Kelly, A. F., Berger, P. A., & Kopell, B. S. (1981). Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. *Psychiatry Research*, 4(2), 199–212. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(81\)90023-8](https://doi.org/10.1016/0165-1781(81)90023-8)
- Rugg, M. D., & Coles, M. G. H. (1995). *Electrophysiology of mind: Event-related brain potentials and cognition*. Oxford psychology series: no. 25. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Rund, B. R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24(3), 425–435. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033337>
- Sarter, M., Hasselmo, M. E., Bruno, J. P., & Givens, B. (2005). Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: Interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 48(1), 98–111. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.08.006>
- Schmack, K., Rothkirch, M., Priller, J., & Sterzer, P. (2017). Enhanced predictive signalling in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 38(4), 1767–1779. <https://doi.org/10.1002/hbm.23480>
- Schönbrodt, F. D., & Perugini, M. (2013). At what sample size do correlations stabilize? *Journal of Research in Personality*, 47(5), 609–612. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2013.05.009>
- Sharma, K., Davis, T., & Coulthard, E. (2016). Enhancing attention in neurodegenerative diseases: Current therapies and future directions. *Translational Neuroscience*, 7(1), 98–109. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2016-0016>
- Shenton, M. E., Faux, S. F., McCarley, R. W., Ballinger, R., Coleman, M., Torello, M., & Duffy, F. H. (1989). Correlations between abnormal auditory P300 topography and positive symptoms in schizophrenia: A preliminary report. *Biological Psychiatry*, 25(6), 710–716. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(89\)90242-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(89)90242-4)
- Shomstein, S., Lee, J. [Jeongmi], & Behrmann, M. (2010). Top-down and bottom-up attentional guidance: Investigating the role of the dorsal and ventral parietal cortices. *Experimental Brain Research*, 206(2), 197–208. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2326-z>
- Stöhr, M., Dichgans, J., Buettner, U. W., & Hess, C. W. (2005). *Evozierte Potenziale: SEP - VEP - AEP - EKP - MEP* (4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Springer E-book Collection. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Urbanek, C., Neuhaus, A. H. M., Opgen-Rhein, C., Strathmann, S., Wieseke, N., Schaub, R., Hahn, E., & Dettling, M. (2009). Attention network test (ANT) reveals

- gender-specific alterations of executive function in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 168(2), 102–109. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.04.006>
- Urretavizcaya, M., Moreno, I., Benlloch, L., Cardoner, N., Serrallonga, J., Menchón, J. M., & Vallejo, J. (2003). Auditory event-related potentials in 50 melancholic patients: Increased N100, N200 and P300 latencies and diminished P300 amplitude. *Journal of Affective Disorders*, 74(3), 293–297. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00016-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00016-2)
- Vandoolaeghe, E., van Hunsel, F., Nuyten, D., & Maes, M. (1998). Auditory event related potentials in major depression: Prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *Journal of Affective Disorders*, 48(2-3), 105–113. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(97\)00165-1](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(97)00165-1)
- Wang, K., Fan, J., Dong, Y., Wang, C.-Q., Lee, T. M. C., & Posner, M. I. (2005). Selective impairment of attentional networks of orienting and executive control in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 78(2-3), 235–241. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.01.019>
- Wang, M., Vijayraghavan, S., & Goldman-Rakic, P. S. (2004). Selective D2 receptor actions on the functional circuitry of working memory. *Science*, 303(5659), 853–856. <https://doi.org/10.1126/science.1091162>
- Wechsler, D. (1981). The psychometric tradition: Developing the wechsler adult intelligence scale. *Contemporary Educational Psychology*, 6(2), 82–85. [https://doi.org/10.1016/0361-476X\(81\)90035-7](https://doi.org/10.1016/0361-476X(81)90035-7)
- Wickens, C., Kramer, A., Vanasse, L., & Donchin, E. (1983). Performance of concurrent tasks: A psychophysiological analysis of the reciprocity of information-processing resources. *Science*, 221(4615), 1080–1082. <https://doi.org/10.1126/science.6879207>
- Yanai, I., Fujikawa, T., Osada, M., Yamawaki, S., & Touhouda, Y. (1997). Changes in auditory P300 in patients with major depression and silent cerebral infarction. *Journal of Affective Disorders*, 46(3), 263–271. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(97\)00100-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(97)00100-6)

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Niklas Ruben Trempler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Spezifität reduzierter Amplitudenmodulation der visuellen P300 bei Schizophrenie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an Publikationen

Niklas Ruben Trempler hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Neuhaus, A. H., Trempler, N. R., Hahn, E., Luborzewski, A., Karl, C., Hahn, C., Opgen-Rhein, C., Urbanek, C., Schaub, R., & Dettling, M. (2010). Evidence of specificity of a visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 124(1–3), 119–126.

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

Neuhaus, A. H., Karl, C., Hahn, E., Trempler, N. R., Opgen-Rhein, C., Urbanek, C., Hahn, C., Ta, T. M. T., & Dettling, M. (2011). Dissection of early bottom-up and top-down deficits during visual attention in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 122(1), 90–98.

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

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Lebenslauf**

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





## Publikationsliste

Neuhaus, A. H., Trempler, N. R., Hahn, E., Luborzewski, A., Karl, C., Hahn, C., Opgen-Rhein, C., Urbanek, C., Schaub, R., & Dettling, M. (2010). Evidence of specificity of a visual P3 amplitude modulation deficit in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 124(1–3), 119–126.

Neuhaus, A. H., Karl, C., Hahn, E., Trempler, N. R., Opgen-Rhein, C., Urbanek, C., Hahn, C., Ta, T. M. T., & Dettling, M. (2011). Dissection of early bottom-up and top-down deficits during visual attention in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 122(1), 90–98.

## **Danksagung**

Ich möchte Herrn PD Dr. Andres Neuhaus, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas, die intensive Betreuung, Unterstützung und mühevollen Geduld danken.

Außerdem danke ich allen Proband\*innen für ihre Bereitschaft zur Studienteilnahme.

Schließlich danke ich von Herzen meiner Familie, meinen Eltern Marita und Volker, meinen Schwestern Ima und Janna. Ohne eure Hilfe, Stütze, aber auch den liebevollen Nachdruck wäre eine Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.