

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg**

Direktor: Prof. Dr. med. J. Deckert

**Einfluss des COMT Val^{108/158}Met Polymorphismus auf Aktivierung und Funktion
des präfrontalen Kortex**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Alexandra Müller

aus Forchheim

Würzburg, August 2010

Referentenblatt

Referent: Herr Prof. Dr. A. J. Fallgatter

Koreferent : Herr Prof. Dr. A. Warnke

Dekan: Herr Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung :

15./17. Februar 2011

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	1
TABELLENVERZEICHNIS	2
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG	1
1.1 HINTERGRUND.....	1
1.2 DIE CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE.....	2
1.3 PRÄFRONTALE AREALE, COMT UND AUFMERKSAMKEITSKONTROLLE	4
1.4 GLOBAL PRECEDENCE EFFECT	5
1.5 ELEKTROENZEPHALOGRAMM UND EREIGNISKORRELIERTE POTENZIALE.....	7
1.6 FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	10
2 MATERIAL UND METHODEN.....	12
2.1 VERSUCHSPERSONEN.....	12
2.2 FRAGEBÖGEN	12
2.3 PARADIGMA.....	13
2.4 EEG-ABLEITUNG	14
2.5 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG.....	16
2.6 DATENVERARBEITUNG	16
2.6.1 Ereigniskorrelierte Potenziale.....	16
2.6.2 Verhaltensdaten.....	20
2.7 GENETISCHE ANALYSE.....	21
2.8 STATISTIK	21
2.8.1 Allgemeine Probandenmerkmale	22
2.8.2 Verhaltens- und EEG-Daten.....	23
3 ERGEBNISSE	25
3.1 VERHALTENSDATEN	25
3.2 EEG-AUSWERTUNG – ALLGEMEINE BEFUNDE.....	29
3.2.1 N200	29
3.2.2 P300 - area under the curve (AUC).....	34
3.3 GENETIK X VERHALTEN	42
3.4 GENETIK X ELEKTROPHYSIOLOGIE.....	45
3.4.1 N200	45
3.4.2 P300.....	49
4 DISKUSSION.....	56
4.1 GENOTYPENVERTEILUNG	56
4.2 STIMULUSMATERIAL UND VERHALTEN	56
4.3 ELEKTROPHYSIOLOGIE - AUSWIRKUNGEN VON INTERFERENZ UND AUFMERKSAMKEITSRICHTUNG	58
4.4 EINFLUSS DES COMT-POLYMORPHISMUS AUF ELEKTROPHYSIOLOGIE UND VERHALTEN IM VAC-TEST	66
4.5 KRITIKPUNKTE.....	69
5 ZUSAMMENFASSUNG	70
6 LITERATURVERZEICHNIS	72
7 DANKSAGUNG.....	1

Tabellenverzeichnis

Tab. 2-1: Benennung der Stimuli.....	14
Tab. 2-2: Einteilung der P300 in frühen Anteil, späten Anteil und Gesamtintervall	19
Tab. 2-3: Demographische Probandendaten, gematcht	23
Tab. 3-1: Teststatistik Reaktionszeiten	25
Tab. 3-2: Teststatistik Korrektheit	27
Tab. 3-3: Verhaltensdaten im VAC-Test, nach Genotyp.....	28
Tab. 3-4: Deskriptive Statistiken, N200.....	29
Tab. 3-5: Varianzanalysen N200, 3 Schwierigkeitsstufen	30
Tab. 3-6: Teststatistiken N200, Vergleich Bedingungen (Latenzen)	30
Tab. 3-7: Teststatistiken N200 Amplituden, Variation der Schwierigkeit.....	31
Tab. 3-8: Teststatistiken N200 Amplituden, Variation der Aufmerksamkeitsrichtung..	31
Tab. 3-9: Teststatistiken N200, Vergleich Positionen Fz und Cz	33
Tab. 3-10: Varianzanalysen P300, 3 Stimuluskategorien (nach Blasi et al., 2005)	34
Tab. 3-11: Teststatistik Bedingungsvergleiche P300, 3 Stimuluskategorien (nach Blasi et al., 2005)	35
Tab. 3-12: Teststatistik Positionsvergleiche P300, 3 Stimuluskategorien (nach Blasi et al., 2005).....	35
Tab. 3-13: Varianzanalysen P300, 5 Stimuluskategorien	38
Tab. 3-14: Teststatistik Vergleich Bedingungen P300, 5 Stimuluskategorien.....	39
Tab. 3-15: Teststatistik P300, Variation der Konfliktstufe (GER vs. INT_GR).....	40
Tab. 3-16: Teststatistik P300, Variation der Konfliktstufe (INT_KL vs. HO_KL)	40
Tab. 3-17: Teststatistik P300, Variation der Aufmerksamkeit (INT_GR vs. INT_KL)..	41
Tab. 3-18: Statistik Genotyp bei 3 Schwierigkeitsstufen.....	42
Tab. 3-19: Statistik Genotyp x Verhalten, 5 Stimuluskategorien.....	44
Tab. 3-20: Varianzanalysen Genetik – N200-Amplituden, 3 Schwierigkeitsstufen	45
Tab. 3-21: Statistik Genetik - N200-Amplituden, 3 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz (n=33)	46
Tab. 3-22: Statistik Genetik für N200-Amplituden, Elektrode Cz.....	47
Tab. 3-23: Post-hoc Statistik: N200 Amplituden in der Val/Val-Gruppe, 5 Schwierigkeitsstufen	48
Tab. 3-24: Varianzanalysen Genetik – P300 Kontrollbedingung.....	50
Tab. 3-25: Varianzanalysen Genetik - P300, 3 Schwierigkeitsstufen	51
Tab. 3-26: Post-hoc Analysen Genetik – P300, 3 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz ..	52
Tab. 3-27: Varianzanalysen Genetik - P300, 5 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz	52
Tab. 3-28: Post-hoc Analysen Genetik – P300, 5 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz ..	53
Tab. 3-29: Varianzanalysen Genetik – P300, 5 Stimuluskategorien, Elektrode Cz.....	54

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: VAC-Aufgabe aus Blasi <i>et al.</i> (2005)	6
Abb. 2.1: Paradigma	14
Abb. 2.2: Elektrodenanordnung im Experiment.....	15
Abb. 2.3: EEG-Rohdaten, Elektrode Fz.....	19
Abb. 2.4: EEG-Rohdaten, Elektrode Cz	20
Abb. 2.5: EEG-Rohdaten, Elektrode Pz.....	20
Abb. 3.1: Reaktionszeiten, 3 Schwierigkeitsstufen (nach Blasi et al., 2005).....	26
Abb. 3.2: Reaktionszeiten, 5 Schwierigkeitsstufen	26
Abb. 3.3: Korrektheit im VAC-Test, 3 Schwierigkeitsstufen (nach Blasi et al., 2005) .	27
Abb. 3.4: Korrektheit im VAC-Test, 5 Schwierigkeitsstufen	28
Abb. 3.5: Grand average: N200 an Fz, 5 Stimuluskategorien.....	32
Abb. 3.6: Grand average: N200 an Cz, 5 Stimuluskategorien	32
Abb. 3.7: N200-Amplituden, 5 Stimuluskategorien mit post-hoc t-Vergleichen.....	33
Abb. 3.8: Grand average, Elektrode Fz, 3 Stimuluskategorien, n=60	35
Abb. 3.9: Grand average, Elektrode Cz, 3 Stimuluskategorien, n=60.....	36
Abb. 3.10: Grand average, Elektrode Pz, 3 Stimuluskategorien, n=60	36
Abb. 3.11: P300 gesamt, 3 Stimuluskategorien (nach Blasi et al., 2005).....	37
Abb. 3.12: P300 spät, 3 Stimuluskategorien (nach Blasi et al., 2005).....	37
Abb. 3.13: P300 gesamt, 5 Stimuluskategorien.....	38
Abb. 3.14: P300 spät, 5 Stimuluskategorien	39
Abb. 3.15: P300, 5 Stimuluskategorien, Elektrode Cz	41
Abb. 3.16: Genotyp x Verhalten: Reaktionszeit, 3 Schwierigkeitsstufen (nach Blasi et al., 2005).....	43
Abb. 3.17: Genotyp x Verhalten: Korrektheit, 3 Schwierigkeitsstufen (nach Blasi et al., 2005).....	43
Abb. 3.18: Genoytp x Verhalten: Reaktionszeit, 5 Stimuluskategorien	44
Abb. 3.19: Genoytp x Verhalten: Korrektheit, 5 Stimuluskategorien	45
Abb. 3.20: Genetik - N200 Amplituden, 3 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz.....	46
Abb. 3.21: Genetik - N200 Amplituden, 5 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz.....	48
Abb. 3.22: Grand average N200, Val/Val-Träger, Elektrode Cz	49
Abb. 3.23: Grand average N200, Met/Met-Träger, Elektrode Cz.....	49
Abb. 3.24: Genetik P300 Kontrollbedingung, Elektrode Cz.....	50
Abb. 3.25: Genetik P300 spät, 3 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz.....	51
Abb. 3.26: Genetik P300 spät, 5 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz.....	53
Abb. 3.27: Grand average, P300 Met/Met-Träger, Elektrode Cz.....	54
Abb. 3.28: Grand average, P300 Val/Met-Träger, Elektrode Cz	54
Abb. 3.29: EEG-Rohdaten, P300 Val/Val-Träger, Elektrode Cz.....	55

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	anteriorer cingulärer Kortex
AUC	area under the curve
bp	Basenpaare
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
dB	Dezibel
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure (Komplexbildner)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	ereigniskorreliertes Potenzial
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GER	gering (Stimulus)
HO	hoch (Stimulus)
HO_KL	hoch_klein (Stimulus)
HO_MI	hoch_mittel (Stimulus)
Hz	Hertz
INT	intermediär (Stimulus)
INT_GR	intermediär_groß (Stimulus)
INT_KL	intermediär_klein (Stimulus)
IQ	Intelligenzquotient
KONTR	Kontrollpfeil (Stimulus)
Met	Methionin (Aminosäure)
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test
ms	Millisekunden
μ V	Microvolt
Ω	Ohm
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PFC	präfrontaler Kortex
s	Sekunden
SNP	single nucleotid polymorphism
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
UNIANOVA	univariate Varianzanalyse
VAC-Test	variable attentional control-Test
Val	Valin (Aminosäure)

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Der präfrontale Kortex wird im Allgemeinen mit exekutiven Funktionen in Verbindung gebracht, die unter anderem Aufmerksamkeitskontrolle, Inhibition, Arbeitsgedächtnis oder die Erkennung und Bewertung neuartiger Reize beinhalten. Die Hirnregion ist damit für Mechanismen verantwortlich, die ein flexibles Verhalten bzw. Reagieren auf sich fortlaufend ändernde Umweltbedingungen ermöglichen. Im Rahmen der stets neu zu bewertenden äußeren Umstände treten regelmäßig Konflikte auf, die gelöst werden müssen, um Entscheidungen zu treffen oder Handlungen sinnvoll weiterzuführen.

Durch diese verschiedensten Konflikte ist ein ständiges Neuverteilen von Aufmerksamkeitsressourcen für die einzelnen ablaufenden Prozesse wie auch ein besonderes Maß an Inhibition unwichtiger oder unpassender Reaktionen notwendig.

Für die situationsgerechte Anpassung der verschiedenen Kontrollmechanismen ist im präfrontalen Kortex, wie sich in zahlreichen Studien gezeigt hat, der Neurotransmitter Dopamin entscheidend, welcher interindividuell in verschiedenem Ausmaß vorliegt und dadurch Unterschiede der präfrontalen Funktionen zwischen den einzelnen Individuen maßgeblich beeinflussen sollte.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, zum Einen näher zu beleuchten, inwiefern dieses interindividuell unterschiedliche Dopamin-Angebot präfrontale Aktivität und Funktionen beeinflusst. Zum Anderen soll herausgearbeitet werden, welche elektrophysiologischen Korrelate einzelnen präfrontalen Funktionen zugeordnet werden können.

1.2 Die Catechol-O-Methyltransferase

Das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) führt Katecholamine einem ihrer bedeutendsten Abbauewege zu: es katalysiert die Übertragung einer Methylgruppe von S-Adenosylmethionin auf eine Hydroxylgruppe der Katecholamine. Diese O-Methylierung stellt eine der wichtigsten Inaktivierungsmöglichkeiten von endogenen wie auch von künstlichen Katecholaminen, die zum Beispiel zur Behandlung von Bluthochdruck, Asthma oder Parkinson eingesetzt werden, dar. Im Folgenden ist besonders das Katecholamin Dopamin, ein wichtiger Neurotransmitter, von Interesse. Die Wirkung von Dopamin kann außer durch die oben genannte COMT auch durch das Enzym Monoaminoxidase beendet werden, welches Dopamin abbaut, sowie durch den Dopamin-Transporter, der Dopamin zurück in das Axon befördert.

Beim Menschen findet sich im Gen der COMT ein funktioneller Polymorphismus: an Position 158 kann die Base Guanin durch Adenosin ersetzt sein, wodurch anstelle der Aminosäure Valin (Val) Methionin (Met) transkribiert wird. Hieraus resultieren drei potentielle Genotypen, nämlich die homozygoten Val/Val und Met/Met, sowie der heterozygote Val/Met. Die Bedeutung dieses funktionellen single nucleotide polymorphism (SNP) besteht, wie in zahlreichen Studien belegt wurde, darin, dass die Thermostabilität und damit die Aktivität der COMT mit einem Methionin an Position 158 abnimmt (Lachman *et al.*, 1996; Lotta *et al.*, 1995). Dies hat wiederum zur Folge, dass weniger Dopamin (Noradrenalin, Adrenalin) enzymatisch abgebaut wird.

Eine besondere Auswirkung zeigt die Ausprägung der COMT im Bereich des präfrontalen Kortex, da dort der oben genannte Dopamin-Transporter, der zu Dopamin eine 1000fach höhere Affinität als die COMT hat, viel spärlicher exprimiert ist als in anderen Bereichen des Gehirns (Huotari *et al.*, 2002; Lewis *et al.*, 2001; Sesack *et al.*, 1998) und somit als Eliminationsweg von Dopamin weitestgehend ausfällt. Dadurch ist die Inaktivierung von Dopamin im präfrontalen Kortex entscheidend von den abbauenden Enzymen inklusive der COMT abhängig.

Chen *et al.* (2004) konnten zeigen, dass die Enzymaktivität der COMT-Val in Gehirnen kürzlich verstorbener Menschen im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) ungefähr um 40% höher ist als diejenige der COMT-Met. Die COMT-Val Variante baut somit vermehrt Dopamin ab, welches dann den im DLPFC stattfindenden Prozessen weniger zur Verfügung steht.

Mögliche Auswirkungen hiervon zeigen sich in einer Studie von Egan *et al.* (2001): Im Wisconsin Card Sorting Test, einer etablierten Prüfmethode der Arbeitsgedächtnisfunktionen, bedingte eine höhere Dosis des Met-Allels eine bessere kognitive Leistung der Probanden. Zudem sagte die Dosis in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe eine effizientere physiologische Antwort im präfrontalen Kortex vorher, gemessen mit funktioneller Kernspintomographie und ausgedrückt durch ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis.

Ähnliche Ergebnisse fanden Malhotra *et al.* (2002) ebenfalls im Wisconsin Card Sorting Test: hier machten Träger der COMT-Val, die also weniger Dopamin zur Verfügung haben, signifikant mehr Fehler als Personen mit der Met-Ausprägung.

Mattay *et al.* (2002) konnten in einer fMRT-Studie bei Parkinson-Patienten schlechtere Leistungen und eine ineffizientere präfrontale Funktion nachweisen, wenn sich diese in einem hypodopaminergen Status befanden, d.h. viel Zeit nach Gabe der letzten Dopamin-Dosis verstrichen war. So korrelierte hier während einer Arbeitsgedächtnis-Aufgabe eine erhöhte kortikale Aktivierung mit einer erhöhten Fehlerrate, während bei wieder aufgefüllten Dopaminvorräten eine erhöhte Aktivität mit einer verbesserten motorischen Funktion assoziiert war.

Bilder *et al.* (2002) untersuchten mit verschiedenen neurokognitiven Tests Einflussgebiete des COMT-Polymorphismus bei Schizophreniepatienten und fanden Auswirkungen v.a. auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit, wo das Met-Allel erneut mit besseren Leistungen assoziiert war.

Gallinat *et al.* (2003) konnten bei Schizophrenie-Patienten, die Träger des Met-Allels waren, kleinere frontale P300-Amplituden in einem auditorischen Oddball Paradigma nachweisen, die sie im Sinne eines reduzierten frontalen Rauschens interpretierten. Die Arbeitsgruppe sah darin einen Einfluss des Genotyps auf Informationsverarbeitungsprozesse in präfrontalen neuronalen Netzwerken.

In einer EEG-Studie von Kramer *et al.* (2007) zeigten homozygote Val-Allel-Träger in einer modifizierten Flanker-Aufgabe im Anschluss an ein Stop-Signal größere N2- und P3a-Amplituden als Met-Allel-Probanden. Dies wurde als erhöhte präfrontale Aktivität im Zusammenhang mit inhibitorischen Funktionen bei den Val-Allel-Trägern interpretiert.

Ehlis *et al.* (2007) fanden in einer EEG-Arbeit mit Schizophrenie-Patienten eine signifikant erhöhte NoGo-Anteriorisierung und frontozentrale NoGo-Amplituden sowie eine bessere Leistung im Stroop-Test bei Met-Allel-Homozygoten im Vergleich zu Val-Allel-Trägern und

zeigten somit einen Einfluss des COMT-Genotyps auf präfrontale Funktionen und exekutive Kontrolle.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass der COMT-Genotyp als maßgebend für präfrontale Hirnfunktionen angesehen wird. In zahlreichen Studien bewirkte der Met/Met-Genotyp zum Einen eine bessere Leistung in kognitiven Tests, zum Anderen eine effizientere kortikale Aktivierung, ausgedrückt durch ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis sowie eine insgesamt niedrigere Hirnaktivierung. Diese wird dabei als geringerer kognitiver oder neuronaler Bedarf an Energien für die Bearbeitung entsprechender Aufgaben gewertet.

1.3 Präfrontale Areale, COMT und Aufmerksamkeitskontrolle

Der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) gehört zusammen mit dem dorsalen und anterioren Cingulum (ACC) sowie dem parietalen Kortex zu einem Netz von Hirnregionen, die unter anderem entscheidend für Prozesse der Aufmerksamkeitskontrolle, also das Umschwenken der Aufmerksamkeit auf neue sowie die Unterdrückung „unwichtiger“ Informationen, sind. Das Cingulum ist dabei insbesondere für das Erfassen und/oder Überwachen von Konflikten zwischen verschiedenen Stimuli zuständig, während der DLPFC und parietale Kortex diesen Prozess kontrollieren und dann die Aufmerksamkeit gezielt ausrichten (Botvinick *et al.*, 1999; Carter *et al.*, 2000).

Die Signalvermittlung scheint in diesem Bereich des Gehirns in besonderem Maße vom Neurotransmitter Dopamin und der Catechol-O-Methyltransferase beeinflusst zu werden: Zum Einen projizieren mesokortikale Dopamin-Neuronen hauptsächlich ins Cingulum sowie in entorhinale und mediale präfrontale Kortices (PFC) (Seamans & Yang, 2004). Zum Anderen konnte gezeigt werden, dass Dopamin in präfrontalen Arealen während exekutiver Prozesse neuronale Signale abstimmt und das kortikale neurophysiologische Signal-Rausch-Verhältnis erhöht (Gonzalez-Burgos *et al.*, 2002; Seamans, Durstewitz *et al.*, 2001; Seamans, Gorelova *et al.*, 2001; Seamans & Yang, 2004). Zusätzlich ist hier der Dopamin-Transporter, wie oben dargelegt, nur spärlich ausgeprägt (Chen *et al.*, 2004; Matsumoto *et al.*, 2003a) und somit die Aktivität der Catechol-O-Methyltransferase entscheidend für den Dopaminabbau.

Die Funktion des präfrontalen Kortex wird also aufgrund seiner Abhängigkeit von Dopamin und des gleichzeitigen Mangels an alternativen Abbauwegen des Neurotransmitters

entscheidend durch die Aktivität der COMT beeinflusst. Somit geht man davon aus, dass die COMT-Ausprägung unter anderem eine Auswirkung auf die im präfrontalen Kortex stattfindenden Prozesse der Aufmerksamkeitskontrolle und Konfliktdetektion bzw. –verarbeitung sowie Inhibition hat.

Zur Abhängigkeit der Hirnaktivität und –funktion vom COMT-Polymorphismus im DLPFC gab es, wie oben ausgeführt, bereits mehrere Studien (Bertolino *et al.*, 2004; Bilder *et al.*, 2002; Egan *et al.*, 2001). Blasi *et al.* (2005) untersuchten allerdings erstmals die Auswirkungen des COMT-Polymorphismus auf die Funktion des Cingulums bei Aufgaben zur Aufmerksamkeitskontrolle, die einen kognitiven Konflikt enthielten (variable attentional control task, VAC; s.u.). Als Messmethode verwendete die Forschungsgruppe die funktionelle Kernspintomographie.

Probanden mit einer Met/Met-Ausprägung des COMT-Polymorphismus zeigten hier eine bessere Leistung im VAC-Test (gemessen anhand der Anzahl korrekter Reaktionen) bei geringerer Aktivierung des dorsalen Cingulums als Probanden, die einen Val/Met-Genotyp besaßen. Die schlechtesten Ergebnisse bei gleichzeitig stärkster Hirnaktivierung erzielten Versuchspersonen mit der Val/Val-Form der COMT. Diese Unterschiede wurden besonders deutlich beim schwierigsten Grad der Aufgabenstellung, das heißt also mit besonders hohen Anforderungen an die Aufmerksamkeitskontrolle.

1.4 Global Precedence Effect

Die Stimuli der VAC-Aufgabe aus dem Studiendesign von Blasi *et al.* bestanden aus jeweils einem großen Pfeil, der aus mehreren mittelgroßen Pfeilen zusammengesetzt war, welche wiederum aus mehreren kleinen Pfeilen bestanden. Pfeile einer Größe zeigten in dieselbe Richtung. Die Richtungen der kleinen, großen und mittleren Pfeile wurden variiert, womit zum Einen die Interferenz erhöht wurde, nämlich durch inkongruente Richtung einer angrenzenden Pfeilebene (z.B. die kleinen Pfeile zeigen in die entgegengesetzte Richtung der mittleren und großen Pfeile). Zum Anderen wurde der Fokus der Aufmerksamkeit zwischen globaler und lokaler Sicht verändert, indem in der Aufgabenstellung instruiert wurde, entweder auf die großen, die mittleren oder aber die kleinen Pfeile zu achten (siehe Abb. 1.1).

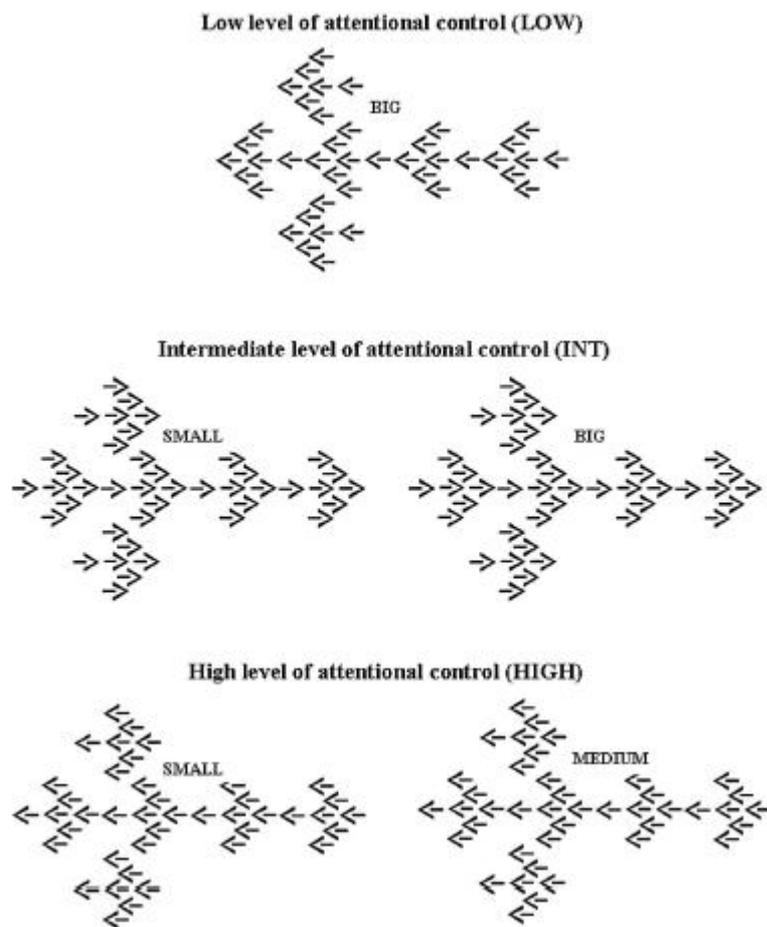


Abb. 1.1: VAC-Aufgabe aus Blasi *et al.* (2005)

Navon beschrieb 1977 den *global precedence effect*, der besagt, dass globale Eigenschaften eines Reizes vor den lokalen Details erkannt und verarbeitet werden. Wie im Titel der Arbeit *Forest Before Trees* auf den Punkt gebracht, erkennt man – im Gegensatz zum Sprichwort *man sehe den Wald vor lauter Bäumen nicht mehr* - bildhaft also zuerst den Wald und dann die einzelnen Bäume. Werden Reize auf der lokalen Ebene betrachtet, stören gegensätzliche globale Merkmale, während beim Achten auf globale Merkmale abweichende lokale Merkmale kaum die Wahrnehmung beeinträchtigen.

Andere Arbeiten beschreiben dagegen eine Verbesserung der Informationsverarbeitung für die Stimulusebene, d.h. *entweder* die globale *oder* lokale Ebene, auf die die Aufmerksamkeit aktuell fokussiert ist bzw. im vorigen Reiz war. So sehen sie also nicht einfach einen Vorteil für die Verarbeitung globaler Reizeigenschaften sondern vielmehr eine Abhängigkeit von der jeweiligen Aufmerksamkeitsrichtung (Hoffman, 1980; Ward, 1982).

1.5 Elektroenzephalogramm und ereigniskorrelierte Potenziale

In der vorliegenden Untersuchung sollen die Ergebnisse von Blasi *et al.*, 2005) mit Hilfe von ereigniskorrelierten Potenzialen (EKP) im Elektroenzephalogramm (EEG) repliziert und spezifiziert werden.

Ereigniskorrelierte Potenziale sind hirnelektrische Spannungsschwankungen, die als Reaktion auf diverse Sinneswahrnehmungen sowie kognitive Prozesse, wie z.B. Aufmerksamkeitskontrolle oder Konfliktverarbeitung, evoziert werden. Sie entstehen durch die Summation der einzelnen exzitatorischen postsynaptischen Potenziale der involvierten Neurone und spiegeln dadurch direkt die Hirnaktivierung wider. Im Gegensatz dazu misst beispielsweise die funktionelle Kernspintomographie die neuronale Aktivität nicht direkt, sondern zieht vielmehr aus Änderungen von Blutfluss und -oxygenierung Rückschlüsse auf zugrunde liegende neuronale Prozesse.

Zudem ermöglichen das EEG und die EKPs eine scharfe zeitliche Auflösung der beteiligten Prozesse im Millisekunden-Bereich, wohingegen bei der fMRT aufgrund der verzögerten metabolischen Antwort lediglich eine ungenaue zeitliche Einordnung möglich ist.

Nachteile ergeben sich jedoch aus der schlechteren räumlichen Auflösung des EEGs: der Ursprung einer elektrischen Aktivität muss hier durch Quellenlokalisationsverfahren approximiert werden.

Eine wichtige EKP-Komponente, die im Folgenden näher betrachtet werden soll, ist die **N200**. Sie erscheint zwischen 180 und 325 ms nach einem entsprechenden Reiz und hat einen negativen Ausschlag. Nach allgemein vorherrschender Meinung ist die N200 ein neurophysiologisches Korrelat von Prozessen, die mit Konflikt-Detektion und Inhibition, also der Hemmung von gebahnten, kognitiven oder motorischen Prozessen, einhergehen (für eine Übersichtsarbeit siehe Patel & Azzam, 2005). Ihre Amplitude korreliert direkt mit der Diskriminationsschwierigkeit (Senkowski & Herrmann, 2002) bzw. der Höhe der Abweichung eines Reizes vom Standard-Stimulus. Die Generatoren der N200 sollen im zentralen, frontalen und superioren, temporalen Kortex (Potts *et al.*, 1998) bzw. anterioren Cingulum (Lange *et al.*, 1998) liegen.

Sams *et al.* (1983) postulierten, dass die Subkomponente N2b durch bewusste Aufmerksamkeitszuwendung auf einen Stimulus hervorgerufen wird und mit der willentlichen Verarbeitung desselben korrespondiert. Sie erscheint bei fehlender Übereinstimmung eines Reizes mit dem vorigen Stimulus oder bei Abweichung von einer abgespeicherten Erwartung vom Standard-Stimulus.

In Go-NoGo-Aufgaben wird eine größere N200 für NoGo- als für Go-Trials hervorgerufen, was darauf hinweist, dass die N200 durch inhibitorische Kontrolle beeinflusst wird (Falkenstein, 2006; Kok, 1986; Smith *et al.*, 2004). In Studien mit ADHS-kranken Kindern, die eine mangelnde Inhibitionsfähigkeit haben sollen (Logan *et al.*, 1984; Van Der Meere *et al.*, 1989; Van Der Meere *et al.*, 1992), fand sich in diesem Sinne eine reduzierte N200 im Vergleich zu gesunden Kindern beim Absolvieren einer Stop-Signal-Aufgabe (Overtoom *et al.*, 1998; Pliszka *et al.*, 2000).

Cui *et al.* (2000) sahen in der von ihnen als N270 bezeichneten Komponente die neuronale Aktivität, die benötigt wird, um Konflikt-Informationen zu evaluieren.

Im Sinne des oben erläuterten global precedence Effektes fanden Han und Kollegen in einer Aufgabe mit compound Stimuli, d.h. mit Stimuli, die aus mindestens zwei verschiedenen Komponenten bestehen (z.B. Farbe und Form), jeweils höhere N200-Amplituden für das Achten auf lokale im Vergleich zu globalen Eigenschaften des compound-Reizes (Han *et al.*, 2001). Die N200 trat nach Interpretation der Autoren hier also auf, weil der dominierende Impuls, auf den vorherrschenden globalen Stimulus zu antworten, inhibiert werden musste.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die N200 durch Stimuli hervorgerufen wird, die zum Einen bewusste Aufmerksamkeit verlangen, zum Anderen eine gewisse Inhibitionsfähigkeit erfordern, um einen in der Aufgabe vorhandenen Konflikt unter Kontrolle zu halten.

Eine der wohl am häufigsten untersuchten EKP-Komponenten ist die **P300**, die als ausgeprägte Positivierung typischerweise zwischen 300 und 400 ms nach einem Stimulus erscheint, jedoch in dem weiten Zeitraum zwischen 250 und 800 ms beobachtet wird. Sie wird durch zahlreiche verschiedenartige Stimuli und Bedingungen hervorgerufen, wobei die (Aufgaben-) Relevanz entsprechender Reize eine entscheidende Voraussetzung ist.

Die Amplitude der P300 wird durch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Stimulus und die Stimulus-Sequenz (Duncan-Johnson & Donchin, 1977, 1982) beeinflusst, außerdem durch die Qualität des Stimulus, den Grad der Aufmerksamkeit während des Tests sowie die Bedeutung des Reizes für die Aufgabe (Coles *et al.*, 1995).

Die P300 wird in Subkomponenten unterteilt, wobei die frühe P3a der *automatischen* Zuwendung von Aufmerksamkeit auf einen Stimulus zugeordnet wird, während die spätere P3b Prozesse widerspiegelt, die den Stimulus evaluieren und daran angepasst *aktiv* die Aufmerksamkeit auf die Bedürfnisse abstimmen (Volpe *et al.*, 2007, context updating theory: Donchin & Coles, 1988, zitiert nach Patel & Azzam, 2005).

Während die P3a durch kürzere Latenzen und eine frontale Topographie charakterisiert ist (Baudena *et al.*, 1995; Knight *et al.*, 1989; Squires *et al.*, 1975), wird die P3b durch ein breites Netzwerk von Hirnstrukturen generiert. Sie soll aus assoziativen Kortexarealen stammen, die in Aufmerksamkeits-, Wahrnehmungs- und Gedächtnisprozesse involviert sind, und Aufmerksamkeit zuweisen bzw. Stimuli im Hinblick auf die Bedeutung für die entsprechende Aufgabe evaluieren (Debener *et al.*, 2002; Dien *et al.*, 2004; Goldstein *et al.*, 2002; Halgren *et al.*, 1998; Patel & Azzam, 2005). So wurden in quadruple-dipole Modellen unter anderem hippocampale und parietale kortikale Regionen als Generatoren identifiziert (Nakajima *et al.*, 1994). In Quellenlokalisationsanalysen mit Hirnelektroden und multiple-dipole Modellen wurden vermeintliche Generatoren im Hippokampus und Temporallappen gesehen (Tarkka *et al.*, 1995). Hirn-Läsions-Studien unterstützen diese Ergebnisse: bei Gewebeschäden der temporo-parietalen Verbindung verliert sich die P3b-Wellenform (Knight *et al.*, 1989; Yamaguchi & Knight, 1991).

Es lässt sich also festhalten, dass die frontal generierte P3a eine *automatisierte* Aufmerksamkeitszuwendung auf einen Reiz widerspiegelt, während die P3b aus diversen Hirnregionen stammt und vielfältige *bewusst ablaufende* Prozesse darstellt, von denen im Folgenden insbesondere die Bedeutung in der Aufmerksamkeitskontrolle und Stimulus- bzw. Konfliktevaluation von Interesse sein wird.

Wie oben bereits ausführlich dargelegt, werden einige Teile der für die Aufmerksamkeitskontrolle bedeutenden Hirnregion (besonders der DLPFC und das dorsale und anteriore Cingulum, sowie der parietale Kortex) entscheidend vom Neurotransmitter **Dopamin** beeinflusst, der in diesem Gebiet während Exekutivprozessen neuronale Signale abstimmt und das kortikale neurophysiologische Signal-Rausch-Verhältnis erhöht (siehe oben Gonzalez-Burgos *et al.*, 2002; Mattay *et al.*, 1996; Seamans, Durstewitz *et al.*, 2001; Seamans, Gorelova *et al.*, 2001; Seamans & Yang, 2004).

In Hinblick auf die genannten ereigniskorrelierten Potenziale postulieren zahlreiche Studien, dass zumindest die P3a und ein Teil der P3b dopaminergen Einflüssen unterliegen (für eine Übersichtsarbeit siehe Polich & Criado, 2006). So zeigten z.B. Parkinson-Patienten mit erniedrigtem Dopamin-Level auch verringerte P300-Amplituden (Hansch *et al.*, 1982; Stanzione *et al.*, 1991). Hansenne *et al.* (1995) beobachteten eine positive Korrelation der P300-Amplitude mit der Dopaminaktivität als Reaktion auf eine Applikation des starken Dopamin-D1/D2-Rezeptor-Agonisten Apomorphin.

1.6 Fragestellung und Hypothesen

Ziel dieser Arbeit ist es zunächst den Versuch von Blasi *et al.* (2005) mit Hilfe der Elektroenzephalographie zu wiederholen und zu überprüfen, ob im EEG vergleichbare Effekte festgestellt werden können. Es wird angenommen, dass auch in unserer Untersuchung gesunde Versuchspersonen mit einem Met/Met-Genotyp besser abschneiden werden als Personen mit dem heterozygoten Val/Met- bzw. homozygoten Val/Val-Genotyp, was sich zum Einen in einer geringeren Fehlerzahl und kürzeren Reaktionszeiten im VAC-Test, zum Anderen auch in einer effektiveren Aktivierung im EEG niederschlagen sollte.

Da der präfrontale Kortex besonders für Aufmerksamkeitsprozesse von Bedeutung ist, bei denen ein Wahrnehmungs- oder Handlungskonflikt besteht, wird weiter angenommen, dass sich die Unterschiede zwischen den Probanden-Gruppen besonders beim schwierigsten Aufgabentyp mit dem höchsten Grad an Interferenz zeigen würden, und zwar sowohl in der Performanz als auch in der Elektrophysiologie.

Die spezifischen Vorteile von EKPs nutzend – das heißt unter anderem die bei weitem bessere zeitliche Auflösung im Vergleich zur fMRT, sowie die Tatsache, dass ein EEG-Signal eine direkte Messung neuronaler Aktivität darstellt – soll zusätzlich untersucht werden, welche kognitiven Prozesse genau durch den COMT-Genotyp beeinflusst werden.

Durch die VAC-Aufgabe aus dem Studiendesign von Blasi *et al.* wird aufgrund der Komplexität des Aufbaus sowohl ein Wahrnehmungs- als auch ein Antwort-Konflikt hervorgerufen und zudem ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erforderlich. Somit erwarten wir in unserer EEG-Studie die Generierung zum Einen einer mit Konfliktdetektion und Inhibition assoziierten N200, zum Anderen einer mit Aufmerksamkeitskontrolle und Konfliktverarbeitung einhergehenden P300. Wir gehen davon aus, dass sich zwischen den einzelnen COMT-Genotyp-Gruppen, bedingt durch die veränderten Dopamin-Level, Unterschiede in der Generierung dieser EKP-Komponenten zeigen werden. Ein Effekt des COMT-Polymorphismus auf die N200 würde dabei auf einen spezifischen Einfluss auf inhibitorische Kontrollprozesse hinweisen, während ein Einfluss des Genotyps auf die P300 einen allgemeineren Effekt auf Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen anzeigen würde. In der Studie von Blasi *et al.* aus dem Jahr 2005 wurde die komplexe VAC-Aufgabe in drei Schwierigkeitsstufen eingeteilt, wobei keine Trennung zwischen Variation der Interferenz auf der einen und der Aufmerksamkeitsrichtung auf der anderen Seite erfolgte. Das verwendete Stimulus-Material soll hier differenzierter aufgearbeitet werden, wobei insbesondere die in den von Blasi *et al.* durchgeführten Analysen vorhandene Konfundierung der beiden oben genannten Stimulusdimensionen aufgehoben werden soll, indem diese, ähnlich wie in einer

Nachfolgearbeit von Blasi et al. aus dem Jahr 2007, unabhängig voneinander betrachtet werden. Auf diese Weise soll die Ursache gefundener Innersubjekteffekte (z.B. Schwierigkeitseffekte) aufgeklärt und eine mögliche Interaktion der beiden Stimulusdimensionen ermittelt werden.

Erwartet werden hier Effekte der Aufmerksamkeitsrichtung und Konfliktevaluation insbesondere auf den späten Anteil der P300 (P3b, s.o.), bei dem, wie oben erläutert, eher nicht-automatische Prozesse im Vordergrund stehen, die im VAC-Test durch den Bedarf eines hohen Maßes an *aktiver* Kontrolle zustande kommen. Ebenso wird mit Auswirkungen der Konflikthaftigkeit des Stimulusmaterials, und damit assoziierter Inhibitionsprozesse, auf die N200 gerechnet.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchspersonen

Es wurden 67 gesunde Probanden zwischen 19 und 28 Jahren ohne psychiatrische oder neurologische Vorerkrankungen untersucht. Aufgrund zu weniger verwertbarer EEG-Epochen bzw. fehlender Genanalyse wurden sieben Probanden ausgeschlossen, so dass letztendlich die Daten von 60 Personen (34 Männer, 26 Frauen) in die Auswertungen eingingen.

Das mittlere Alter dieser Versuchspersonen betrug 24,78 Jahre (Standardabweichung $SD = 1,42$ Jahre). Es gab 3 Linkshänder, 55 Rechtshänder und einen Beidhänder. Alle Probanden haben das Gymnasium besucht und dieses mit Abitur abgeschlossen. Der durchschnittliche Intelligenzquotient, gemessen mit dem MWT-B (siehe unten), betrug 119,5 ($SD=14,25$).

2.2 Fragebögen

Aufklärung und Einverständniserklärung

Alle Versuchspersonen wurden ausführlich über den Test und das Verfahren sowie die Blutentnahme aufgeklärt und unterschrieben vor Beginn der Testung eine Einverständniserklärung.

Erfassung von Probandendaten

Das Alter des Probanden, sowie Geschlecht, Händigkeit, Schulabschluss und Ausbildung wurden erfasst. Zusätzlich wurden 25 Fragen zu relevanten somatischen Beschwerden, neurologischen und psychiatrischen Problemen aktuell und in der Vorgeschichte gestellt. Eine positive Anamnese besonders im psychiatrischen oder neurologischen Bereich wurde als Ausschlusskriterium gewertet.

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test (MWT-B)

Der MWT-Fragebogen misst das allgemeine Intelligenzniveau, im Besonderen den Anteil der kristallinen Intelligenz, welche durch angesammeltes Wissen und bisherige Lernprozesse geformt wird.

Der Proband soll aus jeweils fünf Wörtern das einzig existierende herausfinden.

Beispiel: Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna

Die insgesamt 37 Items sind nach Schwierigkeit angeordnet. Für jedes richtig identifizierte Wort erhält der Proband einen Punkt, die Gesamtpunktzahl wird mit den Resultaten einer repräsentativen Stichprobe von deutschen Erwachsenen zwischen 20 und 64 Jahren verglichen. In einer Normtabelle lassen sich damit Prozentränge, IQ-Punkte und Standardwerte ablesen.

2.3 Paradigma

Wie bei Blasi et al. bekamen die Probanden am PC Aufgaben zur Aufmerksamkeitskontrolle in verschiedenen Schwierigkeitsgraden gestellt (variable attentional control Aufgabe, VAC). Der gestufte Wahrnehmungskonflikt in der Aufgabe erlaubte die Überprüfung der Aktivierung des anterioren Cingulums und des präfrontalen Kortex.

Für jeden Stimulus wurde für 800 ms ein großer Pfeil gezeigt, zusammengesetzt aus 6 mittelgroßen Pfeilen, welche wiederum aus insgesamt 42 kleinen Pfeilen bestanden. Die Pfeile der verschiedenen Größen zeigten je nach Aufgabe in dieselbe bzw. in verschiedene Richtungen. Die Versuchsperson bekam gleichzeitig mit dem Pfeil ein Schlüsselwort eingeblendet (GROSS/MITTEL/KLEIN), welches sie instruierte, die Richtung der besagten Pfeile einer Größe möglichst schnell zu identifizieren und durch einen Tastendruck der entsprechenden Cursortaste auf der Computertastatur anzugeben. Zur Kontrolle wurden zwischendurch immer wieder einfache Pfeile mit dem Wort „NORMAL“ eingeblendet, bei denen ebenfalls die Richtung angegeben werden musste. Das Interstimulusintervall betrug 2 s, währenddessen konzentrierte sich der Proband auf ein Fixationskreuz in der Mitte des Computerbildschirmes.

Der Schwierigkeitsgrad der Aufgaben wurde in drei Levels eingeteilt: *geringer Konflikt* = alle Pfeile zeigen in dieselbe Richtung + Schlüsselwort GROSS, *mittlerer Konflikt* = der große Pfeil zeigt in die entgegengesetzte Richtung wie die mittleren und kleinen Pfeile + Schlüsselwort GROSS/KLEIN, *hoher Konflikt* = die mittleren Pfeile zeigen in die entgegengesetzte Richtung wie der große und die kleinen Pfeile + Schlüsselwort MITTEL/KLEIN (Abb. 2.1: Paradigma). Alle Stimuli existierten sowohl in Ausrichtung nach rechts als auch in Richtung links.

In zufälliger Verteilung wurden insgesamt 300 Stimuli, davon jeder einzelne 25 mal, gezeigt. Während der Aufgabe wurde vom Probanden ein EEG abgeleitet und die Verhaltensdaten

wurden aufgezeichnet. Die Probanden wurden instruiert möglichst schnell, aber vor allem akkurat zu antworten. Die Durchführung der Aufgabe dauerte ca. 15 Minuten.

Die Stimuli wurden im Rahmen der Analysen folgendermaßen benannt:

Kontrollpfeile	KONTR	Achten auf Kontrollpfeil
geringer Konflikt	GER	Achten auf großen Pfeil
intermediärer Konflikt	INT	zusammengefasste Stimuli INT_GR und INT_KL nach Blasi et al.
	INT_GR	Achten auf großen Pfeil
	INT_KL	Achten auf kleinen Pfeil
hoher Konflikt	HO	zusammengefasste Stimuli HO_KL und HO_MI nach Blasi et al.
	HO_KL	Achten auf kleinen Pfeil
	HO_MI	Achten auf mittleren Pfeil

Tab. 2-1: Benennung der Stimuli

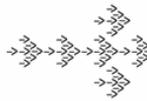
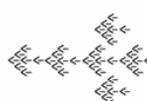
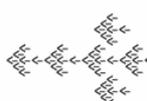
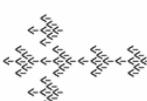
Antwort	linke Pfeiltaste		rechte Pfeiltaste	
Kontrollpfeile	<p>NORMAL</p> 		<p>NORMAL</p> 	
geringer Konflikt	<p>GROSS</p> 		<p>GROSS</p> 	
mittlerer Konflikt	<p>KLEIN</p> 	<p>GROSS</p> 	<p>GROSS</p> 	<p>KLEIN</p> 
hoher Konflikt	<p>MITTEL</p> 	<p>KLEIN</p> 	<p>KLEIN</p> 	<p>MITTEL</p> 

Abb. 2.1: Paradigma

2.4 EEG-Ableitung

Das EEG wurde in einem lärmgeschützten, abgedunkelten Raum durchgeführt, der Probandenplatz war durch Trennwände vom restlichen Raum getrennt.

Die Elektroden wurden nach dem international gängigen 10-20-System (Jasper, 1958) geklebt: Dazu werden zunächst Nasion (die Vertiefung am Übergang von der Nasenwurzel zur Stirn) und Inion (der Knochenvorsprung in der Mittellinie des Hinterkopfes am Ansatz der Nackenmuskeln), sowie die beiden präaurikulären Punkte identifiziert. Die Verbindungslinien zwischen Nasion und Inion sowie den präaurikulären Punkten werden in 10- und 20%-Abschnitte eingeteilt und damit die Klebepunkte für die Elektroden festgelegt.

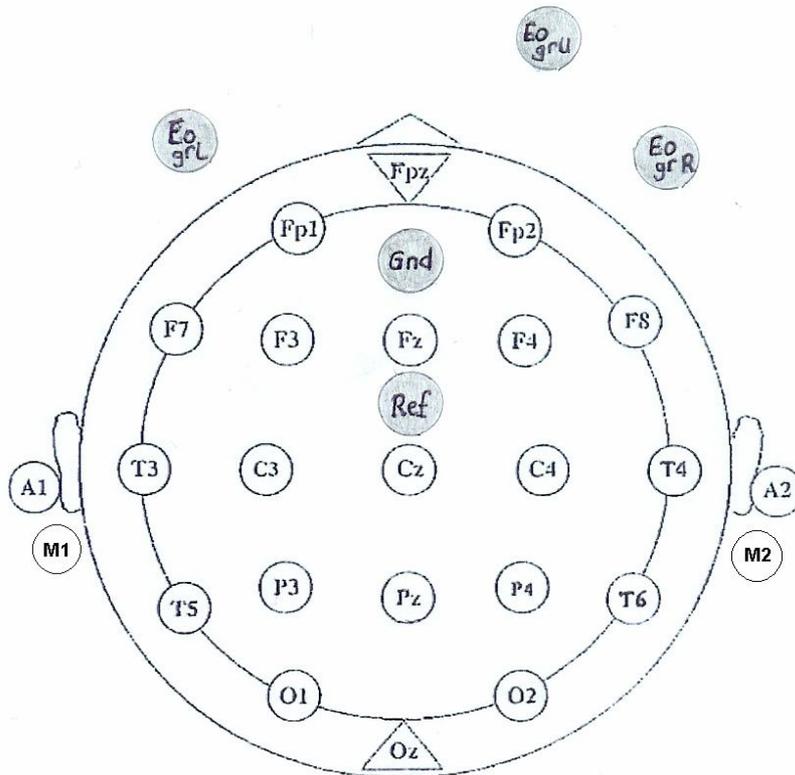


Abb. 2.2: Elektrodenanordnung im Experiment

Die Ableitung erfolgte mittels eines 21-Kanal-EEGs (siehe Abb. 2.2) mit drei zusätzlichen Elektroden lateral des rechten und linken, sowie unterhalb des rechten Auges zur Berücksichtigung signalstörender Augenbewegungen, jeweils einer Elektrode auf den Mastoiden rechts und links, einer Referenz-Elektrode zwischen Fz und Cz, sowie einer Erdungselektrode zwischen Fz und Fpz. Somit wurden in allen EEGs insgesamt 28 Kanäle aufgenommen, digitalisiert und gespeichert.

Die Elektrodenwiderstände wurden konstant unter $5k\Omega$ gehalten. Aufgezeichnet wurden die EEG-Daten mit einem 32-Kanal DC BrainAmp Verstärker (Brain Products GmbH, München, Deutschland) und der Software Brain Vision Recorder (Version 1.01b, Brain Products GmbH,

München, Deutschland). Die A/D-Rate lag bei 1000 Hz und der Hardware-Filter wurde auf 0,1-100 Hz eingestellt.

Die Haut der Probanden wurde zunächst mit einem Peeling-Gel angeraut, um den Hautwiderstand zu senken. Anschließend wurden die Elektroden mit einer speziellen Elektrolytpaste auf den markierten Punkten fixiert.

2.5 Versuchsdurchführung

Zum Ausschluss möglicher Störfaktoren wurde vor dem Versuch der oben genannte Fragebogen zu psychiatrischen, neurologischen und anderen relevanten Erkrankungen von den Probanden ausgefüllt. Bei Angabe derartiger Erkrankungen wurden Probanden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden die oben aufgeführten übrigen Fragebögen ausgefüllt.

Allen Probanden wurde der Versuchsablauf anschließend mündlich und schriftlich erklärt. Eine unterschriebene Einverständniserklärung jedes Teilnehmers zur Teilnahme am Versuch und der Blutentnahme zur genetischen Analyse wurde eingefordert.

Zur Einordnung in die verschiedenen Genotyp-Gruppen, wurde jeder Versuchsperson Blut abgenommen, woraus die COMT-Ausprägung ermittelt wurde (vgl. 2.7). Anschließend wurden die EEG-Elektroden geklebt und die Testung am PC durchgeführt.

2.6 Datenverarbeitung

2.6.1 Ereigniskorrelierte Potenziale

Die Ereigniskorrelierten Potenziale wurden mittels der Software Brain Vision Analyzer (Brain Products GmbH, München, Deutschland) analysiert.

2.6.1.1 Rereferenzierung

Zu Beginn der Analyse wurden die Daten auf eine Durchschnittsreferenz (*average reference*) re-referenziert, d.h. der Mittelwert aller Kanäle (die Augenelektroden ausgenommen) zu jedem Zeitpunkt wurde als neue Referenz verwendet. Die alte Referenz wurde verworfen.

2.6.1.2 Filter

Alle EEGs wurden mit einem Hoch- und einem Tiefpassfilter bereinigt. Der Hochpassfilter wurde auf eine Frequenz von 0,1 Hz bzw. eine Zeitkonstante von 1,59 s eingestellt. Der Tiefpassfilter lag bei 30 Hz.

Die Grenzfrequenz bzw. die Zeitkonstante beschreiben diejenige Frequenz, bei der das Signal um 3 dB geringer als das Eingangssignal ist, das Eingangssignal also in etwa um 70% verringert ist. Die Filter sind als phasenshifftfreie Butterworth-Filter implementiert. Die Steilheit der Filter wurde mit 12 dB pro Oktave gewählt.

2.6.1.3 Augenartefaktkorrektur

Nach entsprechender Filterung und Rereferenzierung auf die ‚average reference‘ wurden die Artefakte, die durch Augenbewegungen des Probanden auftraten, korrigiert.

Verwendet wurde dafür das in der Software implementierte Verfahren nach Gratton & Coles (1983), in dem gleichzeitig zur EEG- eine EOG-(Elektrookulogramm-)Ableitung durchgeführt wird und daraus Korrekturfaktoren separat für Blinzler und Augenbewegungen berechnet werden.

2.6.1.4 Segmentierung

Anschließend wurden die Daten segmentiert, indem stimulusbezogene Segmente nach den Bedingungen *geringer / mittlerer / hoher Konflikt* und *Kontrollpfeile* gebildet wurden (siehe Abb. 2.1). In die ereigniskorrelierten Potenziale gingen nur EEG-Epochen richtiger Antworten ein, bei denen die Reaktion innerhalb von 2800 ms nach Stimuluspräsentation erfolgte. Die einzelnen Segmente begannen 200 ms vor und endeten 1000 ms nach dem Reiz, waren also jeweils 1200 ms lang (200 ms Prästimulus-Baseline).

2.6.1.5 Artefaktbereinigung

Nach der Segmentierung wurden die EEG-Daten von physikalischen Artefakten, die durch Bewegungen, Verspannungen, Schwitzen, EKG-Überlagerung, Elektrodenartefakte (z.B. Wackeln der Ableitkabel, schlechter Sitz der Elektroden) oder Ähnliches zustande kommen, bereinigt.

Dazu wurden verschiedene Parameter berücksichtigt:

- Gradienten-Kriterium: die absolute Differenz zweier benachbarter Abtastpunkte darf 50 μV nicht überschreiten.
- Amplituden-Kriterium: die Amplitude darf 98 μV nicht überschreiten und -98 μV nicht unterschreiten.
- Geringe Aktivität: die Differenz zwischen Maximum und Minimum in einem Intervall von 100 ms Länge darf 0,5 μV nicht unterschreiten.

2.6.1.6 Average und Global Field Power

Aus den verbliebenen, artefaktfreien Segmenten wurde individuell ein mittleres Potenzial, der so genannte „Average“ gebildet. Zudem wurden alle Kanäle Baseline-korrigiert, das heißt innerhalb des Segmentes wurde der mittlere Spannungswert der Prästimulus-Baseline als neuer Nullpunkt definiert. Mathematisch bedeutet dies, dass von jedem Punkt des Potenzials der Amplituden-Mittelwert der Prästimulus-Baseline (-200 ms bis Reizdarbietung) abgezogen wurde.

2.6.1.7 N200: Peak Detection

Anschließend wurde der Verlauf der ereigniskorrelierten Potenziale analysiert. Für die N200 konnten deutliche Peaks gesehen werden, so dass eine automatische Peak Detection mit dem Brain Vision Analyzer durchgeführt wurde, die für jede einzelne Bedingungen bei allen Probanden manuell überprüft und gegebenenfalls korrigiert wurde. Dies erfolgte jeweils für Fz und Cz, die Elektroden der maximalen Amplitude einer N200, in einem Intervall von 280 – 325 ms nach dem Erscheinen des Stimulus.

2.6.1.8 P300: Area under the curve

Aufgrund des P300-Verlaufes, der weniger einen Peak als vielmehr einen breiten Kurvenverlauf zeigte, wurde das Integral, die *Area under the curve* (AUC), der P300 bestimmt, um eine valide Erfassung der Ausprägung der P300 zu gewährleisten.

Aufgrund des zweigipfeligen Kurvenverlaufs im Grand Average des EEGs wurde die P300 in einen frühe und eine späte Komponente unterteilt. Zusätzlich wurde das Gesamt-Integral ermittelt. Die Daten wurden als *Mean Activity*, d.h. als Mittelwert der Amplitude (μV) über einen definierten Zeitraum ausgegeben.

Betrachtet wurden die AUCs der P300 an den Elektroden Fz, Cz und Pz (siehe Abb. 2.3, Abb. 2.4 und Abb. 2.5). Die entsprechenden Zeitintervalle wurden für die einzelnen Elektroden leicht variiert, um einerseits den Kurvenverlauf möglichst gut wiederzugeben (vgl. Abb. 2.4-2.6) und andererseits nicht durch deutlich unterschiedliche Zeitintervalle möglicherweise verschiedene Komponenten mit einzubeziehen. Diese Zeitintervalle gelten für alle folgenden Berechnungen:

	Fz	Cz	Pz
P300 gesamt	345-665 ms	315-665 ms	285-670 ms
P300 früh	345-465 ms	315-420 ms	285-425 ms
P300 spät	465-665 ms	420-665 ms	425-670 ms

Tab. 2-2: Einteilung der P300 in frühen Anteil, späten Anteil und Gesamtintervall

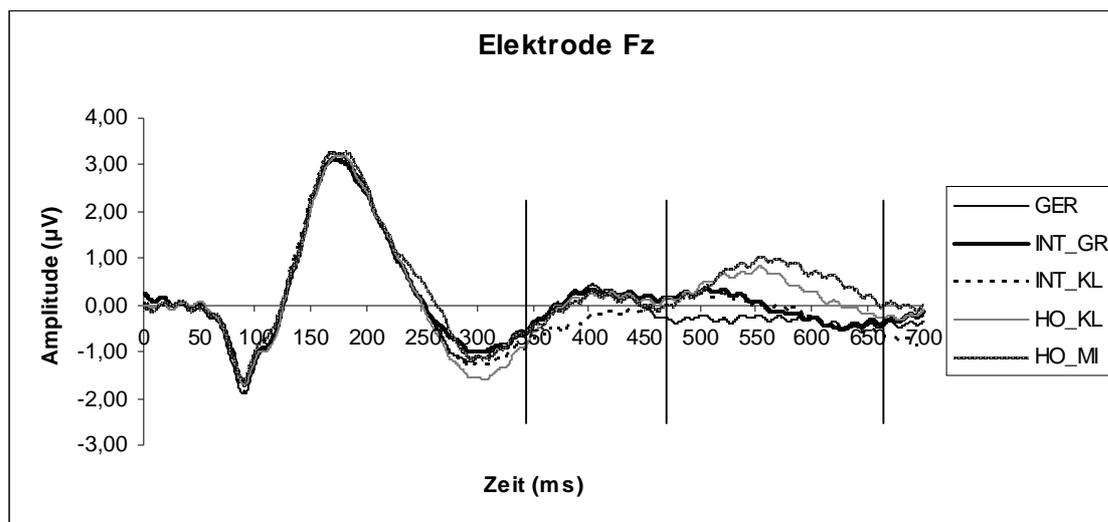


Abb. 2.3: EEG-Rohdaten, Elektrode Fz

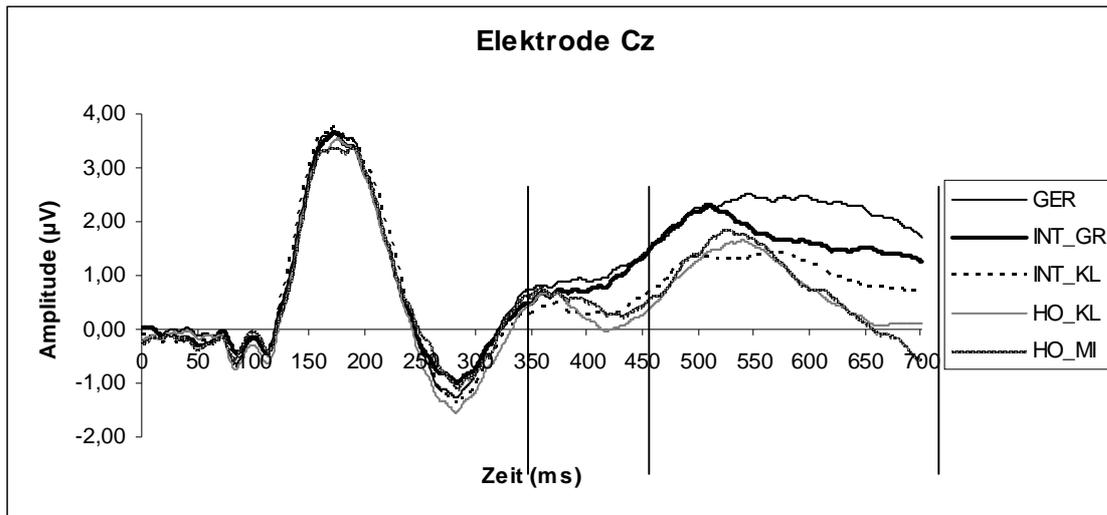


Abb. 2.4: EEG-Rohdaten, Elektrode Cz

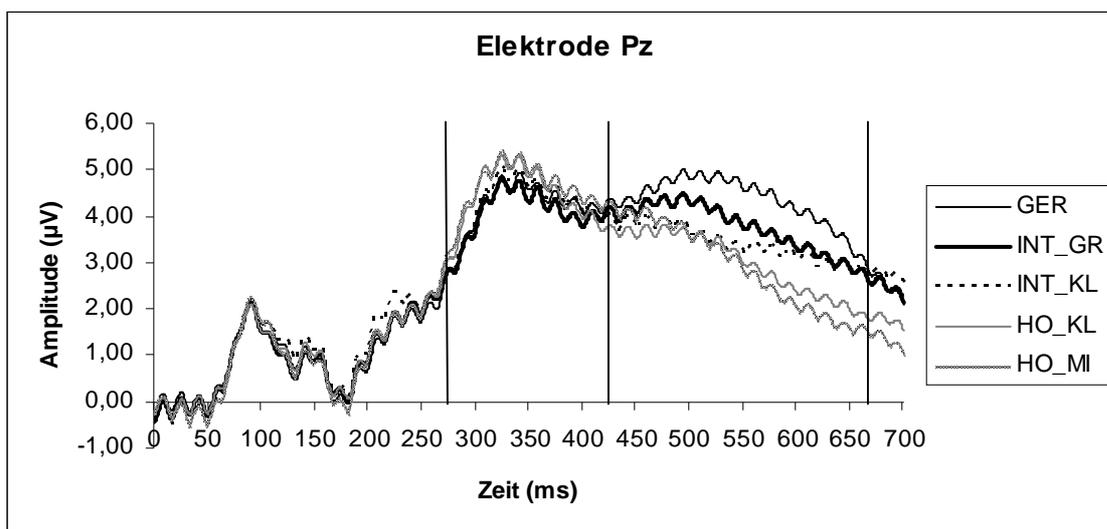


Abb. 2.5: EEG-Rohdaten, Elektrode Pz

2.6.2 Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten wurden mit dem Programm Matlab 6.5 (Release 13, 2002, The MathWorks Inc.) bearbeitet. Dazu wurden anhand der Markerfiles zunächst richtige und falsche Antworten bestimmt, korrigierte Falsch-Antworten (= Doppelantworten) wurden nicht gewertet. Anschließend wurden die Reaktionszeiten bestimmt.

2.7 Genetische Analyse

Es wurde die Ausprägung des Val158Met single nucleotide polymorphism (G(Val)→A(Met)) (*rs4680*) der COMT auf Exon 4 von Chromosom 22q11.1eq11.2 bestimmt.

Aus EDTA-Blut wurde zunächst mittels der Methode nach Miller eine DNA-Extraktion durchgeführt. Dabei werden im Blut enthaltene Erythrozyten durch Zugabe einer hypotonischen Lösung lysiert und nach weiteren Lyse- und Zentrifugationsschritten die heraus gelöste DNA mit dem sekundären Alkohol Isopropanol ausgefällt. Die gewonnene DNA wurde anschließend einer Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) zugeführt, wobei im Reagenzglas spezifische DNA-Segmente amplifiziert werden können.

Die amplifizierten DNA-Segmente wurden dann der Digestion zugeführt, wo durch Restriktionsenzyme, eine Gruppe bakterieller Endonukleasen, die DNA-Doppelstränge an spezifischen Basensequenzen geschnitten werden. Durch diese enzymatische Tätigkeit können spezifische DNA-Fragmente gezielt hergestellt und anschließend der gewünschten Genotypisierung zugeführt werden.

In der hier durchgeführten Genotypisierung findet sich bei Vorliegen eines A-Allels (Base Adenin, kodierend für Aminosäure Methionin) ein kürzeres Fragment mit 114bp als bei Vorhandensein eines G-Allels (Base Guanin, kodierend für Aminosäure Valin) mit 141bp.

Bei den insgesamt 60 Probanden, deren EEGs verwertet werden konnten, zeigte sich folgende Verteilung: Der Genotyp Val/Val fand sich bei 15 Probanden (25,0 %), 34 Teilnehmer hatten den intermediären Genotyp Val/Met (56,7 %) und 11 die Ausprägung Met/Met (18,3 %). Diese Verteilung ist in Übereinstimmung mit dem Hardy-Weinberg-Equilibrium ($\chi^2_1=1,15$, $p=0,28$). Aufgrund der ungleichen zahlenmäßigen Verteilung wurden die Genotypgruppen für die Auswertung der EEG- und Verhaltensdaten untereinander bezüglich Händigkeit, Alter und Geschlecht gematcht, so dass in alle Analysen mit Berücksichtigung der Genetik nur noch 33 Probanden eingingen. Von diesen waren 11 heterozygote Val/Met-Träger, 11 homozygote Val/Val- und 11 Met/Met-Träger.

2.8 Statistik

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse gewertet, deren α -Fehler kleiner als 5% war. Deskriptive Maße werden in der gesamten Arbeit, sofern nicht ausdrücklich anders bezeichnet, jeweils als Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) angegeben (MW \pm SD).

Bei Verletzung der Sphärizitätsannahme (signifikanter Chi-Quadrat-Wert im Mauchly-Test ($p < 0,1$)) in Varianzanalysen wurden die Freiheitsgrade in der F-Statistik entsprechend den Empfehlungen von Quintana & Maxwell (1994) angepasst. Dabei wird bei einem Huynh-Feldt-Epsilon $\geq 0,75$ die Huynh-Feldt-Korrektur verwendet, andernfalls die Greenhouse-Geisser-Korrektur.

Konnte in unabhängigen t-Tests die Annahme gleicher Varianzen der Test-Variablen nicht aufrechterhalten werden (Levene-Test $p < 0,05$), so wurden die Freiheitsgrade der t-Statistik entsprechend angepasst.

2.8.1 Allgemeine Probandenmerkmale

Insgesamt wurden, nach Ausschluss von Probanden mit einer nicht ausreichenden Anzahl artefaktfreier EEG-Epochen (< 20) bzw. fehlenden Daten, 60 Probanden in die Studie eingeschlossen. Dazu gehörten 26 Frauen (43,3%) und 34 Männer (56,7%). Der mittlere IQ der Versuchspersonen, gemessen mit dem MWT-B lag bei 119,45 ($\pm 14,25$). Das mittlere Alter der Probanden lag bei 24,78 ($\pm 1,42$) Jahren.

Es gab 56 Rechtshänder, 3 Linkshänder und einen Beidhänder. Aufgrund der ungleichen Verteilung der Links- und Beidhänder auf die Genotypgruppen, wurden diese für alle Genetikberechnungen ausgeschlossen, da in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen Händigkeit und P300 festgestellt wurde (Alexander & Polich, 1995, 1997; Polich & Hoffman, 1998). Nach Erzeugung gleicher Stichprobengrößen unter Berücksichtigung der Variablen Alter, Geschlecht und IQ wurden als Basis für die genetischen Analysen drei Gruppen gewonnen, die sich in keinem der relevanten demographischen Maße signifikant voneinander unterschieden (siehe Tab. 2-3).

Es wurden Häufigkeitsverteilungen für Alter, Geschlecht, Händigkeit, Genotyp und IQ der Versuchspersonen bestimmt und entsprechende Gruppenvergleiche (d.h. t-Tests für numerische und Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen) für die verschiedenen COMT-Genotypen gerechnet.

Demographische Daten, n=33, gematcht, für alle Berechnungen mit Berücksichtigung des Genotyps

	Mittelwerte \pm SD			Test-Statistik
	Val/Val:	Val/Met:	Met/Met:	
	G1, n=11	G2, n=11	G3, n=11	
Händigkeit (l/r/b)	0/11/0	0/11/0	0/11/0	konstante Variable
Geschlecht (m/w)	4/7	4/7	4/7	konstante Variable

				t-Tests		
				G1 vs. G2	G1 vs. G3	G2 vs. G3
Alter	25,09±1,38	24,45±1,13	24,45±1,13	t ₂₀ =1,19, ns	t ₂₀ =1,19, ns	t ₂₀ =0,00, ns
MWT-B	31,20±3,29	31,80±2,30	32,70±2,63	t ₁₈ =-0,47, ns	t ₁₈ =-1,13, ns	t ₁₈ =-0,82, ns
IQ	116,80±12,59	117,70±13,15	123,10±14,70	t ₁₈ =-0,16, ns	t ₁₈ =-1,03, ns	t ₁₈ =-0,87, ns

Tab. 2-3: Demographische Probandendaten, gematcht

2.8.2 Verhaltens- und EEG-Daten

Für alle Auswertungen gilt, dass jeweils zunächst Vergleiche mit den drei Schwierigkeitsstufen nach Blasi gerechnet wurden. Anschließend wurde das Stimulusmaterial dann differenzierter aufgearbeitet und, anders als bei Blasi, jeweils nur entweder Konfliktniveau (gering, mittel, hoch) *oder* Aufmerksamkeit (Achten auf kleine, mittlere oder große Pfeile) in den entsprechenden Kontrasten variiert. Dadurch wurden nicht mehr mehrere Stimulusdimensionen gleichzeitig verändert und es wurde vermieden eventuell nicht eindeutig interpretierbare Effekte zu erhalten.

Für die Analyse der Verhaltensdaten (Reaktionszeit bzw. Anteil richtiger Antworten) wurden Varianzanalysen mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor Bedingung (3 Stufen nach Blasi: GER, INT, HO bzw. 5 Stufen: GER, INT_GR, INT_KL, HO_KL, HO_MI) durchgeführt. Zusätzlich wurde in univariaten Varianzanalysen der Einfluss des Genotyps auf das Verhalten ermittelt. Abhängige Variable war dabei jeweils die Reaktionszeit bzw. der Anteil korrekter Antworten für die einzelnen Bedingungen, fester Faktor der COMT-Genotyp (Val/Val, Val/Met, Met/Met). Post-hoc Analysen erfolgten anhand von t-Tests für gepaarte oder unabhängige Stichproben.

Die P300-EEG-Daten wurden in Varianzanalysen mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren Position (3 Stufen: Fz, Cz und Pz) und Bedingung (3 Stufen: GER, INT, HO bzw. 5 Stufen: GER, INT_GR, INT_KL, HO_KL und HO_MI) auf signifikante Haupteffekte und Interaktionen untersucht. Die Berechnungen erfolgten jeweils sowohl für die frühe und späte Komponente der P300, als auch für das Gesamt-Integral.

Für die N200 wurden zum Einen die Amplituden, zum Anderen die Latenzen in Varianzanalysen mit Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren Position (2 Stufen: Fz und Cz) und Bedingung (3 Stufen: GER, INT, HO bzw. 5 Stufen: GER, INT_GR, INT_KL, HO_KL und HO_MI) untersucht.

Post-hoc Analysen erfolgten anhand von t-Tests für gepaarte Stichproben.

Anschließend wurde in univariaten Varianzanalysen der Zusammenhang zwischen Genotyp und EEG-Potenzialen untersucht. Hier war die abhängige Variable die N200 bzw. P300 für die einzelnen Bedingungen und fester Faktor wiederum der COMT-Genotyp. Dies wurde jeweils für die frühe, die späte und die gesamte Area der P300 bzw. für die Amplituden und Latenzen der N200, sowie für die einzelnen Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz berechnet. Post-hoc Analysen wurden anhand von t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt.

3 Ergebnisse

Für die Auswertung der Daten mussten fünf Probanden wegen zu großer Artefaktüberlagerung im EEG, sowie zwei Probanden wegen fehlender Gendaten ausgeschlossen werden, so dass letztendlich die Daten von 60 Probanden in die Berechnungen eingehen konnten. Für alle Berechnungen mit Berücksichtigung der Genetik wurden, wie im Methodenteil ausgeführt, die nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und IQ gematchten, gleich großen Genotyp-Gruppen mit 11 Probanden je Gruppe verwendet.

3.1 Verhaltensdaten

Hinsichtlich der Reaktionszeiten zeigte sich sowohl für die von Blasi et al. gebildeten Kontraste (GER, INT, HO) als auch für den fünfstufigen Bedingungsfaktor (GER; INT_GR; INT_KL; HO_KL; HO_MI) ein signifikanter Haupteffekt der Aufgabenbedingung ($F_{1;80}=480,76$, $p<0,001$ bzw. $F_{2;144}=225,37$, $p<0,001$), mit signifikanten post-hoc Vergleichen zwischen allen Faktorstufen (siehe Abb. 3.1 und Abb. 3.2, sowie Tab. 3-1). Dabei konnten die drei Schwierigkeitsstufen wie von Blasi et al. definiert bestätigt und entsprechende Verhaltenseffekte in der Gesamtgruppe repliziert werden:

Gepaarte t-Tests Reaktionszeiten, n=60			
Kontrast	Mittelwert ± SD	t-Wert	Signifikanz
GER vs. INT_GR	-103,26 ± 57,96	$t_{59}=-13,80$	
INT_GR vs. INT_KL	-40,78 ± 70,34	$t_{59}=-4,49$	
INT_KL vs. HO_KL	-70,07 ± 63,71	$t_{59}=-8,52$	
HO_KL vs. HO_MI	-118,09 ± 115,74	$t_{59}=-7,90$	je $p<0,001$
GER vs. INT	-123,66 ± 47,35	$t_{59}=-20,23$	
GER vs. HO	-273,16 ± 87,61	$t_{59}=-24,15$	
INT vs. HO	-149,51 ± 63,98	$t_{59}=-18,10$	

Tab. 3-1: Teststatistik Reaktionszeiten

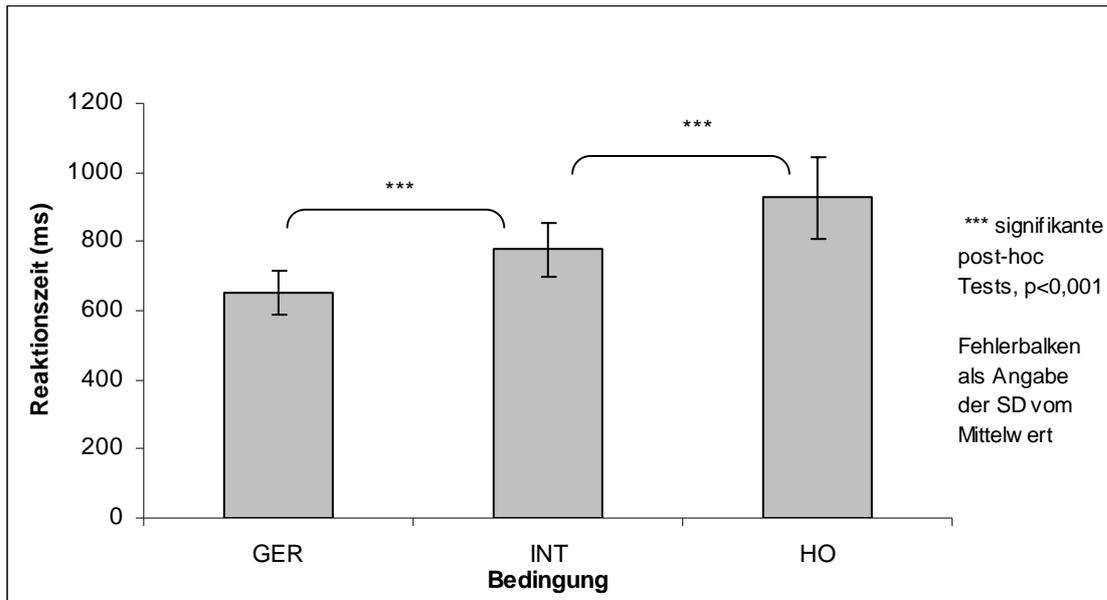


Abb. 3.1: Reaktionszeiten, 3 Schwierigkeitsstufen (nach Blasi et al., 2005)

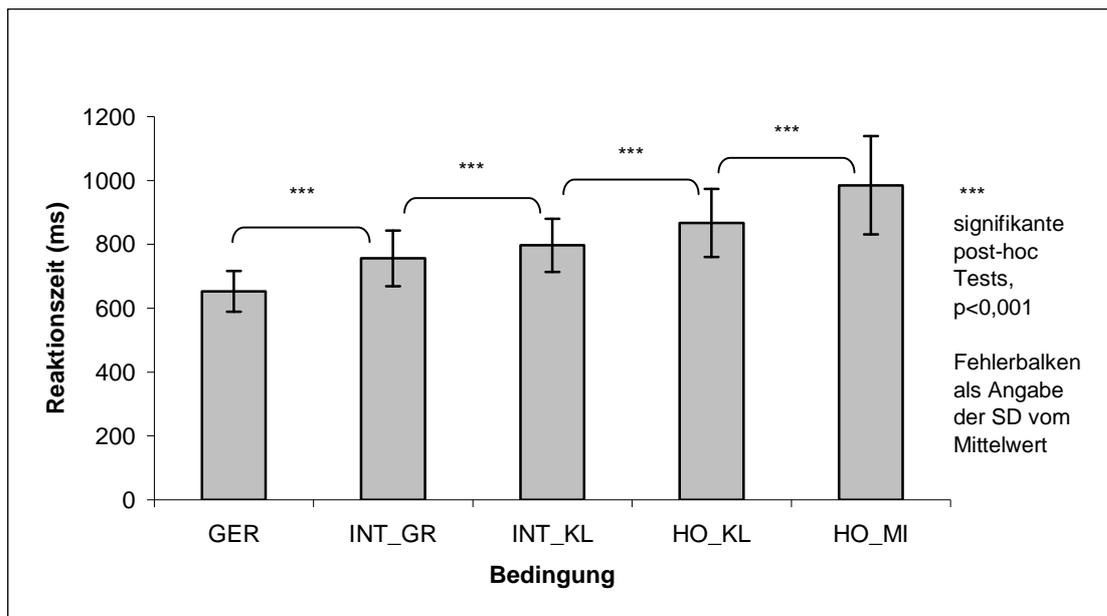


Abb. 3.2: Reaktionszeiten, 5 Schwierigkeitsstufen

Auch für den Anteil korrekter Antworten zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Aufgabenbedingung, sowohl für die von Blasi et al. gebildeten Kontraste ($F_{1,69}=57,37$, $p < 0,001$) als auch für den fünfstufigen Bedingungsfaktor ($F_{2,108}=28,83$, $p < 0,001$). Dabei unterschieden sich in gepaarten t-Tests wiederum alle Stufen (außer INT_GR und HO_KL) sowohl im drei- als auch im fünfstufigen Vergleich signifikant voneinander (vgl. Tab. 3-2),

wobei mit steigendem Konfliktniveau ein schlechteres Abschneiden im VAC-Test festgestellt werden konnte (je größer der Konflikt, desto geringer die Anzahl richtiger Antworten).

Gepaarte t-Tests

Korrektheit, n=60

Kontrast	Mittelwert \pm SD	t-Wert	Signifikanz
GER vs. INT_GR	0,09 \pm 0,07	t ₅₉ =10,18	je p<0,001
INT_GR vs. INT_KL	-0,04 \pm 0,06	t ₅₉ =-4,69	
INT_KL vs. HO_KL	0,05 \pm 0,08	t ₅₉ =4,75	
HO_KL vs. HO_MI	0,05 \pm 0,16	t ₅₉ =2,56	p=0,013
GER vs. INT	0,07 \pm 0,06	t ₅₉ =8,59	je p<0,001
GER vs. HO	0,12 \pm 0,12	t ₅₉ =7,90	
INT vs. HO	0,06 \pm 0,08	t ₅₉ =5,78	

Tab. 3-2: Teststatistik Korrektheit

Zu bemerken ist hier, dass, auf die Fehlerzahl bezogen, Probanden für den Stimulus INT_KL besser abschnitten als für INT_GR - im Gegensatz zu den Reaktionszeiten, wo dieses Verhältnis genau umgekehrt war (siehe Diskussion).

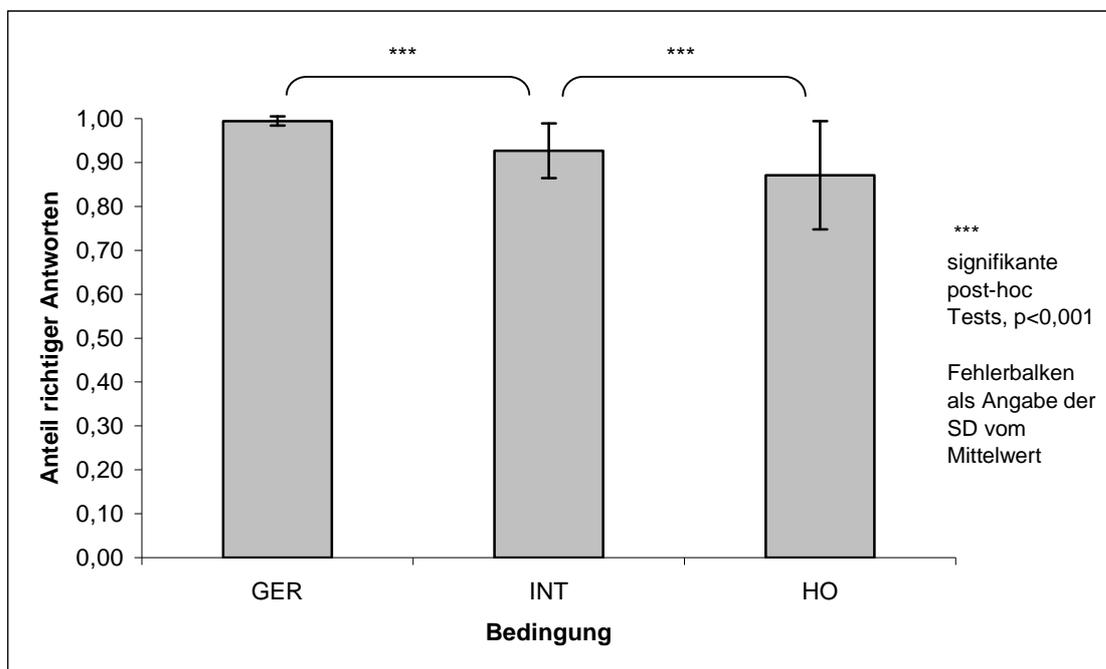


Abb. 3.3: Korrektheit im VAC-Test, 3 Schwierigkeitsstufen (nach Blasi et al., 2005)

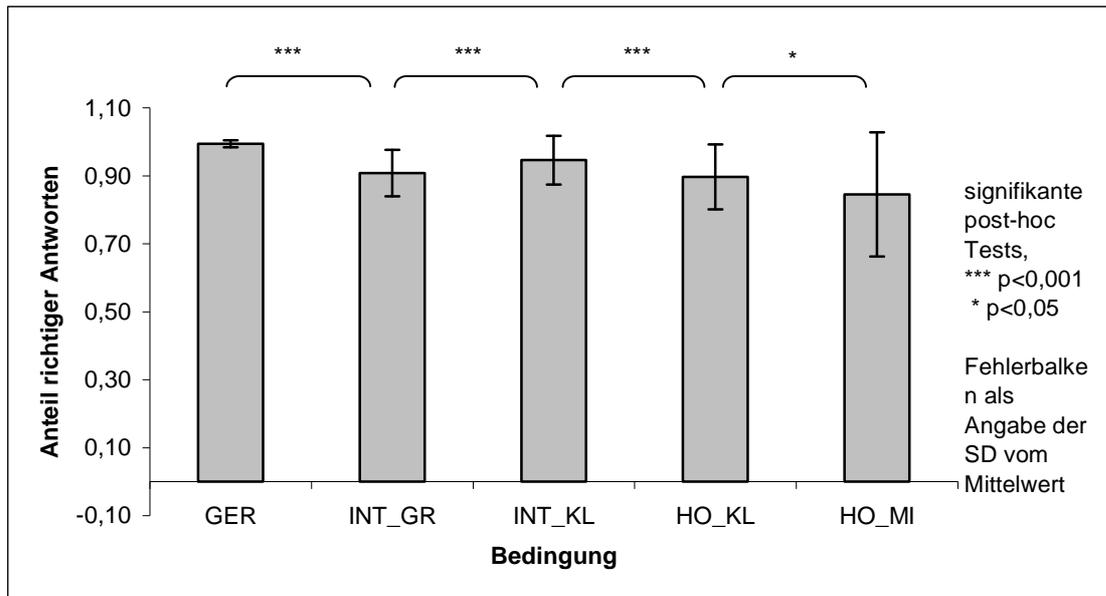


Abb. 3.4: Korrektheit im VAC-Test, 5 Schwierigkeitsstufen

Im Vergleich der einzelnen Genotypen zeigte sich weder für Reaktionszeiten noch für die Korrektheit signifikante Unterschiede in der Aufgabenbewältigung (siehe Tab. 3-3):

Verhaltensdaten, n=33, gematcht (für alle Berechnungen mit Berücksichtigung des Genotyps)

	Mittelwerte ± SD			Test-Statistik		
	Val/Val: G1, n=11	Val/Met: G2, n=11	Met/Met: G3, n=11	G1 vs. G2	G1 vs. G3	G2 vs. G3
Reaktionszeit						
GER	651,69± 43,46	667,81± 70,23	647,14± 61,26	t ₂₀ =-0,65, ns	t ₂₀ =0,20, ns	t ₂₀ =-0,74, ns
INT_GR	768,11± 79,70	783,44± 92,76	729,42± 69,06	t ₂₀ =-0,42, ns	t ₂₀ =1,22, ns	t ₂₀ =1,55, ns
INT_KL	794,06± 81,80	796,05± 102,87	809,97± 58,77	t ₂₀ =-0,05, ns	t ₂₀ =-0,52, ns	t ₂₀ =-0,39, ns
INT	781,09± 73,11	789,75± 87,50	769,70± 59,00	t ₂₀ =-0,25, ns	t ₂₀ =0,40, ns	t ₂₀ =-0,63, ns
HO_KL	834,55± 86,70	874,79± 122,61	869,65± 77,82	t ₂₀ =-0,89, ns	t ₂₀ =-1,00, ns	t ₂₀ =-0,12, ns
HO_MI	1023,55± 225,53	998,36± 135,82	994,97± 130,57	t ₂₀ =0,32, ns	t ₂₀ =0,36, ns	t ₂₀ =-0,06, ns
HO	929,05± 139,32	936,57± 123,09	932,31± 99,02	t ₂₀ =-0,13, ns	t ₂₀ =-0,06, ns	t ₂₀ =0,09, ns
Korrektheit						
GER	99,09± 1,38	99,27± 1,01	99,45± 0,93	t ₂₀ =-0,35, ns	t ₂₀ =-0,73, ns	t ₂₀ =-0,44, ns
INT_GR	90,18± 7,67	92,36± 6,98	90,73± 6,02	t ₂₀ =-0,70, ns	t ₂₀ =-0,19, ns	t ₂₀ =0,59, ns
INT_KL	94,91± 3,73	96,00± 2,97	94,91± 6,53	t ₂₀ =-0,76, ns	t ₂₀ =0,00, ns	t ₂₀ =-0,50, ns
INT	92,55± 5,59	94,18± 4,47	92,82± 5,88	t ₂₀ =-0,76, ns	t ₂₀ =-0,11, ns	t ₂₀ =-0,61, ns
HO_KL	92,18± 3,95	91,64± 7,99	89,09± 14,07	t ₂₀ =-0,20, ns	t ₂₀ =0,70, ns	t ₂₀ =-0,52, ns
HO_MI	82,73± 19,31	88,36± 14,14	85,64± 14,96	t ₂₀ =-0,78, ns	t ₂₀ =-0,39, ns	t ₂₀ =-0,44, ns
HO	87,45± 11,03	90,00± 10,88	87,36 ± 12,71	t ₂₀ =-0,54, ns	t ₂₀ =0,02, ns	t ₂₀ =-0,52, ns

Tab. 3-3: Verhaltensdaten im VAC-Test, nach Genotyp

3.2 EEG-Auswertung – Allgemeine Befunde

3.2.1 N200

Die N200 wurde an den Elektroden Fz und Cz bestimmt, da sie ein frontozentrales Maximum haben soll (Näätänen, 1990; Patel & Azzam, 2005; Pritchard *et al.*, 1991).

Sie trat im Mittel mit einer Latenz von 297,67 ms (SD 25,19 ms) für die Elektrode Fz und von 280,87 ms (SD 26,73 ms) für die Elektrode Cz auf. Ihre Amplitude lag im Durchschnitt bei -2,04 μ V (SD 1,72 μ V) für Fz und bei -2,23 μ V (SD 2,09 μ V) für Cz (vgl. Tab. 3-4).

Deskriptive Statistiken

n=60	Fz (Mittelwert \pm SD)		Cz (Mittelwert \pm SD)	
	Latenzen (ms)	Amplituden (μ V)	Latenzen (ms)	Amplituden (μ V)
3 Stufen				
GER	297,37 \pm 31,33	-2,01 \pm 1,90	279,35 \pm 32,81	-2,16 \pm 2,28
INT	296,34 \pm 27,58	-1,99 \pm 1,79	283,01 \pm 26,42	-2,20 \pm 2,23
HO	299,14 \pm 29,43	-2,11 \pm 1,74	279,49 \pm 29,64	-2,29 \pm 2,08
5 Stufen				
GER	297,37 \pm 31,33	-2,01 \pm 1,90	279,35 \pm 32,81	-2,16 \pm 2,28
INT_GR	299,20 \pm 27,88	-1,80 \pm 1,93	282,98 \pm 34,03	-2,01 \pm 2,41
INT_KL	293,48 \pm 33,81	-2,19 \pm 1,86	283,03 \pm 27,24	-2,38 \pm 2,23
HO_KL	299,70 \pm 32,18	-2,26 \pm 1,70	281,87 \pm 27,71	-2,48 \pm 2,20
HO_MI	298,58 \pm 31,90	-1,96 \pm 1,98	277,12 \pm 37,36	-2,10 \pm 2,20

Tab. 3-4: Deskriptive Statistiken, N200

3.2.1.1 Kontrastbildung nach Blasi

Für die N200 konnten wir mit der Einteilung in die drei Schwierigkeitsstufen nach Blasi *et al.* (2005) lediglich einen signifikanten Positionseffekt für die Latenzen feststellen, im Sinne von jeweils signifikant längeren Latenzen für Fz gegenüber Cz (siehe Tab. 3-5; $t_{59} > 3,39$, $p \leq 0,001$).

Ansonsten ließen sich keine weiteren Effekte finden. Weder die Amplituden noch die Latenzen der N200 zeigten für die drei Schwierigkeitsstufen GER, INT und HO signifikante Bedingungs- oder Interaktionseffekte (siehe Tab. 3-5).

ANOVA mit Messwiederholung

N200, 3 Stufen (GER, INT, HO), Positionen Fz, Cz

N=60	Amplitude	Latenz
Position	$F_{1,59}=0,34$, ns	$F_{1,59}=22,50$, $p<0,001$
Bedingung	$F_{2,108}=0,73$, ns	$F_{2,118}=0,21$, ns
Position*Bedingung	$F_{2,92}=0,05$, ns	$F_{2,112}=1,05$, ns

Post-hoc t-Tests

Positionseffekt, Latenzen N200, n=60

Fz vs. Cz	Mittelwert \pm SD	t-Test
GER	18,02 \pm 38,75	$t_{59}=3,60$, $p=0,001$
INT	13,33 \pm 30,45	$t_{59}=3,39$, $p=0,001$
HO	19,65 \pm 33,27	$t_{59}=4,58$, $p<0,001$

Tab. 3-5: Varianzanalysen N200, 3 Schwierigkeitsstufen

3.2.1.2 Analyse der Einzelstimuli

Wie oben gesehen, fanden wir mit der gleichzeitigen Variation von Aufmerksamkeitsrichtung und Konfliktstufe nach Blasi keine signifikanten Effekte auf die N200. Deshalb wurde im Folgenden überprüft, ob möglicherweise Aufmerksamkeitsrichtungs- oder Interferenzeffekte durch diese Konfundierung der Stimulusdimensionen „verwischt“ wurden.

Es wurden also gezielte Vergleiche für die Variation zum Einen der Konfliktstufe oder Interferenz (GER vs. INT_GR und INT_KL vs. HO_KL), zum Anderen der Aufmerksamkeitsrichtung (INT_GR vs. INT_KL und HO_KL vs. HO_MI) gerechnet.

Hinsichtlich der N200-Latenzen traten bei Konstanthalten jeweils einer Stimulusdimension keine signifikanten Unterschiede zwischen den Aufmerksamkeits- oder Interferenzbedingungen der VAC-Aufgabe auf (vgl. Tab. 3-6).

Vergleich Bedingungen: N200 Latenzen (ms)

n=60	Fz Mittelwert \pm SD	t-Test	Cz Mittelwert \pm SD	t-Test
GER – INT_GR	-1,83 \pm 25,77	$t_{59}=-0,55$, ns	-3,63 \pm 29,94	$t_{59}=-0,94$, ns
INT_KL – HO_KL	-6,22 \pm 31,37	$t_{59}=1,57$, ns	1,17 \pm 21,43	$t_{59}=-0,01$, ns
INT_GR – INT_KL	5,72 \pm 28,24	$t_{59}=-1,54$, ns	-0,05 \pm 31,74	$t_{59}=0,42$, ns
HO_KL – HO_MI	1,12 \pm 25,34	$t_{59}=0,34$, ns	4,75 \pm 28,51	$t_{59}=1,29$, ns

Tab. 3-6: Teststatistiken N200, Vergleich Bedingungen (Latenzen)

Bei Konstanthalten der Aufmerksamkeitsrichtung (1. Achten auf große Pfeile, 2. Achten auf kleine Pfeile) und variablem Konflikt (1. gering vs. intermediär, 2. intermediär vs. hoch) waren auch auf die Amplitudenhöhe keine signifikanten Auswirkungen zu finden (Tab. 3-7):

Gepaarte t-Tests, N200 Amplituden (μV)

n=60	Cz		Fz	
	Mittelwert \pm SD	t-Test	Mittelwert \pm SD	t-Test
GER – INT_GR	-0,15 \pm 1,51	$t_{59}=-0,75$, ns	-0,21 \pm 1,23	$t_{59}= -1,31$, ns
INT_KL – HO_KL	0,09 \pm 1,34	$t_{59}= 0,54$, ns	0,08 \pm 1,13	$t_{59}= 0,53$, ns

Tab. 3-7: Teststatistiken N200 Amplituden, Variation der Schwierigkeit

Im Vergleich unterschiedlicher Aufmerksamkeitsrichtungen innerhalb einer Konfliktstufe nach Blasi *et al.* (2005) ließen sich hingegen sowohl für das Schwierigkeitsniveau INTERMEDIÄR als auch für HOCH signifikante Effekte feststellen: Dabei war die Amplitude des Stimulus INT_GR im Mittel signifikant kleiner als für Stimulus INT_KL, ebenso war HO_MI an Fz signifikant kleiner als HO_KL, an Cz war dieser Effekt immerhin als Trend zu sehen (siehe Tab. 3-4, Tab. 3-8 und Abb. 3.5, Abb. 3.6, Abb. 3.7). Es fanden sich also – bei Konstanthalten des Konfliktniveaus – die höchsten N200-Amplituden für das Beachten der kleinsten Stimulusebene, und zwar sowohl im Vergleich zur Aufmerksamkeitsrichtung auf die mittleren Pfeile als auch auf den (globalen) Gesamtstimulus (großer Pfeil).

Gepaarte t-Tests, N200 Amplituden (μV)

n=60	Fz		Cz	
	Mittelwert \pm SD	t-Test	Mittelwert \pm SD	t-Test
INT_GR – INT_KL	0,374 \pm 1,266	$t_{59}=2,29$, p=0,026	0,386 \pm 1,257	$t_{59}= 2,38$, p=0,021
HO_MI – HO_KL	0,374 \pm 1,443	$t_{59}=2,01$, p=0,049	0,297 \pm 1,262	$t_{59}=1,83$, p=0,073

Tab. 3-8: Teststatistiken N200 Amplituden, Variation der Aufmerksamkeitsrichtung

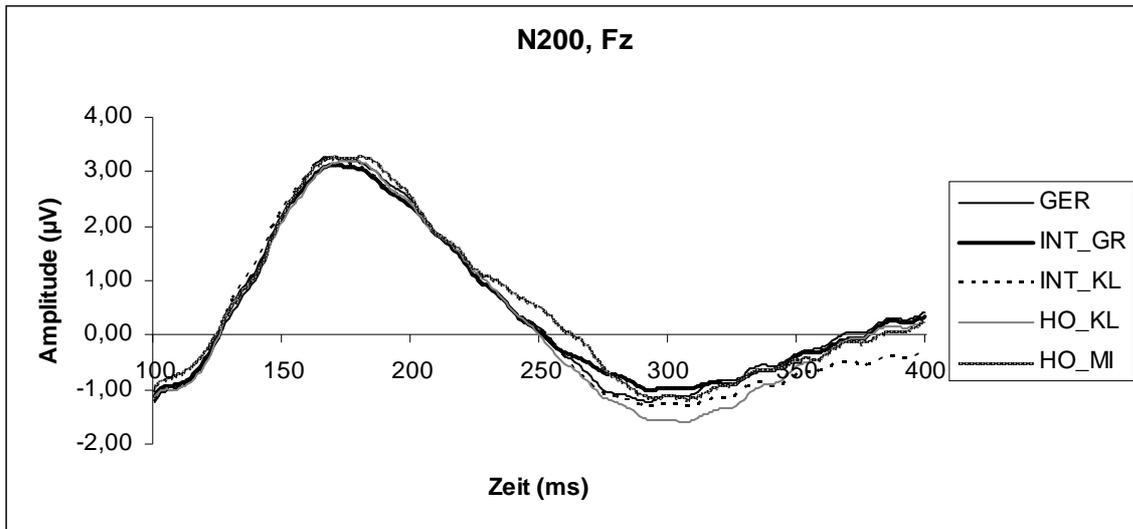


Abb. 3.5: Grand average: N200 an Fz, 5 Stimuluskategorien

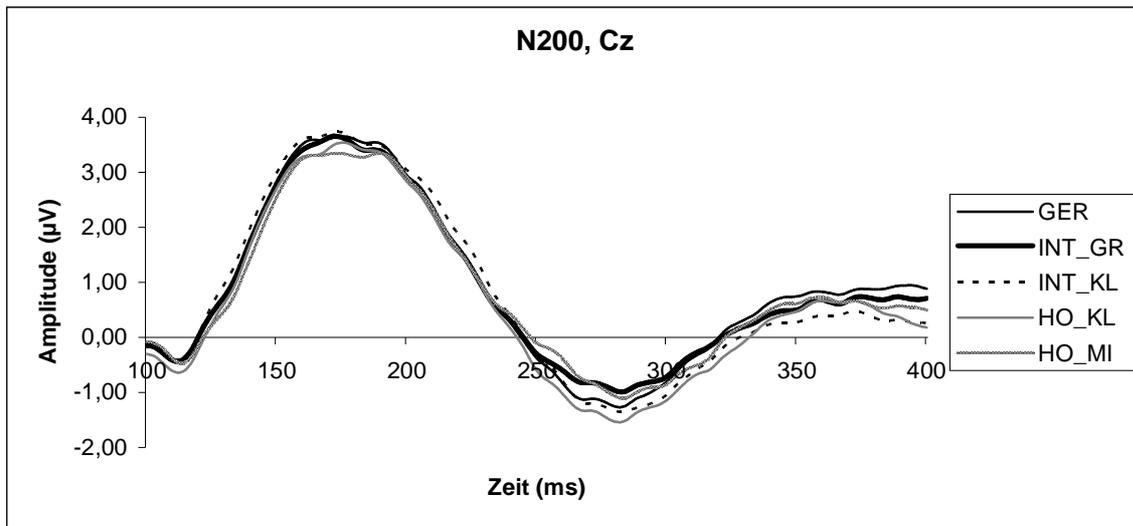


Abb. 3.6: Grand average: N200 an Cz, 5 Stimuluskategorien

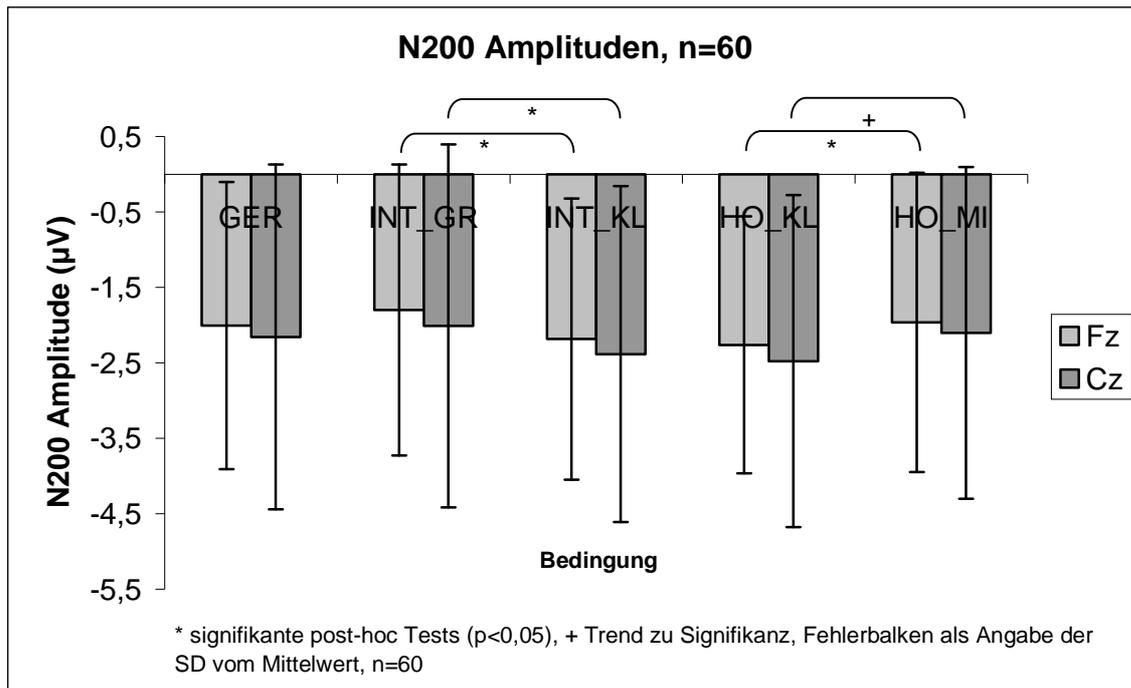


Abb. 3.7: N200-Amplituden, 5 Stimuluskategorien mit post-hoc t-Vergleichen

Die in der Analyse nach Blasi et al. beobachteten Positionseffekte ließen sich genauso bei Betrachtung der einzelnen Stimuluskategorien replizieren: Auch in dieser Analyse traten jeweils längere Latenzen für die Position Fz im Vergleich zu Cz auf. Bezüglich der Amplituden der N200 zeigten sich jeweils höhere Ausschläge für Cz als für Fz, dies war jedoch erneut nicht signifikant (siehe Tab. 3-9).

t-Tests N200, Vergleich Positionen Fz vs. Cz,

n=60	Amplituden (µV)		Latenzen (ms)	
	Mittelwert ± SD	t-Tests	Mittelwert ± SD	t-Tests
GER	0,15±2,60	t ₅₉ =0,44, ns	18,02±38,75	t ₅₉ =3,60, p=0,001
INT_GR	0,21±2,60	t ₅₉ =0,63, ns	16,22±38,69	t ₅₉ =3,25, p=0,002
INT_KL	0,20±2,67	t ₅₉ =0,58, ns	10,45±39,20	t ₅₉ =2,06, p=0,043
HO_KL	0,22±2,42	t ₅₉ =0,69, ns	17,83±36,77	t ₅₉ =3,76, p<0,001
HO_MI	0,14±2,38	t ₅₉ =0,45, ns	21,47±39,30	t ₅₉ =4,23, p<0,001

Tab. 3-9: Teststatistiken N200, Vergleich Positionen Fz und Cz

3.2.2 P300 - area under the curve (AUC)

Die P300 wurde an den Elektroden Fz, Cz und Pz bestimmt. Wie oben bereits ausgeführt, wurde jeweils die Area under the curve, also das Integral der P300-Kurve bestimmt, um den breiten Kurvenverlauf besser zu erfassen. Die Werte wurden jeweils als Mean Activity, also durchschnittliche Amplitudenhöhe über die Zeit in μV , ausgegeben. Zudem wurde die P300 jeweils für einen Gesamtzeitraum bestimmt, sowie für einen frühen und einen späten Anteil dieses Zeitraumes. Die Festlegung der Analyse-Intervalle erfolgte getrennt für die drei Elektrodenpositionen (vgl. Abb. 2.3-2.5 sowie Tab. 2-2). Dabei wurden durchschnittliche Amplituden über die gesamte P300 von $0,07 \mu\text{V} (\pm 0,19)$ an Fz, $1,22 \mu\text{V} (\pm 0,33)$ an Cz und $3,83 \mu\text{V} (\pm 0,41)$ an Pz gefunden.

3.2.2.1 Schwierigkeitsstufen nach Blasi et al.

Eine Analyse der P300 ergab bei Einteilung der Schwierigkeiten in drei Stufen, wie das in der Studie von Blasi et al. geschah, signifikante Positions-, Bedingungs- sowie Interaktionseffekte für alle drei P300-Maße (vgl. Tab. 3-10).

ANOVA mit Messwiederholung, P300, 3 Stufen GER, INT, HO, Positionen Fz, Cz, Pz

n=60	P300 gesamt	P300 früh	P300 spät
Position	$F_{1,86}=48,38, p<0,001$	$F_{1,80}=53,30, p<0,001$	$F_{2,89}=39,33, p<0,001$
Bedingung	$F_{2,92}=15,70, p<0,001$	$F_{2,93}=3,60, p=0,041$	$F_{2,94}=21,70, p<0,001$
Position*Bedingung	$F_{3,157}=19,65, p<0,001$	$F_{3,162}=4,08, p=0,010$	$F_{3,151}=33,54, p<0,001$

Tab. 3-10: Varianzanalysen P300, 3 Stimuluskategorien (nach Blasi et al., 2005)

In t-Tests fanden sich – in Übereinstimmung mit den Befunden von Blasi et al. – signifikante Unterschiede zwischen allen Schwierigkeitsstufen, mit einem Abfall der P300 mit ansteigender Schwierigkeit an den Elektroden Cz und Pz, sowie einem Anstieg der P300 mit ansteigender Schwierigkeit an Fz (vgl. Abb. 3.11 und Abb. 3.12). An den Elektroden Cz und Pz waren alle post-hoc Vergleiche (GER – INT, GER – HO, INT – HO) jeweils für die gesamte P300 und den späten Anteil signifikant (vgl. Tab. 3-11). Außerdem wies der Haupteffekt „Elektrodenposition“ auf generell höhere P300 Amplituden an Pz im Vergleich zu Cz und Fz hin (vgl. auch Tab. 3-12, Abb. 3.11 und Abb. 3.12).

Gepaarte t-Tests, P300, n=60

	P300 gesamt	P300 früh	P300 spät
Fz			
GER vs. INT	$T_{59}=-0,23$, ns	$t_{59}=1,76$, $p=0,084$	$t_{59}=-1,53$, ns
INT vs. HO	$t_{59}=-3,40$, $p=0,001$	$t_{59}=-1,21$, ns	$t_{59}=-4,04$, $p<0,001$
Cz			
GER vs. INT	$t_{59}=4,66$, $p<0,001$	$t_{59}=2,55$, $p=0,013$	$t_{59}=5,01$, $p<0,001$
INT vs. HO	$t_{59}=3,74$, $p<0,001$	$t_{59}=0,23$, ns	$t_{59}=4,43$, $p<0,001$
Pz			
GER vs. INT	$t_{59}=3,63$, $p=0,001$	$t_{59}=1,03$, ns	$t_{59}=4,37$, $p<0,001$
INT vs. HO	$t_{59}=2,02$, $p=0,048$	$t_{59}=-3,15$, $p=0,003$	$t_{59}=4,21$, $p<0,001$

Tab. 3-11: Teststatistik Bedingungsvergleiche P300, 3 Stimuluskategorien (nach Blasi et al., 2005)

Gepaarte t-Tests, P300, n=60

	P300 gesamt	P300 früh	P300 spät
GER			
Fz vs. Cz	$t_{59}=-5,59$, $p<0,001$	$t_{59}=-2,14$, $p=0,036$	$t_{59}=-6,75$, $p<0,001$
Fz vs. Pz	$t_{59}=-8,86$, $p<0,001$	$t_{59}=-6,84$, $p<0,001$	$t_{59}=-9,28$, $p<0,001$
Cz vs. Pz	$t_{59}=-7,79$, $p<0,001$	$t_{59}=-8,54$, $p<0,001$	$t_{59}=-6,66$, $p<0,001$
INT			
Fz vs. Cz	$t_{59}=-3,40$, $p=0,001$	$t_{59}=-1,75$, $p=0,085$	$t_{59}=-3,80$, $p<0,001$
Fz vs. Pz	$t_{59}=-7,18$, $p<0,001$	$t_{59}=-7,10$, $p<0,001$	$t_{59}=-6,57$, $p<0,001$
Cz vs. Pz	$t_{59}=-7,84$, $p<0,001$	$t_{59}=-9,32$, $p<0,001$	$t_{59}=-6,29$, $p<0,001$
HO			
Fz vs. Cz	$t_{59}=-1,56$, $p=0,124$	$t_{59}=-1,42$, $p=0,161$	$t_{59}=-1,43$, $p=0,157$
Fz vs. Pz	$t_{59}=-6,28$, $p<0,001$	$t_{59}=-7,78$, $p<0,001$	$t_{59}=-4,76$, $p<0,001$
Cz vs. Pz	$t_{59}=-8,30$, $p<0,001$	$t_{59}=-10,66$, $p<0,001$	$t_{59}=-6,12$, $p<0,001$

Tab. 3-12: Teststatistik Positionsvergleiche P300, 3 Stimuluskategorien (nach Blasi et al., 2005)

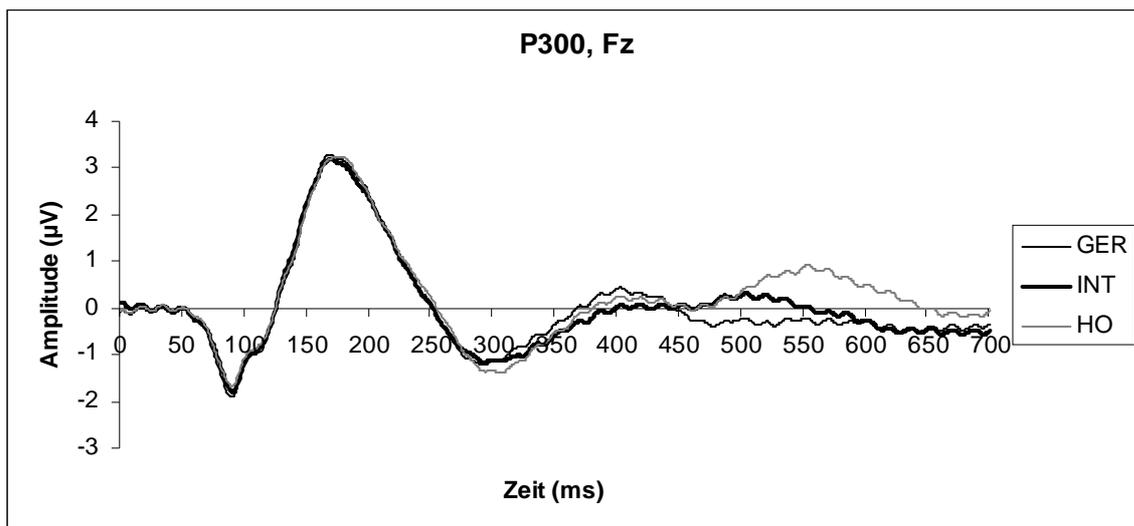


Abb. 3.8: Grand average, Elektrode Fz, 3 Stimuluskategorien, n=60

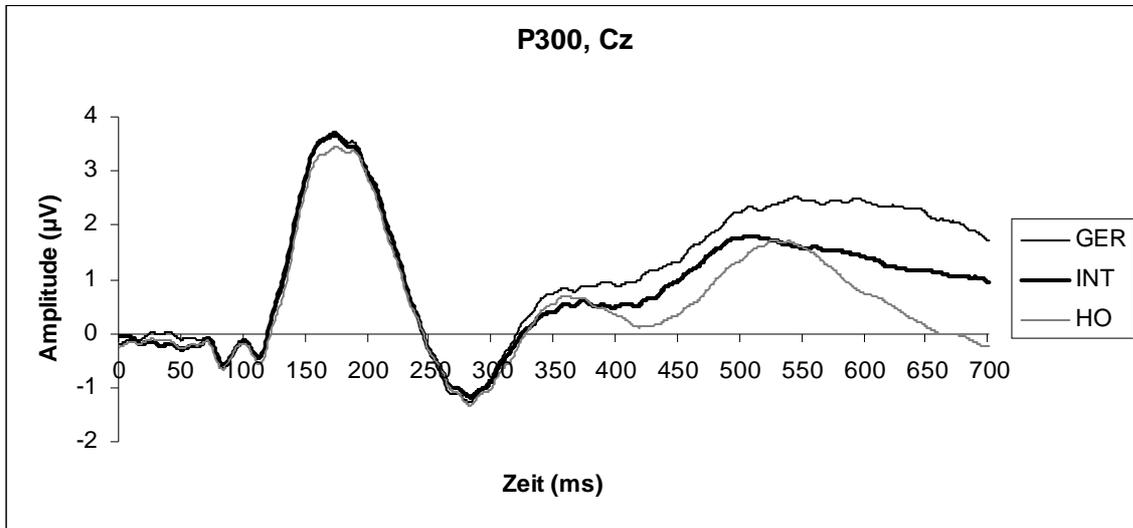


Abb. 3.9: Grand average, Elektrode Cz, 3 Stimuluskategorien, n=60

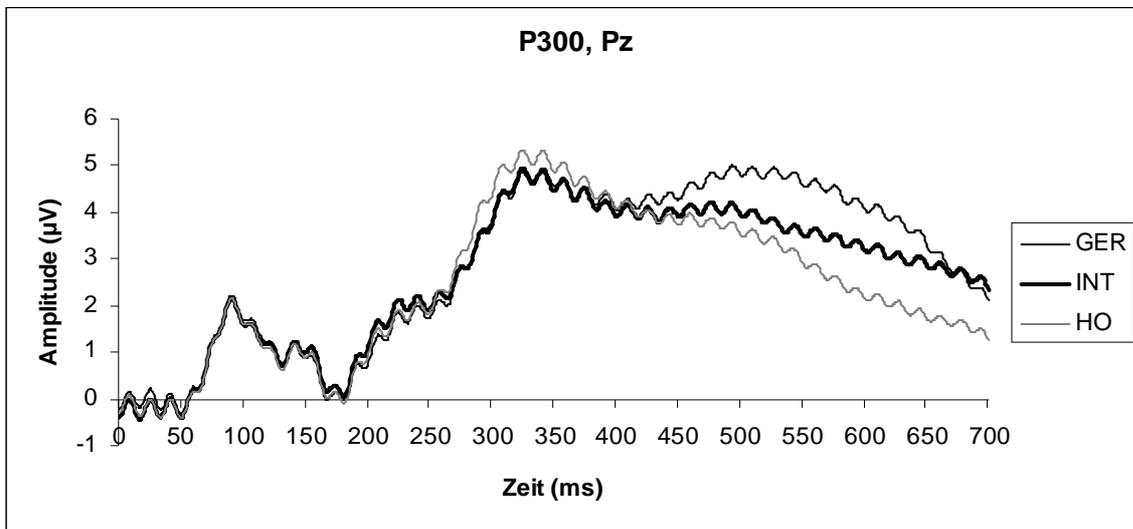


Abb. 3.10: Grand average, Elektrode Pz, 3 Stimuluskategorien, n=60

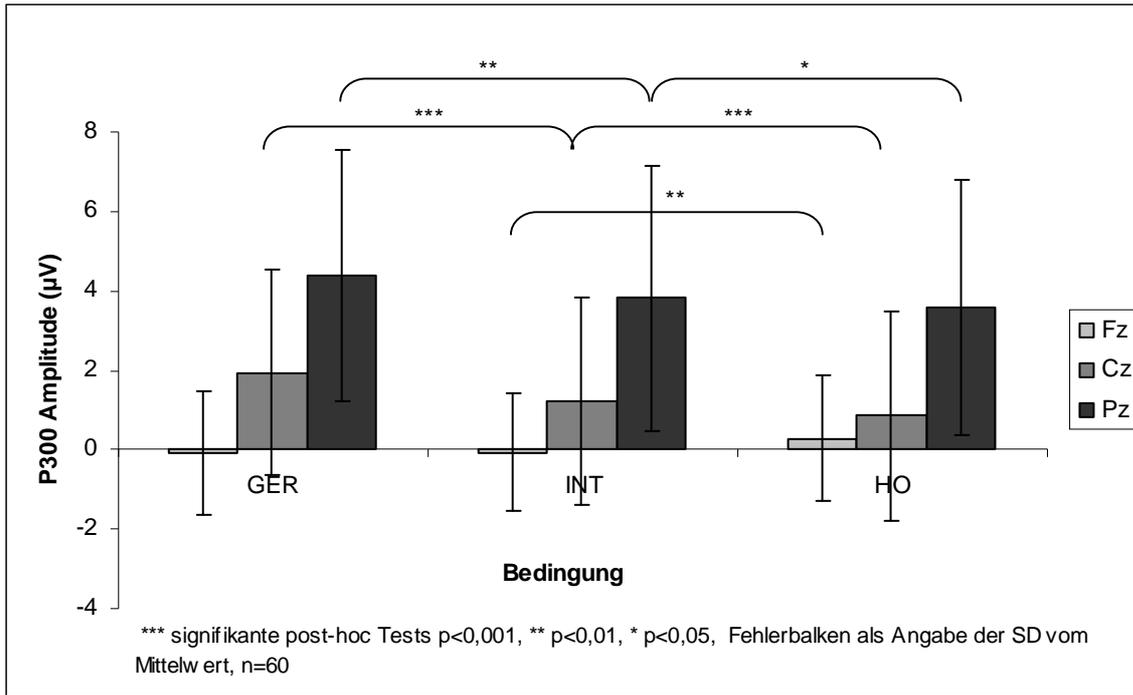


Abb. 3.11: P300 gesamt, 3 Stimuluskategorien (nach Blasi et al., 2005)

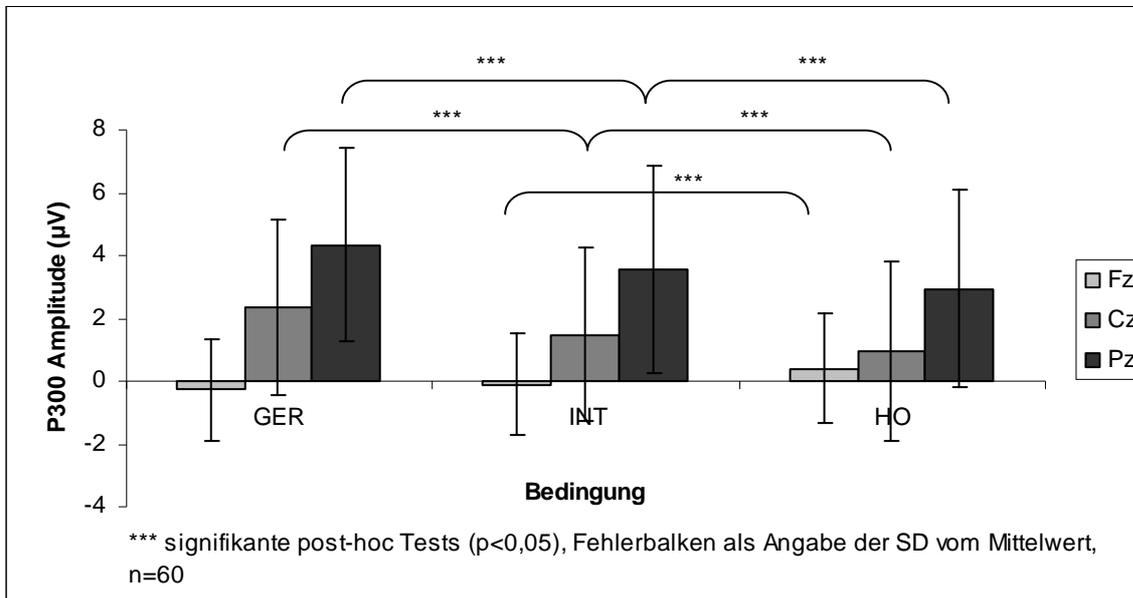


Abb. 3.12: P300 spät, 3 Stimuluskategorien (nach Blasi et al., 2005)

3.2.2.2 Analyse der Einzelstimuli

Positionsabhängige Bedingungsunterschiede zeigten sich genauso bei explorativer Betrachtung der fünf Einzelbedingungen. Auch hier zeigten sich für alle EEG-Vergleiche, neben einem signifikanten Positionseffekt ($F_{1;86}=45,21, p<0,001$; s.o.), steigende P300-Amplituden mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit (gemäß den Reaktionszeiten; s.o.) an Fz bei abfallenden Amplituden mit steigender Schwierigkeit an Cz und Pz (siehe Abb. 3.13 und Abb. 3.14 sowie Tab. 3-13).

ANOVA mit Messwiederholung

P300, 5 Stufen GER, INT_GR, INT_KL, HO_KL, HO_MI, Positionen Fz, Cz, Pz

n=60	P300 gesamt	P300 früh	P300 spät
Position	$F_{1;86}=45,21, p<0,001$	$F_{1;80}=54,74, p<0,001$	$F_{2;89}=34,24, p<0,001$
Bedingung	$F_{4;225}=9,00, p<0,001$	$F_{4;222}=3,14, p=0,015$	$F_{4;227}=12,23, p<0,001$
Position*Bedingung	$F_{5;274}=10,56, p<0,001$	$F_{6;363}=4,00, p<0,001$	$F_{4;237}=18,05, p<0,001$

Tab. 3-13: Varianzanalysen P300, 5 Stimuluskategorien

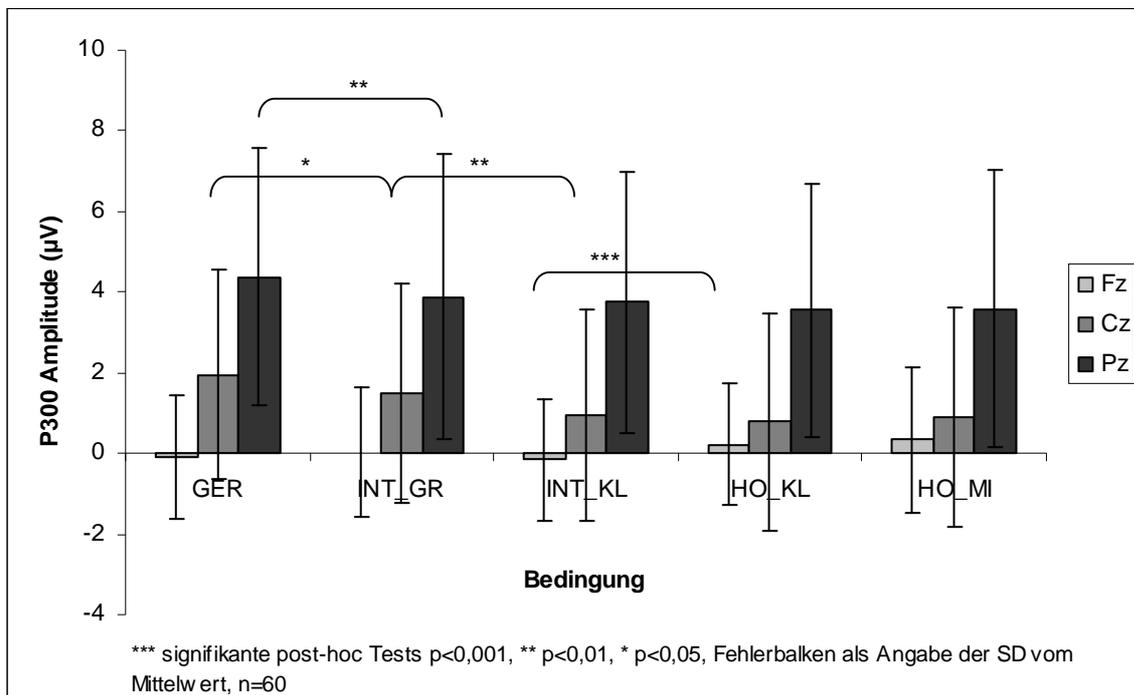


Abb. 3.13: P300 gesamt, 5 Stimuluskategorien

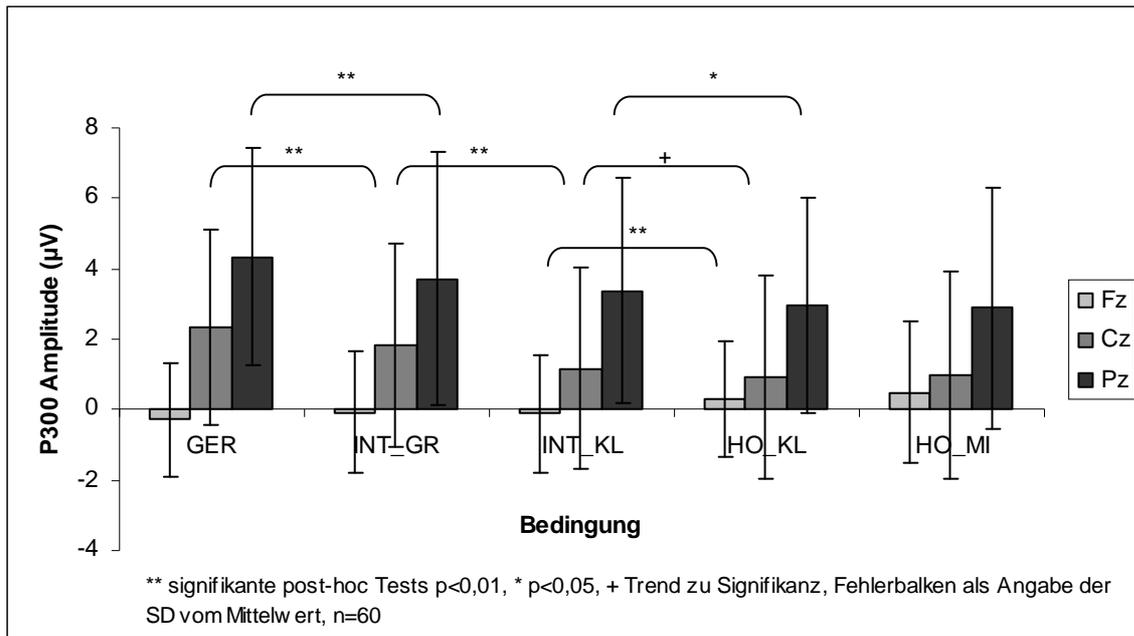


Abb. 3.14: P300 spät, 5 Stimuluskategorien

Gepaarte t-Tests, P300, $n=60$

	Fz	Cz	Pz
P300 gesamt			
GER - INT_GR	$t_{59} = -0,84$, ns	$t_{59} = 2,45$, $p = 0,017$	$t_{59} = 2,73$, $p = 0,008$
INT_GR - INT_KL	$t_{59} = 1,35$, ns	$t_{59} = 3,43$, $p = 0,001$	$t_{59} = 0,80$, ns
INT_KL - HO_KL	$t_{59} = -3,84$, $p < 0,001$	$t_{59} = 1,31$, ns	$t_{59} = 1,26$, ns
HO_KL - HO_MI	$t_{59} = -0,83$, ns	$t_{59} = -0,78$, ns	$t_{59} = -0,20$, ns
P300 früh			
GER - INT_GR	$t_{59} = 0,17$, ns	$t_{59} = 1,33$, ns	$t_{59} = 1,43$, ns
INT_GR - INT_KL	$t_{59} = 2,94$, $p = 0,005$	$t_{59} = 2,15$, $p = 0,036$	$t_{59} = -1,21$, ns
INT_KL - HO_KL	$t_{59} = -3,20$, $p = 0,002$	$t_{59} = -0,11$, ns	$t_{59} = -0,93$, ns
HO_KL - HO_MI	$t_{59} = 0,28$, ns	$t_{59} = -1,68$, $p = 0,098$	$t_{59} = -1,38$, ns
P300 spät			
GER - INT_GR	$t_{59} = -1,43$, ns	$t_{59} = 2,69$, $p = 0,009$	$t_{59} = 3,03$, $p = 0,004$
INT_GR - INT_KL	$t_{59} = 0,28$, ns	$t_{59} = 3,53$, $p = 0,001$	$t_{59} = 1,63$, $p = 0,110$
INT_KL - HO_KL	$t_{59} = -3,60$, $p = 0,001$	$t_{59} = 1,75$, $p = 0,085$	$t_{59} = 2,46$, $p = 0,017$
HO_KL - HO_MI	$t_{59} = -1,31$, ns	$t_{59} = -0,37$, ns	$t_{59} = 0,34$, ns

Tab. 3-14: Teststatistik Vergleich Bedingungen P300, 5 Stimuluskategorien

Hinsichtlich der bei der Kontrastbildung nach Blasi et al. vorhandenen Konfundierung der Faktoren „Aufmerksamkeitsrichtung“ und „Konflikt / Interferenz“ ist zu beachten, dass bei Kontrastierung einzelner Bedingungen unter Konstanthaltung je einer Stimulusdimension nach wie vor signifikante Bedingungseffekte festgestellt werden konnten. So zeigte sich beim Vergleich der verschiedenen P300-Maße zwischen der Bedingung GER und INT_GR (unterschiedliches Konfliktniveau bei gleicher Aufmerksamkeitsrichtung; vgl. Abb. 3.13 und

Abb. 3.14 der Einzelstimuli) sowohl für die gesamte als auch für die späte P300 ein signifikanter Haupteffekt Bedingung ($F_{\text{gesamt}_{1,59}}=4,79$, $p<0,05$; $F_{\text{spät}_{1,59}}=5,61$, $p<0,03$) mit abnehmender P300-Amplitude bei steigender Konflikthaftigkeit (P300 GER > INT_GR). Die signifikante Interaktion „Bedingung x Position“ ($F_{\text{gesamt}_{2,94}}=6,23$, $p<0,01$; $F_{\text{spät}_{2,91}}=8,92$, $p<0,001$) wies außerdem darauf hin, dass dieser Effekt insbesondere an zentro-parietalen Elektrodenpositionen (Cz, Pz) auftrat:

**Gepaarte t-Tests, n=60, P300
GER vs. INT_GR**

	P300 gesamt	P300 früh	P300 spät
Fz	$t_{59}=-0,84$, ns	$t_{59}=0,17$, ns	$t_{59}=-1,43$, ns
Cz	$t_{59}=-2,45$, $p=0,017$	$t_{59}=1,33$, ns	$t_{59}=-2,69$, $p=0,009$
Pz	$t_{59}=2,73$, $p=0,008$	$t_{59}=1,43$, ns	$t_{59}=3,03$, $p=0,004$

Tab. 3-15: Teststatistik P300, Variation der Konfliktstufe (GER vs. INT_GR)

Für den Vergleich der Stimuli INT_KL und HO_KL (bei dem wie oben das Konfliktniveau unabhängig von der Aufmerksamkeitsrichtung variiert wurde) ergab sich wiederum ein signifikanter Interaktionseffekt ($F_{\text{gesamt}_{1,83}}>8,22$, $p<0,003$, $F_{\text{spät}_{1,85}}>12,73$, $p<0,001$) mit zunehmender P300-Amplitude bei zunehmendem Konfliktniveau an Elektrodenposition Fz und tendenziell bzw. signifikant abnehmender Amplitude bei zunehmendem Konfliktniveau an Cz und Pz:

**Gepaarte t-Tests, n=60, P300
INT_KL vs. HO_KL**

	P300 gesamt	P300 früh	P300 spät
Fz	$t_{59}=-3,84$, $p<0,001$	$t_{59}=-3,20$, $p=0,002$	$t_{59}=-3,60$, $p=0,001$
Cz	$t_{59}=1,31$, ns	$t_{59}=-0,11$, ns	$t_{59}=1,75$, $p=0,085$
Pz	$t_{59}=1,26$, ns	$t_{59}=-0,93$, ns	$t_{59}=2,46$, $p=0,017$

Tab. 3-16: Teststatistik P300, Variation der Konfliktstufe (INT_KL vs. HO_KL)

Auf der anderen Seite konnte bei Konstanthalten des Konfliktniveaus auch ein signifikanter Effekt der Aufmerksamkeitsrichtung auf die P300 gefunden werden: So zeigte sich beim Vergleich der Bedingungen INT_GR und INT_KL (mittleres Konfliktniveau bei Beachtung großer vs. kleiner Pfeile) ein signifikanter Bedingungseffekt sowohl für die gesamte als auch die späte P300, nicht aber für die frühe P300 ($F_{\text{gesamt}_{1,59}}=6,98$, $p<0,03$; $F_{\text{spät}_{1,59}}=7,53$, $p<0,01$; $F_{\text{früh}_{1,59}}=2,67$, ns) mit signifikant größerer mittlerer P300-Amplitude für INT_GR im Vergleich zu INT_KL. Diese Unterschiede konnten insbesondere an Elektrodenposition Cz beobachtet werden (vgl. Tab. 3-17 und Abb. 3.15; Teststatistik des Interaktionseffektes:

Fspät_{1;83}=3,42, p=0,054, Fgesamt_{1;84}=2,61, p=0,097). Zudem fand sich eine signifikante Interaktion „Bedingung x Position“ für den frühen Anteil der P300 (Ffrüh_{1;82}=6,05, p<0,01), der dadurch bedingt war, dass hier Bedingungseffekte lediglich an den Positionen Fz und Cz beobachtet werden konnten (F_{Fz} 1;59=8,63, p<0,01, F_{Cz} 1;59=4,63 p<0,05, F_{Pz} 1;59=1,47, ns).

Gepaarte t-Tests, n =60

INT_GR vs. INT_KL

	P300 gesamt	P300 früh	P300 spät
Fz	t ₅₉ =1,35, ns	t ₅₉ = 2,94, p=0,005	t ₅₉ =0,28, ns
Cz	t ₅₉ =3,43, p=0,001	t ₅₉ = 2,15, p=0,036	t ₅₉ =3,53, p=0,001
Pz	t ₅₉ =0,80, ns	t ₅₉ =-1,21, ns	t ₅₉ =1,63, p=0,110

Tab. 3-17: Teststatistik P300, Variation der Aufmerksamkeit (INT_GR vs. INT_KL)

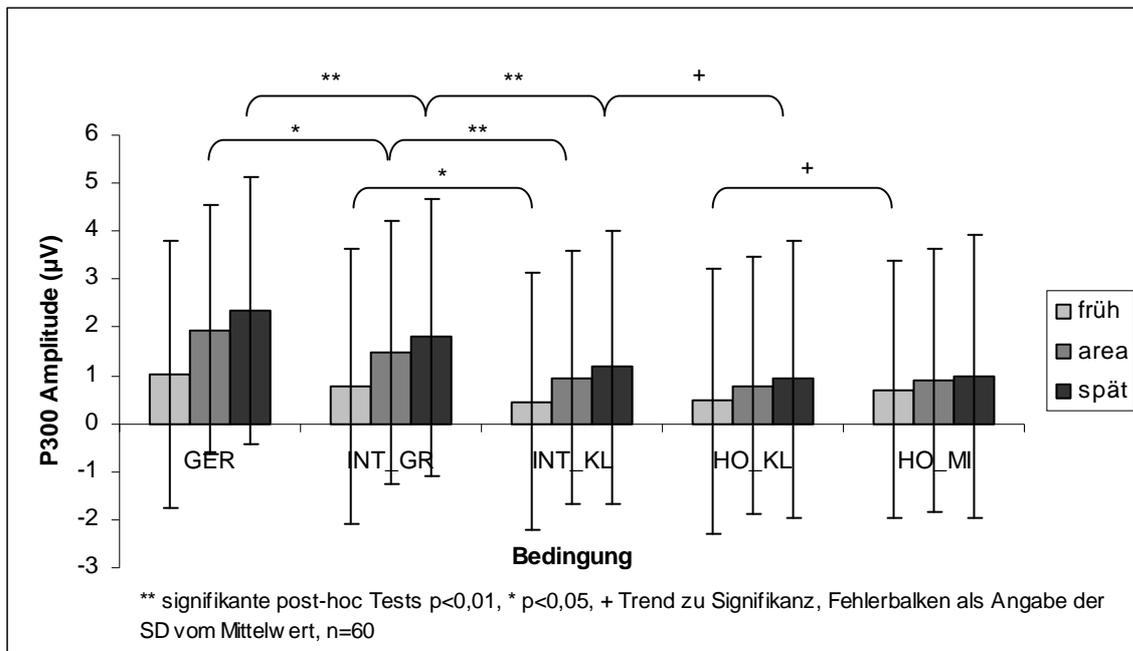


Abb. 3.15: P300, 5 Stimuluskategorien, Elektrode Cz

Beim Vergleich der Bedingungen HO_KL vs. HO_MI (höchstes Schwierigkeitsniveau) ließen sich jedoch keine signifikanten Bedingungseffekte feststellen (F_{1;59}<1,90, p>0,173). Es war lediglich für alle Anteile der P300 der bereits oben berichtete Positionseffekt mit ansteigenden P300-Amplituden von Fz über Cz hin zu Pz zu vermerken (F>19,70, p<0,01).

Diese Befunde weisen darauf hin, dass die Konflikthaftigkeit der Reize und die Aufmerksamkeitsrichtung einen unabhängigen Einfluss auf die Amplitude der P300 haben,

was Konsequenzen für die Interpretation der von Blasi et al. berichteten Befunde und die zukünftige Auswahl des VAC-Stimulusmaterials haben könnte (siehe Diskussion).

3.3 Genetik x Verhalten

Zu Beginn wurde der Einfluss des Genotyps auf das Verhalten (Reaktionszeiten, Anzahl korrekter Reaktionen) geprüft. Dazu wurden zunächst die Bedingungen GER, INT und HO nach Blasi verwendet. Explorative Varianzanalysen zeigten dabei den bekannten Haupteffekt Bedingung (siehe Kapitel 3.1), es ließen sich jedoch weder ein signifikanter Haupteffekt des COMT-Genotyps noch eine Interaktion beider Faktoren feststellen (siehe Tab. 3-18 und Abb. 3.16 und Abb. 3.17).

3 x 3 ANOVA: Genotyp (Val/Val, Val/Met, Met/Met) x Bedingung (GER, INT, HO); n=33

1. Deskriptive Statistik: Mittelwerte \pm SD

Reaktionszeit (ms)

	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Total
GER	651,69 \pm 43,46	667,81 \pm 70,23	647,14 \pm 61,26	655,55 \pm 58,19
INT	781,09 \pm 73,11	789,75 \pm 87,50	769,70 \pm 59,00	780,18 \pm 72,25
HO	929,05 \pm 139,32	936,57 \pm 123,09	932,31 \pm 99,02	932,65 \pm 117,79

Anteil richtiger Antworten (%)

	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Total
GER	99,09 \pm 1,38	99,27 \pm 1,01	99,45 \pm 0,93	99,27 \pm 1,10
INT	92,55 \pm 5,59	94,18 \pm 4,47	92,82 \pm 5,88	93,18 \pm 5,23
HO	87,45 \pm 11,03	90,00 \pm 10,88	87,36 \pm 12,71	88,27 \pm 11,27

2. Teststatistik: ANOVA Bedingung x Genotyp

	Reaktionszeit	Anteil richtiger Antworten
Bedingung	$F_{1;36} = 254,17, p < 0,001$	$F_{1;35} = 29,62, p < 0,001$
Bed. x Genotyp	$F_{2;36} = 0,12, ns$	$F_{2;35} = 0,19, ns$
Genotyp	$F_{1;30} = 0,10, ns$	$F_{1;30} = 0,22, ns$

Tab. 3-18: Statistik Genotyp bei 3 Schwierigkeitsstufen

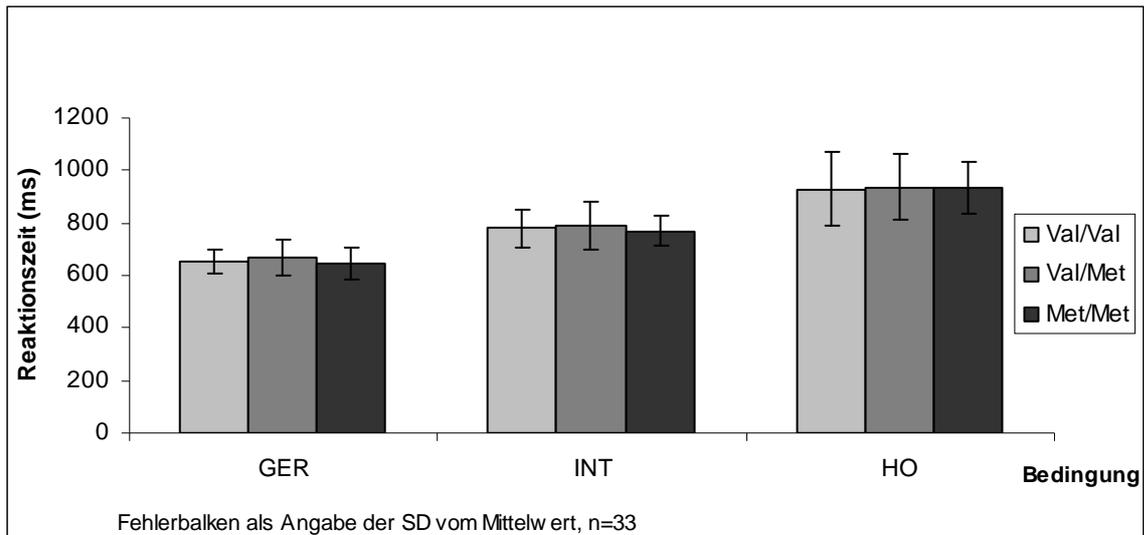


Abb. 3.16: Genotyp x Verhalten: Reaktionszeit, 3 Schwierigkeitsstufen (nach Blasi et al., 2005)

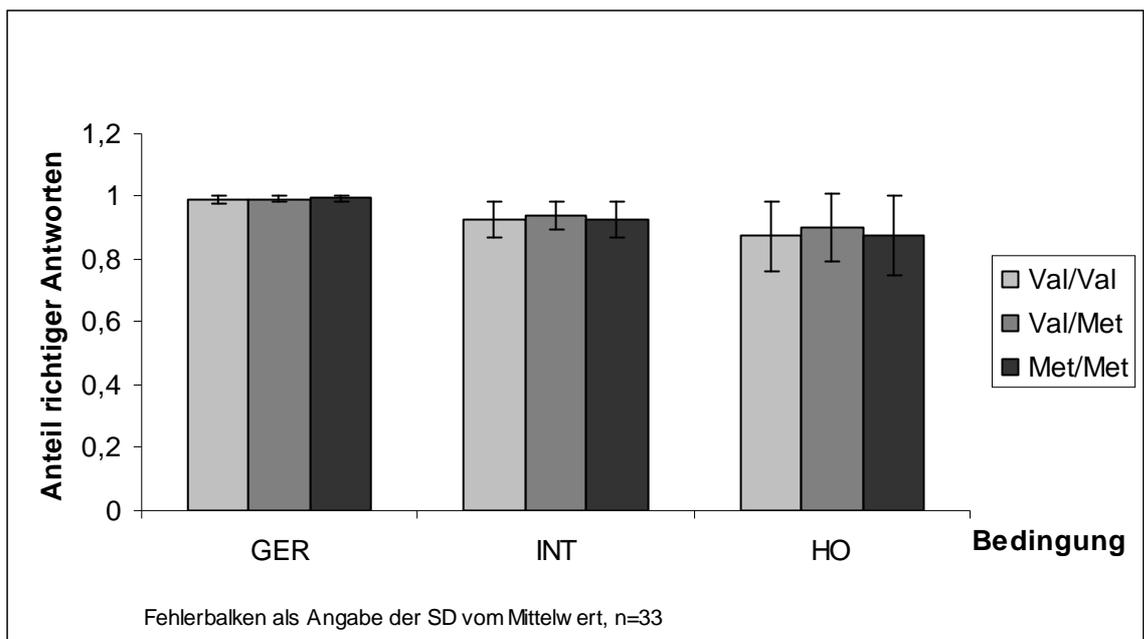


Abb. 3.17: Genotyp x Verhalten: Korrektheit, 3 Schwierigkeitsstufen (nach Blasi et al., 2005)

Bei explorativer Analyse der fünf Einzelbedingungen fanden sich ebenso keine signifikanten Effekte des Genotyps auf die Reaktionszeiten oder den Anteil korrekter Antworten ($F_{2,30} < 0,22$, $p > 0,802$) (siehe Tab. 3-19, Abb. 3.18 und Abb. 3.19).

5 Stufen (GER, INT_GR, INT_KL, HO_KL, HO_MI), n=33

1. Deskriptive Statistik: Mittelwerte± SD
Reaktionszeit (ms)

	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Total
GER	651,69±43,46	667,81±70,23	647,14±61,26	655,55±58,19
INT_GR	768,11±79,70	783,44±92,76	729,42±69,06	760,33±81,84
INT_KL	794,06±81,80	796,05±102,87	809,97±58,77	800,03±80,80
HO_KL	834,55±86,70	874,79±122,61	869,65±77,82	859,67±96,28
HO_MI	1023,55±225,53	998,36±135,82	994,97±130,57	1005,63±164,79

Anteil richtiger Antworten (%)

	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Total
GER	99,09±1,38	99,27±1,01	99,45±0,93	99,27±1,10
INT_GR	90,18±7,67	92,36±6,98	90,73±6,02	91,09±6,77
INT_KL	94,91±3,73	96,00±2,97	94,91±6,53	95,27±4,55
HO_KL	92,18±3,95	91,64±7,99	89,09±14,07	90,97±9,41
HO_MI	82,73±19,31	88,36±14,14	85,64±14,96	85,58±15,95

2. Teststatistik: UNIANOVA Genetik

	Reaktionszeit	Anteil richtiger Antworten
GER	$F_{2,30}=0,37$, ns	$F_{2,30}=0,29$, ns
INT_GR	$F_{2,30}=1,30$, ns	$F_{2,30}=0,30$, ns
INT_KL	$F_{2,30}=0,12$, ns	$F_{2,30}=0,20$, ns
HO_KL	$F_{2,30}=0,55$, ns	$F_{2,30}=0,32$, ns
HO_MI	$F_{2,30}=0,09$, ns	$F_{2,30}=0,33$, ns

Tab. 3-19: Statistik Genotyp x Verhalten, 5 Stimuluskategorien

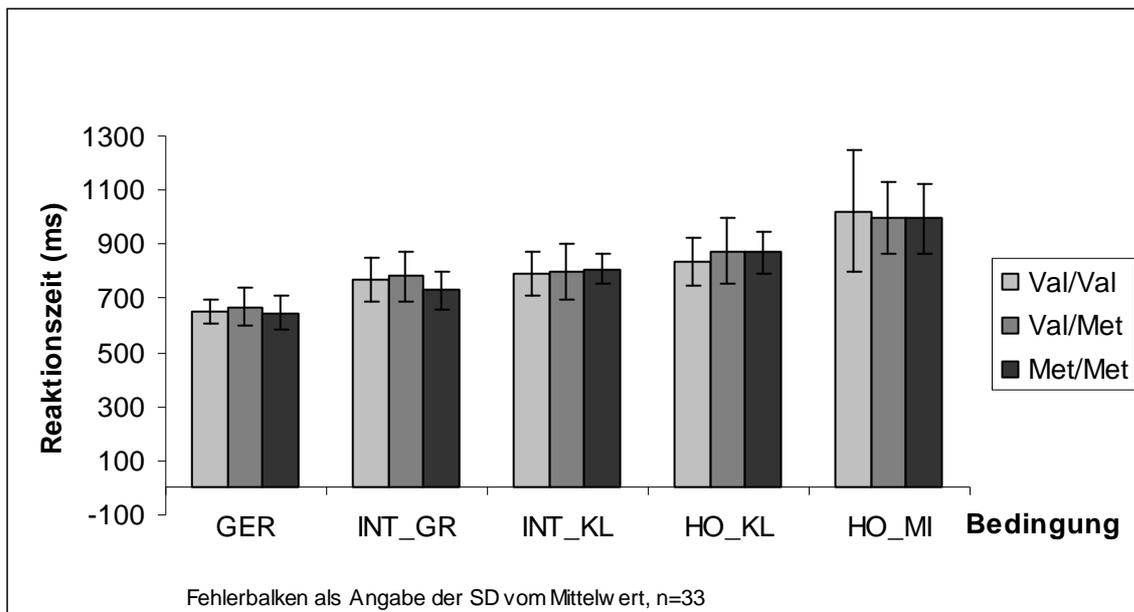


Abb. 3.18: Genotyp x Verhalten: Reaktionszeit, 5 Stimuluskategorien

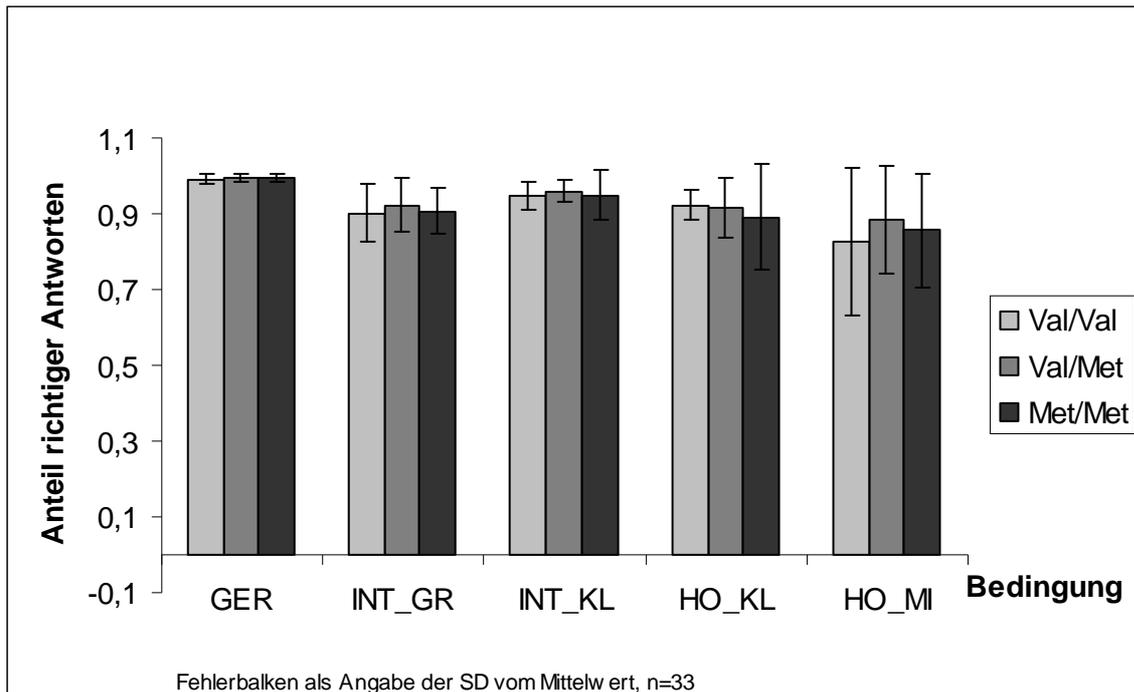


Abb. 3.19: Genotyp x Verhalten: Korrektheit, 5 Stimuluskategorien

3.4 Genetik x Elektrophysiologie

3.4.1 N200

Wie bereits in der allgemeinen EEG-Auswertung gesehen, gab es für die Latenzen der N200 lediglich einen Positions-, nicht aber einen Bedingungseffekt, so dass die Genetik-Auswertungen auf die Amplitude der N200 beschränkt wurden.

In der Kontrollbedingung konnten für die Amplitude der N200 weder an Elektrode Fz noch an Cz signifikante Unterschiede zwischen den Genotypen gefunden werden (vgl. Tab. 3-20).

Univariate Varianzanalysen, Genotyp, n=33, 3 Stufen (GER, INT, HO) N200 Amplitude

	Fz	Cz
KONTR	$F_{2;30}=0,13$, ns	$F_{2;30}=0,34$, ns
GER	$F_{2;30}=0,03$, ns	$F_{2;30}=1,28$, ns
INT	$F_{2;30}=0,33$, ns	$F_{2;30}=2,71$, $p=0,083$
HO	$F_{2;30}=0,90$, ns	$F_{2;30}=3,52$, $p=0,043$

Tab. 3-20: Varianzanalysen Genetik – N200-Amplituden, 3 Schwierigkeitsstufen

Für die drei Schwierigkeitsstufen nach Blasi et al. zeigten sich für die Amplitude der N200 in univariaten Varianzanalysen ansteigend mit der Aufgabenschwierigkeit deutlichere

Genetikeffekte, allerdings ausschließlich an der Cz-Elektrode (vgl. Tab. 3-20): die Unterschiede zwischen den Genotypen wurden hier besonders bei der höchsten Schwierigkeitsstufe sichtbar, bei der mittleren zeigte sich der Effekt lediglich als statistischer Trend, während er für die einfachste Stufe nicht statistisch signifikant war.

Post-hoc Analysen zeigten weiter, dass Träger von mindestens einem Val-Allel tendenziell bzw. signifikant höhere N200-Amplituden aufwiesen als Met/Met-Allelträger, während sich homozygote und heterozygote Val-Allelträger für keines der Maße signifikant voneinander unterschieden (vgl. Tab. 3-21, Abb. 3.20).

Mittelwerte N200 Amplituden an Cz (±SD)

	Val/Val vs. Val/Met	Val/Val vs. Met/Met	Val/Met vs. Met/Met
GER	-2,59 (±2,21) vs. -2,60 (±2,24)	-2,59 (±2,21) vs. -1,30 (±2,09)	-2,60 (±2,24) vs. -1,30 (±2,09)
INT	-2,48 (±2,20) vs. -2,97 (±1,58)	-2,48 (±2,20) vs. -0,94 (±2,52)	-2,97 (±1,58) vs. -0,94 (±2,52)
HO	-2,73 (±1,71) vs. -3,06 (±1,38)	-2,73 (±1,71) vs. -1,07 (±2,41)	-3,06 (±1,38) vs. -1,07 (±2,41)

Unabhängige t-Tests

	Val/Val vs. Val/Met	Val/Val vs. Met/Met	Val/Met vs. Met/Met
GER	$t_{20} = 0,01$, ns	$t_{20} = -1,40$, ns	$t_{20} = -1,40$, ns
INT	$t_{20} = 0,59$, ns	$t_{20} = -1,53$, ns	$t_{20} = -2,26$, $p=0,035$
HO	$t_{20} = 0,51$, ns	$t_{20} = -1,85$, $p=0,078$	$t_{16} = -2,38$, $p=0,028$

Tab. 3-21: Statistik Genetik - N200-Amplituden, 3 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz (n=33)

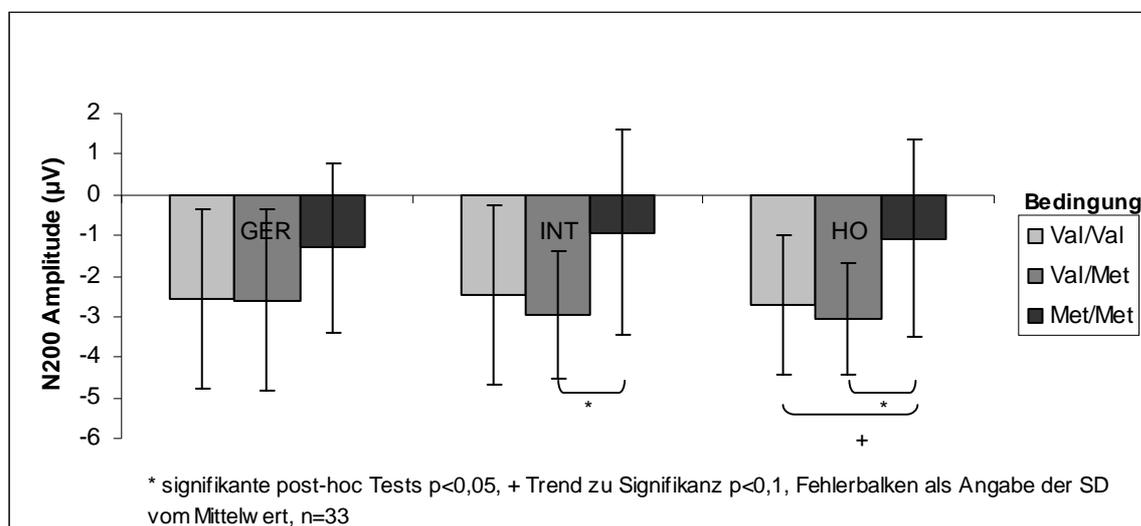


Abb. 3.20: Genetik - N200 Amplituden, 3 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz

Aufgrund der fehlenden Genetik-Ergebnisse an Fz in der Analyse nach Blasi, wurde für die Betrachtung der Einzelstimuli lediglich die Elektrode Cz betrachtet.

Hier zeigte sich ein signifikanter Effekt des COMT-Genotyps, und zwar insbesondere für die beiden Bedingungen mit hoher Interferenz (HO_KL und HO_MI) sowie eine der beiden

Bedingungen mittlerer Konflikthaftigkeit (IN_KL; vgl. Tab. 3-22 oben). Post-hoc Analysen zeigten, dass erneut homozygote Met-Allelträger geringere N200-Amplituden aufwiesen als Val/Val- und Val/Met-Probanden, während sich die zuletzt genannten Gruppen für keines der Maße signifikant unterschieden (vgl. Tab. 3-22, sowie Abb. 3.21).

N200 Amplituden, Cz, n=33, UNIANOVA, COMT-Genotyp

GER $F_{2,30}=1,29$, ns
 INT_GR $F_{2,30}=1,60$, ns
 INT_KL $F_{2,30}=3,58$, $p=0,040$
 HO_KL $F_{2,30}=4,06$, $p=0,028$
 HO_MI $F_{2,30}=2,90$, $p=0,071$

Mittelwerte N200 Amplituden (\pm SD)

	Val/Val vs. Val/Met	Val/Val vs. Met/Met	Val/Met vs. Met/Met
GER	-2,59 (\pm 2,21) vs. -2,60 (\pm 2,24)	-2,59 (\pm 2,21) vs. -1,30 (\pm 2,09)	-2,60 (\pm 2,24) vs. -1,30 (\pm 2,09)
INT_GR	-2,26 (\pm 2,73) vs. -2,62 (\pm 1,49)	-2,26 (\pm 2,73) vs. -0,96 (\pm 2,48)	-2,62 (\pm 1,49) vs. -0,96 (\pm 2,48)
INT_KL	-2,70 (\pm 1,83) vs. -3,31 (\pm 1,91)	-2,70 (\pm 1,83) vs. -0,91 (\pm 2,71)	-3,31 (\pm 1,91) vs. -0,91 (\pm 2,71)
HO_KL	-3,24 (\pm 1,54) vs. -2,92 (\pm 1,40)	-3,24 (\pm 1,54) vs. -1,05 (\pm 2,67)	-2,92 (\pm 1,40) vs. -1,05 (\pm 2,67)
HO_MI	-2,21 (\pm 2,01) vs. -3,20 (\pm 1,66)	-2,21 (\pm 2,01) vs. -1,10 (\pm 2,41)	-3,20 (\pm 1,66) vs. -1,10 (\pm 2,41)

Unabhängige t-Tests

	Val/Val vs. Val/Met	Val/Val vs. Met/Met	Val/Met vs. Met/Met
GER	$t_{20}=0,01$, ns	$t_{20}=-1,40$, ns	$t_{20}=-1,40$, ns
INT_GR	$t_{20}=0,39$, ns	$t_{20}=-1,20$, ns	$t_{20}=-1,90$, $p=0,071$
INT_KL	$t_{20}=0,76$, ns	$t_{20}=-1,82$, $p=0,084$	$t_{20}=-2,40$, $p=0,026$
HO_KL	$t_{20}=-0,51$, ns	$t_{16}=-2,36$, $p=0,031$	$t_{15}=-2,06$, $p=0,057$
HO_MI	$t_{20}=1,26$, ns	$t_{20}=-1,20$, ns	$t_{18}=-2,38$, $p=0,029$

Tab. 3-22: Statistik Genetik für N200-Amplituden, Elektrode Cz

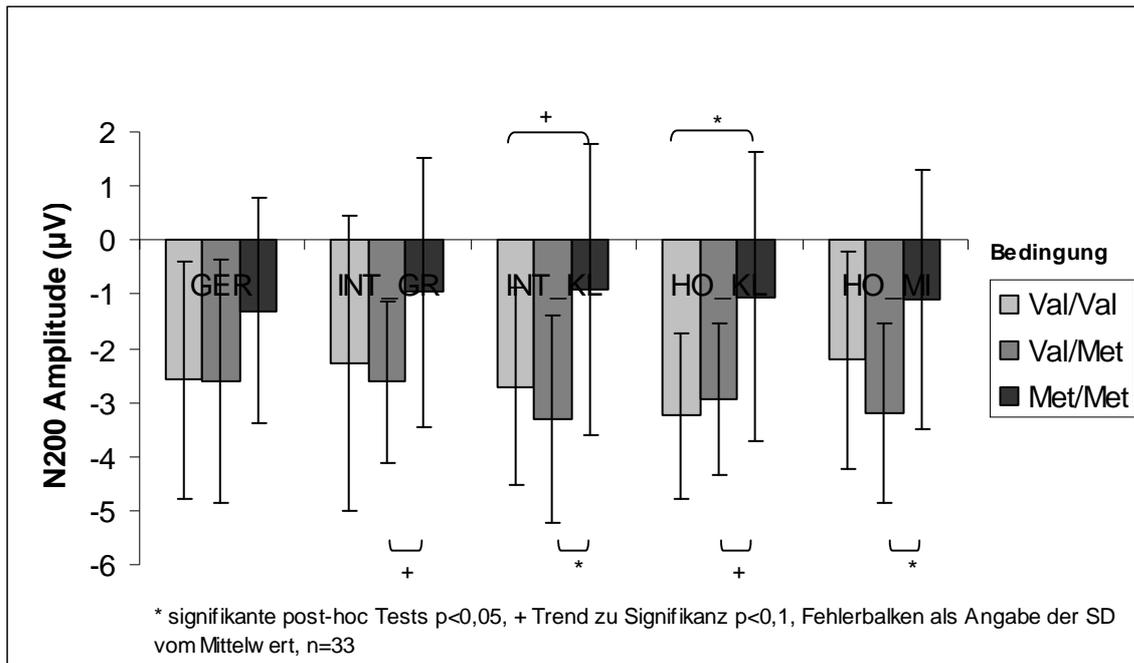


Abb. 3.21: Genetik - N200 Amplituden, 5 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz

Beim Vergleich der verschiedenen Bedingungen innerhalb der drei Genotypgruppen zeigte sich nur in der Gruppe der Val/Val-Träger ein tendenzieller Bedingungseffekt für die Amplitude der N200 an Cz ($F_{3;32}=2,34$, $p=0,072$), während in den beiden übrigen Gruppen kein solcher Bedingungseffekt nachzuweisen war (Val/Met: $F_{4;40}=1,26$, $p=0,302$; Met/Met: $F_{4;40}=0,20$, $p=0,935$). Post-hoc Analysen zeigten innerhalb der Gruppe der Val/Val-Träger signifikante bzw. tendenzielle Unterschiede zwischen den Bedingungen HO_KL und HO_MI, sowie INT_KL vs. HO_KL (vgl. Tab. 3-23). Es zeigte sich also, dass lediglich in der Gruppe der Val/Val-Träger die Amplitudenhöhe signifikant zwischen den einzelnen Bedingungen variierte, während v.a. in der Met/Met-Gruppe konstantere N200-Amplituden hervorgebracht wurden (vgl. Abb. 3.22 und Abb. 3.23).

Gepaarte t-Tests, N200 Amplitude, Cz (Val/Val)

GER vs. INT_GR	$t_{10}=-0,66$, ns
INT_GR vs. INT_KL	$t_{10}=0,99$, ns
INT_KL vs. HO_KL	$t_{10}=1,96$, $p=0,079$
HO_KL vs. HO_MI	$t_{10}=-3,35$, $p=0,007$

Tab. 3-23: Post-hoc Statistik: N200 Amplituden in der Val/Val-Gruppe, 5 Schwierigkeitsstufen

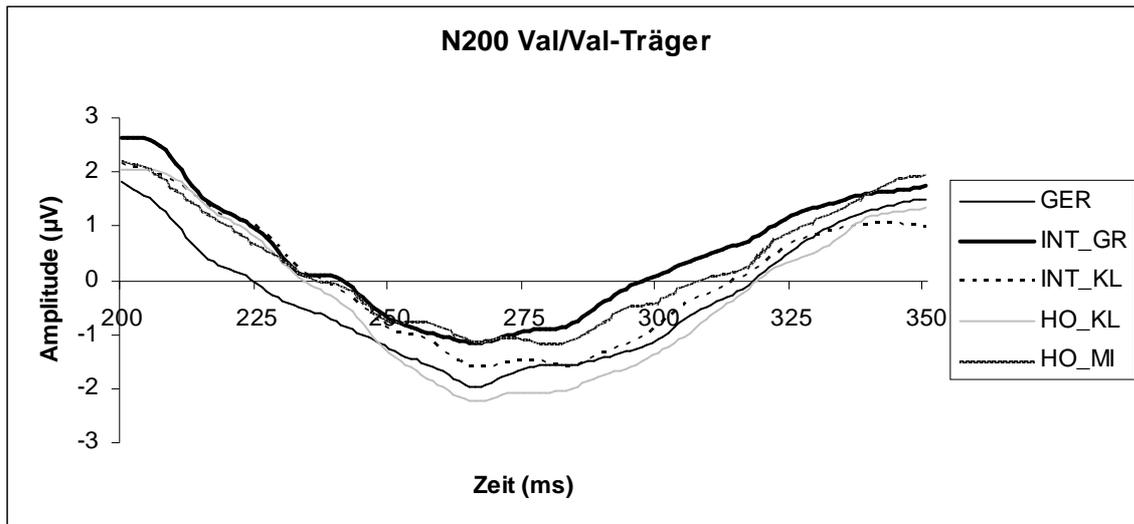


Abb. 3.22: Grand average N200, Val/Val-Träger, Elektrode Cz

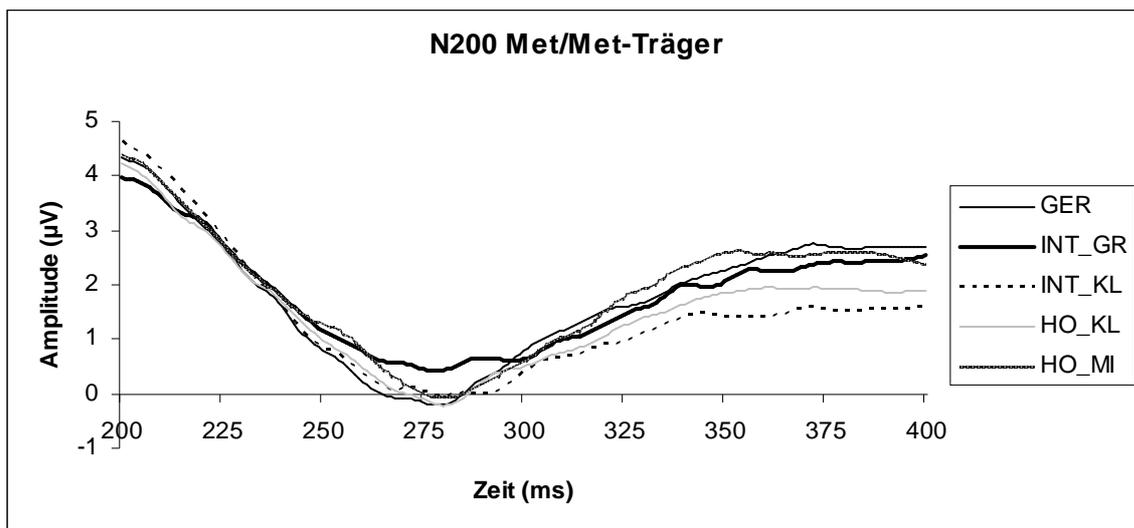


Abb. 3.23: Grand average N200, Met/Met-Träger, Elektrode Cz

3.4.2 P300

In der Kontrollbedingung (einfacher Pfeil, nach rechts bzw. links weisend) zeigte sich ein signifikanter Genotyp-Effekt für den späten Anteil der P300 (und als statistischer Trend auch für das gesamte P300-Zeitfenster) an der Elektrode Cz (vgl. Tab. 3-24 und Abb. 3.24). Für die Elektroden Fz und Pz konnten erneut keine Genetikeffekte gefunden werden.

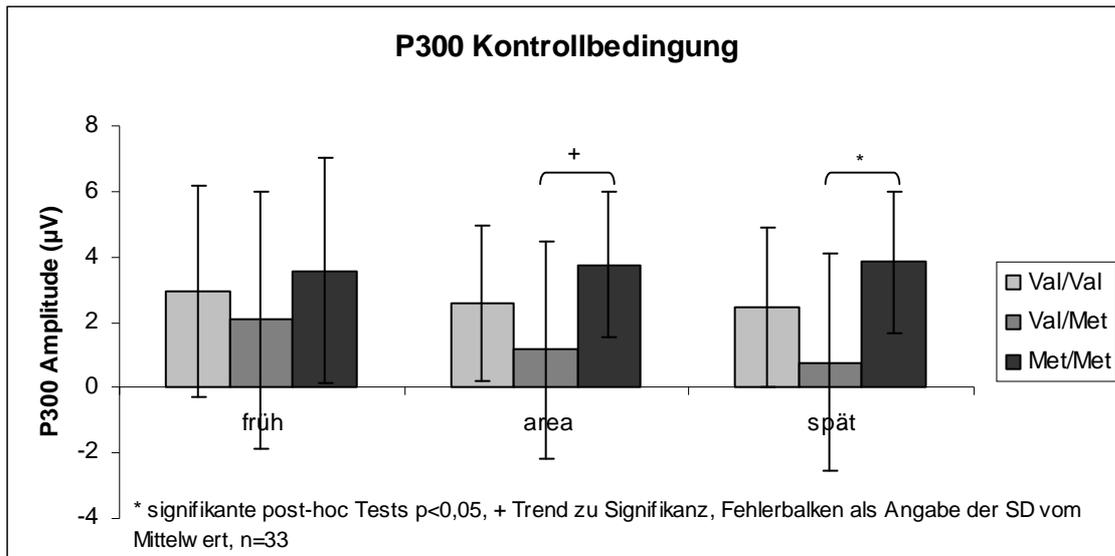


Abb. 3.24: Genetik P300 Kontrollbedingung, Elektrode Cz

Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Met/Met- und Val/Met-Trägern mit jeweils signifikant höheren Amplituden bei Met-Allel-Homozygoten (siehe Abb. 3.24). Dies zeigte sich sowohl für die gesamte ($t_{20} = -2,15$, $p = 0,044$) als auch besonders für den späten Anteil der P300 ($t_{20} = -2,56$, $p = 0,019$). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden homozygoten Gruppen und keine zwischen den beiden Val-Allel-Gruppen Val/Met und Val/Val festgestellt werden ($t_{20} < 1,40$, $p > 0,18$).

UNIANOVA, Genetik, N=33, Kontrollbedingung

P300

	Fz	Cz	Pz
gesamt	$F_{2,30} = 0,90$, ns	$F_{2,30} = 2,57$, $p = 0,093$	$F_{2,30} = 1,17$, ns
früh	$F_{2,30} = 1,97$, ns	$F_{2,30} = 0,50$, ns	$F_{2,30} = 0,65$, ns
spät	$F_{2,30} = 0,32$, ns	$F_{2,30} = 3,58$, $p = 0,040$	$F_{2,30} = 1,43$, ns

Tab. 3-24: Varianzanalysen Genetik – P300 Kontrollbedingung

Bei der Einteilung der Schwierigkeit in nur drei Stufen wie bei Blasi et al. ergaben sich signifikante Genetikeffekte für die Bedingungen GER, INT und HO ebenfalls nur an Elektrode Cz (vgl. Tab. 3-25). Dabei zeigte sich in univariaten Varianzanalysen für alle Schwierigkeitsstufen ein signifikanter Einfluss des Faktors Genotyp auf die P300-Maße ($F_{2,30} > 4,84$, $p < 0,03$) und zwar jeweils für die gesamte und den späten Anteil der P300 (siehe Tab. 3-25 und Abb. 3.25). In unabhängigen t-Tests ergab sich jeweils eine signifikant größere P300 für Met/Met im Vergleich zu Val/Met ($t_{20} > 3,02$, $p < 0,01$) für die gesamte und den späten Anteil der P300 bzw. für Met/Met im Vergleich zu Val/Val für die späte P300 ($t_{20} > 2,41$,

p<0,03). Dieser Vergleich zeigte für die gesamte P300 nur einen Trend zu einer Signifikanz ($t_{20}>1,80$, $p<0,087$). Die beiden Gruppen Val/Val und Val/Met unterschieden sich für keines der Maße signifikant voneinander (siehe Tab. 3-26). Für die frühe P300 ergab sich lediglich für die höchste Schwierigkeitsstufe ein Trend für einen Genotypeneffekt. In unabhängigen t-Tests zeigten sich dabei ebenfalls signifikant größere P300-Werte für Met/Met im Vergleich zu Val/Met (siehe Tab. 3-26).

Univariate Varianzanalysen, Genotyp, n=33, 3 Bedingungen (GER, INT, HO)

P300	gesamt	früh	spät
Fz			
GER	$F_{2;30}=0,31$, ns	$F_{2;30}=0,70$, ns	$F_{2;30}=0,42$, ns
INT	$F_{2;30}=0,06$, ns	$F_{2;30}=0,22$, ns	$F_{2;30}=0,02$, ns
HO	$F_{2;30}=0,57$, ns	$F_{2;30}=0,24$, ns	$F_{2;30}=0,75$, ns
Cz			
GER	$F_{2;30}=7,14$, $p=0,003$	$F_{2;30}=2,13$, ns	$F_{2;30}=7,32$, $p=0,003$
INT	$F_{2;30}=4,84$, $p=0,015$	$F_{2;30}=1,41$, ns	$F_{2;30}=6,50$, $p=0,005$
HO	$F_{2;30}=5,71$, $p=0,008$	$F_{2;30}=2,94$, $p=0,068$	$F_{2;30}=6,36$, $p=0,005$
Pz			
GER	$F_{2;30}=0,95$, ns	$F_{2;30}=0,23$, ns	$F_{2;30}=1,70$, ns
INT	$F_{2;30}=0,48$, ns	$F_{2;30}=0,21$, ns	$F_{2;30}=0,80$, ns
HO	$F_{2;30}=0,51$, ns	$F_{2;30}=0,33$, ns	$F_{2;30}=0,86$, ns

Tab. 3-25: Varianzanalysen Genetik - P300, 3 Schwierigkeitsstufen

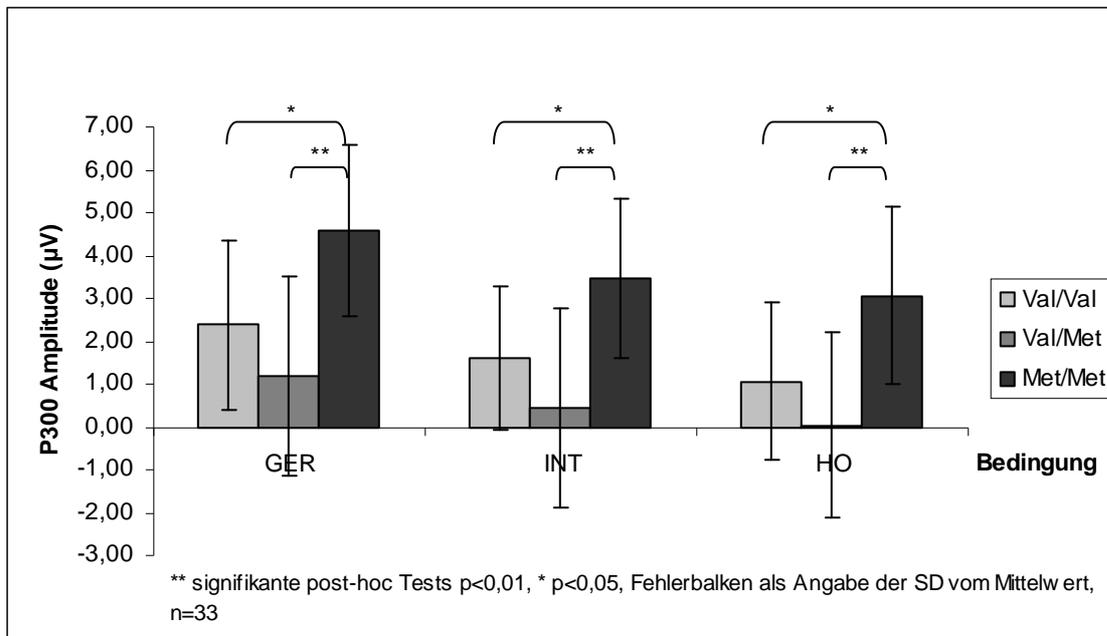


Abb. 3.25: Genetik P300 spät, 3 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz

Unabhängige t-Tests, N=33, P300, Cz, 3 Bedingungen (GER, INT, HO)

	Val/Val vs. Val/Met	Val/Val vs. Met/Met	Val/Met vs. Met/Met
P300 gesamt			
GER	t ₂₀ =1,36, ns	t ₂₀ =-2,67, p=0,015	t ₂₀ =-3,44, p=0,003
INT	t ₂₀ =1,37, ns	t ₂₀ =-1,80, p=0,087	t ₂₀ =-3,02, p=0,007
HO	t ₂₀ =1,44, ns	t ₂₀ =-1,96, p=0,065	t ₂₀ =-3,33, p=0,003
P300 früh			
HO	t ₂₀ =1,54, ns	t ₂₀ =-0,70, ns	t ₂₀ =-2,75, p=0,012
P300 spät			
GER	t ₂₀ =1,29, ns	t ₂₀ =-2,60, p=0,017	t ₂₀ =-3,66, p=0,002
INT	t ₂₀ =1,35, ns	t ₂₀ =-2,43, p=0,025	t ₂₀ =-3,35, p=0,003
HO	t ₂₀ =1,19, ns	t ₂₀ =-2,41, p=0,026	t ₂₀ =-3,35, p=0,003

Tab. 3-26: Post-hoc Analysen Genetik – P300, 3 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz

Explorative Analysen der Einzelbedingungen wurden aufgrund der recht schwachen Befunde für die frühe P300 im Vergleich nach Blasi et al. nur für die späte und gesamte P300 durchgeführt, sowie aufgrund der fehlenden Effekte für die Elektroden Fz und Pz erneut nur an Elektrodenposition Cz berechnet.

Univariate Varianzanalysen zeigten hier sowohl für die gesamte P300 als auch für den späten Potenzialanteil allein signifikante Effekte des Faktors „Genotyp“ in allen Bedingungen (siehe Tab. 3-27).

Met/Met-Träger erreichten erneut in allen Schwierigkeitsstufen die höchsten P300-Maße. Dabei ergaben sich sowohl für die gesamte P300 als auch für deren späten Anteil für die Mehrzahl der Bedingungen signifikante Unterschiede zwischen Met/Met- und Val/Met- sowie zwischen Met/Met- und Val/Val-Trägern, nicht aber zwischen Val/Val- und Val/Met-Probanden (vgl. Tab. 3-28 und Abb. 3.26).

**Univariate Varianzanalysen, Genotyp, n=33
5 Bedingungen (GER, INT_GR, INT_KL, HO_KL, HO_MI)**

	P300 gesamt	P300 spät
Cz		
GER	F _{2;30} =7,14, p=0,003	F _{2;30} =7,33, p=0,003
INT_GR	F _{2;30} =4,47, p=0,020	F _{2;30} =5,67, p=0,008
INT_KL	F _{2;30} =4,22, p=0,024	F _{2;30} =5,52, p=0,009
HO_KL	F _{2;30} =4,20, p=0,025	F _{2;30} =4,77, p=0,016
HO_MI	F _{2;30} =6,30, p=0,005	F _{2;30} =6,63, p=0,004

Tab. 3-27: Varianzanalysen Genetik - P300, 5 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz

Unabhängige t-Tests, N=33, P300, Cz

P300 gesamt

	Val/Val vs. Val/Met	Val/Val vs. Met/Met	Val/Met vs. Met/Met
GER	t ₂₀ =1,36, ns	t ₂₀ =-2,67, p=0,015	t ₂₀ =-3,44, p=0,003
INT_GR	t ₂₀ =1,29, ns	t ₂₀ =-1,73, p=0,099	t ₂₀ =-2,97, p=0,008
INT_KL	t ₂₀ =1,34, ns	t ₂₀ =-1,64, ns	t ₂₀ =-2,77, p=0,012
HO_KL	t ₂₀ =0,99, ns	t ₂₀ =-1,94, p=0,066	t ₂₀ =-2,89, p=0,009
HO_MI	t ₂₀ =1,78, p=0,090	t ₂₀ =-1,82, p=0,084	t ₂₀ =-3,45, p=0,003

P300 spät

	Val/Val vs. Val/Met	Val/Val vs. Met/Met	Val/Met vs. Met/Met
GER	t ₂₀ =1,29, ns	t ₂₀ =-2,60, p=0,017	t ₂₀ =-3,66, p=0,002
INT_GR	t ₂₀ =1,22, ns	t ₂₀ =-2,24, p=0,036	t ₂₀ =-3,22, p=0,004
INT_KL	t ₂₀ =1,32, ns	t ₂₀ =-2,19, p=0,041	t ₂₀ =-3,03, p=0,007
HO_KL	t ₂₀ =0,73, ns	t ₂₀ =-2,58, p=0,018	t ₂₀ =-2,83, p=0,010
HO_MI	t ₂₀ =1,52, ns	t ₂₀ =-2,13, p=0,046	t ₂₀ =-3,48, p=0,002

Tab. 3-28: Post-hoc Analysen Genetik – P300, 5 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz

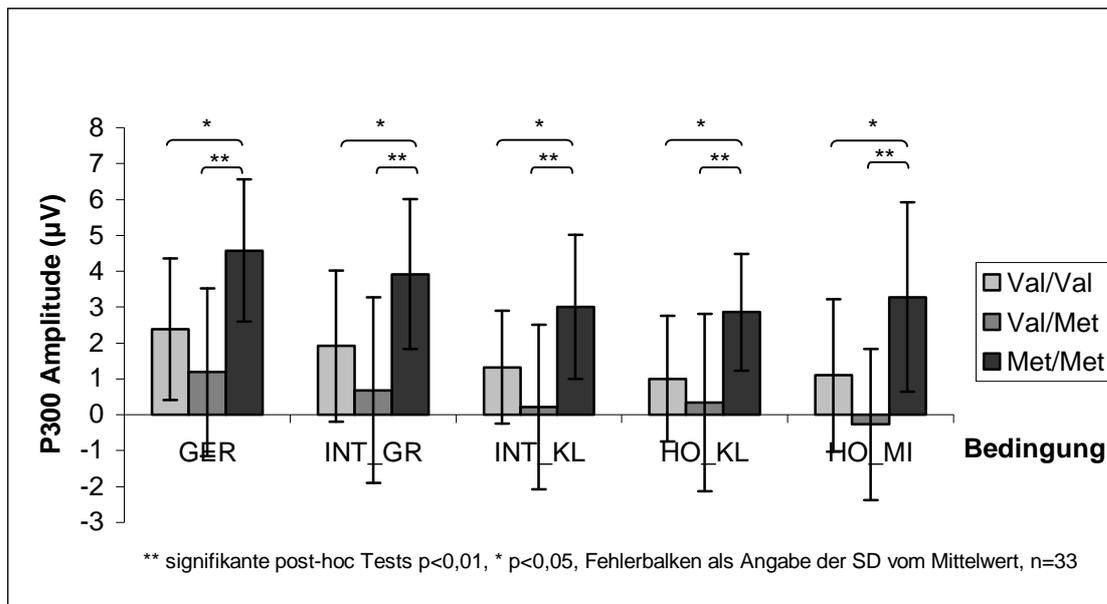


Abb. 3.26: Genetik P300 spät, 5 Schwierigkeitsstufen, Elektrode Cz

Beim Vergleich der verschiedenen Bedingungen innerhalb der drei Genotypgruppen ergaben sich für alle drei Gruppen zunächst signifikante Bedingungsseffekte. In post-hoc-Analysen waren diese jedoch auf Unterschiede zwischen Bedingungen zurückzuführen, die sich in beiden Stimulusdimensionen unterschieden und deshalb von uns aus Gründen der Interpretierbarkeit (s.o.) nicht verglichen wurden.

Messwiederholung 5 Stimuluskategorien, n=33

Cz

Val/Val

Val/Met

Met/Met

P300 gesamt

$F_{4;40}=2,55$, $p=0,054$

$F_{4;40}=10,93$, $p=0,008$

$F_{4;40}=2,79$, $p=0,039$

P300 spät

$F_{3;35}=3,56$, $p=0,019$

$F_{4;40}=2,71$, $p=0,043$

$F_{4;40}=3,37$, $p=0,018$

Tab. 3-29: Varianzanalysen Genetik – P300, 5 Stimuluskategorien, Elektrode Cz

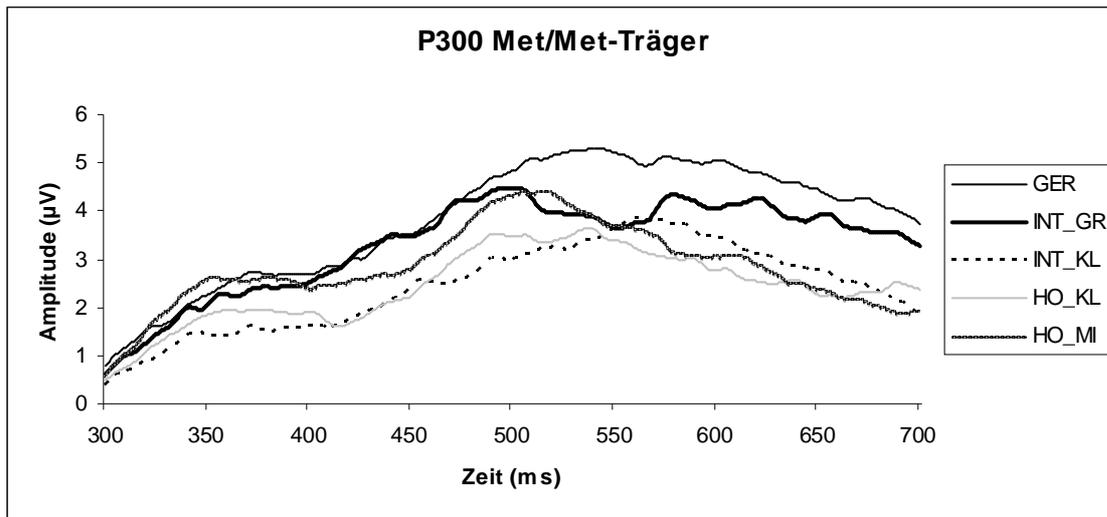


Abb. 3.27: Grand average, P300 Met/Met-Träger, Elektrode Cz

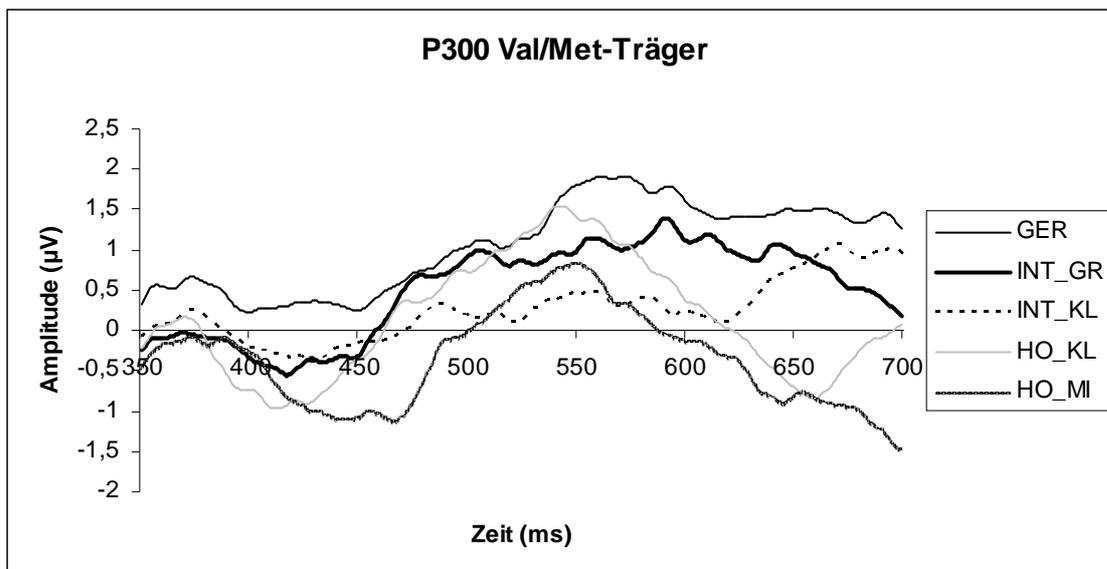


Abb. 3.28: Grand average, P300 Val/Met-Träger, Elektrode Cz

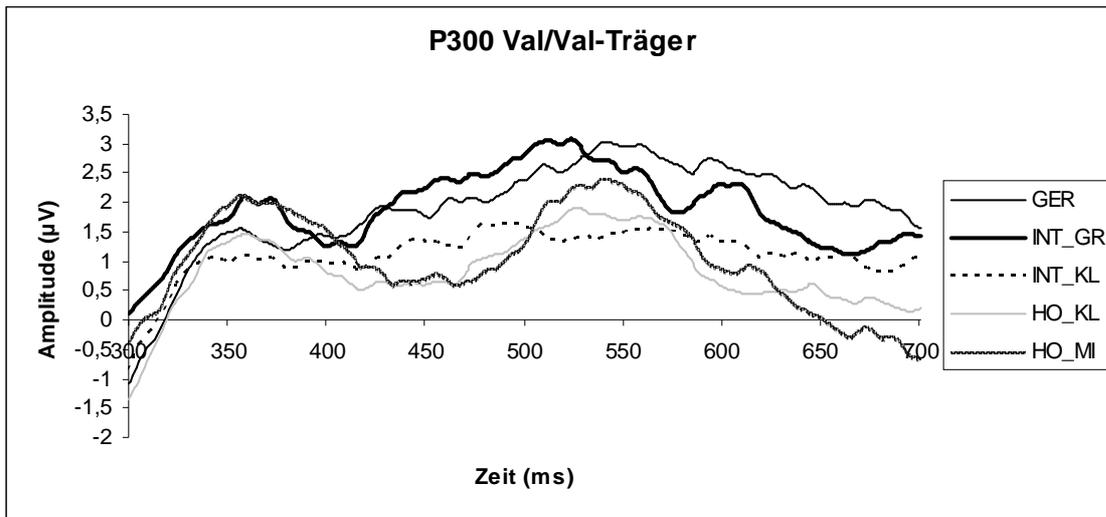


Abb. 3.29: EEG-Rohdaten, P300 Val/Val-Träger, Elektrode Cz

4 Diskussion

Mit der Arbeit *Einfluss des COMT Val^{108/158}Met Polymorphismus auf Aktivierung und Funktion des präfrontalen Kortex* sollte zum Einen die Arbeit von Blasi et al. „Effect of Catechol-O-Methyltransferase *val158met* Genotype on Attentional Control“ (2005) repliziert und überprüft werden und zum Anderen, die spezifischen Vorteile des EEGs und im Besonderen der EKPs nutzend, darüber hinaus differenzierter aufgearbeitet werden, welche kognitiven Prozesse genau durch den COMT-Genotyp beeinflusst werden. Dazu wurde der Val^{108/158}Met Polymorphismus des COMT-Gens von 60 Probanden bestimmt, die, unter gleichzeitiger Ableitung eines EEGs, eine Aufgabe zur Aufmerksamkeitskontrolle, die einen kognitiven Konflikt enthielt, am PC absolvierten.

4.1 Genotypenverteilung

Die gefundene Genotypenverteilung der vorliegenden Stichprobe gesunder Probanden im Alter zwischen 20 und 27 Jahren befand sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium und entspricht der in mehreren Studien gefundenen Allel-Verteilung im europäischen Raum (Palmatier MA, 1999): die beiden Allele Val und Met sind annähernd gleich häufig aufzufinden, und in etwa die Hälfte der Bevölkerung besitzt einen heterozygoten Genotyp (Val/Met). In der vorliegenden Studie trat der Genotyp Met/Met in 18,3% der Fälle auf (11 Personen), Val/Val bei 25% (15 Personen) und der heterozygote Val/Met in 56,7% der Fälle (34 Personen).

Für alle Auswertungen mit Berücksichtigung des Genotyps wurden die Probanden jedoch sorgfältig nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und IQ gematcht, so dass am Ende gleich große Gruppen mit je 11 Probanden entstanden.

4.2 Stimulusmaterial und Verhalten

Wie erwartet konnte mit zunehmender Schwierigkeit sowohl bei der Einteilung nach Blasi et al. in drei als auch bei unserer Einteilung in fünf Stufen im VAC-Experiment eine Abnahme der Korrektheit in der Aufgabenbewältigung festgestellt werden. Zudem nahm die Reaktionszeit mit der Aufgabenschwierigkeit linear zu.

Bei der von Blasi et al. vorgenommenen Einteilung der Stimuli in drei „Schwierigkeitsstufen“ wurden mehrere Parameter gleichzeitig variiert, nämlich einerseits die Richtung der Aufmerksamkeit (Achten auf kleine / mittlere / große Pfeile) und andererseits die

Konfliktstufe (benachbarte Pfeilgrößen weisen in dieselbe / entgegengesetzte Richtung). Wir fanden jedoch auch innerhalb der von Blasi et al. definierten Konfliktstufen *intermediär* und *hoch* signifikante Unterschiede in Korrektheit und Reaktionszeiten. So bedingte das Achten auf die kleinen Pfeile im mittleren Schwierigkeitsniveau längere Reaktionszeiten bei besserer Korrektheit im Vergleich zum Achten auf die großen Pfeile. Im höchsten Schwierigkeitsniveau ergaben sich sowohl längere Reaktionszeiten als auch höhere Fehlerzahlen für das Achten auf die mittelgroßen im Vergleich zum Achten auf die kleinen Pfeile. Zudem zeigte sich in den Verhaltensdaten, dass das Achten auf die mittelgroßen Pfeile eindeutig am schwierigsten war. Aufgrund des Aufgabendesigns konnte jedoch nicht geklärt werden, ob dies an der hohen Interferenz im höchsten Schwierigkeitsniveau oder aber an der Aufmerksamkeitsrichtung für mittelgroße Pfeile lag.

Daher sollten für eine weiterführende Studie neue Bedingungsgruppen geschaffen werden, und zwar

1. alle Pfeile weisen in gleiche Richtung; Achten auf große / mittlere / kleine Pfeile
2. großer Pfeil inkongruent; Achten auf große / mittlere / kleine Pfeile
3. mittlere Pfeile inkongruent; Achten auf große / mittlere / kleine Pfeile
4. kleine Pfeile inkongruent; Achten auf große / mittlere / kleine Pfeile

und dann anhand von Verhaltensdaten und theoretischen Überlegungen neue Schwierigkeitsstufen festgelegt werden.

Wie auch zahlreiche andere Autoren (Bertolino *et al.*, 2004; Blasi *et al.*, 2005; Goldberg *et al.*, 2003) fanden wir *keine* Auswirkung des COMT-Genotyps auf die Reaktionszeit im VAC-Test. Die Reaktionszeit war zwar abhängig von der Aufgabenschwierigkeit, nicht aber vom Genotyp. Passend dazu sahen Chudasama & Robbins (2004) und auch Blasi et al. den Dopamineffekt im präfrontalen Kortex eher als ausschlaggebend für die Präzision der Aufgabenbewältigung als für die Reaktionszeit.

Wir konnten jedoch auch für die Korrektheit im VAC-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypen feststellen. Zudem war hier bezüglich der Korrektheit die Reihenfolge der Stufen im Vergleich zu den Reaktionszeiten leicht verändert: so wurden bei dem Stimulus INT_GR signifikant mehr Fehler gemacht als bei dem Stimulus INT_KL, während die Reaktionszeit für den Stimulus INT_GR signifikant kürzer war als für INT_KL. Blasi et al. fanden in ihrer Nachfolgearbeit (2007) exakt dieselben Ergebnisse mit einer signifikant kürzeren Reaktionszeit für den globalen Stimulus (entsprechend INT_GR) bei höherer Fehlerzahl im Vergleich zum lokalen Stimulus (entsprechend INT_KL). Diese

Ergebnisse wurden von den Autoren der Studie im Sinne eines speed/accuracy trade-offs, d.h. eines Kompromisses zwischen Genauigkeit und Geschwindigkeit in der Aufgabenbewältigung, interpretiert. Zusätzlich fanden Blasi und Kollegen im Vergleich zwischen niedriger und hoher Konfliktstufe (entsprechend INT_KL vs. HO_KL) keinen Verhaltenseffekt für die Korrektheit, wohl aber signifikante Effekte für die Reaktionszeit im Sinne von kürzeren Reaktionszeiten in der niedrigen Konfliktstufe.

Die Reaktionszeiten können also möglicherweise als sensitiver für Schwierigkeitseffekte angesehen werden; ein erhöhter Verarbeitungsaufwand wird durch sie auch dann schon registriert, wenn es noch nicht zu einem Fehler (also einer Veränderung in der Korrektheit der Aufgabenbewältigung) gekommen ist. Dementsprechend erfolgte die Einteilung in Schwierigkeitskategorien in unserer Studie für alle Auswertungen gemäß den Reaktionszeiten.

Es erscheint nicht verwunderlich, dass sich bei unserer relativ homogenen Probandengruppe aus gesunden, jungen Studenten in der recht groben Messung des Verhaltens kein signifikanter Einfluss des Genotyps zeigte. Signifikante Auswirkungen wurden jedoch in der Elektrophysiologie sichtbar, welche wesentlich feinere Differenzierungsmöglichkeiten eröffnet.

4.3 Elektrophysiologie - Auswirkungen von Interferenz und Aufmerksamkeitsrichtung

In unserem Experiment erschien ein deutlicher fronto-zentraler **N200**-Peak an den Elektroden Cz und Fz mit jeweils kürzeren Latenzen für die Elektrode Cz. In EKP-Quellenlokalisationsstudien wird das anteriore Cingulum (ACC) als Generator für den frontalen Peak der N200 gesehen (Bekker *et al.*, 2005; Nieuwenhuis *et al.*, 2003). Im Einklang dazu steht die Theorie vom konfliktüberwachenden ACC: mit einem erhöhten Konflikt fanden Botvinick *et al.* (2001) und Barch *et al.* (2001) auch eine verstärkte Aktivierung des ACC. Als Konflikt wurde hier angesehen, dass entweder eine bereits gebahnte Antwort auf einen Reiz inhibiert werden musste, dass eine komplett freie Entscheidungsmöglichkeit zwischen mehreren konkurrierenden Reizen möglich war oder aber dass ein Fehler in der zuvor gegebenen Antwort gemacht wurde. Weiterhin postulierten Botvinick *et al.*, dass die N200 die Inhibition von Antwortmöglichkeiten oder das

Überwachen von Konflikten widerspiegeln. Falkenstein (2006) sah bereits die bloße Entdeckung von widersprüchlichen Alternativen als Anstoß für eine N200, was möglicherweise Ausdruck eines initialen prämotorischen Inhibitionsprozesses sei.

Zusammengefasst kann die N200 also als Korrelat von im Bereich des ACC und des präfrontalen Kortex stattfindenden Prozessen der Konfliktüberwachung und Inhibition angesehen werden.

Im vorliegenden Experiment wurde das Potenzial der N200 durch die komplexe VAC-Aufgabe hervorgerufen, in der jeder Stimulus neue physikalische Eigenschaften aufweist und zudem divergierende Pfeilrichtungen einen Wahrnehmungs- und Antwortkonflikt bewirken. Darüber hinaus wurde durch die konfliktbehafteten Antwortmöglichkeiten eine Inhibition gebahnter, aber fehlerhafter Reaktionen verlangt.

Die Amplitudenhöhe der N200 ist laut Gerloff (in Stöhr *et al.*, 2005) u.a. von der Schwierigkeit abhängig, einen Stimulus einzuordnen, außerdem vom Maß der Aufmerksamkeit, das dem Stimulus geschenkt wird. Han *et al.* (2001) fanden höhere N200-Amplituden für das Achten auf lokale im Vergleich zu globalen Eigenschaften eines Stimulus in einer Aufgabe mit visuellen compound Stimuli, d.h. Stimuli, die sich aus mindestens zwei Merkmalsebenen zusammensetzen (z.B. Form und Farbe). Möglicherweise muss beim Achten auf die lokalen Stimuluseigenschaften also der dominierende Impuls, auf die globalen Reizeigenschaften zu antworten, im Sinne des global precedence Effektes inhibiert werden.

Es fällt auf, dass in unserem Test die Variation allein der **Konfliktstufe bzw. Interferenz** (d.h. GER vs. INT_GR bzw. INT_KL vs. HO_KL) keine signifikanten Auswirkungen auf die N200-Amplituden hatte: die Interferenzeigenschaften des Stimulus beeinflussten also die N200 nicht signifikant. Dies steht im Widerspruch zu zahlreichen EKP-Studien, die die Eriksen Flanker Task verwendeten und jeweils höhere N200-Amplituden für inkongruente (= hoher Konflikt) im Vergleich zu kongruenten Flankerreizen (= geringer Konflikt) fanden (Dickter & Bartholow, 2010; Kopp *et al.*, 1996; Yeung *et al.*, 2004).

Mennes *et al.* (2008) sahen in einem Paradigma, in dem durch eigene Entscheidungen, d.h. durch das Lösen von Konflikten auf verschiedene Arten, um Geld gespielt werden konnte, die N2 als Korrelat des bloßen Auftretens eines Konfliktes. Sie fanden wie wir ebenfalls *keinen* Einfluss des Ausmaßes des Konfliktes auf die N200 und genauso wenig eine Auswirkung der Art des Konfliktes.

Han *et al.* (2001) sahen allerdings im Einklang mit der global precedence Theorie für die N200 einen stärkeren Einfluss des globalen Merkmals auf das lokale als umgekehrt. Bei inkongruenten Stimuli (lokal \neq global) bedingte dies verlängerte N200 Latenzen und erhöhte

temporo-occipitale N200 Amplituden, und zwar vermehrt für die lokale im Vergleich zur globalen Bedingung. Verglichen wir also die Stimuli GER und INT_GR, wo beide Male auf das globale Merkmal geachtet werden musste (Richtung des großen Pfeils), beeinflusste die Divergenz der lokalen Eigenschaften (kleine Pfeile) im Stimulus INT_GR das globale Bild nur wenig, wir sahen keine signifikante Auswirkung auf die N200-Amplitude. Beim Vergleich INT_KL vs. HO_KL wich bei beiden Stimuli entweder die nächst höhere (mittelgroße Pfeile) oder die höchste (großer Pfeil) Pfeilebene von der Richtung der kleinen lokalen Pfeile, auf die geachtet werden musste, ab. Bei beiden Stimuli sollten wir also einen starken Einfluss des abweichenden „globaleren“ Stimulus finden - ein *Unterschied* des Einflusses zwischen beiden Bedingungen wurde jedoch nicht signifikant.

Wurde allerdings die **Aufmerksamkeitsrichtung** verändert, sahen wir signifikante Auswirkungen auf die N200-Amplitude: im Vergleich zum Achten auf die kleinen Pfeile (INT_KL) rief das Achten auf den großen Pfeil (INT_GR) signifikant geringere N200-Amplituden hervor. Im Sinne der oben erläuterten global precedence Theorie ist für das Achten auf die globalen Eigenschaften des Stimulus (INT_GR) weniger Inhibition notwendig im Vergleich zum Betrachten der lokalen Merkmale (INT_KL). Infolgedessen wurde eine niedrigere N200-Amplitude generiert.

Signifikant kleinere N200-Amplituden sahen wir ebenfalls für das Achten auf die mittleren Pfeile (HO_MI) im Vergleich zu den kleinen Pfeilen (HO_KL). Kommt man erneut auf die global precedence Theorie zurück, könnte diskutiert werden, dass das Achten auf „globalere“ Reizeigenschaften (HO_MI) hier erneut weniger Inhibition verlangte als das Achten auf lokale Merkmale (HO_KL), was zu geringeren N200-Amplituden führen sollte. Im Vergleich mit den Verhaltensdaten fiel jedoch auf, dass der Stimulus HO_MI sowohl die längsten Reaktionszeiten aller Reize als auch die höchsten Fehlerzahlen hervorrief. Zudem ist fraglich, ob das Achten auf die mittelgroßen Pfeile im Stimulus HO_MI tatsächlich als relevant „globaler“ angesehen werden kann als das Achten auf die kleinen Pfeile im Stimulus HO_KL. So ist bei ersterem Stimulus die globale Ebene des großen Pfeils genauso wie die nächsthöhere Ebene der mittelgroßen Pfeile beim Stimulus HO_KL inkongruent, was nach der global precedence Theorie in beiden Fällen eine erhöhte Inhibition verlangen sollte. Es ist deshalb alternativ zu diskutieren, ob möglicherweise für den Stimulus HO_MI bei divergierenden sowohl globalen (großer Pfeil) als auch lokalen (kleinste Pfeile) Eigenschaften hier eine nicht mehr ausreichende Inhibition im Sinne einer „Überforderung“ des Inhibitionssystems vorlag. Infolgedessen konnten die konkurrierenden Antwortmöglichkeiten eventuell teilweise nicht ausreichend unterdrückt werden, was sich in schlechterem

Abschneiden bezüglich Korrektheit und Reaktionsgeschwindigkeit in der Aufgabenbewältigung geäußert und zu reduzierten Amplituden der N200 geführt haben könnte.

Ähnliche Ergebnisse mit einem fehlenden weiteren Anstieg von Hirnaktivität bei Erreichen eines bestimmten Anforderungslevels finden sich in Studien zum Arbeitsgedächtnis. So demonstrierten Vogel & Machizawa (2004) in einer EKP-Studie eine Begrenztheit der Speicherkapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses: Dabei zeigten sich zunächst mit den Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis zunehmend negative Amplituden (contralateral delay activity) ab ca. 200ms nach einem Reiz. Ab einem bestimmten, individuell unterschiedlichen, Niveau jedoch war kein weiterer Amplitudenanstieg mehr zu vermerken. Vielmehr bewegte sich die Amplitudenhöhe auf einem Plateau bzw. fiel teilweise sogar wieder leicht ab.

Mitchell & Cusack (2008) bestätigten in einer fMRI-Studie zum Arbeitsgedächtnis eine Limitierung der Kapazitäten des visuellen Kurzzeitgedächtnisses. Sie sahen ab einer bestimmten Menge an Komplexität der Aufgabenstellung bzw. zu großer Menge an Information keinen weiteren Anstieg der BOLD-Aktivität im Bereich der intraparietalen Sulci.

Zusammengefasst fanden wir also die höchsten N200-Amplituden für das Achten auf die kleinen Pfeile und zwar nahezu unabhängig von der Richtung der benachbarten Pfeilebenen, d.h. dem Ausmaß an Interferenz. Im Sinne der global precedence Theorie gehen wir davon aus, dass mit zunehmender Fokussierung auf lokale im Vergleich zu globalen Stimulusdimensionen ein erhöhtes Maß an Inhibition nötig ist, was die hohen N200-Amplituden bei Beachtung der kleinsten Pfeilebene bedingt. Die relativ geringen Amplituden bei Beachtung der mittelgroßen Pfeile könnten in diesem Sinne ebenfalls mit einem geringeren Inhibitionsbedarf im Vergleich zur Beachtung der kleinsten Pfeile erklärt werden, oder aber Inhibitionsmöglichkeiten sind hier durch zwei inkongruente angrenzende Ebenen überfordert, was dann auch den Auffälligkeiten in den Verhaltensdaten dieser Bedingung zugrunde liegen könnte (erhöhte Fehlerraten und Reaktionszeiten).

Aufgrund dieser Ergebnisse scheint somit die Einteilung des Stimulusmaterials in drei Schwierigkeitsstufen, wie sie von Blasi *et al.* 2005 vorgenommen wurde, nicht angemessen, da zumindest die N200 einem stärkeren Einfluss der Aufmerksamkeitsrichtung (Achten auf große/mittlere/kleine Pfeile) als der Konfliktstufe bzw. Interferenz (Bedeutung der angrenzenden Pfeilrichtungen) unterliegt. Da in den Stimuluskategorien nach Blasi *et al.*

mehrere Aufmerksamkeitsrichtungen zu einem Schwierigkeitsgrad zusammengefasst werden, wären entsprechende Effekte bei diesem Vorgehen nicht nachweisbar.

Die **P300** betreffend fanden wir generell signifikante Ergebnisse jeweils vorwiegend für die gesamte oder aber den späten Anteil der P300. Für den frühen Bereich unterschieden sich die Werte deutlich weniger zwischen den einzelnen Bedingungen oder Genotypen.

Möglicherweise beruht dies auf einem Zusammenhang zwischen diesem Potenzialanteil und der P3a, die automatisch und standardisiert bei Wahrnehmung neuer, unbekannter und leicht einzuordnender Stimuli abläuft und somit keine großen Amplitudendifferenzen erwarten lässt. Der späte Anteil der P300 dagegen wird hauptsächlich durch die P3b repräsentiert, welche Ausdruck der *aktiven* Stimulusevaluation und Aufmerksamkeitskontrolle ist (Donchin & Coles, 1988; Volpe *et al.*, 2007), und somit stärker dem differenziellen Einfluss der einzelnen Aufgabenbedingungen unterliegen sollte. Außerdem handelt es sich bei den genannten Prozessen um Funktionen, die stark mit einer intakten Funktion des präfrontalen Kortex verknüpft sind, so dass ein deutlicher Effekt des COMT-Genotyps zu erwarten ist.

Wir sahen ein unterschiedliches Verhalten der P300 über die einzelnen Bedingungen in Abhängigkeit von der Elektrodenposition: Mit steigender **Schwierigkeit** (und nachlassender Leistung im VAC-Test) nahm die P300 an Fz zu, was gemeinhin als Zeichen neuronalen Rauschens gedeutet wird (Gallinat *et al.*, 2003). Callicott *et al.* (1999) fanden in einer fMRT-Studie, dass bei stärkerer frontaler Aktivierung in einer n-back-Aufgabe eine schlechtere Leistung erzielt wurde. Winterer *et al.* (2004a) postulierten, dass die Intensität des frontalen Hintergrundrauschens eine schlechte Leistung in Frontallappen-Tests und zudem ein genetisches Risiko für Schizophrenie bedingt. An den Elektroden Cz und Pz dagegen *verringerte* sich die P300 mit zunehmender Schwierigkeit signifikant. In zahlreichen Studien wird diskutiert, dass anspruchsvolle Aufgaben Aufmerksamkeitsressourcen überfordern, die für die Aufgabenbewältigung benötigt werden (Überblicksarbeiten: Kok, 2001; Polich, 2007), was dann reduzierte P300-Amplituden mit bedingen könnte. In dual-task-Aufgaben fanden viele Autoren mit zunehmender Schwierigkeit der ersten Aufgabe eine Reduktion der P300-Amplitude in der zweiten Aufgabe (Isreal *et al.*, 1980; Kramer, A. *et al.*, 1985; Wickens *et al.*, 1983). In single-task-Studien zeigte sich, dass die P300-Amplitude mit zunehmender Auslastung von Arbeitsgedächtnis und Aufnahmefähigkeit, zunehmender Komplexität von Aufgaben sowie bei unerwarteten Stimuli im Vergleich zu erwarteten kleiner wird (Kok, 2001). Kok diskutierte deshalb, dass am wahrscheinlichsten ein Informationsverlust bei komplexen Aufgaben bzw. eine Mehrdeutigkeit der Antwortmöglichkeiten eine Reduktion

der P300-Amplitude bewirkt. Diese sei umgekehrt proportional zu der Schwierigkeit in kontrollierten Suchaufgaben. Die Bereitstellung von Ressourcen sei also beeinträchtigt, die P300-Amplitude verringere sich während sich Reaktionszeiten bzw. Fehleranzahl erhöhten.

Polich (2007) postulierte, dass die P300-Amplitude abhängig sei von der Menge an Aufmerksamkeitsressourcen, die während dual-task-Aufgaben eingesetzt werde. Bei Erhöhung der Schwierigkeit der ersten Aufgabe, verringerte sich die Amplitude der Oddball-Aufgabe (zweite Aufgabe), unabhängig von der Modalität der motorischen Anforderungen der ersten Aufgabe. Wenn die Aufgabenbedingungen keine großen Anforderungen stellten, solle die P300 Aufmerksamkeitsressourcen anzeigen und eine relativ große Amplitude mit kurzer Latenz haben. Wenn Aufgaben jedoch größere Ansprüche an die Aufmerksamkeitsressourcen stellten, werde die P300-Amplitude kleiner bei gleichzeitig längerer Latenz; ein Zeichen dafür, dass die verarbeitenden Ressourcen für die Absolvierung der Aufgabe beansprucht würden. Bei schwierigeren Aufgaben sah Polich also eine Erschöpfung der Aufmerksamkeitskapazitäten aufgrund der Fülle der gleichzeitig zu verarbeitenden Informationen, ausgedrückt durch eine verringerte P300-Amplitude (Polich, 1987, 2007).

Die genannten Effekte einer Verringerung der P300-Amplitude mit zunehmender Schwierigkeit im VAC-Test zeigten sich sowohl für die Einteilung in drei Schwierigkeitsstufen nach Blasi et al. als auch für unsere fünf einzelnen Stimulus- bzw. Schwierigkeitskategorien. Wir differenzierten dabei erneut zwischen Variation der Aufmerksamkeitsrichtung auf der einen und Variation der Konfliktstufe auf der anderen Seite und erhielten ebenfalls signifikante Effekte. Bei Veränderung der **Aufmerksamkeitsrichtung** in der mittleren Schwierigkeitsstufe (INT_GR vs. INT_KL) zeigten sich signifikant höhere Amplituden für den Stimulus INT_GR im Vergleich zu INT_KL und zwar besonders an Elektrodenposition Cz sowie für die gesamte P300 bzw. deren späten Anteil. Greift man erneut auf die oben dargelegte global precedence Theorie zurück, werden bei Betrachten der globalen Merkmalsebene im Vergleich zum Achten auf lokalere Merkmale des Reizes signifikant höhere P300-Amplituden hervorgebracht. Wie bereits erläutert gehen wir davon aus, dass die Verarbeitung des globalen Reizes weniger Schwierigkeiten bereitet, ausgedrückt durch einen geringeren Inhibitionsbedarf (niedrigere N200-Amplituden) und geringere Reaktionszeiten in den Verhaltensdaten. Die P300 betreffend sahen wir nun für die lokalen Reizmerkmale, also die kleinen Pfeile in unserem Vergleich, eine Amplitudenreduktion im Vergleich zum Beachten des globalen, großen Pfeils. Es schienen hier somit mehr Ressourcen

für die Lösung der Aufgabe beansprucht zu werden und eine nur mehr geringere P300 generiert werden zu können.

Beim Vergleich der Aufmerksamkeitsrichtung auf kleine vs. mittlere Pfeile innerhalb der höchsten Schwierigkeitsstufe (HO_KL vs. HO_MI) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr. Bereits bei der Betrachtung der N200 wurde erwähnt, dass für den Stimulus HO_MI eine niedrigere N200-Amplitude im Vergleich zu HO_KL beobachtet wurde, bei gleichzeitig längsten Reaktionszeiten und höchsten Fehlerzahlen in den Verhaltensdaten. Es wurde deshalb diskutiert, ob möglicherweise durch ein Überschreiten der Kapazitäten keine ausreichende Inhibition mehr vorlag, ausgedrückt in schlechterem Abschneiden im VAC-Test. Die P300 betreffend sahen wir nun keinen weiteren Abfall der Amplitude von HO_MI im Vergleich zu HO_KL. Beide Stimuli scheinen also Aufmerksamkeitsressourcen in höchstem Maße zu beanspruchen, wobei möglicherweise aufgrund eines entsprechenden „Deckeneffektes“, das heißt des Erreichens der Grenzen der Aufmerksamkeitskapazitäten, keine weitere Abstufung zwischen den beiden Stimuli in der Elektrophysiologie mehr sichtbar wird. Wie oben bereits diskutiert steht dies im Einklang mit Arbeitsgedächtnisarbeiten, in denen ebenfalls bei einer bestimmten Fülle an Informationen bzw. Komplexität ein Plateau der Hirnaktivität erreicht wurde und keine weitere Steigerung dieser Aktivität mehr möglich war (Mitchell & Cusack, 2008; Vogel & Machizawa, 2004).

Bei Betrachten der zweiten Merkmalsebene, der **Konfliktstufe oder Interferenz**, waren ebenfalls signifikante Effekte festzustellen: Erhöhte man bei konstant gehaltener Aufmerksamkeitsrichtung (Achten auf großen Pfeil) die Konfliktstufe von gering auf intermediär (GER vs. INT_GR), so verringerte sich die P300-Amplitude sowohl für die gesamte P300 als auch für deren späten Anteil signifikant und zwar erneut vor allem an den zentro-parietalen Elektrodenpositionen. Genauso verhielt sich die P300 bei der Steigerung des Konflikts von intermediär auf hoch und konstanter Aufmerksamkeitsrichtung (Achten auf die kleinen Pfeile: INT_KL vs. HO_KL), wo ebenfalls die P300-Amplitude mit steigender Schwierigkeit an den Elektroden Cz und Pz abfiel, während sie an Fz anstieg. Für die P300 fanden wir also einen deutlichen Effekt der Interferenz mit umgekehrt proportionalem Verhalten zu den P300-Amplituden. Passend dazu zeigten sich in einer Studie von Proverbio *et al.* (1998) mit compound Stimuli, d.h. Stimuli, die sich aus mindestens Merkmalsebenen (wie z.B. Form und Farbe) zusammensetzen, beim Achten auf lokale Reizeigenschaften signifikant höhere P300-Amplituden für kongruente im Vergleich zu inkongruenten Stimuli.

Die Amplitude der P300 scheint also, anders als die der N200, sowohl durch die Konflikthaftigkeit der Reize, im Sinne zunehmender Interferenz, als auch durch die Richtung der Aufmerksamkeit (global versus lokal) unabhängig voneinander beeinflusst zu werden. Mit zunehmender Interferenz der angrenzenden Pfeile bzw. zunehmender Beanspruchung der Aufmerksamkeitsressourcen wird eine immer geringere P300-Amplitude über zentro-parietalen Elektrodenpositionen generiert.

Zuletzt soll noch der Einfluss von Aufmerksamkeitsrichtung bzw. Interferenz auf Elektrophysiologie und Verhalten gemeinsam anhand der Stimuli INT_GR und INT_KL betrachtet werden: In den Verhaltensdaten war für diese beiden Stimuli eine Divergenz zwischen den Ergebnissen für Reaktionszeit und Korrektheit aufgefallen, was oben bereits im Sinne eines speed-accuracy trade-offs interpretiert wurde (vgl. 4.2). Betrachtete man EEG- und Verhaltensdaten nun gemeinsam, fiel auf, dass sich für diese beiden Stimuli die N200 direkt proportional zur Reaktionszeit verhielt, während sich die P300 gleichsinnig zur Fehlerzahl bewegte: Der lokale Stimulus INT_KL erforderte mehr Inhibition (höhere N200) und Aufmerksamkeitsressourcen (niedrigere P300), das aufwändige Prozessieren benötigte mehr Zeit (höhere Reaktionszeit), führte aber letztendlich zum Erfolg (geringere Fehlerzahl). Beim globalen Stimulus INT_GR wurde dagegen dem dominierendem Impuls, auf globale Reizeigenschaften zu reagieren, rasch nachgegeben (kurze Reaktionszeit), wobei weniger Aufmerksamkeitsressourcen in Anspruch genommen wurden (höhere P300) und eine geringere Menge an Inhibition notwendig war (niedrigere N200). Dieses rasche Prozessieren wirkte sich jedoch negativ auf die Treffgenauigkeit (höhere Fehlerzahl) aus.

Die Schwierigkeit der einzelnen Stimuli im VAC-Test wird also unabhängig durch die beiden Dimensionen Aufmerksamkeitsrichtung und Interferenz beeinflusst, wobei die Schwierigkeit mit einer Erhöhung der Interferenz sowie einer Fokussierung auf lokalere Merkmalsebenen zunimmt.

Es ist daher sowohl für die N200 als auch für die P300 eine Zusammenfassung der Stimuli INT_GR und INT_KL bzw. HO_KL und HO_MI zu jeweils einer Schwierigkeitsstufe INT bzw. HO (vgl. Blasi et al., 2005) in dieser Form schwer zu rechtfertigen. So sollte, wie oben ausgeführt, bei zukünftiger Verwendung des VAC-Stimulusmaterials darauf geachtet werden, dass jeweils Aufmerksamkeitsrichtung und Konfliktstufe unabhängig voneinander variiert bzw. für jede Konfliktstufe auch alle Aufmerksamkeitsrichtungen betrachtet werden. Gegebenenfalls müssten dann zusätzliche oder neue Schwierigkeitsstufen benannt werden.

4.4 Einfluss des COMT-Polymorphismus auf Elektrophysiologie und Verhalten im VAC-Test

Den Einfluss von Dopamin und somit des COMT-Genotyps auf den präfrontalen Kortex ordneten Winterer und Weinberger (Winterer, Egan *et al.*, 2006; Winterer, Musso *et al.*, 2006; Winterer & Weinberger, 2004) als Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses ein, im Sinne einer Optimierung der Neuronenkoordination durch Dopamin. Demzufolge sollte das unterschiedlich hohe Dopamin-Angebot der einzelnen COMT-Genotypen eine veränderte Hirnaktivität und -funktion bewirken.

Im Vergleich der einzelnen Genotypen hatten Met/Met-Träger in unserem Test statistisch gesehen niedrigere **N200-Amplituden** als Val-Allel-Träger. Homozygote und heterozygote Val-Allel-Träger unterschieden sich bezüglich ihrer N200-Amplituden für keine Bedingung signifikant. Es ergibt sich daraus folgend die Annahme, dass bereits ein Val-Allel kognitive Funktionen im Bereich des präfrontalen Kortex beeinträchtigt.

Wie vermutet zeigte sich der Unterschied zwischen Met-Allel-Homozygoten und Val-Allel-Trägern am deutlichsten bei der Aufgabe, die die höchste Inhibition verlangte: Für den Stimulus HO_KL generierten Met/Met-Probanden die mit Abstand kleinste N200, Val-Homozygote die größte, während Val/Met-Heterozygote zwischen den beiden anderen Gruppen lagen. Insgesamt mussten Met/Met-Träger also das geringste Maß an Inhibition aufwenden, ausgedrückt durch ihre mit Abstand kleinste N200-Amplitude, und wiesen zwischen den einzelnen Bedingungen außerdem nur sehr geringe Schwankungen in der Amplitudenhöhe auf. Val-Allel-Träger dagegen generierten signifikant höhere N200-Amplituden und zeigten zudem ein sehr variables elektrophysiologisches Reaktionsverhalten auf unseren VAC-Test: Sie brachten (im Gegensatz zu Met/Met-Allel-Trägern) teilweise signifikant unterschiedlich große N200-Amplituden zwischen den einzelnen Bedingungen hervor.

Diese Ergebnisse decken sich mit der Theorie der tonischen versus phasischen Dopaminfreisetzung von Grace *et al.*, wonach die phasische Freisetzung für das Updating oder Resetting von Arbeitsgedächtnisspuren wichtig ist, während die tonische Freisetzung im Gegensatz dazu diese Prozesse stabilisiert (Bilder *et al.*, 2004; Grace, 1991, 1993; Moore *et al.*, 1999). Das phasische Dopamin soll vor allem durch die intrasynaptischen Dopamin-Transporter reguliert werden, welche den Neurotransmitter rasch aus dem synaptischen Spalt

entfernen können. Niedrige Dopamin-Mengen, die nicht der Inaktivierung durch die Dopamin-Transporter unterliegen, können dagegen aus dem synaptischen Spalt diffundieren und zum extrazellulären Pool des tonischen Dopamin beitragen (Floresco *et al.*, 2003). In diesem Bereich soll nun die Aktivität der COMT eine große Rolle spielen. Nolan *et al.* (2004) und Bilder *et al.* (2004) nahmen an, dass das Met-Allel das tonische Dopamin erhöhen könnte: Da das Met-Allel eine weniger aktive COMT bedingt, wird extrazellulär Dopamin langsamer abgebaut als dies bei der Val-Variante der COMT der Fall ist. Somit wird der Pool an tonischem, extrazellulärem Dopamin vergrößert, wodurch das Met-Allel einerseits allgemein die kognitive Stabilität verstärken kann. Gleichzeitig aber begrenzt es andererseits die Fähigkeit, flexibel Verhaltensweisen zu verändern.

Passend dazu fanden Stefanis *et al.* (2005) kaum Schwankungen in den Reaktionszeiten von Met/Met-Trägern im Continuous Performance Test, einem Test zu selektiver Aufmerksamkeit und Daueraufmerksamkeit.

In unserem Test zeigten Met-Allel-Homozygote also eine sehr stabile Hirnaktivierung, die mit Veränderung der Aufmerksamkeitsrichtung kaum variierte, und schienen nur wenige Schwierigkeiten zu haben, die einzelnen Stimuli zu kategorisieren - und das bei gleicher Leistung wie die hier deutlich stärker aktivierenden Val-Allel-Träger. Diese brachten mit ansteigender Schwierigkeit immer höhere N200-Amplituden hervor und arbeiteten also letztendlich ineffektiver.

Für die **P300** konnten wir Unterschiede durch die unterschiedliche Dopamin-Verfügbarkeit der einzelnen Genotypgruppen bereits ohne vorhandenen Konflikt finden: Met/Met-Träger wiesen in der Kontrollaufgabe an der Elektrode Cz signifikant höhere P300-Amplituden als Val/Met-Träger auf. Dies zeigte sich als statistischer Trend für die gesamte und als signifikant für den späten Anteil der P300. Zwischen beiden homozygoten Gruppen und zwischen Val/Met- und Val/Val-Probanden konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die jeweils höchste P300 der Met/Met-Probanden wies auf erhöhte Aufmerksamkeitsressourcen in dieser COMT-Gruppe hin (vgl. 4.3). Auch im VAC-Test generierten Met/Met-Träger in allen Schwierigkeitsstufen höhere P300-Amplituden als homo- oder heterozygote Val-Allelträger.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer Studie von Ehliis *et al.* (2007) die bei Schizophrenie-Patienten mit einem Met/Met-Genotyp unter NoGo-Konditionen eine signifikant höhere P300 im Vergleich zu Val/Met-Heterozygoten berichteten, was als bessere

kognitive Antwortkontrolle bei Met-Homozygoten angesehen werden kann. Gallinat *et al.* (2003) fanden für Met-Homozygote signifikant niedrigere *frontale* P300-Amplituden, welche als vermindertes Rauschen und damit bessere frontale Funktion interpretiert werden. In Übereinstimmung damit zeigten Winterer, Egan und Kollegen (2006) ein stärkeres frontales Rauschen für Val/Val-Träger. Im komplexen VAC-Test erwarten wir jedoch kaum Rauschen, sondern vielmehr starke Signaleigenschaften unserer P300, so dass die insgesamt höheren P300-Amplituden der Met-Allel-Homozygoten sowohl in der Kontrollaufgabe als auch im VAC-Test selbst als erhöhtes Maß an Aufmerksamkeitsressourcen sowie geringere Überforderung durch die Aufgabenbewältigung angesehen werden können.

Val-Allel-Träger zeigten also, sowohl hinsichtlich der N200 als auch der P300, eine deutlich ineffektivere Hirnaktivierung im Vergleich zu homozygoten Met-Allel-Probanden: So generierten erstere jeweils signifikant niedrigere zentro-parietale P300- sowie höhere N200-Amplituden. Sie hatten also weniger Aufmerksamkeitsressourcen zur Verfügung, zeigten eine Erschöpfung derselben bei den schwierigeren Aufgaben und mussten stärker inhibieren als Met/Met-Homozygote. Beide Val-Allel-Gruppen unterschieden sich nie signifikant voneinander, bereits ein Val-Allel schien daher für eine deutlich schlechtere Aufmerksamkeitskontrolle verantwortlich zu sein. Zusätzlich zeigten Val-Allel-Träger eine deutlich höhere Variabilität in ihrer Hirnaktivität über die einzelnen Aufgaben, während Met/Met-Homozygote eine konstant stabile Aktivierung, möglicherweise jedoch auf Kosten der kognitiven Flexibilität, hervorbrachten.

Zusammengefasst zeigten also homozygote Met-Allel-Träger in unserem komplexen Test insgesamt die besten kognitiven Kontrollfähigkeiten, aktivierten am effektivsten, verarbeiteten besser und wiesen ein erhöhtes Maß an Aufmerksamkeit und Stabilität in der Hirnaktivierung im Vergleich zu Val-Allel-Trägern auf.

Blasi *et al.* fanden in ihrer Studie aus dem Jahr 2005 ebenfalls bei Met-Allel-Trägern die geringste Hirnaktivierung bei besserer Leistung im Vergleich zu Val-Allel-Probanden. Möglicherweise aufgrund der Konfundierung der verschiedenen Stimuluseigenschaften des Aufgabendesigns konnte bei Blasi *et al.* jedoch nicht die *Variabilität* in der Hirnaktivierung der einzelnen Genotypgruppen mit erhöhter Stabilität für Met/Met-Homozygote im Gegensatz zu großen Schwankungen in der Hirnaktivierung der Val-Allel-Träger herausgearbeitet werden.

4.5 Kritikpunkte

Zunächst bleibt festzustellen, dass aufgrund der relativ geringen Fallzahl die gefundenen Ergebnisse unter Vorbehalt interpretiert werden müssen und weiterer Replikationen bedürfen. In der vorliegenden Studie wurde auf eine sehr homogene Stichprobe an Probanden zurückgegriffen, gesunde, junge Studenten aus Deutschland, wodurch konfundierende Variablen gering gehalten wurden. Andererseits erlaubt dies natürlich nur eine vorsichtige Übertragung der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung (Problem der Generalisierbarkeit der Befunde).

Zudem lässt das vorhandene Aufgabendesign, wie oben diskutiert, bezüglich einzelner Stimuli nur begrenzte Aussagemöglichkeiten zu: So ist vor allem für den, nach den Verhaltensdaten, schwersten Stimulus HO_MI nicht eindeutig zu klären, was letztendlich für das Dekompensieren der Hirnaktivierung, sichtbar durch eine fehlende weitergehende Inhibition (N200) bzw. Allokation von Ressourcen (P300), verantwortlich war. So haben wir auf der einen Seite die „doppelte Interferenz“ mit inkongruenten Richtungen beider angrenzender Stimulusebenen, auf der anderen Seite die Aufmerksamkeitsrichtung auf die mittelgroßen Pfeile. Wie oben bereits ausgeführt, ist daher insbesondere für HO_MI die Konstruktion weiterer Vergleichsstimuli notwendig, die eine unabhängige Variation von Interferenz und Aufmerksamkeitsrichtung erlauben.

Eine weitere Einschränkung der gefundenen Ergebnisse entsteht durch das Problem des multiplen Testens, also des Testens verschiedener Hypothesen anhand derselben Daten. So gilt das 5%-Fehler-Niveau nur für die Durchführung eines einzelnen Testes, für jeden weiteren Test addiert sich das Risiko einen falsch positiven Befund anzunehmen bzw. die Nullhypothese fälschlicherweise zu verwerfen. Aufgrund des Stimulusmaterials mit, wie bereits ausführlich dargelegt, begrenzten Vergleichsmöglichkeiten, war das Rechnen zahlreicher unabhängiger Tests notwendig und eine Korrektur mit z.B. der Bonferroni-Korrektur schwer möglich. Es ist also zu vermerken, dass alle berichteten Ergebnisse nur explorativen Charakter besitzen. Insbesondere gilt diese Problematik für den Genetikteil der Arbeit, wo wir nur kleine Effekte des COMT-Polymorphismus feststellen konnten. Die Plausibilität der Ergebnisse steigt allerdings wiederum dadurch, dass wir in verschiedenen Variablen, d.h. in mehreren Komponenten, konstant ähnliche und vergleichbare Effekte finden konnten.

5 Zusammenfassung

Durch die Nutzung der spezifischen Vorteile von ereigniskorrelierten Potenzialen, also der scharfen zeitlichen Auflösung sowie direkten Darstellung neuronaler Aktivität, konnten wir mit unserer Studie differenziert darstellen, inwiefern sich die Komplexität der VAC-Aufgabe auf Funktion und Aktivierung des präfrontalen Kortex auswirkt. So zeigte sich zunächst, dass die N200 vor allem durch eine Veränderung der Aufmerksamkeitsrichtung zwischen globalen und lokalen Stimuluseigenschaften beeinflusst wurde, wobei bei letzteren ein größeres Ausmaß an Inhibition nötig war. Auf die P300 hatten dagegen sowohl die Aufmerksamkeitsrichtung als auch die Konfliktstärke eine Auswirkung: lokale im Vergleich zu globalen Stimuluseigenschaften sowie erhöhter Konflikt beanspruchten vermehrt Aufmerksamkeitsressourcen. Die Schwierigkeit der einzelnen Stimuli der VAC-Aufgabe setzt sich also sowohl durch die Aufmerksamkeitsrichtung als auch durch Interferenzeffekte zusammen.

Es wird ersichtlich, dass der präfrontale Kortex zunehmend beansprucht wird, wenn nicht auf das „große Ganze“ sondern auf das Detail fokussiert wird, oder aber wenn der Zielstimulus mit den umgebenden Reizen interferiert. Um auf das Bild von Navon (1977) vom *Forest Before Trees* zurückzukommen, wird der präfrontale Kortex also stärker gefordert, wenn man im Wald auf die Bäume achtet bzw. in einem Mischwald auf einen Laubbaum.

Wie in früheren Studien beschrieben, weisen unsere Daten zudem auf einen Zusammenhang zwischen dem COMT Val^{108/158}Met Polymorphismus und der Aktivierung im präfrontalen Kortex und Cingulum hin. Während wir keine Auswirkungen der COMT-Ausprägung auf die Performanz, d.h. Korrektheit und Reaktionsgeschwindigkeit im VAC-Test feststellen konnten, zeigten unsere Daten eine deutliche Auswirkung des COMT-Genotyps auf die hirnelektrische Aktivität, ausgedrückt durch die ereigniskorrelierten Potenziale N200 und P300.

Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse vorangegangener Studien: Die aus dem Genotyp resultierende, je nach Gruppe unterschiedliche, Dopamin-Verfügbarkeit im präfrontalen Kortex und Cingulum beeinflusst präfrontale Gehirnfunktionen, und zwar im besonderen Maße Aufmerksamkeitskontrolle, Konfliktdetektion und Inhibition: Met/Met-Homozygote zeigen ein erhöhtes Maß an Aufmerksamkeit, bringen eine bessere Aktivierung im präfrontalen Kortex hervor und haben weniger Schwierigkeiten mit der Konfliktverarbeitung. Val-Allel-Träger aktivieren dagegen im PFC schon in der Kontrollbedingung schlechter, was

sich in der eigentlichen Aufgabe fortsetzt, benötigen viel inhibitorische Kontrolle, zeigen ein inkonstantes elektrophysiologisches Verhalten im VAC-Test und dekompensieren bei der höchsten Schwierigkeitsstufe.

Met-Homozygote arbeiten also effizienter: Sie aktivieren ihren Kortex besser (höhere P300) und müssen bei gleicher Leistung wie Val-Träger weniger inhibieren (niedrigere N200-Amplitude). Möglicherweise verfügen sie jedoch über weniger kognitive Flexibilität, was an der geringen Variabilität ihrer Hirnaktivierung über alle Schwierigkeitsstufen hinweg sichtbar wird.

6 Literaturverzeichnis

- Alexander, J, & Polich, J. (1995). P300 differences between sinistrals and dextrals. *Cognitive Brain Research*, 2(4), 277-282.
- Alexander, J, & Polich, J. (1997). Handedness and P300 from Auditory Stimuli, . *Brain and Cognition*, 35(2), 259-270.
- Barch, D, Braver, T, Akbudak, E, Conturo, T, Ollinger, J, & Snyder, A. (2001). Anterior Cingulate Cortex and Response Conflict: Effects of Response Modality and Processing. *Cereb. Cortex*, 11(9), 837-848.
- Baudena, P, Halgren, E, Heit, G, & Clarke, J. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94(4), 251-264.
- Bekker, E, Kenemans, J, & Verbaten, M. (2005). Source analysis of the N2 in a cued Go/NoGo task. *Cognitive Brain Research*, 22(2), 221-231.
- Bertolino, A, Caforio, G, Blasi, G, De Candia, M, Latorre, V, Petruzzella, V, Altamura, N, Nappi, G, Papa, S, Callicott, J, & Mattay, V. (2004). Interaction of COMT Val108/158Met Genotype and Olanzapine Treatment on Prefrontal Cortical Function in Patients with Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161, 1798-1805.
- Bilder, R, Volavka, J, Czobor, P, Malhotra, A, Kennedy, J, Ni, X, Goldman, R, Hoptman, M, Sheitman, B, Lindenmeyer, J, Citrome, L, McEvoy, J, Kunz, M, Chakos, M, Cooper, T, & Lieberman, J. (2002). Neurocognitive Correlates of the COMT Val158Met Polymorphism in Chronic Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 52, 701-707.
- Bilder, R, Volavka, J, Lachman, H, & Grace, A. (2004). The Catechol-O-Methyltransferase Polymorphism: Relations to the Tonic-Phasic Dopamine Hypothesis and Neuropsychiatric Phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1943-1961.
- Blasi, G, Goldberg, TE, Elvevåg, B, Rasetti, R, Bertolino, A, Cohen, J, Alce, G, Zolnick, B, Weinberger, DR, & Mattay, VS. (2007). Differentiating allocation of resources and conflict detection within attentional control processing. *European Journal of Neuroscience*, 25(2), 594-602.
- Blasi, G, Mattay, VS, Bertolino, A, Elvevag, B, Callicott, JH, Das, S, Kolachana, BS, Egan, MF, Goldberg, TE, & Weinberger, DR. (2005). Effect of Catechol-O-Methyltransferase val158met Genotype on Attentional Control. *J. Neurosci.*, 25(20), 5038-5045.
- Botvinick, M, Barch, D, Carter, C, & Cohen, J. (2001). Conflict Monitoring and Cognitive Control. *Psychological Review*, 108(3), 624-652.
- Botvinick, M, Nystrom, L, Fissell, K, Carter, C, & Cohen, J. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *402(6758)*, 179-181.
- Callicott, J, Mattay, V, Bertolino, A, Finn, K, Coppola, R, Frank, J, Goldberg, T, & Weinberger, D. (1999). Physiological Characteristics of Capacity Constraints in Working Memory as Revealed by Functional MRI. *Cereb. Cortex*, 9(1), 20-26.
- Carter, C, Macdonald, A, Botvinick, M, Ross, L, Stenger, V, Noll, D, & Cohen, J. (2000). Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 97(4), 1944-1948.
- Chen, J, Lipska, B, Halim, N, Ma, Q, Matsumoto, M, Melhem, S, Kolachana, B, Hyde, T, Herman, M, Apud, J, Egan, M, Kleinman, J, & Weinberger, D. (2004). Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *Am J Hum Genet*, 75, 807-821.
- Chudasama Y, RT. (2004). Dopaminergic Modulation of Visual Attention and Working Memory in the Rodent Prefrontal Cortex. *29(9)*, 1628-1636.

- Coles, M, Smid, H, & Scheffers, M. (1995). Mental Chronometry and the study of Human Information Processing. In Coles M Rugg M (Ed.), *Electrophysiology of the Mind* (pp. 94-95). New York: Oxford University Press.
- Cui, L, Wang, Y, Wang, H, Tian, S, & Kong, J. (2000). Human brain sub-systems for discrimination of visual shapes. *NeuroReport*, *11*(11), 2415–2418.
- Debener, S, Kranczioch, C, Herrmann, C, & Engel, A. (2002). Auditory novelty oddball allows reliable distinction of top-down and bottom-up processes of attention. *International Journal of Psychophysiology*, *46*(1), 77-84.
- Dickter, CL, & Bartholow, BD. (2010). Ingroup categorization and response conflict: Interactive effects of target race, flanker compatibility, and infrequency on N2 amplitude. *Psychophysiology*, *9999*(9999).
- Dien, J, Spencer, K, & E, D. (2004). Parsing the late positive complex: Mental chronometry and the ERP components that inhabit the neighborhood of the P300. *Psychophysiology*, *41*(5), 665 - 678.
- Donchin, E, & Coles, M. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences*, *11*, 357-374.
- Duncan-Johnson, C, & Donchin, E. (1977). On quantifying surprise: the variation of event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiology*, *14*(5), 456-467.
- Duncan-Johnson, C, & Donchin, E. (1982). The P300 component of the event-related brain potential as an index of information processing. *Biological Psychology*, *14*(1-2), 1-52.
- Egan, M, Goldberg, T, Kolachana, B, Callicott, J, Mazzanti, C, Straub, R, Goldman, D, & Weinberger, D. (2001). Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *PNAS*, *98*(12), 6917-6922.
- Ehlis, A, Reif, A, Herrmann, M, Lesch, K, & Fallgatter, A. (2007). Impact of Catechol-O-Methyltransferase on Prefrontal Brain Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. *32*(1), 162-170.
- Falkenstein, M. (2006). Inhibition, conflict and the Nogo-N2. *Clinical Neurophysiology*, *117*(8), 1638-1640.
- Floresco, S, West, A, Ash, B, Moore, H, & Grace, A. (2003). Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nature Neuroscience*, *6*, 968 - 973.
- Gallinat, J, Bajbouj, M, Sander, T, Schlattmann, P, Xu, K, Ferro, E, Goldmann, D, & Winterer, G. (2003). Association of the G1947A COMT (Val(108/158)Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry*, *54*(1), 40-48.
- Gallinat J, BM, Sander, T Schlattmann P, Xu K, Ferro EF, Goldmann D, Winterer G. (2003). Association of the G1947A COMT (Val(108/158)Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry*, *54*(1), 40-48.
- Goldberg, T, Egan, M, Gscheidle, T, Coppola, R, Weickert, T, Kolachana, B, Goldman, D, & Weinberger, D. (2003). Executive Subprocesses in Working Memory: Relationship to Catechol-O-methyltransferase Val158Met Genotype and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(9), 889-896.
- Goldstein, A, Spencer, K, & Donchin, E. (2002). The influence of stimulus deviance and novelty on the P300 and Novelty P3. *Psychophysiology*, *39*(6), 781 - 790.
- Gonzalez-Burgos, G, Kröner, S, Krimer, L, Seamans, J, Urban, N, Henze, D, Lewis, D, & Barrionuevo, G. (2002). Dopamine Modulation of Neuronal Function in the Monkey Prefrontal Cortex. *Physiology & Behaviour*, *77*, 537-543.
- Grace, A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: A hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, *41*(1), 1-24.

- Grace, A. (1993). Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, *91*(2), 111-134.
- Halgren, E, Marinkovic, K, & Chauvel, P. (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *106*(2), 156-164.
- Han, S, He, X, Yund, EW, & Woods, DL. (2001). Attentional selection in the processing of hierarchical patterns: an ERP study. *Biological Psychology*, *56*(2), 113-130.
- Hansch, E, Syndulko, K, Cohen, S, Goldberg, Z, Potvin, A, & Tourtellotte, W. (1982). Cognition in Parkinson disease: an event-related potential perspective. *Ann Neurol*, *11*(6), 599-607.
- Hansenne, M, Pitchot, W, Moreno, A, Papart, P, Timsit-Berthier, M, & Ansseau, M. (1995). Catecholaminergic function and P300 amplitude in major depressive disorder (P300 and catecholamines). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *96*(2), 194-196.
- Hoffman, JE. (1980). Interaction between global and local levels of a form. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance*, *6*(2), 222-234.
- Huotari, M, Santha, M, Lucas, L, Karayiorgou, M, Gogos, J, & Mannisto, P. (2002). Effect of Dopamine Uptake Inhibition on Brain Catecholamine Levels and Locomotion in Catechol-O-methyltransferase-Disrupted Mice. *J Pharmacol Exp Ther*, *303*(3), 1309-1316.
- Isreal, JB, Chesney, GL, Wickens, CD, & Donchin, E. (1980). P300 and Tracking Difficulty: Evidence For Multiple Resources in Dual-Task Performance. *Psychophysiology*, *17*(3), 259-273.
- Jasper, H. (1958). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography (The Ten Twenty Electrode System Of The International Federation): 1957. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *10*(2), 370-375.
- Knight, R, Scabinia, D, Woodsa, D, & Claywortha, C. (1989). Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Research*, *502*(1), 109-116.
- Kok, A. (1986). Effects of degradation of visual stimuli on components of the event-related potential (ERP) in go/nogo reaction tasks. *Biological Psychology*, *23*(1), 21-38.
- Kok, A. (2001). On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, *38*(3), 557-577.
- Kopp, B, Rist, F, & Mattler, U. (1996). N200 in the flanker task as a neurobehavioral tool for investigating executive control. *Psychophysiology*, *33*(3), 282-294.
- Kramer, A, Wickens, CD, & Donchin, E. (1985). Processing of Stimulus Properties: Evidence for Dual-Task Integrality. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance August*, *11*(4), 393-408.
- Kramer, U, Cunillera, T, Camara, E, Marco-Pallarés, J, Cucurell, D, Nager, W, Bauer, P, Schule, R, Schols, L, Rodriguez-Fornells, A, & Munte, T. (2007). The Impact of Catechol-O-Methyltransferase and Dopamine D4 Receptor Genotypes on Neurophysiological Markers of Performance Monitoring. *J. Neurosci.*, *27*(51), 14190-14198.
- Lachman, H, Papolos, D, Saito, T, Yu, Y, Szumlanski, C, & Weinshilboum, R. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, *6*(3), 243-250.
- Lange, J, Wijers, A, Mulder, L, & Mulder, G. (1998). Color selection and location selection in ERPs: differences, similarities and '[neural specificity]'. *Biological Psychology*, *48*(2), 153-182.

- Lewis, D, Melchitzky, D, Sesack, S, Whitehead, R, Auh, S, & Sampson, A. (2001). Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex: regional, laminar, and ultrastructural localization. *J Comp Neurol*, 432(1), 119-136.
- Logan, G, Cowan, W, & Davis, K. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 10(2), 276-291.
- Lotta, T, Vidgren, J, Tilgmann, C, Ulmanen, I, Melén, K, Julkunen, I, & Taskinen, J. (1995). Kinetics of Human Soluble and Membrane-Bound Catechol-O-Methyltransferase. *Biochemistry*, 34, 4202-4210.
- Malhotra, A, Kestler, L, Mazzanti, C, Bates, J, Goldberg, T, & Goldman, D. (2002). A Functional Polymorphism in the COMT Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition. *Am J Psychiatry*, 159, 652-654.
- Matsumoto, M, Weickert, C, Akil, M, Lipska, B, Hyde, T, Herman, M, Kleinman, J, & Weinberger, D. (2003a). Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience*, 116(1), 127-137.
- Mattay, V, Berman, K, Ostrem, J, Esposito, G, Van Horn, J, Bigelow, L, & Weinberger, D. (1996). Dextroamphetamine enhances neural network-specific physiological signals: a positron-emission tomography rCBF study. *J Neurosci*, 16(15), 4816-4822.
- Mattay, V, Tessitore, A, Callicott, J, Bertolino, A, Goldberg, T, Chase, T, Hyde, T, & Weinberger, D. (2002). Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 51(2), 156 - 164.
- Mennes, M, Wouters, H, Bergh, Bvd, Lagae, L, & Stiers, P. (2008). ERP correlates of complex human decision making in a gambling paradigm: Detection and resolution of conflict. *Psychophysiology*, 45(5), 714-720.
- Mitchell, DJ, & Cusack, R. (2008). Flexible, Capacity-Limited Activity of Posterior Parietal Cortex in Perceptual as well as Visual Short-Term Memory Tasks. *Cereb. Cortex*, 18(8), 1788-1798.
- Moore, H, West, A, & Grace, A. (1999). The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46(1), 40-55.
- Näätänen, R. (1990). The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. (Zitat aus Patel et al. 2005). *Behavioral and Brain Sciences*, 13, 201-288.
- Nakajima, Y, Miyamoto, K, & Kikuchi, M. (1994). [Estimation of neural generators of cognitive potential P300 by dipole tracing method]. *No To Shinkei*, 46(11), 1059-1065.
- Navon, D. (1977). Forest before trees: The precedence of global features in visual perception. *Cognitive Psychology*, 9, 353-383.
- Nieuwenhuis, S, Yeung, N, Van Den Wildenberg, W, & Ridderinkhof, K. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: Effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(1), 17-26.
- Nolan, K, Bilder, R, Lachman, H, & Volavka, J. (2004). Catechol O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism in Schizophrenia: Differential Effects of Val and Met Alleles on Cognitive Stability and Flexibility. *Am J Psychiatry*, 161(2), 359-361.
- Overtoom, C, Verbaten, M, Kemner, C, Kenemans, J, van Engeland, H, Buitelaar, J, Camfferman, G, & Koelega, H. (1998). Associations between event-related potentials and measures of attention and inhibition in the Continuous Performance Task in children with ADHD and normal controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37(9), 977-985.

- Palmatier MA, KA, Kidd KK. (1999). Global Variation in the Frequencies of Functionally Different Catechol-O-Methyltransferase Alleles. *Biol Psychiatry*, 46, 557-567.
- Patel, S, & Azzam, P. (2005). Characterization of N200 and P300: Selected Studies of the Event- Related Potential. *International Journal of Medical Sciences*, 2(4), 147-154.
- Pliszka, S, Liotti, M, & Woldorff, M. (2000). Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biological Psychiatry*, 48(3), 238-246.
- 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.
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-2148.
- Polich, J, & Criado, J. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60(2), 172-185.
- Polich, J, & Hoffman, L. (1998). P300 and handedness: On the possible contribution of corpus callosal size to ERPs. *Psychophysiology*, 35, 497-507.
- Potts, G, Dien, J, Hartry-Speiser, A, McDougal, L, & Tucker, D. (1998). Dense sensor array topography of the event-related potential to task-relevant auditory stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106(5), 444-456.
- Pritchard, W, Shappell, S, & Brandt, M. (1991). Psychophysiology of N200/N400: A review and classification scheme. (Zitat aus Patel et al. 2005). *Advances in Psychophysiology*, 4, 43-106.
- Proverbio, AM, Minniti, A, & Zani, A. (1998). Electrophysiological evidence of a perceptual precedence of global vs. local visual information. *Cognitive Brain Research*, 6(4), 321-334.
- Quintana, S, & Maxwell, S. (1994). A Monte Carlo Comparison of Seven e-Adjustment Procedures in Repeated Measures Designs With Small Sample Sizes. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 19(1), 57-71.
- Sams, M, Alho, K, & Näätänen, R. (1983). Sequential effects on the ERP in discriminating two stimuli. *Biological Psychology*, 17(1), 41-58.
- Seamans, J, Durstewitz, D, Christie, B, Stevens, C, & Sejnowski, T. (2001). Dopamine D1/D5 receptor modulation of excitatory synaptic inputs to layer V prefrontal cortex neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(1), 301-306.
- Seamans, J, Gorelova, N, Durstewitz, D, & Yang, C. (2001). Bidirectional Dopamine Modulation of GABAergic Inhibition in Prefrontal Cortical Pyramidal Neurons. *J. Neurosci.*, 21(10), 3628-3638.
- Seamans, J, & Yang, C. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 74, 1-57.
- Senkowski, D, & Herrmann, C. (2002). Effects of task difficulty on evoked gamma activity and ERPs in a visual discrimination task. *Clinical Neurophysiology*, 113(11), 1742-1753.
- Sesack, S, Hawrylak, V, Matus, C, Guido, M, & Levey, A. (1998). Dopamine Axon Varicosities in the Prelimbic Division of the Rat Prefrontal Cortex Exhibit Sparse Immunoreactivity for the Dopamine Transporter. *J. Neurosci.*, 18(7), 2697-2708.
- Smith, J, Johnstone, S, & Barry, R. (2004). Inhibitory processing during the Go/NoGo task: an ERP analysis of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 115(6), 1320-1331.
- Squires, N, Squires, K, & Hillyard, S. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 38(4), 387-401.

- Stanzione, P, Fattapposta, F, Giunti, P, D'Alessio, C, Tagliati, M, Affricano, C, & Amabile, G. (1991). P300 variations in parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P300. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 80(5), 446-453.
- Stefanis, N, Van Os, J, Avramopoulos, D, Smyrnis, N, Evdokimidis, I, & Stefanis, C. (2005). Effect of COMT Val158Met Polymorphism on the Continuous Performance Test, Identical Pairs Version: Tuning Rather Than Improving Performance. *Am J Psychiatry*, 162(9), 1752-1754.
- Stöhr, M, Dichgans, J, Buettner, U, & Hess, C. (2005). Ereignis- korrelierte Potenziale (EKP), Gerloff. In *Evozierte Potenziale* (4 ed., pp. 499-537). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Tarkka, I, Stokic, D, Basile, L, & Papanicolaou, A. (1995). Electric source localization of the auditory P300 agrees with magnetic source localization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 96(6), 538-545.
- Van Der Meere, J, Baal, M, & Sergeant, J. (1989). The Additive Factor Method: A differential diagnostic tool in hyperactivity and learning disability. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 17(4), 409-422.
- Van Der Meere, J, Vreeling, H, & Sergeant, J. (1992). A motor presetting study in hyperactive, learning disabled and control children. *J Child Psychol Psychiatry*, 33(8), 1347-1354.
- Vogel, EK, & Machizawa, MG. (2004). Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*(428), 748-751.
- Volpe, U, Mucci, A, Bucci, P, Merlotti, E, Galderisi, S, & Maj, M. (2007). The cortical generators of P3a and P3b: A LORETA study. *Brain Research Bulletin*, 73(4-6), 220-230.
- Ward, L. (1982). Determinants of Attention to Local and Global Features of Visual Forms. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 8(4), 562-581.
- 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.
- Winterer, G, Coppola, R, Goldberg, T, Egan, M, Jones, D, Sanchez, C, & Weinberger, D. (2004a). Prefrontal Broadband Noise, Working Memory, and Genetic Risk for Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161(3), 490-500.
- Winterer, G, Egan, M, Kolachana, B, Goldberg, T, Coppola, R, & Weinberger, D. (2006). Prefrontal Electrophysiologic "Noise" and Catechol-O-Methyltransferase Genotype in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 60(6), 578-584.
- Winterer, G, Musso, F, Vucurevic, G, Stoeter, P, Konrad, A, Seker, B, Gallinat, J, Dahmen, N, & Weinberger, D. (2006). COMT genotype predicts BOLD signal and noise characteristics in prefrontal circuits. *NeuroImage*, 32(4), 1722-1732.
- Winterer, G, & Weinberger, D. (2004). Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends in Neurosciences*, 27(11), 683-690.
- Yamaguchi, S, & Knight, R. (1991). Anterior and posterior association cortex contributions to the somatosensory P300. *J. Neurosci.*, 11(7), 2039-2054.
- Yeung, N, Botvinick, MM, & Cohen, JD. (2004). The Neural Basis of Error Detection: Conflict Monitoring and the Error-Related Negativity. *Psychological Review October*, 111(4), 931-959.

7 Danksagung

Mein Dank geht zunächst an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Fallgatter, der mir die Möglichkeit gegeben hat, in einer sehr angenehmen und hilfsbereiten Arbeitsatmosphäre in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg zu promovieren. Herrn Prof. Dr. Warnke möchte ich für die Zweitkorrektur meiner Doktorarbeit danken.

Besonders bedanken möchte ich mich außerdem bei meiner Betreuerin Ann-Christine Ehlig, die mir unermüdlich und prägnant meine vielen Fragen beantwortet hat und mir außerdem mit vielen guten Anregungen und Ratschlägen immer zur Seite stand. Durch ihre optimistische Art auch bei Rückschlägen hat sie mir viel Mut gemacht und entscheidend zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen.

Ich danke Martin Schecklmann für seine sehr wertvollen Anleitungen, was die Datenauswertung, insbesondere mit Matlab, anging, außerdem für die Unterstützung beim Design der Doktorarbeit sowie seine sonstigen vielen guten Ratschläge und Ideen. Ferner möchte ich Sebastian Heinzl für die Auswertungen der Genotypen und Inge Gröbner, Ramona Täglich und Melanie Harder für die geduldige Einweisung und Unterstützung im EEG-Labor danken. Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Nadia und Moritz Müller und Patrick Fricke für das Korrekturlesen meiner Arbeit bedanken und außerdem dafür, immer an mich geglaubt und mich auch mal vom Arbeiten abgelenkt zu haben. Zu guter Letzt bedanke ich mich in besonderem Maße für die Unterstützung und den Rückhalt meiner Familie, auf die ich mich immer verlassen konnte und ohne die es mir nicht halb so gut ginge.