



NIKOTINEFFEKTE
AUF RÄUMLICHE AUFMERKSAMKEITSPROZESSE
BEI NICHTRAUCHERN

Dissertation im Fach Psychologie zur Erlangung des akademischen Grades
doctor philosophiae (Dr. phil.)

eingereicht bei der Humanwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam

vorgelegt von
Anja Meinke aus Kaarßen

Eingereicht im April 2006
Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2006

1. Gutachter: Prof. Dr. Reinhold Kliegl

2. Gutachter: Prof Dr. Gereon R. Fink

Erklärung

Ich versichere, dass ich die Dissertation einschließlich beigefügter Zeichnungen, Kartenskizzen, Darstellungen u.ä.m. selbstständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Alle Stellen, die dem Wortlaut oder dem Sinn nach anderen Werken entnommen sind, habe ich in jedem einzelnen Fall unter genauer Angabe der Quelle deutlich als Entlehnung gekennzeichnet.

I haven't failed, I've found 10.000 ways that don't work.

T.A. Edison

Inhaltsverzeichnis

0 GEGENSTAND UND AUFBAU DIESER ARBEIT.....	6
1 THEORETISCHE EINFÜHRUNG.....	7
1.1 Aufmerksamkeit	7
1.1.1 Attentional modulierte Stimulusverarbeitung.....	7
1.1.2 Wie wird Aufmerksamkeit gelenkt?.....	11
1.2 Nikotin und Azetylcholin.....	16
1.2.1 Wirkung von Nikotin.....	17
1.3 Fragestellung dieser Arbeit und Methodologie.....	21
1.3.1 Fragestellung.....	21
1.3.2 Methodologie bei der Untersuchung von Nikotineffekten.....	24
1.3.3 Experimentelle Methode: Ereigniskorrelierte Potentiale.....	26
2 NIKOTIN UND ATTENTIONALE MODULATION VON WAHRNEHMUNGSPROZESSEN.....	33
2.1 Experiment 1.....	33
2.1.1 Methode.....	34
2.1.2 Ergebnisse.....	39
2.1.3 Diskussion.....	43
2.2 Experiment 2.....	46
2.2.1 Methode.....	46
2.2.2 Ergebnisse.....	49
2.2.3 Diskussion.....	51
2.3 Exploration und Hypothesengnese.....	52
2.3.1 Amplitudendifferenzen.....	53
2.3.2 Topographische Analyse.....	54
3 NIKOTIN UND DISTRAKTIONS- UND REORIENTIERUNGSPROZESSE.....	61
3.1 Experiment 3.....	63
3.1.1 Methode.....	64
3.1.2 Ergebnisse.....	66
3.1.3 Diskussion.....	68
3.2 Experiment 4.....	71
3.2.1 Methode.....	73
3.2.2 Ergebnisse.....	75
3.2.3 Diskussion.....	77
4 NIKOTIN UND EREIGNISHÄUFIGKEIT	81
4.1 Experiment 5.....	81

4.1.1 Methode.....	82
4.1.2 Ergebnisse.....	83
4.1.3 Diskussion.....	85
5 ZUSAMMENFASSENDE BETRACHTUNG ALLER EXPERIMENTE.....	88
5.1 Aufmerksamkeitseffekte und Nikotin.....	89
5.1.1 Sensorische Gain Kontrolle.....	89
5.1.2 Distraction.....	90
5.1.3 Reorientierung	91
5.2 Bedingungen.....	92
5.3 Klinische Bedeutsamkeit.....	94
5.4 Zukunftsaussichten.....	95
6 LITERATUR.....	97
7 ANHANG.....	112
7.1 Nikotin und attentionale Modulation von Wahrnehmungsprozessen.....	112
7.2 Nikotin und Distractions- und Reorientierungsprozesse.....	116
7.3 Nikotin und Ereignishäufigkeit.....	118
8 DANKSAGUNG.....	119

0 GEGENSTAND UND AUFBAU DIESER ARBEIT

Diese Arbeit ist in dem noch jungen Forschungsgebiet der kognitiven Neurowissenschaften angesiedelt. Sie beschäftigt sich mit der Frage, ob einzelne Informationsverarbeitungsprozesse bestimmten Neurotransmittersystemen zugeordnet werden können. Konkret befaßt sich die Arbeit mit der Rolle nikotinisch-cholinerger Rezeptoren für selektive visuell-räumliche Aufmerksamkeitsfunktionen. Diese Frage nach den neurochemischen Grundlagen menschlicher Informationsverarbeitungsprozesse zieht Fragen nach einer möglichen klinischen Anwendung nach sich, in diesem Falle also, ob Nikotin oder eine andere Substanz, die auf das nikotinisch-cholinerge System wirkt, ein möglicher Kandidat sein könnte für die medikamentöse Behandlung von selektiven Aufmerksamkeitsdefiziten, wie zum Beispiel einem räumlichen Neglekt nach einer Ischämie. Auch hierzu soll in dieser Arbeit Stellung bezogen werden.

Der Aufbau der vorliegenden Arbeit entspricht dem interdisziplinären Charakter des Forschungszweiges. In der Einleitung wird in Theorien und Modelle selektiver Aufmerksamkeit eingeführt, auf die sich hier bezogen wird. Nach einer kurzen Übersicht über den Stand der Forschung aus human- und tierexperimentellen Arbeiten zur Wirkung von Nikotin auf kognitive und spezifisch auf Aufmerksamkeitsprozesse werden die Fragestellungen für die vorliegende Arbeit abgeleitet. Weiterhin werden das methodologische Vorgehen bei der Untersuchung von Nikotineffekten in kognitiver Psychopharmakologie und die Probleme, die sich dabei stellen, dargelegt. Es werden kurz ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) vorgestellt und eine noch wenig verbreitete clusteranalytische Methode, EKPe auszuwerten, beschrieben. Im experimentellen Teil der Arbeit werden fünf aufeinander aufbauende eigene Studien und ihre Resultate geschildert. Abschließend werden alle Ergebnisse zusammengefaßt und im Zusammenhang diskutiert.

1 THEORETISCHE EINFÜHRUNG

1.1 Aufmerksamkeit

Die Wahrnehmung unserer Umwelt ist ein aktiver Prozess. Damit ist nicht nur gemeint, dass ein “inneres Abbild”, eine Repräsentation, der uns umgebenden Welt das Resultat eines Konstruktionsprozesses ist, der von unseren Erfahrungen, unserem Wissen, abhängt, sondern auch, dass identische proximale Reize auf sehr verschiedene Art verarbeitet werden können. Wir können unterschiedlichen Aspekten unserer Umwelt verschieden viel unserer Verarbeitungsressourcen zuweisen, ihnen Aufmerksamkeit widmen, während andere an den Rand unseres Bewusstseins gedrängt werden. Diese Bevorzugung eines Reizes gegenüber anderen, die selektive Aufmerksamkeit, ist seit langem Gegenstand der Psychologie und der Neurowissenschaften. Wie realisiert das kognitive System die Auswahl, was sind die neuronalen Mechanismen der Bevorzugung, auf welchen Verarbeitungsstufen finden sie statt, bzw. auf welchen Verarbeitungsstufen findet keine Auswahl statt, anhand welcher Stimuluscharakteristika kann ausgewählt werden, wie und wodurch wird Aufmerksamkeit gelenkt, welche Hirnregionen spielen bei der Aufmerksamkeitslenkung eine Rolle, dies sind Fragen, die sich gestellt wurden.

Es sollen nun im Folgenden Befunde und Theorien vorgestellt werden. Grob lassen sich diese zwei Ansätze in der Untersuchung von Aufmerksamkeit zuordnen. Der erste Ansatz widmet sich der aufmerksamkeitsmodulierten Stimulusverarbeitung, also der Frage, was die Verarbeitung von beachteten Stimuli von der Verarbeitung unbeachteter Stimuli unterscheidet. Der zweite widmet sich den Prozessen, die zu diesen Unterschieden führen, also wie Aufmerksamkeitslenkung realisiert ist. Dabei beschränke ich mich hauptsächlich auf Resultate und Theorien, die das visuelle System betreffen.

1.1.1 *Attentional modulierte Stimulusverarbeitung*

Ein einzelnes schwarzes Schaf in einer Herde weißer Schafe kann ohne Mühe erkannt werden, egal wie groß die Herde ist. Es ist salient. Es hebt sich von der Masse ab. Im Wahrnehmungsexperiment entspricht diesem Phänomen der Befund, dass einzelne Zielstimuli, die sich hinsichtlich einer Dimension, wie Form, Farbe, Bewegung oder Orientierung (Wolfe, 1998) von den sie umgebenden Distraktorreizen unterscheiden, unmittelbar wahrgenommen werden, was als *pop-out*-Phänomen (Treisman & Gelade, 1980) bezeichnet wird, während Stimuli, die sich durch eine Kombination von Stimuluseigenschaften von den Distraktoren unterscheiden, schwerer erkannt werden, und die

Zeit, die ein Proband benötigt, um den Zielreiz zu identifizieren, steigt proportional zur Anzahl der Distraktoren (Treisman, 1985). Diese Beobachtung führte zu der Annahme zweier unterschiedlicher Verarbeitungsarten, einer späteren seriellen Analyse (Neisser, 1967), und einem frühen parallelen Prozess, der Einzelfeatures analysiert, Stimuli anhand ihrer perzeptuellen Salienz hinsichtlich verschiedener Dimensionen kodiert und diese einzelnen Salienzwerte aus den Dimensionen in eine „*Mastermap*“ (Treisman & Gelade 1981) integriert. Ist dieser parallele Prozess bereits erfolgreich, wird der serielle abgebrochen. Ist kein Stimulus aufgrund seiner Salienz als Zielreiz identifizierbar, konkurrieren verschiedene Stimuli darum, verarbeitet zu werden, und attentionale Verarbeitung beginnt. Aufmerksamkeit ist also der Prozess, der die Salienz eines Stimulus erhöht und ihm somit in der Konkurrenz mit anderen Stimuli einen Verarbeitungsvorteil verschafft.

Wieso ist das nötig?

Ein Argument, das herangeführt wurde, ist, dass eine volle Analyse jedes Objektes innerhalb des visuellen Feldes unmöglich sei (Broadbent, 1958; Tsotsos, 1990). Die Konkurrenz der Stimuli erwächst aus der limitierten Kapazität zur visuellen Identifikation. Andere Ansätze betonen die Konkurrenz um die Kontrolle des Effektorsystems (Deutsch & Deutsch, 1963). Die Frage, auf welcher Ebene die Verarbeitungskapazität limitiert ist, ist gleichzeitig die Frage nach der Ebene, auf der eine Auswahl zwischen konkurrierenden Stimuli getroffen wird. Theorien, die eine frühe Unterdrückung irrelevanter Reize annehmen (z.B. Treisman, 1969) lassen sich von Theorien unterscheiden, die die Auswahl auf postperzeptuellen Ebenen annehmen (Tipper & Driver, 1988). Neuere Ansätze gehen davon aus, dass Konkurrenz und Auswahl auf den unterschiedlichsten Ebenen der Verarbeitung zwischen sensorischem Input und motorischer Antwort stattfindet (Allport, 1993) und gehen der Frage nach, wovon die Selektion abhängt (Awh, Matsukura & Serences, 2003; Lavie & Tsal, 1994; Lavie, 2005).

Worin unterscheidet sich nun die Verarbeitung attendierter Stimuli von nicht-attendierte?

Aufmerksamkeit führt zu schnellerer Reaktion (Posner, Nissen & Ogden, 1978) und besserer Detektionsleistung (Hawkins, Hillyard, Luck, Mouloua, Downing & Woodward, 1990). Die neuronalen Mechanismen, die zu dieser bevorzugten Verarbeitung führen, wurden vielfach in Studien untersucht, in denen die Aktivität einzelner Zellen im extrastriären Kortex von Makaken aufgezeichnet wurde, abhängig davon, ob ein Reiz innerhalb des rezeptiven Feldes dieser Zellen attendiert war oder nicht, und davon, ob sich innerhalb des rezeptiven Feldes dieser Zelle ein zweiter, konkurrierender Reiz befand. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei gleichzeitiger Darbietung zweier verschiedener Reize das Antwortmuster der Zelle die Eigenschaften des attendierten Reizes

kodierte. Das heißt, wurde von zwei Reizen innerhalb des rezeptiven Feldes der Zelle nicht derjenige attendiert, der bei alleiniger Präsentation eine starke Antwort hervorrief, sondern ein weniger optimaler Reiz, so fiel auch die Antwort der Zelle auf die gleichzeitige Präsentation gering aus. Die Antwort auf den optimaleren Reiz wurde also unterdrückt und die Eigenschaft des weniger optimalen kodiert. Wurde aber der optimale Reiz attendiert, fiel die neuronale Antwort sogar größer aus als bei alleiniger Darbietung, wurde also durch Aufmerksamkeit verstärkt. Zusätzlich zur Modulation des Antwortverhaltens konnte gezeigt werden, dass die Grundaktivität von Zellen, die eine durch einen Hinweisreiz angegebene Stimuluseigenschaft kodierten, nach Präsentation des Hinweisreizes zunahm. Solche Mechanismen der Verstärkung der Grundaktivität und der Antwortverstärkung für attendierte Reize und Merkmale und der Unterdrückung der Kodierung nicht-attendierter Stimulusmerkmale fanden sich sowohl in ventralen Pfad der visuellen Verarbeitung (Moran & Desimone, 1985; Luck, Chelazzi, Hillyard & Desimone, 1997; Reynolds, Chelazzi & Desimone, 1999) als auch im dorsalen Pfad (Martínez Trujillo & Treue, 2002; Treue & Martínez Trujillo, 1999; Treue & Maunsell, 1996), und es gibt auch Berichte, wonach attentionale Modulation des Antwortverhaltens einer Zelle gezeigt werden konnte, selbst wenn der konkurrierende Stimulus außerhalb des rezeptiven Feldes lag (Motter, 1993). Ein ähnliches Muster, kompetitive Interferenz und die Aktivierung kortikaler Areale entsprechend des attendierten Reizmusters konnte ebenso am Menschen mittels funktioneller Kernspintomographie gezeigt werden (Kastner, De Weerd, Desimone & Ungerleider, 1998). Aufgrund dieser Befunde postulierte Desimone – zunächst nur für den ventralen Pfad - das *Biased-Competition* Modell (z.B. Desimone, 1998, Desimone & Duncan, 1995), wonach durch die Zunahme der Größe der rezeptiven Felder im Verarbeitungsgang relevante und irrelevante Stimuli in dasselbe rezeptive Feld fallen und um Weiterverarbeitung und somit Perzeption konkurrieren.

In der visuellen Domäne ist die attendierte Stimulusverarbeitung nach räumlichen Hinweisreizen extensiv untersucht worden. Hier gibt entweder ein symbolischer zentraler Hinweisreiz die wahrscheinliche Position eines Zielreizes an oder der Hinweisreiz befindet sich selbst an der Position des zu beantwortenden Zielreizes. Es wurde gezeigt, dass die Amplituden, nicht aber die Topographien früher Komponenten des EKPs auf die Zielreize von Aufmerksamkeit moduliert waren. (Eine kurze Einführung in ereigniskorrelierte Potentiale findet sich in einem späteren Kapitel). Die zeitlich frühesten Aufmerksamkeitseffekte zeigten sich ca. 80 ms nach der Stimuluspräsentation. Sowohl die P1- als auch die N1 Amplitude an okzipitalen Elektroden kontralateral zur Reizdarbietung waren verstärkt, wenn der Zielreiz an einer attendierten Position dargeboten wurde (valide Bedingung) im Vergleich zur Zielreizpräsentation an einer anderen als der

attendierte Position (invalide Bedingung) (Eason, Harter & White, 1969; Hillyard & Münte, 1984; Mangun & Hillyard, 1987; Mangun & Hillyard, 1991; Luck, Hillyard, Mouloua, Woldorff, Clark & Hawkins, 1994; Luck, 1995; Eimer, 1994a). Die unveränderte Topographie der aufmerksamkeitsmodulierten Komponenten legt nahe, dass hier tatsächlich sensorische Prozesse durch Aufmerksamkeit moduliert werden, und nicht zusätzliche rein attentionale Prozesse ablaufen, die sich in einer veränderten Topographie niederschlagen müssten. Dies legt nahe, dass als Mechanismus räumlicher Aufmerksamkeit "sensorischer Gewinn" (*sensory gain*) angenommen werden kann (Hillyard, Vogel & Luck, 1998). In Abbildung 1.1 sind die typischen EKP-Aufmerksamkeitseffekte an den Elektroden, an denen sie am stärksten zu beobachten sind, gezeigt.

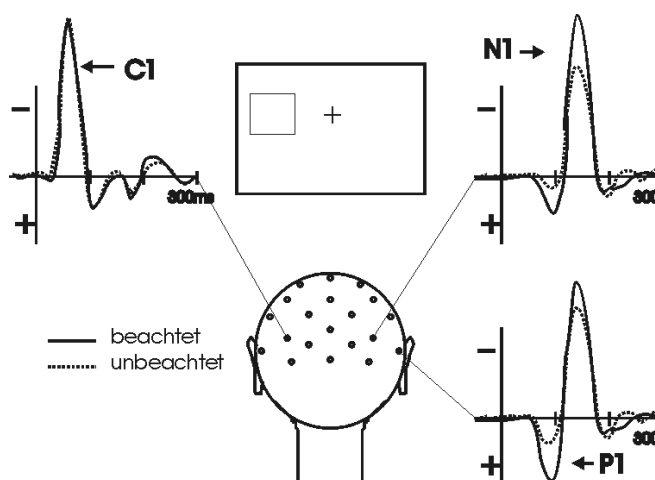


Abbildung 1.1 Typische Aufmerksamkeitseffekte in EKPen auf linksseitig dargebotene Stimuli an ausgewählten Elektroden. Beachtete Stimuli lösen verstärkte P1 und N1 Komponenten an kontralateralen okzipito-temporalen Elektroden aus als unbeachtete. Die C1 Komponente ist nicht von Aufmerksamkeit beeinflusst. Adaptiert nach Martínez et al. (1999).

Genauere Betrachtung dieser Aufmerksamkeitseffekte zeigte, dass die P1 und die N1 Komponente nicht den gleichen Mechanismus abbilden, sondern sich funktional segregieren lassen. Der Einschluss einer neutralen Hinweisreizbedingung, wo ein Hinweisreiz keine räumliche Information enthält und somit keine Position attentional ausgewählt wird, gab Aufschluss über funktionelle Unterschiede. Während sich die P1-Amplitude nicht zwischen valider und neutraler Hinweisreizbedingung unterschied, sondern nur die P1 auf invalide vorhergesagte Zielreize verringert war, unterschieden sich die N1 Amplituden nicht für neutral und invalide vorhergesagte Zielreize, sondern nur die N1 nach validen Zielreizen war verstärkt (Luck, Hillyard, Mouloua, Woldorff, Clark & Hawkins, 1994; siehe auch Mangun & Hillyard, 1995). Damit entspricht die P1 einem elektrophysiologischen Korrelat der Suppression unbeachteter Positionen, während die N1 die Fazilitation beachteter Positionen abbildet.

Im Gegensatz dazu zeigt sich die C1 Komponente, die mit einer Latenz von ca. 50 ms zeitlich vor der P1 auftritt und in ihrer Polarität unterschiedlich ist, je nachdem, ob Stimuli im oberen oder unteren Halbfeld dargeboten werden, jedoch nicht durch Aufmerksamkeit moduliert (DiRusso, Martínez & Hillyard, 2003). Die Polaritätsumkehr

dieser Komponente ist ein Hinweis auf die Lokalisation der Generatoren in V1, für die P1 hingegen wurden Generatoren in extrastriären Arealen lokalisiert (Heinze et al., 1994; Martínez, DiRusso, Anllo-Vento, Sereno, Buxton & Hillyard, 2001). Dies bedeutet, dass es zumindest keine elektrophysiologische Evidenz für eine attentionale Modulation der Verarbeitung im primären visuellen Kortex gibt. Unterschiede in der Verarbeitung attendierter und nicht attendierter Stimuli sind erst auf Verarbeitungsstufen, die in extrastriären Arealen realisiert werden, zu finden. Es erscheint widersprüchlich, dass in funktionellen Kernspinuntersuchungen attentionale Modulation der hämodynamischen Reaktion in primär visuellen Arealen gezeigt werden konnte (Tootell et al., 1998; Somers, Dale, Seiffert, & Tootell, 1999; Sengpiel & Hubener, 1999). Erklärt werden kann dies durch neuronale *feedback*-Aktivität (Noesselt et al., 2002), die zeitlich nach dem „ersten Verarbeitungsdurchgang“ stattfindet und mit rein hämodynamischen Methoden nicht von primärer Aufmerksamkeitsmodulation unterschieden werden kann.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Aufmerksamkeit die sensorische Stimulusverarbeitung moduliert, ohne dabei rein attentionale Prozesse innerhalb des visuellen Systems zusätzlich anzuregen. Die Aufmerksamkeitsmodulation kann sowohl in der Facilitation der Verarbeitung beachteter Reize als auch der Suppression unbeachteter bestehen. Die zeitlich früheste Aufmerksamkeitsmodulation lässt sich ca. 80 ms nach Reizvorgabe nachweisen. Die früheste visuelle Verarbeitung in V1 scheint von Aufmerksamkeit unbeeinflusst zu sein.

1.1.2 Wie wird Aufmerksamkeit gelenkt?

Theoretische Ansätze über Aufmerksamkeitslenkung ohne gleichzeitige Augenbewegungen, also coverte Aufmerksamkeitslenkung ähneln in ihrer Metaphorik oft der Steuerung der Augenbewegungen. So wird von einem Suchscheinwerfer gesprochen (Eriksen & Hoffmann, 1972), innerhalb dessen Fokus' die Stimulusverarbeitung verbessert ist, ebenso wie es für foveale Reize der Fall ist. Es gibt Evidenz für eine variable Größe des Fokus', dies brachte die Metapher der Zoom-Linse (LaBerge, 1983, Eriksen & Yeh, 1985) hervor. Gemeinsam haben diese Ansätze, dass angenommen wird, dass durch Aufmerksamkeit ein bestimmter Bereich des visuellen Feldes ausgewählt wird, innerhalb dessen dann Reize bevorzugt prozessiert werden. Das Standardparadigma, mit dem dies untersucht wird, ist das räumliche Hinweisreizparadigma, in dem einem Zielreiz ein Hinweisreiz vorausgeht, der die Aufmerksamkeit auf eine mögliche Zielreizposition lenkt. Zielreize, die dann an dieser Position dargeboten werden, können besser detektiert und schneller verarbeitet werden als Zielreize an anderen Positionen (Posner,

Snyder, Davidson, 1980; Posner et al., 1978; Hawkins et al., 1990; Luck et al., 1994). Weiterhin gibt es Evidenz dafür, dass die Trennung zwischen attendierten und nicht-attended Gebieten keine scharfe ist, sondern es einen Aufmerksamkeitsgradienten vom Fokus hinein in nicht-attended Gebiete gibt, da sowohl die Reaktionszeiten graduell ansteigen, als auch elektrophysiologische Korrelate attendierter Stimulusverarbeitung (s.o.) sich graduell verändern (LaBerge, 1983; Mangun & Hillyard, 1988).

Es werden zwei Arten räumlicher Hinweisreize unterschieden: symbolische Hinweisreize, die einen prädiktiven Wert haben und durch ihren Informationsgehalt zu einer Aufmerksamkeitsverlagerung führen (endogene Hinweisreize) und solche, die keine Vorhersage des Präsentationsortes des Zielreizes erlauben, aber durch ihre pure Darbietung (z.B. plötzliche Helligkeitsänderungen) die Aufmerksamkeit automatisch an ihre Position lenken (exogene Hinweisreize). Abbildung 1.2. zeigt den typischen Ablauf eines trials im räumlichen Hinweisreizparadigma mit endogenen und exogenen Hinweisreizen.

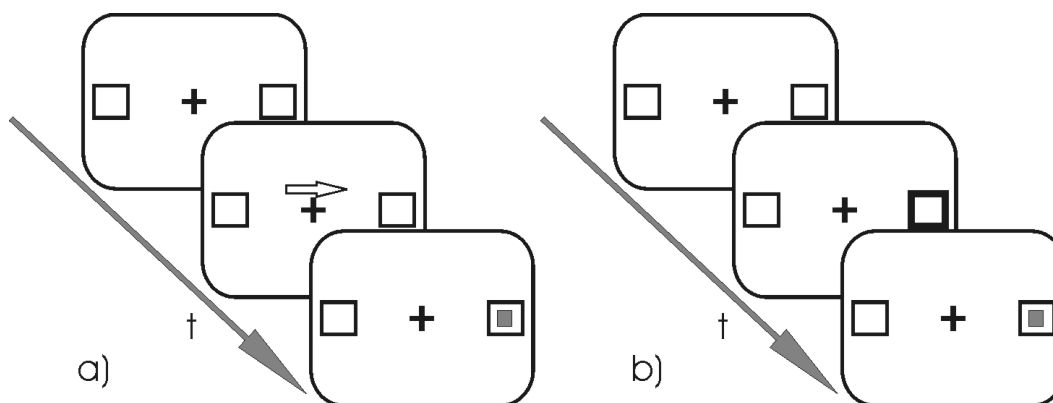


Abbildung 1.2 Stimuluskonfiguration in validen trials im Posner-Paradigma a) mit endogenem Hinweisreiz und b) mit exogenem Hinweisreiz

Mit beiden Arten von Hinweisreizen lässt sich eine Reaktionszeitverkürzung beobachten, aber diese Reaktionszeitverkürzungen haben unterschiedliche Zeitverläufe. Während endogene Hinweisreize ihre Wirkung erst nach ca. 300 ms entfalten und dann der Effekt, also der Reaktionszeitunterschied zwischen valide und invalide vorhergesagten Zielreizen, über längere Zeit recht stabil bleibt (Cheal & Lyon, 1991; Yamaguchi, Tsuchiya & Kobayashi, 1994), zeigt sich dieser Effekt nach exogenen Hinweisreizen in einem Zeitfenster zwischen 100 und 300 ms und kehrt sich dann in sein Gegenteil um (Posner et al., 1985; Klein, 2000). Diese Umkehr ist unter dem Begriff *Inhibition of Return* (IOR) bekannt. Exogene oder auch bottom-up Aufmerksamkeitslenkung wird als

reflexiv, schnell, erwartungsunabhängig und schwer zu unterdrücken angenommen, während endogene Aufmerksamkeitslenkung als volitional, langsamer, erwartungsabhängig und unterdrückbar beschrieben wird (Müller & Rabbitt, 1989).

Bildgebende Studien identifizierten unterschiedliche neuronale Korrelate dieser Modi der Aufmerksamkeitslenkung (Corbetta, Kincade, McAvoy & Shulman 2000; Mayer, Dorflinger, Rao & Seidenberg 2004; Kincade, Abrams, Astefiev, Corbetta & Shulman 2005).

Corbetta und Kollegen (Corbetta & Shulman, 2002; Corbetta, Kincade, Ollinger, McAvoy & Shulman, 2000) schlagen ein Modell der Aufmerksamkeitslenkung vor, wonach das volitionale Orientieren hin zu einer Position im Raum von einem dorsalen Netzwerk aus frontalen Augenfeldern (FEF) und Regionen entlang des rechten und linken Sulcus' intraparietalis (IPS)/ superiorem Parietallappen (SPL) realisiert wird. Ein zweites, ventrales, Netzwerk, das rechtslateralisiert ist und aus ventrolateralem Frontalkortex (VFC), temporo-parietalem Übergang (*junction*, TPJ) und IPS besteht, dient in diesem Modell dazu, relevante Reize außerhalb des momentanen Aufmerksamkeits- und damit Verarbeitungsfokus' zu detektieren und die *top-down* Kontrolle des dorsalen Systems aufzubrechen (*circuit-breaker*). Konsistent mit diesem Modell sind Befunde, wonach bei Neglekt-Patienten der Gyrus temporalis superior der am häufigsten übereinstimmende Läsionsort ist (Karnath, Ferber & Himmelbach, 2001), und bei diesen Patienten Defizite weniger in der volitionalen Aufmerksamkeitslenkung in das der Läsion kontralateral gegenüberliegende visuelle Feld liegen, sondern in der Detektion von unerwarteten Stimuli (invalide vorhergesagte Zielreize) dort (Friedrich, Egly, Rafal & Beck, 1998).

Aufgrund von Untersuchungen der Läsionsorte und resultierender Defizite von Neglektpatienten und Daten aus Tierversuchen postulierte Mesulam (1981) ein Modell unilateralen Neglekts und gelenkter Aufmerksamkeit, das aus mehreren kortikalen wie subkortikalen Strukturen besteht (wie FEF, Gyrus cinguli, posteriorer Parietalkortex [PPC], *Formatio reticularis*), die gemeinsam Aufmerksamkeitsfunktionen realisieren. Mesulam betonte dabei den Charakter des Netzwerkes, in dem eine Läsion unterschiedlicher beteiligter Strukturen auf der phänomenologischen Ebene zu sehr ähnlichen Funktionsausfällen führen könne.

Eine andere Sicht präsentiert Posner (Posner & Driver, 1992; Posner & Petersen, 1990; Posner & Cohen, 1984), der in seinem Modell Aufmerksamkeit in Einzelfunktionen zerlegt und diese anatomischen Strukturen zuordnet. Danach ist ein anteriorer Bereich bestehend aus Gyrus cinguli und supplementär motorischem Areal für die Entdeckung von relevanten Stimuli und deren bewusste Verarbeitung zuständig, die noradrenergen Projektionen des Locus coeruleus erhalten einen wachen Zustand

(*Alerting*), und ein posteriores Aufmerksamkeitssystem bestehend aus PPC, Pulvinar und den Colliculi superiores lenkt die Aufmerksamkeit (*Orienting*). Das *Alerting* ist im Hinweisreizparadigma durch die Reaktionszeitdifferenz zwischen einer Bedingung ohne Hinweisreiz und einer Bedingung mit einem neutralen Hinweisreiz operationalisiert. Der neutrale Hinweisreiz, der keinen räumlichen Vorhersagewert hat, enthält nur eine zeitliche Information darüber, dass gleich ein Zielreiz zu erwarten ist und wirkt damit aktivierend. Dieser Prozess wird neurochemisch dem noradrenergen System zugeordnet. So konnten Witte & Marrocco (1997) an Affen zeigen, dass die noradrenergen Agonisten Clonidin und Guanfacine den Reaktionszeitunterschied zwischen den Bedingungen ohne und mit neutralem Hinweisreiz verringerten und somit einen Einfluss auf das *Alerting* hatten. Die räumlich selektiven Prozesse sind in diesem Modell dem posterioren Netzwerk zugeordnet. Innerhalb des posterioren Netzwerkes ist der PPC für die Loslösung der Aufmerksamkeit von bisher attendierten Ort (*disengage*) verantwortlich, die Colliculi superiores für die Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus (*shift*) und das Pulvinar für die Aufmerksamkeitsbindung am neuen Ort (*engage*). Posner zufolge ist der Reaktionszeitunterschied, der in Hinweisreizparadigmen zwischen Reaktionen auf valide und invalide vorhergesagte Zielreize zu finden ist, dadurch zu begründen, dass die Verarbeitung eines invaliden Zielreizes zusätzliche Operationen erfordert, nämlich *disengage*, *shift* und *engage*. Neglect ist in Posners Modell hauptsächlich durch eine Schädigung des Parietalkortex' erklärt, wodurch besonders das Loslösen der Aufmerksamkeit von einem ipsiläsionalen Ort beeinträchtigt ist (Posner, Walker, Francis, Friedrich & Rafal, 1987). Die Reorientierung wird dem cholinergen System zugeschrieben. So berichten auch Voytko, Olton, Richardson, Gorman, Tobin & Price (1994), dass bei Affen Läsionen in Kernen des cholinergen Systems im basalen Vorderhirn zu Defiziten bei der Aufmerksamkeitsfokussierung führten, aber z.B. keine Defizite in Gedächtnisaufgaben nach sich zogen. Posners Modell räumlicher selektiver Aufmerksamkeit mit ihren Unterfunktionen *Alerting* und *Reorienting* ist das einzige, das Aussagen über neurochemische Grundlagen von Aufmerksamkeitsprozessen macht

Neben einer Auswahl nach Orten gibt es Evidenz dafür, dass attentionale Selektion objektbasiert erfolgen kann. Duncan (1984) konnte zeigen, dass Probanden Reizattribute in einer Doppelurteil Aufgabe mit der gleichen Genauigkeit beurteilen konnten, wenn es sich um Attribute des gleichen Objektes handelte. Sollten sie zwei Attribute verschiedener Objekte beurteilen, war die Genauigkeit beeinträchtigt, auch wenn sich beide Objekte überlappten, also am gleichen Ort befanden. Weiterhin konnten Tipper, Weaver, Jerreat & Burak (1994) objektbasierte IOR zeigen.

Eine dritte Vorstellung, wonach attentionale Selektion dimensionsbasiert sein kann, wird z.B. in einem Experiment von Müller & O'Grady (2000), das nach einer gleichen Logik wie das oben genannte Experiment von Duncan (1984) konstruiert war, belegt. Doppelurteile, die sich auf Attribute innerhalb einer Dimension (z.B. Form, Farbe oder Bewegung) bezogen, konnten genauer gefällt werden als Doppelurteile, die sich auf verschiedene Dimensionen bezogen, und zwar unabhängig davon, ob die Attribute zu einem oder zwei Objekten gehörten.

Das Zusammenspiel von automatisch/reflexiver Aufmerksamkeitsverlagerung und volitionaler Kontrolle wird in Distraktionsparadigmen untersucht. Um flexibel auf die Umwelt reagieren zu können, ist es notwendig, dass *top-down*-Aufmerksamkeits- und Handlungskontrolle durch Reize außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus unterbrochen werden kann. Andererseits ist volitionale, zielgerichtete *top-down* kontrollierte Reizverarbeitung nur möglich, wenn es einen Mechanismus gibt, der der *bottom-up* Aufmerksamkeitslenkung entgegengerichtet ist.

In Experimenten, in denen ein Stimulusattribut beurteilt werden sollte, führte eine plötzliche Veränderung in einer aufgabenirrelevanten Stimuluseigenschaft zu einer Reaktionszeitverlängerung. Dieser Effekt wurde zunächst in der auditiven Modalität gezeigt (Schröger & Wolff, 1998a), konnte aber auch in einem analogen Experiment mit visuellen Stimuli nachgewiesen werden (Berti & Schröger, 2001). Interpretiert wird die Reaktionszeitverlängerung als die Kosten einer unwillkürlichen Aufmerksamkeitsverlagerung auf das plötzlich veränderte Attribut (Eimer, Nattkemper & Schröger, 1996) und des willentlichen Reorientierens auf die Aufgabenstellung und damit Refokussierens auf das relevante Stimulusattribut. Im EKP werden die P3a Komponente und die RON (*Reorienting Negativity*) mit der Distraction assoziiert, in der auditiven Domäne zusätzlich die MMN (*Mismatch Negativity*). Diese P3a und RON wurden beobachtet, wenn Probanden die Länge eines Tones beurteilen sollten, und dieser Ton seine Frequenz wechselte (Schröger & Wolff, 1998a), oder seine räumliche Herkunft (Roeber, Widmann & Schröger, 2003; Wetzel, Berti, Widmann & Schröger, 2004), wenn sich die Anordnung von visuellen Attribute eines Stimulus, dessen Darbietungsdauer bewertet werden sollte, plötzlich veränderte (Berti & Schröger, 2001), und auch wenn während einer visuellen Aufgabe sich die Frequenz irrelevanter Tonsignale veränderte (Escera, Alho, Winkler & Näätänen, 1998). Berti, Roeber & Schröger (2004) konnten zeigen, dass in einem rein auditiven Distraktionsparadigma jeder deviante Ton eine MMN auslöste, die P3a und RON Komponenten allerdings nur in Durchgängen auftraten, in denen die Devianz auch tatsächlich Reaktionszeitkosten auslöste. Sussmann, Winkler & Schröger (2003) zeigten weiterhin, dass die MMN bei jeder seltenen Tonhöhenveränderung ausgelöst wird, behaviorale und elektrophysiologische Indices von Distraction

hingegen nur, wenn die Veränderung unerwartet war. Die MMN reflektiert demnach also präattentive Devianz-Entdeckung, während P3a die unwillkürliche Aufmerksamkeitsverschiebung hin zur unerwarteten Veränderung und RON die Rückbesinnung auf die Aufgabenstellung anzeigen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Aufmerksamkeit willkürlich gelenkt werden kann, aber auch Mechanismen der *bottom-up* Aufmerksamkeitslenkung nachweisbar sind. Attentionale Selektion kann sowohl orts- als auch objekt- und dimensionsbasiert erfolgen. Es gibt verschiedene Modelle, welche Hirnstrukturen für die Aufmerksamkeitslenkung verantwortlich sind, gemeinsam haben alle Modelle, dass eine Beteiligung des Parietalkortex und frontaler Areale angenommen wird. Im Aufmerksamkeitsmodell von Posner werden Aussagen zur Neurochemie von Aufmerksamkeitsprozessen gemacht. Danach sei das *Alerting* noradrenerg und das *Reorienting* der Aufmerksamkeit cholinerg mediiert.

1.2 Nikotin und Azetylcholin

Nikotin gleicht dem Neurotransmitter Azetylcholin (ACh) in der Anordnung partieller Ladungen innerhalb des Moleküls (nach Le Houezec & Benowitz, 1991). Rezeptoren für ACh lassen sich grob in zwei Formen teilen: ligandengesteuerte ionotrope Rezeptoren, also Kanäle, die sich öffnen, wenn ACh an das Rezeptormolekül bindet, und metabotrope Rezeptoren, bei denen die Öffnung eines Ionenkanals durch einen *second-messenger*-Mechanismus nach der Bindung von ACh an ein Rezeptorprotein in Gang gesetzt wird. Durch die Ähnlichkeit in der Ladungsverteilung ist Nikotin in der Lage, an den ligandengesteuerten Kanälen die gleiche Reaktion auszulösen, nicht jedoch an den metabotropen Rezeptoren. Diese wiederum reagieren neben ACh auch auf Muskarin, das Gift des Fliegenpilzes. Nikotin und Muskarin sind also spezifische Agonisten an cholinergen Rezeptoren, weswegen man diese auch nikotinerg und muskarinerg nennt.

Nikotin kann die Blut-Hirn-Schranke durchtreten. Die postmortem-Untersuchung menschlicher Gehirne zeigt die höchste Dichte von Nikotinrezeptoren in subkortikalen Strukturen im Thalamus. Im Kortex ist die Dichte relativ gering, die höchste Konzentration erreichen primär sensorische Areale (Zilles, Schleicher, Palomero-Gallagher & Amunts, 2002; siehe auch Abbildung 1.3). Neben postsynaptisch an nikotinergen cholinergen Rezeptoren wirkt Nikotin auch präsynaptisch im ZNS. Hier bewirkt es die Ausschüttung von ACh, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin, und weiteren Transmittern (Balfour, 1982).

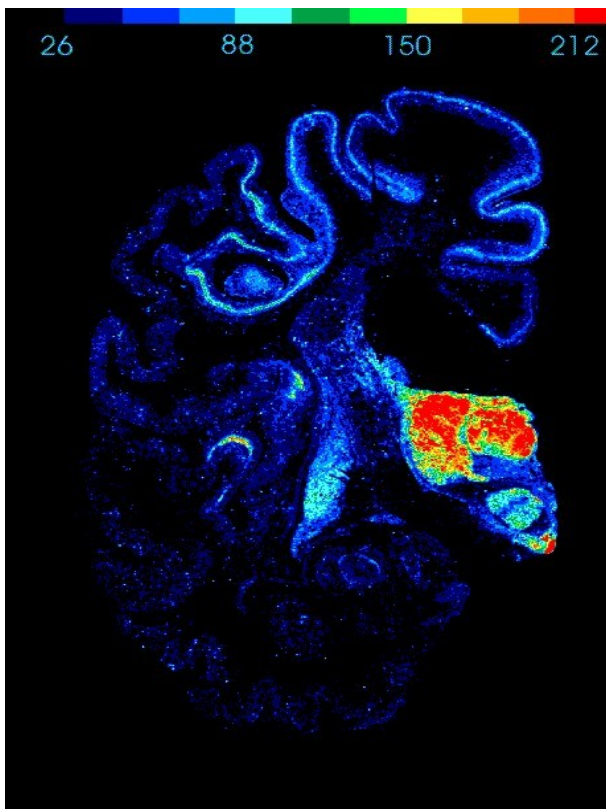


Abbildung 1.3 Verteilung nikotinerger cholinergischer Rezeptoren im menschlichen Gehirn in einer frontalen Schnittebene. Deutlich sichtbar die hohe Rezeptordichte im Thalamus. Aus Zilles et al. (2002)

1.2.1 Wirkung von Nikotin

In diesem Kapitel werden Modelle und Resultate vorgestellt, die die Bedeutung nikotinerger Azetylcholinrezeptoren für kognitive Prozesse betreffen. Effekte von Nikotinzufuhr bzw. -deprivation werden berichtet und die Motivation und Fragestellung für die vorliegende Arbeit abgeleitet.

1.2.1.1 Reaktionsvorbereitung

Die Beobachtung verkürzter Reaktionszeiten durch Nikotin führte zu einer Reihe von Studien, die die Wirkung von Nikotin auf motorische Vorbereitung zum Thema hatten. So fanden Houlihan, Pritchard & Robinson (2001), dass Nikotin bei nicht-deprivierten Rauchern in einer Sternbergaufgabe Reaktionszeiten verkürzte, aber Suchzeiten nicht beeinflusste. Sie schlossen daraus, dass die Reaktionszeitverkürzung auf einer antwortvorbereitenden Verarbeitungsebene stattfand. Direkte Evidenz für eine Nikotinwirkung auf der Verarbeitungsebene der Reaktionsauswahl und -vorbereitung konnten Houlihan, Pritchard, Guy & Robinson (2001) durch den Nachweis durch Nikotin erhöhter lateralisierter Bereitschaftspotentiale erbringen. Allerdings zeigten Houlihan, Pritchard &

Robinson (1999) in einer Stimulus-Response-Kompatibilitätsaufgabe, dass eine Erleichterung der Reaktion nur in den kompatiblen Reaktionen vorlag, Nikotin also eine Wirkung nur in schnellen eher automatischen Reaktionen hat.

1.2.1.2 Daueraufmerksamkeit und Vigilanz

Der Bereich, in dem am häufigsten Performanzverbesserungen in der Form von Reaktionszeitverkürzungen und/oder Korrektheitsdaten berichtet werden, ist die langanhaltende Aufmerksamkeit. Mancuso, Lejeune & Anseau (2001) und Mancuso, Warburton, Mélen, Sherwood & Tirelli (1999) berichten, dass von einer Batterie an Aufmerksamkeitsstests Raucher in denjenigen Tests von der Nikotingabe profitieren, in denen "nicht-elaboriertes" Verarbeiten gefordert war. Sie machen einen Unterschied zwischen einem Selektivitäts- und Intensitätsfaktor in Aufmerksamkeitsprozessen. Die Selektivität erfordere elaboriertes Verarbeiten und sei in fokussierten Aufmerksamkeitsaufgaben (visuelle Suche, Stimulus-Response-Inkompatibilität, Aufmerksamkeitswechsel) angesprochen und durch Nikotin unbeeinflusst. Die Intensität (Sakkadengeschwindigkeit, Buchstabengenerierung, Alertness) hingegen wird durch Nikotin verstärkt. So berichten auch Wesnes, Warburton & Matz (1983), dass Nikotin in einer Vigilanzaufgabe (Mackworth Clock Test) Nikotin bei leichten und starken Rauchern gleichermaßen dem Nachlassen der Akkuratheit in Verlauf des Tests entgegenwirkte. Ihre Signalentdeckungsanalyse zeigte, dass sich die Sensitivität über die Zeit verringerte. Nikotin verlangsamte dieses Absinken. Das Reaktionskriterium blieb dabei über die Zeit aber gleich und war auch von Nikotin unbeeinflusst. In einem etwas anderen Paradigma, einer RVIP (*rapid visual information processing*) Aufgabe, berichteten Michel & Bättig (1989) einen ähnlichen Effekt. Bei getesteten Raucherinnen verschlechterte sich die Performanz nach 10min in der Kontrollbedingung (*sham-smoking*) schneller, als nach tatsächlichem Rauchen. Auch Bildgebungsdaten weisen auf einen Nikotineinfluss auf Aufmerksamkeitsprozesse hin. Lawrence, Ross & Stein (2002) zeigten in einer fMRT Studie in einer RVIP Aufgabe zunächst, dass deprivierte Raucher schlechtere Leistungen zeigten als Nichtraucher, und dass diese mit einer geringeren Aktivierung im Parietalkortex und im Nucleus caudatus einhergingen. Nikotin verbesserte die Performanz der Raucher und bewirkte eine Zunahme an aufgabenbezogener hämodynamischer Aktivität ebendort. Andersherum gibt es Berichte, wonach Nikotinentzug besonders im Bereich der Vigilanz und der Daueraufmerksamkeit Defizite bewirkt (Shoib & Bizarro, 2005). Elektrophysiologisch ließ sich zeigen, dass Nikotin im Spontan-EEG die Anteile an Delta-Aktivität verringert und Beta-Aktivität, die mit einem alerten Zustand verbunden wird, verstärkt (Michel, Hasenfratz, Nil & Bättig, 1988; Gilbert, Estes & Welser, 1997; Knott, Bosman, Mohoney, Ilivitsky & Quirt, 1999).

Die Ergebnisse aus Studien an Nichtrauchern sind kontrovers. So gibt es Berichte, wonach eine Nikotingabe bei Nikotin-naiven Probanden keine Wirkung zeigt (z.B. Wesnes & Warburton, 1984), andere wiederum berichten Performanzverbesserung (Le Houezec, Halliday, Benowitz, Callaway, Naylor & Herzig, 1994, Trimmel & Wittberger, 2004). Für einen detaillierten Überblick sei Heishman, Taylor & Henningfield (1994) empfohlen.

1.2.1.3 Filtern irrelevanter Informationen

Eine Reihe von Studien berichten eine unterstützende Wirkung von Nikotin auf Prozesse, die dem Aussortieren ungewollter Information dienen. Nikotin in mittleren Dosen verstärkte bei Ratten die *pre-pulse-inhibition* (PPI), also die Inhibition einer akustischen Orientierungsreaktion (*acoustic startle reflex*, ASR) durch einen Warnstimulus (Acri, Morse, Popke & Grunberg, 1994). Dies wurde als verstärktes sensorisches *gating* interpretiert, also einem Filtern auf sehr früher Verarbeitungsebene. Einen ähnlichen Effekt von Nikotin berichten Adler, Lee, Hoffer, Wisner & Freedman (1993) für schizophrene Patienten. Gesunde Menschen zeigen verringerte evozierte Potentialkomponenten (P50) auf den zweiten von zwei schnell aufeinanderfolgenden Stimuli, Schizophreniepatienten oft nicht. Rauchen normalisierte das *gating* und erwirkte eine Amplitudenreduktion auch bei den schizophrenen Patienten. Anhand einer zeitlich späteren Komponente zeigten Domino & Kishimoto (2002) und Knott (1985) auch für gesunde Menschen eine effektivere "Stimulus-Barriere". Raucher zeigten nach dem Genuss einer Zigarette im Vergleich zur Deprivation geringere Amplituden der P2 Komponente auf auditive irrelevante Stimuli. In die gleiche Richtung weisen auch Resultate einer Blickbewegungsstudie von Rycroft, Rusted & Hutton (2005). Sie fanden schnellere Reaktionen von Rauchern in visuellen Suchaufgaben, sowohl in der *pop-out* Suche als auch bei serieller Suche. In den Blickbewegungen fanden sich weniger Fixationen und Refixationen während der Suche. Die Autoren interpretieren dies als effizienteres Inhibieren irrelevanter Stimuli durch Nikotin. Dass die Wirkung von Nikotin in einer effizienteren Inhibition von Distraktorreizen besteht, berichten auch Hahn, Shoaib & Stolerman (2002) in einer *5-choice serial reaction time task* (5-CSRTT) bei Ratten und Grobe, Perkins, Goettler-Good & Wilson (1998) in einer Sternberg-Aufgabe bei Menschen. In beiden Studien verringerte Nikotin die Performanzeinbuße in der Primäraufgabe durch einen irrelevanten distrahierenden Stimulus.

1.2.1.4 Selektive räumliche Aufmerksamkeit

In räumlichen Hinweisreizparadigmen, wo ein Hinweisreiz die wahrscheinliche Position des Zielstimulus' in der Peripherie anzeigt, wurde konsistent in verschiedenen Spezies und bei unterschiedlichen Arten der Nikotinverabreichung ein differentieller Effekt

berichtet. Der Validitätseffekt, der Reaktionszeitunterschied zwischen Reaktionen auf einen richtig vorhergesagten Reiz und einen Reiz, der an einer anderen Stelle als der angezeigten erscheint, ist durch Nikotin beeinflussbar.

Läsionen in Kernen des cholinergen basalen Vorderhirns, die den hauptsächlichen kortikalen cholinergen Input liefern, führen bei Ratten zu vergrößerten Validitätseffekten, indem Reaktionszeiten auf invalide vorhergesagte Reize stark verlangsamt sind (Voytko, 1996). Ebenso zeigen Alzheimer-Patienten, die unter anderem ein Defizit im ACh-Transmittersystem aufweisen, Schwierigkeiten bei der Entdeckung von invaliden Zielreizen (Oken, Kishiyama, Kaye & Howieson, 1994). Eine Erhöhung nikotinerger Aktivität hingegen führt zu einer Verringerung des Validitätseffektes durch eine Verkürzung der Reaktionszeiten in der invaliden Bedingung. Dies konnte für systemische Injektion von Nikotin bei Affen (Witte, Davidson & Marrocco, 1997) und bei Ratten (Phillips, McAlonan, Robb & Brown, 2000; Stewart, Burke & Marrocco, 2001) gezeigt werden. Interessant hier ist zusätzlich, dass Witte et al. keine Wirkung von Atropin, einem muskarinergen Antagonisten, auf den Validitätseffekt beobachten konnten, also nur eine Manipulation nikotinerger cholinergischer Aktivität räumlich selektive Aufmerksamkeit beeinflusste.

In Studien an Menschen wurde ein reduzierter Validitätseffekt bei nicht-deprivierten Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern gezeigt (Witte et al., 1997). Murphy & Klein (1998) berichten eine verbesserte Verarbeitung invalider Zielreize bei Rauchern direkt nach dem Genuss einer Zigarette. Dieser Effekt des Nikotins verringerte sich mit längerer Deprivation, was auf einen Zusammenhang mit dem Nikotinlevel hinweist. Evidenz für einen solchen direkten Zusammenhang zwischen der Größe des Validitätseffektes und dem Nikotinlevel erbrachten Shirtcliff & Marrocco (2003), die zeigen konnten, dass die Größe des Validitätseffektes negativ mit der Konzentration von Cotinin, einem Stoffwechselabbauprodukt von Nikotin, korreliert.

Eine differentielle Wirkung des Nikotins auf die Verarbeitung unbeachteter Stimuli bei Nichtrauchern dagegen wird nicht konsistent berichtet. Während Thiel, Zilles & Fink (2005) eine Verringerung des Validitätseffektes im Rahmen einer fMRI-Studie zeigen konnten, berichten Griesar, Zajdel & Oken (2002), keinen solchen Effekt beobachtet zu haben.

Interpretiert wird die Reaktionszeitverkürzung in invaliden *trials* von den meisten Autoren mit einem erleichterten Loslösen der Aufmerksamkeit vom -fälschlicherweise beachteten Ort und Hinwenden der Aufmerksamkeit auf die Zielreizposition, also der Erleichterung des *Reorientings* im Posnerschen Aufmerksamkeitsmodell (Posner & Petersen, 1990; Coull, 1998). Dieser Interpretation stehen allerdings Daten aus einer Blick-

bewegungsstudie (Larrison, Briand & Sereno, 2004) entgegen, in der Nikotin zwar insgesamt die Performanz in einer Antisakkadenaufgabe verbesserte, den *Gap*-Effekt in einer Sakkadenaufgabe jedoch nicht beeinflusste.¹

Zusammenfassend ist eine reduzierende Wirkung von Nikotin auf den Validitätseffekt in räumlichen Hinweisreizparadigmen konsistent in verschiedenen Spezies und unter verschiedenen Bedingungen der Nikotinverabreichung beobachtet worden. Der Validitätseffekt, also die Reaktionszeitdifferenz zwischen validen und invaliden *trials* verringerte sich durch die Verkürzung der Reaktionszeiten in invaliden *trials*. Diese Wirkung des Nikotins wurde zumeist übereinstimmend als ein vereinfachtes Loslösen der Aufmerksamkeit von beachtetem Ort im Zuge des Reorientierens auf die Zielreizposition interpretiert. Eine genaue Untersuchung der Prozesse, auf die die Reaktionszeitverkürzung zurückzuführen ist, zum Beispiel anhand physiologischer Parameter, die online beobachtbar sind, steht aber noch aus.

1.3 Fragestellung dieser Arbeit und Methodologie

1.3.1 Fragestellung

In dieser Arbeit soll der Versuch unternommen werden, denjenigen Prozess näher einzugrenzen, auf den die Reduktion der Zeiten für die Reaktion auf Reize außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus' zurückzuführen ist.

Es wird untersucht, ob Nikotin einen positiven Einfluss auf Leistungen in räumlichen Aufmerksamkeitsparadigmen hat, der über die Aufhebung von Nikotinentzugssymptomen hinausgeht. Beides sind Fragen, die auch für eine mögliche klinische Anwendung relevant sind. Zeigt Nikotin eine echte performanzsteigernde Wirkung, spricht das dafür, dass Patienten von einer Erhöhung nikotinerger Aktivität profitieren könnten, die Identifikation der Teiloperation, auf die Nikotin wirkt, gibt Aufschluß darüber, bei welchen Defiziten dies der Fall sein könnte.

Die nikotininduzierte Reduktion des Validitätseffektes wird von den meisten Autoren (Witte et al., 1997; Murphy & Klein, 1998, siehe auch Coull, 1998) als ein erleichtertes Loslösen der Aufmerksamkeit vom vorhergesagten Ort interpretiert. Diese Interpretation stützt sich im Großen und Ganzen auf Reaktionszeitdaten. Rösler (1998) spricht von der

1 *Gap*-Effekt wird der Effekt genannt, dass eine Sakkade auf einen peripher erschienenen Reiz schneller ausgeführt werden kann, wenn der Fixationspunkt vorher vom Bildschirm verschwindet. Es wird angenommen, dass bei stehendem Fixationspunkt die Aufmerksamkeit erst von diesem gelöst werden muss, um die Sakkade auf den Zielreiz auszuführen. Das kostet Zeit. Verschwindet der Fixationspunkt vorher, wird das Loslösen erleichtert. Ein erleichtertes Loslösen der Aufmerksamkeit durch Nikotinzufuhr sollte den gleichen Effekt haben, und damit den Unterschied zwischen *gap*- und *no gap* Bedingungen verringern, was die Autoren nicht beobachten konnten.

Reaktionszeit als „Omnibusmaß“, weil sie Einflüsse aus allen beteiligten Teilprozessen enthält. Der differentielle Effekt des Nikotins im räumlichen Hinweisreizparadigma, die Reaktionszeitverkürzung spezifisch in der invaliden Bedingung, legt nahe, dass die Gabe von Nikotin einen Prozess beeinflusst, der spezifisch bei der Verarbeitung von Reizen außerhalb des aktuellen Aufmerksamkeitsfokus' auftritt. Das bedeutet also, dass die Reduktion der Reaktionszeiten durch Nikotin durch eine Wirkung des Nikotins auf jeden Teilprozess, hinsichtlich dessen sich die Verarbeitung attendierter von nicht-attendierte Reizen unterscheidet, hervorgerufen sein kann. Um die Wirkung näher einzugrenzen ist es notwendig, entweder Indikatoren (z.B. physiologische Korrelate) einzelner Teilprozesse zu betrachten, oder bei Verwendung eines solchen „Omnibusmaßes“ die interessierenden Teilprozesse isoliert experimentell zu beeinflussen.

Eine Interpretation des differentiellen Nikotineffektes als erleichtertes Aufmerksamkeitslösen entspricht einer Interpretation innerhalb des Rahmens des Aufmerksamkeitsmodells von Posner (Posner & Petersen, 1990), in dem der Validitätseffekt dadurch erklärt wird, dass im Vergleich zur validen Bedingung in der invaliden Bedingung zusätzlich das Loslösen des Aufmerksamkeitsfokus' vom falschen Ort und Bewegen des Fokus' durch das Gesichtsfeld auf den tatsächlichen Darbietungsort des Zielreizes erforderlich ist.

Es sind aber auch andere Erklärungen denkbar. In den neurowissenschaftlichen Ansätzen zur attendierten Stimulusverarbeitung wird größeres Gewicht auf die Aufmerksamkeitsmodulation der Wahrnehmung (*sensory gain control*) von beachteten und unbeachteten Reizen gelegt. Spezifisch für nicht-attendierte Reize ist hier eine sensorische Suppression. Somit ist es ebenso plausibel anzunehmen, Nikotin hätte einen Einfluss auf die Suppression unbeachteter Zielreizpositionen. Mit den vorhandenen Daten wäre dies nicht auszuschließen.

Auch in den Arbeiten zur Distraction werden Aussagen über die Unterschiede in der Verarbeitung beachteter und unbeachteter Reize gemacht. In den Distractionsparadigmen wurde gezeigt, dass dort unerwartete, seltene Veränderungen von Stimulusattributen kostenträchtige Aufmerksamkeitsverlagerungen auslösten, die wiederum die Bearbeitung einer Beurteilungsaufgabe zu einem anderen Attribut desselben Stimulus störten. Dies lässt sich auch auf das Hinweisreizparadigma übertragen. Zumindest endogen gelenkte räumliche Aufmerksamkeit ist ein Resultat einer räumlichen Erwartung über die Zielreizpräsentation. In einem invaliden *trial* wird diese Erwartung verletzt. Auch hier könnte eine kostenträchtige Aufmerksamkeitsverschiebung die Folge sein und die Verarbeitung des Zielreizes erschweren.

Außer dem Reorientierungsprozess, wie er in Posners Modell vorgeschlagen wurde, gibt es also Evidenz für mindestens zwei andere Prozesse, die spezifisch für die Verarbeitung nicht-attendierter Stimuli sind. Das bedeutet, dass eine Wirkung auf die Reorientierung nur eine von mehreren Möglichkeiten darstellt, wie Nikotin die Reaktionszeiten auf unbeachtete Reize verkürzen könnte.

An diesem Punkt setzt diese Arbeit an. Es werden fünf Experimente berichtet, drei EKP-Studien und zwei Reaktionszeitstudien, in denen Nichtraucher ein Nikotinkaugummi mit einem Nikotingehalt von 2mg verabreicht wurde. Die Wirksamkeit dieser Dosis in einem räumlichen Hinweisreizparadigma konnte bereits gezeigt werden (Thiel et al., 2005).

In Kapitel 2 werden zwei EKP-Studien berichtet, in denen in einem Posner-Paradigma untersucht werden sollte, ob Nikotin einen Einfluss auf die attentionale Modulation sensorischer Reizverarbeitung – der „*sensory gain control*“ – ausübt. Die Frage war also, ob die Gabe von Nikotin frühe aufmerksamkeitsbeeinflusste EKP-Komponenten, deren Generatoren im extrastriären Kortex lokalisiert wurden, moduliert. Desweiteren wurde in Experiment 1 untersucht, ob sich ein differentieller Nikotineffekt sowohl mit endogener als auch mit exogener Aufmerksamkeitslenkung nachweisen lässt.

In Kapitel 3 werden die Ergebnisse von zwei Experimenten berichtet, einem EKP-Experiment und einer Reaktionszeitstudie. Hier geht um die Wirkung von Nikotin auf unwillkürliche Aufmerksamkeitsverlagerungen, die Verarbeitungsressourcen von der Stimulusverarbeitung abziehen, um Distractionen. Es sollte untersucht werden, ob Nikotin Distractionskosten senkt. In Experiment 3 wurde dazu in einem Daueraufmerksamkeitsparadigma der Einfluss von Nikotin einerseits auf die Reaktionszeitverlängerungen betrachtet, die durch unerwartete Positionen oder unerwartete Farben der Zielreize hervorgerufen wurden. Andererseits wurde die Wirkung des Nikotins auf ein elektrophysiologisches Korrelat unwillkürlicher Aufmerksamkeitsverschiebungen erhoben. In Experiment 4 wurde untersucht, ob Nikotin die Reaktionszeitkosten von Distraktorreizen, die zusätzlich zu den Zielreizen dargeboten wurden, senken kann. Weiterhin wurde in Experiment 4 die Wirkung von Nikotin auf eine Erschwerung des Loslösens der Aufmerksamkeit vom beachteten Ort untersucht, die auch durch einen zusätzlichen Reiz erreicht wurde.

In Kapitel 4 wird eine Reaktionszeitstudie beschrieben, die der Frage nachgehen sollte, welche Bedingungen das Auftreten des differentiellen Nikotineffektes moderieren. Hierbei stellte sich die Frage, ob die Häufigkeit, mit der eine Reaktion abzugeben war oder die zeitlichen Charakteristika der Aufmerksamkeitslenkung, ob transient oder langandauernd, zu unterschiedlichen Nikotineffekten führen.

Alle Studien wurden durch das Ethikkomitee der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und vom Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geprüft und genehmigt.

1.3.2 Methodologie bei der Untersuchung von Nikotineffekten

1.3.2.1 Probanden

Nikotin ist einer von über 4000 Inhaltsstoffen des Rauchs, der bei der Verbrennung von Tabakblättern (*nikotiniana tabacum*) entsteht. Regelmäßige Zufuhr von Nikotin führt zu einer Zunahme in der Dichte der nikotinischen Rezeptoren bei gleichbleibender Rezeptorsensitivität. Dies konnte für Ratten (Schwartz und Kellar, 1983), Mäuse (Marks, Burch und Collins, 1983) und auch für regelmäßige Raucher (Benwell, Balfour und Anderson, 1988) gezeigt werden. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes bezeichneten sich 1999 28% der Bundesbürger ab 15 Jahren als Raucher. Nikotinentzug führt zu attentionalen Defiziten, wie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren (s.o.) und auch zu Stimmungsveränderung (Ward, Swan & Jack, 2001). Das Auftreten eines Defizits durch den Entzug und der Ausgleich dieses Defizits durch erneute Nikotinzufuhr kann im Sinne einer cholinergen Beteiligung am betreffenden Prozess interpretiert werden. Die Frage allerdings, ob sich die Performanz in einer Aufgabe generell durch Nikotinzufuhr verbessern lässt, ist damit nicht beantwortbar. Der Nachweis der Minderung von Entzugserscheinungen ist dafür nicht ausreichend. Untersucht man Raucher, dann wäre eine Performanzverbesserung notwendig, die über die *Baseline*performanz der Probanden hinausginge. Genau hier liegt das Problem in der Untersuchung von Rauchern, diese *Baseline* ist nicht zu bestimmen. Selbst in Studien mit nicht-deprivierten Rauchern kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass nicht zum Zeitpunkt des Kontrolltests geringe, vielleicht von den Probanden nicht bewusst wahrnehmbare, Leistungseinbußen bestehen. Es ist nicht unplausibel, dass solche entzugsbedingten Leistungseinbußen, wenn sie sehr gering sind, subjektiv nicht empfunden werden.

Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, ist, Studien an Nikotin-naiven Probanden durchzuführen. Sicherlich ist es schwierig, positive Effekte an nicht-beeinträchtigten Probanden nachzuweisen. Wenn Nikotin aber hier Leistungen verbessern kann, ohne dass erst der Nikotinentzug die Leistung verringert hat, so ist das ein wertvoller Hinweis auf eine mögliche klinische Nutzbarkeit.

1.3.2.2 Darreichungsform und Dosis

Ein klarer Nachweis der Rolle eines Neurotransmitters für eine bestimmte Funktion kann sicherlich am besten gebracht werden, wenn die betreffenden Rezeptoren durch einen Antagonisten geblockt werden und dadurch die Funktion beeinträchtigt wird. Für klinisch motivierte Fragestellungen aber ist ein solches Vorgehen nur bedingt sinnvoll. Zwar lassen sich so krankheitsbedingte Ausfälle erklären und simulieren, aber ein möglicher positiver Effekt der Verstärkung der Aktivität eines Neurotransmittersystems lässt sich damit nicht nachweisen.

Die schnellste Methode der Nikotinaufnahme ist das Rauchen. Es dauert keine 10 s von der Absorption in der Lunge bis das Nikotin das zentrale Nervensystem erreicht (Henningfield, Stapleton, Benowitz, Grayson & London, 1993). Die Konzentration im Plasma halbiert sich innerhalb von 10-20 min nach der Beendigung der Zigarette, wenn sich das Nikotin auf verschiedene Gewebearten im Körper verteilt. Die Halbwertszeit von Nikotin liegt bei etwa 2 h (Benowitz, Porchet, Sheiner & Jacob III, 1988). Bei anderen Formen der Nikotinverabreichung (Kaugummi, Pflaster, Tablette) hat das Nikotin auch eine Halbwertszeit von 2 h, sie unterscheiden sich vom Rauchen durch ein nicht so schnelles und starkes Ansteigen der Konzentration. Oral aufgenommen (Kaugummi) kommt es zu einem langsameren Ansteigen der Nikotinkonzentration. Die Konzentration erreicht ihrem Höhepunkt bei Beendigung des Kauens, daran schließt sich eine Plateauphase an, die mindestens 1h anhält (Russell, 1988). Ein noch langsamerer Anstieg im Plasmalevel wird durch Nikotinpflaster erzielt. Während durch das Rauchen von Zigaretten oder das Kauen von Nikotinkaugummi ein Plasmalevel von 15 ng/ml innerhalb von Minuten erreicht werden kann, braucht die langsame und stetige Nikotinzufuhr über Pflaster hierfür Stunden. (Benowitz, 1993).

Für Studienzwecke ist die Nikotindarbietung per Zigarette nur eingeschränkt empfehlenswert. Die Menge an aufgenommenem Nikotin ist schwierig kontrollierbar. Die Nikotinaufnahme variiert mit der Dauer und Tiefe der Inhalation und dem Mischungsverhältnis mit Luft beim Einatmen. Studien haben gezeigt, dass geübte Raucher diese Parameter offenbar nach ihren Bedürfnissen anpassen, so dass die Menge an aufgenommenem Nikotin nicht mit dem Nikotingehalt der Zigarette korrelierte (Benowitz & Jacob III, 1984). Für die Untersuchung von Nikotineffekten bei Nichtrauchern ist eine Nikotingabe via Zigaretten ohnehin aus Gründen der *Compliance* auszuschließen. Außerdem stellt die schnelle Aufnahme des Nikotins beim Rauchen und damit kurze Zeitdauer zwischen der Verabreichung und dem Entfalten der Wirkung einen Hauptfaktor bei der Entstehung von Nikotinabhängigkeit dar (Le Houezec, 2003) und wäre bei Nichtrauchern ethisch nicht vertretbar. Gleiches gilt im Übrigen auch für intravenöse Verabreichung.

Ähnliche Probleme mit der Kontrolle der Dosierung wie beim Rauchen ergeben sich auch bei der Nikotingabe via Kaugummi. Die Nikotinabsorption hängt von der Kaurate ab, der Menge geschluckten Speichels etc. Bei der Untersuchung von Nikotineffekten an Nichtrauchern kommt hinzu, dass diese in besonderem Maße unangenehme Nebenwirkungen verspüren. In einer Studie von Nyberg, Panfilov, Sivertsson & Wilhelmsen (1982) an Nichtrauchern, in der ein Kaugummi mit einem Nikotingehalt von 4mg benutzt wurde, berichteten alle Probanden Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit und Angstgefühle und in einer anderen Studie von Ernst, Heishman, Spurgeon & London (2001), die ein Kaugummi gleichen Nikotingehalts benutzten, klagten nur Nikotina-naive Probanden und Ex-Raucher über solche Nebenwirkungen, nicht aber die getesteten Raucher. Für die Untersuchung von kognitiven Funktionen und subtiler Veränderungen, die sich oftmals in Reaktionszeitdifferenzen im Millisekundenbereich zeigen, wäre es wünschenswert, dass die Probanden nicht durch körperliche Symptome abgelenkt sind, so dass bei der Verwendung von Nikotinkaugummis auf Produkte mit einem geringeren Nikotingehalt als 4mg zurückgegriffen werden sollte.

Das Problem der aversiven Nebenwirkungen zeigt sich auch bei der Verwendung von Nikotinpflaster. In ihrer Studie zur Wirkung des Nikotins auf Aufmerksamkeitsprozesse benutzten Griesar et al. (2002) Pflaster mit einem Nikotingehalt von 7 mg und 14 mg. Von 17 Probanden mussten 5 Probanden von der Analyse ausgeschlossen werden, weil ihnen vom Pflaster übel geworden war und die Sitzung abgebrochen wurde, bei 4 Probanden bereits vom 7 mg Pflaster. Die Autoren berichten von zwei weiteren Probanden, denen zwar übel war, aber die Sitzungen beendet haben. Bei der aversiven Wirkung der Pflaster scheint nicht hauptsächlich die Konzentration, sondern das langandauernde Ausgesetzt-Sein ursächlich zu sein.

Zusammenfassend ist also bei der Untersuchung von Nichtrauchern ein Nikotinkaugummi mit einer geringeren Dosis als 4mg die Methode der Wahl.

1.3.3 Experimentelle Methode: Ereigniskorrelierte Potentiale

Im Folgenden soll die psychophysiologische Methode der ereigniskorrelierten Potentiale, die in den Experimenten 1, 2 und 3 der vorliegenden Arbeit benutzt wurde, beschrieben werden. Einer kurzen Darstellung der Genese des Signals und der verbreitetsten Auswertemethodik folgt eine Beschreibung einer weniger verbreiteten clusteranalytischen Methode, die für die Exploration der EKP-Daten aus Experiment 2 benutzt wurde. Für eine detailliertere Darstellung ereigniskorrelierter Potentiale sei auf Rugg & Coles (1995) verwiesen.

1.3.3.1 Das Elektroenzephalogramm

In der dritten, vierten und fünften Schicht der Großhirnrinde finden sich Pyramidenzellen. Diese haben einen sehr spezifischen Aufbau: von ihren pyramidenförmigen Somata aus geht ein langes Axon in die weiße Hirnsubstanz. Gegenüber an der Spitze entspringt ein Dendritenbaum, dessen obere Äste, die apicalen Dendriten, sich wieder horizontal verzweigen. Pyramidenzellen sind vertikal zur Oberfläche angeordnet. Durch synaptische Erregung oder Hemmung werden Potentialveränderungen an Nervenzellen hervorgerufen. Dabei wird in den synaptischen Spalt ein Transmitter ausgeschüttet, der die Permeabilität der Membran für verschiedene Ionen erhöht. Die Zelle wird depolarisiert oder hyperpolarisiert. Für die Genese an der Schädeloberfläche messbarer Potentiale ist hauptsächlich Aktivität erregender Synapsen an den apicalen Dendriten der Pyramidenzellen aus der Schicht III verantwortlich. Impulse an exzitatorischen Synapsen am Dendriten führen zu erhöhter Durchlässigkeit für kleine Kationen, Na^+ -Ionen strömen ein und der extrazelluläre Raum wird negativ. Die nicht erregte Membran stellt einen Widerstand dar, so dass intrazellulär Strom entlang des Dendritenbaumes in Richtung Soma fließt, während extrazellulär Strom aus Gegenden geringer Depolarisation in Richtung der Depolarisation fließt, vom Soma zum Dendriten. Den Ort des Stromeintrittes nennt man Senke (*sink*), den des Stromaustrittes aus der Zelle Quelle (*source*). Die Zelle bildet einen Dipol. Durch die kolumnale Organisation des Kortex ist bei gleichzeitiger Erregung vieler Zellen der Stromfluss von der Quelle zur Senke durch den unmittelbaren Extrazellulärraum nicht mehr in der Lage, einen Ausgleich zu schaffen. Ein Feldpotential, das durch die simultane Aktivität von von etwa 10^3 – 10^4 Neuronen erzeugt wird, ist auch an der Schädeloberfläche messbar (vgl. Kutas & Van Petten, 1994). Mit Hilfe von Elektroden, die leitend mit der Kopfhaut verbunden werden, lässt sich dieses Summenpotential aller aktivierten Hirnstrukturen, das Elektroenzephalogramm (EEG), von der Kopfhaut ableiten. Die Spannungsdifferenz jeweils zweier Elektroden wird dann verstärkt und aufgezeichnet. Für eine unipolare Ableitung werden die Spannungsdifferenzen zwischen Elektroden - zumeist an standardisierten Positionen platziert - und einer Referenzelektrode gebildet. Für die Referenzelektrode wird eine Position gewählt, die den gleichen Störeinflüssen (z.B. durch das uns umgebende Wechselstromnetz mit seiner Frequenz von 50Hz) ausgesetzt ist wie die Messelektroden. Durch die Differenzbildung werden so die Störeinflüsse aus dem Signal weitgehend eliminiert.

1.3.3.2 Das ereigniskorrelierte Potential und seine Komponentenstruktur

An der Schädeloberfläche des Menschen lassen sich ständig Spannungsschwankungen messen. Das spontane EEG eines Menschen besteht aus mehr oder weniger regelmäßigen Wellen mit Frequenzen zwischen 0 und 40 Hz und Amplituden von bis zu 200 μV , im Mittel um 10 bis 40 μV . (Rösler, 1982). Es werden mehrere Frequenzbänder unterschieden, die mit unterschiedlichen Aktivitätszuständen des Menschen assoziiert sind (siehe Birbaumer & Schmidt, 1996).

Auch die summierte Aktivität von Pyramidenzellenpopulationen, die durch kognitive Prozesse hervorgerufen wird, ist in dem gemessenen EEG enthalten. Setzt man voraus, dass die Darbietung der gleichen Art von Reiz bzw. seine Verarbeitung immer dieselben Hirnstrukturen aktiviert, so sollte dies auch zu immer gleichen Potentialveränderungen an der Kopfhaut führen. Solch eine Potentialveränderung wäre dann ein Indikator für den zugrundeliegenden Prozess. Geht man davon aus, dass die Anzahl von simultan aktiven Neuronen der Stärke der Ausprägung des Prozesses entspricht, dann wäre also die Größe der Potentialverschiebung ein Indikator für die Ausprägungsstärke des zugrundeliegenden Prozesses. Leider sind solche Potentialverschiebungen, die mit sensorischen, motorischen oder kognitiven Ereignissen im Zusammenhang stehen, sehr klein, manche belaufen sich auf ein Mikrovolt, große erreichen bis zu 15 μV . Das heißt, auch wenn man weiß, wann im EEG sie auftreten müssten, kann man sie nicht messen, sie werden von der Spontanaktivität verdeckt. Um sie zu isolieren, werden die gemessenen Potentiale von mehreren Zeitperioden, in denen angenommen wird, dass die gleichen Verarbeitungsschritte stattgefunden haben, gemittelt. Das heißt, das arithmetische Mittel äquivalenter Datenpunkte bezüglich des Zeitpunktes des relevanten Ereignisses wird über viele Wiederholungen desselben Reizes, der gleichen Reaktion oder des gleichen Vorganges gebildet. Voraussetzung für dieses Vorgehen ist zum Einen, dass das spontane EEG stationär und ergodisch ist, also zufällig verteilt mit einem Mittelwert von Null, und zum Zweiten, dass die interessierenden Verarbeitungsschritte bei jeder Wiederholung zur gleichen Zeit stattfinden. Durch die zufällige Verteilung des Spontan-EEG ist es dann möglich, die ereigniskorrelierte Aktivität aus dem Grundrauschen zu isolieren. Das Signal-Rauschen-Verhältnis verbessert sich hierbei proportional zur Quadratwurzel der Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Durchgänge (Kutas & Van Petten, 1994). Das erhaltene Spannungs-Zeit-Diagramm ist das ereigniskorrelierte Potential EKP. Die Elektrogenese und Ermittlung des EKP ist schematisch in Abbildung 1.4 dargestellt.

Jedes Ereignis löst im EKP eine charakteristische Abfolge von Potentialauslenkungen aus. Diese werden Komponenten genannt und anhand ihrer Polarität, Latenz, Topographie, Amplitude und der experimentellen Manipulierbarkeit beschrieben.

Benannt werden Komponenten oft durch ihre Polarität bezüglich der Referenzelektrode (N für negativ, P für positiv) und einer Zahl, die ihre mittlere Latenz angibt (bspw. N400, N100, P300, P600), bzw. der Ordnungszahl der Komponente, gezählt von Beginn des evozierten Potentials (N1, P3) oder sie werden funktionell benannt (RON Reorientierungsnegativität, BP Bereitschaftspotential, ERN *error related negativity*).

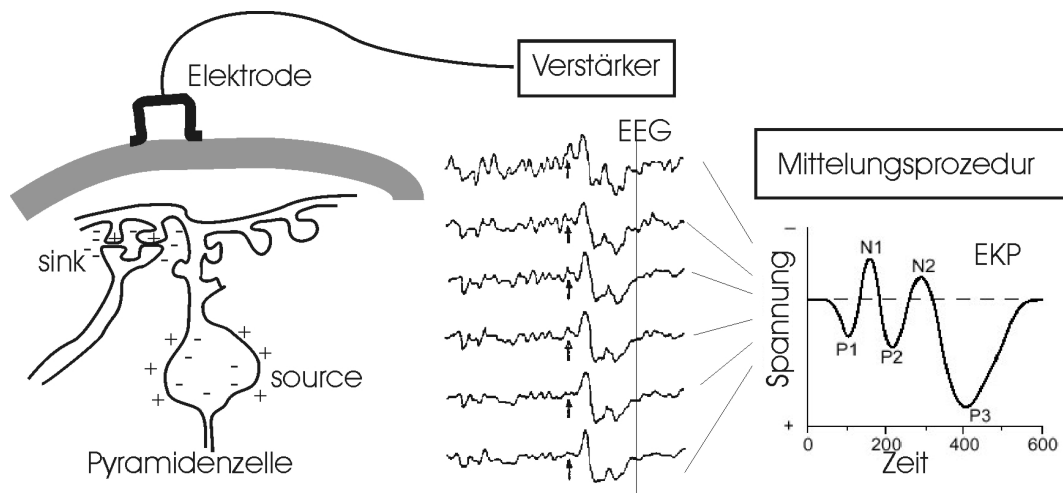


Abbildung 1.4 Schematische Darstellung der Elektrogenese des EKP. Pyramidenzellen im Kortex depolarisieren an apicalen Dendriten. Der Dendrit wird positiv relativ zum Soma. Extrazellulär wird der Bereich um den Dendriten negativer als der Bereich um das Soma (links). Das entstehende elektrische Feld kann mit Elektroden von der Kopfhaut abgeleitet werden und wird verstärkt (Mitte). Es resultiert das EEG. Zeitepochen, die gleichartig wiederholt präsentierten Reizen folgen (Pfeile Mitte) werden gemittelt und es ergibt sich eine charakteristische Abfolge von Auslenkungen im Spannungs-Zeit Diagramm, das EKP (rechts).

Eine Komponente entspricht konzeptuell einem temporärem Intervall, das einzelne Teilaspekte und Teilprozesse der Informationsverarbeitung abbildet. Die Topographie, der Ort an der Schädeloberfläche, an dem die Maximalamplitude gemessen werden kann, ihre Latenz, also der Zeitpunkt der Maximalamplitude (*Peaklatenz*) und die experimentelle Manipulierbarkeit identifizieren eine Komponente. Die Amplitude quantifiziert eine Komponente und gilt als das Maß für den der Komponente zugrundeliegenden Prozess.

Genau diese Eigenschaft macht ereigniskorrelierte Potentiale so wertvoll für kognitive Neurowissenschaften. Kennt man die funktionelle Bedeutung einer Komponente des EKP, ist es möglich, den Ausprägungsgrad des ihr zugrundeliegenden Prozesses zu bestimmen, während dieser abläuft, und das mit einer zeitlichen Auflösung von wenigen Millisekunden. So lässt sich die zeitliche Struktur von Informationsverarbeitungsprozessen untersuchen.

zessen näher untersuchen, bzw. genauer bestimmen, auf welcher Verarbeitungsstufe sich experimentelle Manipulationen auswirken (z.B. Aufmerksamkeitsmodulation im visuellen Kortex, nicht aber in V1, s. o.).

Der Umstand, dass visuelle Aufmerksamkeitsprozesse im räumlichen Hinweisreizparadigma extensiv mittels EKPe untersucht worden sind (s. o.) und für mehrere charakteristisch auftretende Potentialkomponenten Arbeitshypothesen über ihre funktionelle Bedeutung existieren, machen ereigniskorrelierte Potentiale auch für die vorliegende Arbeit zur Methode der Wahl.

1.3.3.3 Ein Problem der “klassischen” EKP-Methode

Das EEG wird zumeist an einer Vielzahl von Elektroden (32-128) gleichzeitig gemessen. Bei einer Digitalisierungsrate von 250 – 500 Hz wird die Anzahl der einzelnen Messwerte schnell sehr hoch, selbst nach der Mittelungsprozedur. Dem Problem multipler Testung wird bei der Analyse von EKPen begegnet, indem a priori festgelegt wird, an welchen Elektroden die EKP in verschiedenen Bedingungen verglichen werden und in welchem Zeitbereich. Ein Unterschied zwischen zwei Bedingungen aber kann auf verschiedene Arten zustande gekommen sein, die nicht voneinander abzugrenzen, bzw. schwer quantitativ erfassbar sind:

- i) der Amplitudenunterschied kommt dadurch zustande, dass eine Auslenkung in nur einer der Bedingungen evoziert wird (vereinfacht Abb.1.5a),
- ii) eine Auslenkung wird in einer Bedingung mit größerer Amplitude als in einer anderen hervorgerufen (Abb.1.5b),
- iii) eine Auslenkung, die in beiden Bedingungen auftritt, unterscheidet sich in ihrer Latenz (Abb.1.5c).

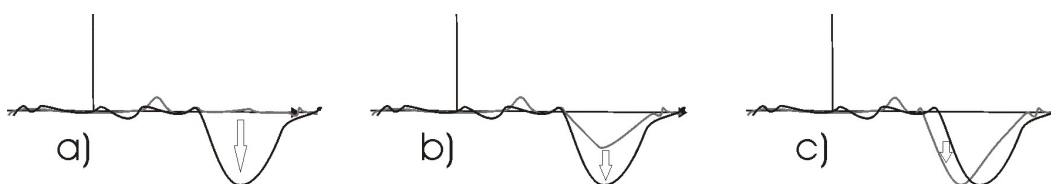


Abbildung 1.5 Verschiedene Wege, wie Amplitudendifferenzen zwischen zwei Experimentalbedingungen zu Stande kommen können. a) Eine Komponente wird nur in einer der Bedingungen überhaupt ausgelöst. b) In beiden Bedingungen wird die Komponente in unterschiedlichem Ausmaß ausgelöst. c) In beiden Bedingungen wird die Komponente im gleichen Ausmaß aber mit unterschiedlicher Latenz ausgelöst.

Eine Amplitudendifferenz zwischen zwei experimentellen Bedingungen kann also auf quantitative wie qualitative Unterschiede in der Verarbeitung zurückzuführen sein. Die klassische Analyse von Amplituden, seien es Maximalamplituden oder Zeitfenstermittelwerte, bietet aber kaum eine Möglichkeit, diese voneinander abzugrenzen. Wün-

schenswert wäre eine Analysemethode, die eine Unterscheidung dieser Fälle erleichtert. Nach einer Grundannahme kognitiver Neurowissenschaften, der Isomorphismusannahme, d.h. gleiche Funktionszustände gehen mit Aktivierung der gleichen Hirnstrukturen einher, müssten gleiche Funktionszustände in ähnlichen Topographien der an der Kopfhaut messbaren Spannung resultieren. Andersherum müssen gleiche Topographien in zwei Bedingungen nicht zwingend bedeuten, dass der gleiche Funktionszustand vorherrscht, denn eine Potentialverteilung an der Kopfhaut lässt sich auf eine unendliche Anzahl möglicher Generatorkombinationen zurückführen (inverses Problem, von Helmholtz, 1853). Verschiedene Topographien allerdings lassen recht sicher auf unterschiedliche Generatoren und damit unterschiedliche Funktionszustände schließen.

1.3.3.4 Topographische Analyse

Die Unterschiedlichkeit zweier Topographien ist quantifizierbar (*Dissimilarity*, Lehmann and Skrandies, 1980). *Dissimilarity*-Werte bewegen sich zwischen 0 und 2, und sind invers zur räumlichen Korrelation (“spatial correlation” Brandeis et al., 1992). Die Unterschiedlichkeit berechnet sich aus der Wurzel der Summe der quadrierten Differenzen der Messwerte aller Elektroden beider topographischer Karten zu einem Zeitpunkt, nachdem jene an ihrer Feldstärke (*Global Field Power* GFP, Wurzel der quadrierten Messwerte, Lehmann and Skrandies, 1980) normalisiert wurden. Sie bildet also nur die Unterschiedlichkeit in der Verteilung der Spannungswerte ab, nicht die Amplitude. Berechnet man die Unterschiedlichkeit jeweils aufeinanderfolgender Topographien des EKP, also der Spannungswerteverteilungen auf der Kopfhaut zu den einzelnen Messpunkten, und trägt diese über die Zeit ab, so ist auffällig, dass “breite” Minima, also Phasen geringen Wechsels der Topographie sich mit “schmalen” Maxima, also schnellen Übergängen, abwechseln. Diese Beobachtung führte zu der von Lehmann (1987) vorgestellten Idee der “*functional microstates*”. Perioden stabiler Topographie entsprechen danach Perioden der Aktivität einzelner Subprozesse. Das EKP müsse sich also demnach als eine Abfolge von distinkten Topographien, die einzelne Funktionszustände repräsentieren, beschreiben lassen.

Zur Identifikation solcher distinkter Topographien, die einen Großteil der Varianz erklären, wurde 1995 von Pascual-Marqui, Michel und Lehmann eine clusteranalytische Methode vorgeschlagen. Hier ist jede auftretende Karte, jede Topographie, als ein n -dimensionaler Vektor repräsentiert, wobei n die Anzahl der Elektroden ist. Alle Vektoren der gleichen Richtung werden einem Funktionszustand zugeordnet, die Skalare repräsentieren die Stärke des elektrischen Feldes und damit den Ausprägungsgrad des Zustandes oder Prozesses. Der Clusteralgorithmus identifiziert dominante Karten, also Topographien, die einen Großteil der Gesamtvarianz aufklären. Danach wird jeder

Messzeitpunkt einem der Cluster, einer der Karten, zugeordnet. Eine Karte repräsentiert damit einen Funktionszustand, der im Verlauf der Reizverarbeitung auftritt. Für die optimale Anzahl an distinkten Topographien, die den gesamten Datensatz repräsentieren, wird ein *cross-validation*-Kriterium (CV) benutzt, bei dessen Berechnung die erklärte Varianz an der Anzahl dazu benutzter Karten relativiert wird. Mit steigender Anzahl der identifizierten Topographien, die Varianz aufklären, sinkt der CV-Wert, bis zusätzliche Cluster nur wenig Varianzaufklärung beitragen, und er steigt wieder. Die Lösung mit dem geringsten CV-Wert ist die Optimale. Findet dieser Clusteralgorithmus in einer Zeitperiode in verschiedenen Bedingungen unterschiedliche Karten/Topographien, kann man davon ausgehen, dass unterschiedliche Hirnstrukturen aktiv sind, und dass damit die Funktionszustände sich unterscheiden – Fall a in Fig. 1.5. Im Fall b würde die Clusteranalyse die gleiche Karte identifizieren, die sich wahrscheinlich in ihrer GFP zwischen den Bedingungen unterscheidet. Im Fall c) würde der Clusteralgorithmus die gleiche Karte mit möglicherweise gleicher GFP aber unterschiedlicher *Onsetlatenz* identifizieren. Statistiken werden dadurch möglich, dass die in den *grand averages*, den über alle Probanden gemittelten EKPe, gefundenen Karten, die Clustermittelpunkte, durch eine Methode der räumlichen Korrelation an die EKPe der einzelnen Versuchspersonen in allen Bedingungen angepasst werden, d.h. jeder einzelne Zeitpunkt wird dem Cluster zugeordnet, mit dem seine Topographie am höchsten korreliert. Durch diese Anpassung können aus den Einzeldatensätzen Parameter für jeden Funktionszustand extrahiert werden, die dann statistisch ausgewertet werden können. Zu den bedeutendsten Parametern gehören die Latenz des *onsets* und des *offsets* einer Karte und die globale Varianzaufklärung (*Global Explained Variance*, GEV). Die GEV berechnet sich aus der Summe aller Werte der Varianzaufklärung (EV: *explained variance*, die von der angepassten Karte erklärte Varianz über alle Elektroden zu einem bestimmten Zeitpunkt, oder auch die quadrierte räumliche Korrelation), gewichtet an der GFP zu dem Zeitpunkt. So kann eine Karte, die eine kurze Periode mit großer Feldstärke umspannt, die gleiche oder größere GEV besitzen wie eine lang andauernde Karte mit geringer GFP (für einen *Review* Michel et al., 2001). Damit trägt die GEV dem Umstand Rechnung, dass ein „mehr“ von einem Prozess sowohl durch erhöhte Intensität, also höhere Amplituden in den Spannungswerten, als auch durch eine erhöhte zeitliche Extensität zu Stande kommen kann.

Anders als die klassische EKP- Auswertung, wo interessierende Elektroden und Zeitbereiche a priori ausgewählt werden müssen, ist dieser Clusteralgorithmus in stärkerem Maße Daten getrieben. Dadurch eignet er sich auch zur Exploration von EKP Daten zur Genese neuer Hypothesen. Zu diesem Zweck wurde er auch in der vorliegenden Arbeit benutzt.

2 NIKOTIN UND ATTENTIONALE MODULATION VON WAHRNEHMUNGSPROZESSEN

In diesem Kapitel werden zwei ERP-Studien berichtet, in denen untersucht wurde, ob Nikotin einen Einfluss auf perzeptuelle Verarbeitung und ihre attentionale Modulation hat.¹

2.1 Experiment 1

Das erste Experiment sollte zu zwei Fragen Aufschluss geben.

Zum Einen sollte untersucht werden, ob die in der Literatur beschriebene Reduktion des Validitätseffektes durch Nikotin in gleicher Stärke sowohl bei endogener als auch exogener Aufmerksamkeitslenkung beobachtbar ist. In den Studien, in denen ein differentieller Nikotineffekt beobachtet wurde (Witte et al. 1997, Murphy & Klein, 1998), waren bisher Hinweisreize benutzt worden, die zum einen einen prädiktiven Wert hatten, aber auch in ihrer Position mit den Zielreizen übereinstimmten. Somit kann man annehmen, dass der Vorgang der Aufmerksamkeitsausrichtung in diesen Studien ebenso reflexive wie auch volitionale Teilprozesse beinhaltet. Es gibt Hinweise auf eine cholinerge Beteiligung hauptsächlich an reflexiven Aufmerksamkeitsprozessen. Alzheimerpatienten zeigen Defizite in Paradigmen mit exogenen Hinweisreizen, nicht aber in Experimenten mit volitionaler Aufmerksamkeitslenkung (Tales et al., 2002). Und in einem Experiment mit ausschließlich endogenen Hinweisreizen konnten Griesar et al. (2002) keine Reduktion des Validitätseffektes durch Nikotin bei Nichtrauchern beobachten.

Zum Zweiten sollte geprüft werden, ob sich ein differentieller Nikotineffekt in Parametern früher aufmerksamkeitssensitiver EKP-Komponenten wie der P1 und der N1 reflektiert. Eine nikotinische Modulation dieser Komponenten wiese darauf hin, dass der Validitätseffekt durch das Nikotin verringert wird, indem die Wahrnehmung von Stimuli außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus' bzw. außerhalb der durch den Hinweisreiz angegebenen Position verbessert/erleichtert wird. Verschiedene Modelle würden eine Wirkung des Nikotins auf diese frühen aufmerksamkeitsmodulierten Komponenten vorhersagen.

Yu & Dayan (2003, 2005) haben in ihrem Modell zur funktionellen Rolle der Neurotransmitter Noradrenalin und Acetylcholin vorgeschlagen, dass ACh als Signal "erwarteter Unsicherheit" (*expected uncertainty*) dient. Nikotinzufuhr würde so zu einer

¹ Ergebnisse aus diesen Studien werden auch in einem Manuskript berichtet, das für die Publikation in *Neuroscience* akzeptiert ist. Koautoren sind hier Christiane M. Thiel und Gereon R. Fink

verringerten *top-down* Kontrolle und damit verringerter Nutzung des Hinweisreizes führen. Nach diesem Modell sollte sich die verringerte Nutzung des Hinweisreizes nach Nikotingabe im ERP auf die Amplitude der P1 Komponente und auch der N1 Komponente auswirken. Mangun & Hillyard (1990) zeigten, dass mit sinkender Vorhersagegüte des Hinweisreizes, und damit steigender Unzuverlässigkeit oder Unsicherheit, sich die P1- und N1-Amplituden für invalide vorhergesagte Zielreize vergrößerten, während sie sich für die valide vorhergesagten Zielreize verringerten. Einen derartigen Effekt sollte man also auch erwarten, wenn Nikotin zugeführt wird und mehr Unsicherheit signalisiert wird.

Thiel et al. (2005) schlugen vor, dass Nikotin den Aufmerksamkeitsfokus vergrößert. Damit vergrößere sich der Raum, der nicht attentional unterdrückt wird, bzw. vergrößere sich der Raum, der durch Aufmerksamkeit fasziniert wird. Auch dieser Effekt sollte sich in vergrößerten Amplituden der P1 und/oder der N1 Komponente auf invalide vorhergesagte Reize niederschlagen.

Ein weiterer denkbarer Mechanismus wäre eine Wirkung der Nikotinzufuhr auf die Suppression unbeachteter Orte selbst. Der differentielle Effekt des Nikotins auf invalide vorhergesagte Zielreize legt eine cholinerge Beteiligung an einem Verarbeitungsprozess nahe, der spezifisch für die Verarbeitung von Reizen außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus' ist. Im Posnerschen Aufmerksamkeitsmodell sind diese spezifischen Prozesse die, die zur Reorientierung gehören, die Aufmerksamkeitslösung (*disengagement*) und die räumliche Verlagerung des Aufmerksamkeitsfokus (*shift*). So wurde die Reduktion des Validitätseffektes durch Nikotin zumeist mit einer Erleichterung dieser Prozesse erklärt (Coull, 1998). In den neurowissenschaftlich geprägten Ansätzen, die Aufmerksamkeit als sensorische Verstärkungskontrolle (*sensory gain control*) beschreiben, ist der spezifische Prozess die Suppression. Die spezifische Nikotinwirkung könnte also ebenso mit einer verringerten Suppression zu erklären sein. Eine solche Wirkung des Nikotins sollte sich in einer vergrößerten P1 Amplitude auf invalide Zielreize niederschlagen.

2.1.1 Methode

2.1.1.1 Versuchspersonen

20 Nichtraucher (12 Frauen, 2 Linkshänder) im Alter von $23,7 \pm 3,9$ (StAbw) Jahren nahmen an der Studie teil, nachdem sie schriftlich ihr Einverständnis erklärt hatten. Die Probanden wurden vor der Terminvereinbarung schriftlich über Ziel und Ablauf der Studie, Nebenwirkungen des Medikamentes und medizinische Ausschlusskriterien für die Teilnahme informiert. Teilnahmebedingung war Abstinenz von Zigaretten für mindestens zwei Jahre, 18 Versuchspersonen berichteten, noch nie geraucht zu haben.

2.1.1.2 Ablauf der Sitzungen und Substanzgabe

Jeder Proband wurde zweimal im Abstand von einer Woche getestet. In einer der Sitzungen wurde ein Nikotinkaugummi (NICORETTE® mint 2mg, Pharmacia) verabreicht, in der anderen ein handelsübliches Zahnpflegekaugummi mit Minzgeschmack als Placebo. Die Hälfte der Probanden erhielt in der ersten Sitzung das Nikotin, die andere Hälfte den Placebo. Der Kaugummi wurde für 30 min entsprechend der Anweisungen des Beipackzettels alle drei Sekunden einmal gekaut. In diesen 30 min wurde die Elektrodenkappe aufgesetzt, die Elektrodenimpedanz minimiert, der Versuchsperson die schriftliche Instruktion vorgelegt und ein ca. dreiminütiger Übungsdurchgang absolviert. Dann folgte das eigentliche Experiment. Effekte des Nikotins auf die subjektive Befindlichkeit der Probanden wurde mittels visueller Analogskalen (Bond & Lader, 1974) im Anschluss an das Experiment, also ca. 50 min post Kaugummi erhoben. Die Bond & Lader Skalen messen auf drei Subskalen Wachheit (*alertness*) Zufriedenheit (*contentedness*) und Gelassenheit (*calmness*) Zusätzlich wurde die Anwesenheit körperlicher Symptome (wie Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schweißausbrüche etc.) auf einer 7-stufigen Skala (nicht vorhanden, sehr gering, gering, mittel, eher stark, stark, sehr stark) eingeschätzt. Insgesamt dauerte eine Sitzung etwa 120 min.

2.1.1.3 Stimuli und Prozedur

Während des Experimentes befanden sich die Probanden in einer elektrisch und akustisch abgeschirmten Kammer. In einer Sitzung wurden 1220 Durchgänge (*trials*) präsentiert, unterbrochen von zehn 30-sekündigen Pausen. Die gesamte Sitzung dauerte ca. 45 min. Die Stimuluspräsentation wurde von einem IBM-kompatiblen PC mittels der Software Presentation® (<http://nbs.neuro-bs.com/>) kontrolliert. Die Entfernung der Probanden vom Monitor betrug 1 m. Auf dem Bildschirm wurden durchgängig eine zentrale Raute als Fixationspunkt und zwei periphere Quadrate, die die möglichen Positionen des Zielreizes anzeigten, präsentiert. Die peripheren Quadrate hatten eine Seitenlänge von 2° Sehwinkel und ihre Entfernung (Mittelpunkt) vom Fixationspunkt betrug 7°.

Als Zielreize dienten schwarze Rauten und Kreise von 1.3° Ausdehnung, die für 50ms dargeboten wurden. Auf die Kreise sollte mit einem Tastendruck reagiert werden, nicht aber auf die Rauten. Als exogener Hinweisreiz verstärkte sich die Kantendicke eines oder beider der peripheren Quadrate für 50 ms. Endogene Hinweisreize bestanden aus Teilen der zentralen Raute, deren Kanten der rechten oder linken Hälfte sich für 50ms in ihrer Dicke verstärkten und damit einen Pfeil bildeten, der auf eine der Positionen zeigte. Die Bildschirmanordnungen sind in Abb 2.1 und 2.2 dargestellt. Die *Stimulus-Onset-Ansynchronien* (SOA) zwischen Hinweis- und Zielreiz, die in einem

Vorexperiment erprobt wurden, variierten bei exogenen Hinweisreizen von 150 bis 250 ms, bei endogenen von 450 bis 550ms. *Intertrial*-Intervalle variierten zwischen 1000 und 1100ms. In 330 *trials* ging dem Zielreiz ein exogener Hinweis voran. Dieser war in 110 *trials* valide, in 110 invalide und in 110 *trials* neutral. Außerdem gab es 120 *trials*, in denen einem exogenen Hinweis kein Zielreiz folgte (*catch trials*). Von 660 *trials* mit endogenem Hinweisreiz waren 440 valide, 110 invalide und 110 neutral. Das Verhältnis von validen zu invaliden Hinweisreizen war also 1:1 für exogene Hinweisreize und 4:1 für endogene. In 110 *trials* ging dem Zielreiz kein Hinweisreiz voran. Insgesamt erforderten 200 *trials* eine Reaktion. Probanden waren instruiert, während des Experimentes die zentrale Raute zu fixieren und möglichst schnell auf die Kreise zu reagieren. Sie wurden angewiesen, die endogenen Hinweise zu nutzen, um ihre Performanz zu verbessern und explizit darauf hingewiesen, dass exogene Hinweise keinen prädiktiven Wert haben.

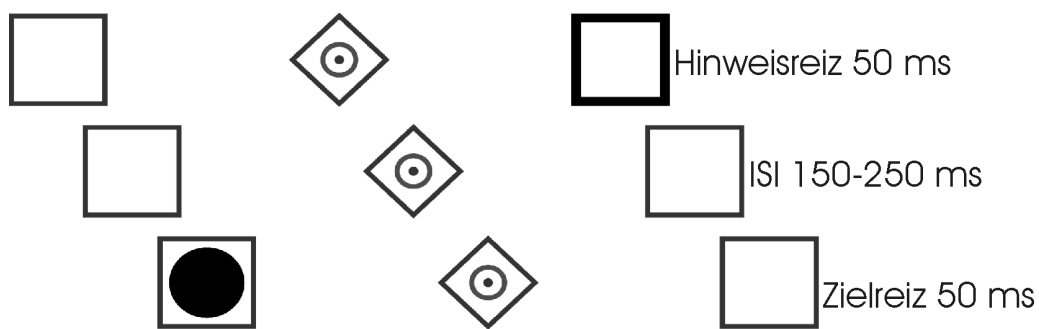


Abbildung 2.1 Trial mit invalidem exogenen Hinweisreiz

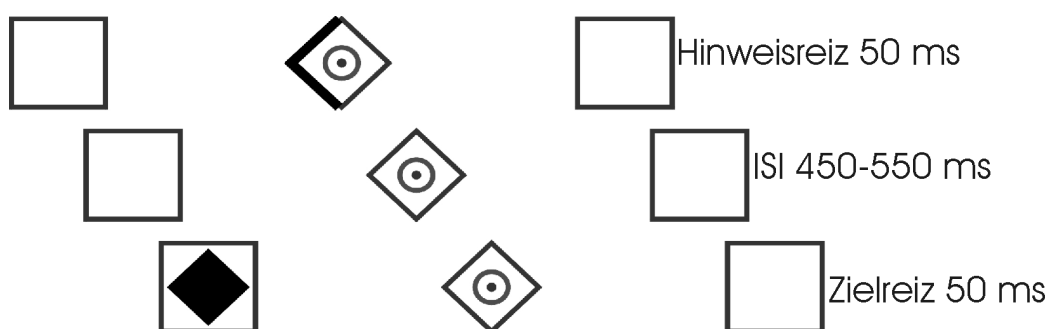


Abbildung 2.2 Trial mit validem endogenem Hinweisreiz

2.1.1.4 Aufnahme des EEG

Während des Experimentes wurde von der Kopfhaut der Probanden das EEG von 64 Ag/AgCl Elektroden abgeleitet, die äquidistant in einer Kappe (Falk Minow Services, München) befestigt waren. Referenz war die Nasenspitze. Elektrodenimpedanzen wurden unter 20 k Ω gehalten. Die Signale wurden von einem Hochimpedanzverstärker (Electrical Geodesics Inc., Eugene, Oregon) verstärkt und bei 500 Hz digitalisiert, und die Daten wurden auf einem Apple Powermac mittels der Software Netstation 2 (EGI, Eugene, Oregon) gespeichert. Während der Aufnahme wurde das Signal 0,1 – 55Hz bandpass – gefiltert.

2.1.1.5 Datenanalyse

Die Daten zweier Versuchspersonen mussten wegen systematischer Augenbewegungen nach der Präsentation des Hinweisreizes von der Analyse ausgeschlossen werden.

2.1.1.5.1 Befindlichkeitsdaten

Unterschiede im subjektiven Befinden in der Plazebo- und der Nikotinsitzung wurden mittels t-Tests für abhängige Stichproben getestet, die auf die Skalenwerte der drei Subskalen der visuellen Analogskalen angewendet wurden.

2.1.1.5.2 Behaviorale Daten

Der Einfluss des Nikotins und der Validität der Hinweisreize wurde mittels Varianzanalysen für Messwiederholungen (*repeated measures* ANOVA) mit den Faktoren Droge (Plazebo, Nikotin) und Validität (valide, invalide, neutral) getrennt für endogene und exogene Aufmerksamkeitslenkung getestet. Hierbei war die Interaktion aus Hinweisreizvalidität und Nikotin von besonderem Interesse. Die differentielle Nikotinwirkung in einer Hinweisreizvaliditätsbedingung wurde mittels eines Interaktions-Einzelkontrasts untersucht. Hierfür wurde der Faktor Hinweisreizvalidität 6-fach gestuft (endogen valide, endogen neutral, endogen invalide, exogen valide, exogen neutral, exogen invalide) und der Effekt des Nikotins in jeder dieser Bedingungen mit dem mittleren Nikotineffekt verglichen.

2.1.1.5.3 Elektrophysiologische Daten

Die EEG-Daten wurden mittels der Software EEProbe (ANT, Enschede, Niederlande, www.ant-software.nl) verarbeitet. Das EEG wurde *offline* digital 50 Hz *notch*-gefiltert. Zur Erkennung und Zurückweisung von artefaktbehafteten Zeitabschnitten wurde ein Algorithmus verwendet, der einen Zeitpunkt als artefakthaltig kennzeichnet, wenn in einem der Kanäle in einem 200 ms Fenster um diesen Zeitpunkt herum die Standardab-

weichung der Messwerte $20 \mu\text{V}$ überstieg. War ein Kanal für länger als 15 % der Zeit artefakthaltig, wurde dieser Kanal verworfen und stattdessen aus den Messwerten der umliegenden Kanäle linear interpoliert. Dies betraf in keinem Datensatz mehr als drei Kanäle, insgesamt wurden in diesem Experiment 1,7 % der Kanäle interpoliert (Picton et al., 2000). Für alle Kombinationen der Versuchsbedingungen (Hinweisreiz: endogen, exogen, Validität: valide, invalide, neutral, Droge: Plazebo, Nikotin) wurden einzeln ereigniskorrelierte Potentiale relativ zu einer 100 ms Prästimulusbaseline berechnet. Die Mittelungsepochen waren 400 ms lang und reichten von -100 ms bis 300 ms relativ zum Zeitpunkt der Präsentation des Zielreizes. Nur EKPe auf unbeantwortete *Nogo*-Stimuli wurden analysiert. EKPe für laterale Elektroden wurden relativ zur Stimuluspräsentation berechnet. Das bedeutet, Epochen gemessen an Elektroden links von der Mittellinie nach links dargebotenen Zielreizen wurden zusammen gemittelt mit dem Signal der korrespondierenden Elektroden rechts der Mittellinie nach der rechtsseitigen Darbietung eines Zielreizes und vice versa. Lateralität der EKP reflektiert also, ob es sich um ein ipsi- oder kontralateral zum Stimulus gemessenes Signal handelt. Zur statistischen Auswertung der EKPe wurden zwei *Regions of Interest* (ROIs) definiert, die die Topographie der P1 und der N1 Komponente abdecken. Die ROIs umfassten jeweils sechs laterale okzipitale Elektroden, siehe Abb. 2.3.

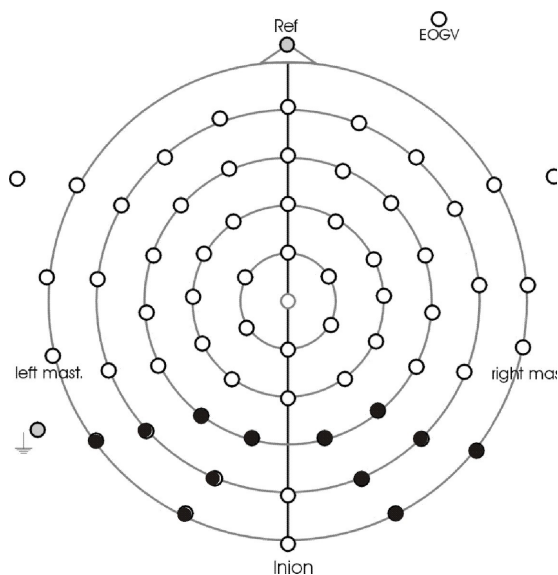


Abbildung 2.3 Elektrodenkonfiguration und Regions of Interest (ROI) für die Bestimmung der P1 und N1 Amplituden in den Experimenten 1 und 2. Sechs laterale okzipitale Elektroden, hier schwarz ausgefüllt, wurden jeweils zusammengefasst und mittlere Amplituden berechnet. Spannungswerte von Elektroden kontralateral und ipsilateral zur Reizpräsentation wurden dabei zusammengefasst.

Die P1 Amplitude wurde erhoben als Mittelwert der Elektroden innerhalb einer ROI relativ zur Prästimulusbaseline im Zeitfenster von 90-130 ms nach Zielreizvorgabe. Als Latenzmaß wurde die mittlere Latenz des Maximalwertes innerhalb dieses Zeitfensters benutzt. Als N1 Amplitudenmaß wurde die mittlere Spannung innerhalb der ROI im Zeitfenster von 130-200 ms bestimmt. Hier wurde als Latenzmaß die mittlere Latenz des Minimalwertes innerhalb dieses Zeitfensters erhoben. Mittlere Amplitudenwerte

und Latenzen wurden mittels Varianzanalysen für Messwiederholungen getrennt nach Hinweisreiz (endogen, exogen) ausgewertet. Für die Amplitudenparameter wurden jeweils zwei ANOVAs durchgeführt, eine mit drei Faktoren (Droge, Lateralität und Validität; 2x2x3) und eine zweite mit zwei Faktoren (Droge, Validität; 2x3) für die kontralateralen Parameter allein. Die erste Analyse wurde auch auf die Latenzdaten angewendet. Wenn angebracht, wurden Greenhouse-Geisser-Korrekturen der Freiheitsgrade durchgeführt. Für Nulleffekte, die in der Interpretation eine Rolle spielen, wird neben Signifikanzparametern die Effektgröße (η_p^2) berichtet.

2.1.2 Ergebnisse

2.1.2.1 Befindlichkeitsmaße

Keine der Versuchspersonen klagte über unangenehme Nebenwirkungen wie Übelkeit, Unwohlsein, Schwitzen oder Schwindel. Nikotin verringerte in der Tendenz subjektive Gefühle von Gelassenheit (*calmness*-Skala der Bond & Lader Rating Scales) ($t_{17}=2.002$; $p(\alpha)=0.062$), subjektive Berichte über Wachheit und Zufriedenheit waren unbeeinflusst (*alertness* $t_{17}=1.373$; $p(\alpha)=0.188$; *contentedness* $t_{17}=1.586$, $p(\alpha)=0.131$).

2.1.2.2 Behaviorale Maße

Reaktionszeiten unterschieden sich nicht zwischen erster und zweiter Sitzung ($F[1,17]=0.004$, $p(\alpha)=0.952$). In beiden Hinweisreizbedingungen zeigte die Validität des Hinweisreizes einen Einfluss auf die Reaktionszeiten (exogen $F[2,34]=7.431$, $p(\alpha)<0.005$; endogen $F[2,34]=8.651$, $p(\alpha)<0.005$). Einzelkontraste bestätigten für beide Hinweisreizkonditionen, dass invalide Hinweise Reaktionszeitkosten verursachten (exogen $F[1,17]=5.777$, $p(\alpha)<0.05$; endogen $F[1,17]=15.327$, $p(\alpha)<0.005$). Es konnten keine Reaktionszeitgewinne durch valide Hinweisreize gezeigt werden (endogen $F[1,17]=1.83$, $p(\alpha)=0.194$), in der exogenen Hinweisreizbedingung waren sogar die Reaktionszeiten nach valide angezeigten Zielreizen verlängert im Vergleich zur neutralen Bedingung ($F[1,17]=4.698$, $p(\alpha)=0.045$).

Nikotin verkürzte generell die Reaktionszeiten auf Zielreize an allen Positionen, die endogen vorhergesagten ($F[1,17]=7.175$, $p(\alpha)<0.05$) und die exogen angezeigten ($F[1,17]=11.756$, $p(\alpha)<0.005$). Nikotin interagierte mit der Validität des Hinweisreizes bei endogenen Hinweisreizen ($F[2,34]=4.504$, $p(\alpha)<0.05$), aber nicht in der exogenen Hinweisreizbedingung ($F[2,34]=0.118$, $p(\alpha)=0.889$, $\eta_p^2=0.007$). Interaktionskontraste, mit denen der Nikotineffekt in jeder Hinweisreiz-Validitäts-Kombination mit den mittleren Nikotineffekt in den verbleibenden Bedingungen verglichen wurde, zeigten, dass der Effekt des Nikotins in der endogen-invaliden Bedingung und in der endogen-validen

Bedingung sich vom Nikotineffekt in den restlichen Bedingungen unterschied. Reaktionszeiten in der endogen-invaliden Bedingung waren überproportional verringert, wohingegen die Reaktionszeitverkürzung in der endogen-validen Bedingung geringer ausfiel (siehe Abb. 2.4). Nikotin hatte keinen Einfluss auf Akkuratheitsdaten. Trefferquoten lagen in allen Bedingungen über 95%, falsche-Alarm-Reaktionen unter 1%.

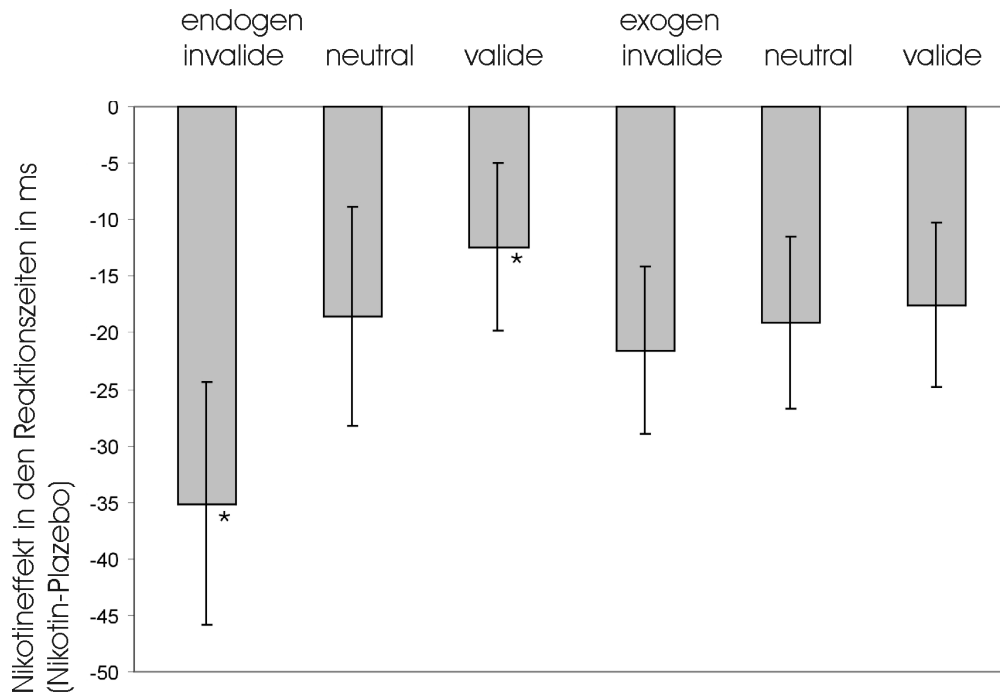


Abbildung 2.4 Nikotineffekte mit Standardfehlern in den einzelnen Validitäts- und Hinweisreizbedingungen. Sternchen markieren Nikotineffekte, die sich vom mittleren Nikotineffekt unterscheiden.

2.1.2.3 Ereigniskorrelierte Potentiale

Abb. 2.5 und 2.6 zeigen die EKPe auf Zielreize nach exogenen (2.5) und endogenen (2.6) Hinweisreizen, separat gemittelt für alle Kombinationen aus Hinweisreiz- Validitäts- und Drogenbedingung an okzipitalen Elektroden ipsi- und kontralateral zum Stimulus. Zielreize nach exogenen und endogenen Hinweisreizen evozierten P1 Komponenten die ihr Maximum etwa bei 110 ms erreichen. In den EKPen auf Zielreize nach endogenen Hinweisreizen finden sich zusätzlich N1 Komponenten mit einer Latenz von ca. 200 ms.

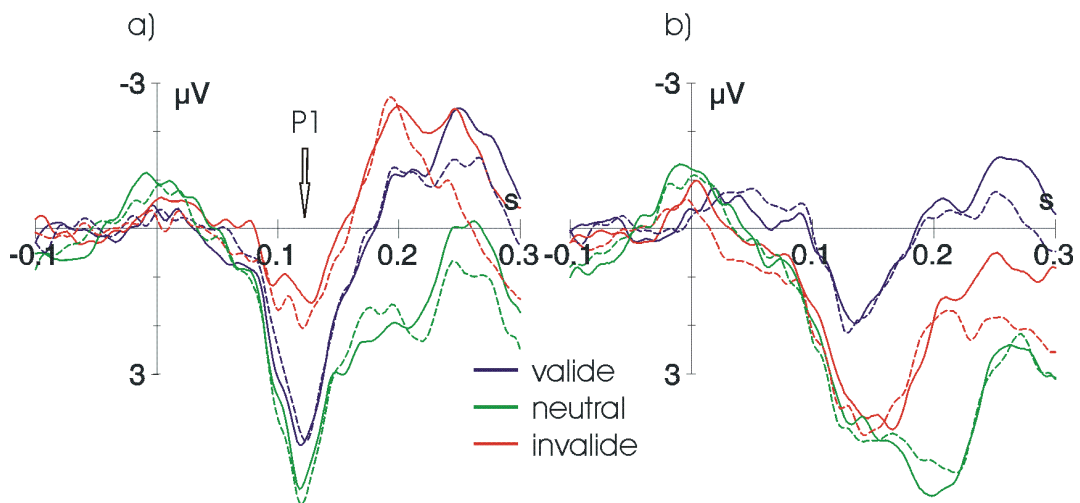


Abbildung 2.5 EKPe auf Zielreize nach exogenen Hinweisreizen an einer kontralateralen (a) und einer ipsilateralen (b) okzipitalen Elektrode. An der kontralateralen Elektrode ist eine reduzierte P1 Komponente in der invaliden Bedingung im Vergleich zur validen und der neutralen Bedingung sichtbar. EKPe unterscheiden sich nicht für Plazebo (gestrichelt) und Nikotin (durchgezogen).

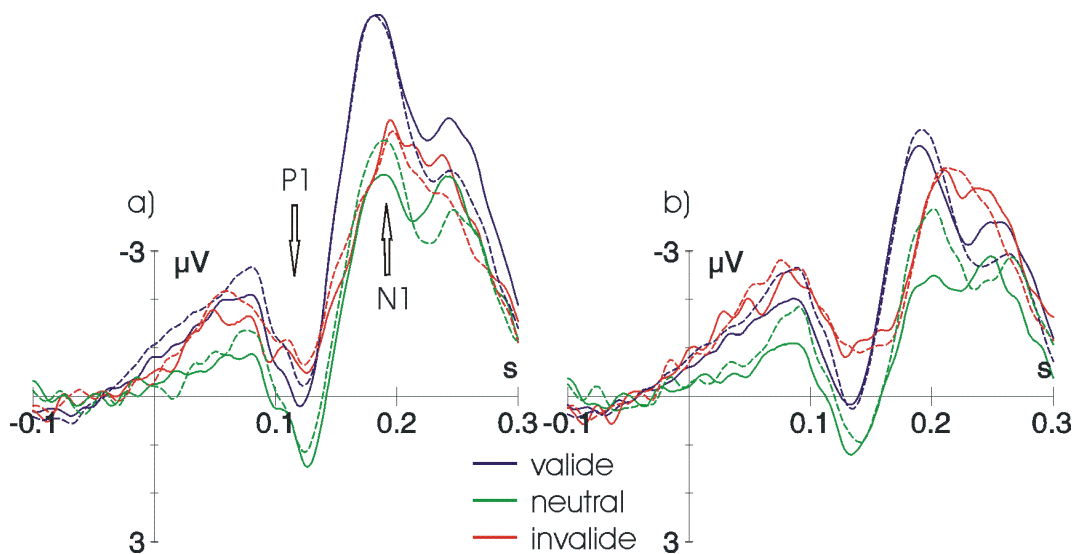


Abbildung 2.6 EKPe auf Zielreize nach endogenen Hinweisreizen an einer kontralateralen (a) und einer ipsilateralen (b) okzipitalen Elektrode. Sichtbar an der kontralateralen Elektrode ist eine verstärkte N1 Komponente in der validen Bedingung im Vergleich zur invaliden und der neutralen Bedingung. EKPe unterscheiden sich nicht für Plazebo (gestrichelt) und Nikotin (durchgezogen).

2.1.2.3.1 Exogene Hinweisreizbedingung

Aufmerksamkeitseffekte. Die Amplitude der P1 Komponente variierte in Abhängigkeit von der Validität des Hinweisreizes ($F[2,34]=7,042$, $p(\alpha)<0,005$) und zwischen den Hemisphären (kontra- bzw. ipsilateral zum Zielreiz; Lateralität: $F[1,17]=20,628$, $p(\alpha)<0,001$). Im Vergleich zur Hemisphäre kontralateral zur Zielreizpräsentation war auf der ipsilateralen Seite die P1 Amplitude auf invalide Zielreize verstärkt und auf valide verringert, was sich in einer Validität*Lateralität Interaktion ausdrückte ($F[2,34]=19,172$, $p(\alpha)<0,001$). In der kontralateralen ROI war die P1 Amplitude am kleinsten für invalide angezeigte Zielreize (Haupteffekt $F[2,34]=12,414$, $p(\alpha)<0,001$, Kontrast valide vs. invalide $F[1,17]=15,532$, $p(\alpha)=0,001$).

Nikotineffekte. Nikotin zeigte weder einen Haupteffekt (HE) auf die Amplitude der P1 Komponente ($F[1,17]=0,022$, $p(\alpha)=0,883$, $\eta_p^2=0,001$) noch Interaktionen mit der Validität des Hinweisreizes ($F[2,34]=1,28$, $p(\alpha)=0,29$, $\eta_p^2=0,07$), oder eine 2fach-Interaktion mit Validität und Lateralität ($F[2,34]=0,981$, $p(\alpha)=0,409$, $\eta_p^2=0,051$). Bei Beschränkung der Analyse auf die kontralaterale ROI zeigte sich das gleiche Bild (HE Nikotin: $F[1,17]=0,054$, $p(\alpha)=0,82$, $\eta_p^2=0,003$, Nikotin*Validität $F[2,38]=1,610$, $p(\alpha)=0,215$, $\eta_p^2=0,087$).

Latenzen. Die Latenzen der P1-Maxima wurden durch das Nikotin verkürzt ($F[1,17]=13,788$, $p(\alpha)<0,005$), aber keine Interaktion des Nikotins mit Validität oder Validität und Lateralität konnte beobachtet werden (Nikotin*Validität $F[2,34]=0,502$, $p(\alpha)=0,610$, $\eta_p^2=0,029$; Nikotin*Validität*Lateralität $F[2,34]=0,337$, $p(\alpha)=0,716$, $\eta_p^2=0,019$).

2.1.2.3.2 Endogene Hinweisreizbedingung

P1

Aufmerksamkeitseffekte. Die P1-Amplitude auf Zielreize nach endogenen Hinweisreizen variierte mit der Validität des Hinweisreizes ($F[2,34]=11,278$, $p(\alpha)<0,01$), der Lateralität ($F[1,17]=8,742$, $p(\alpha)<0,01$), und auch eine Interaktion aus Validität und Lateralität konnte beobachtet werden ($F[2,34]=3,541$, $p(\alpha)<0,05$). Die statistische Analyse der Spannungswerte in der kontralateralen ROI zeigte, dass die P1 Amplitude am größten in der neutralen Hinweisreizbedingung war, sich aber zwischen valider und invalider Bedingung nicht unterschied (HE Validität $F[2,34]=10,045$, $p(\alpha)<0,001$, Kontrast valide vs. invalide $F[1,17]=1,016$, $p(\alpha)=0,328$, $\eta_p^2=0,056$).

Nikotineffekte. Kein Nikotineffekt war nachweisbar, weder ein Haupteffekt ($F[1,17]=2,178$, $p(\alpha)=0,158$, $\eta_p^2=0,114$), noch eine Interaktion mit Validität oder Validität und Lateralität ($F[2,34]=0,239$, $p(\alpha)=0,789$, $\eta_p^2=0,014$ und $F[2,34]=2,015$,

$p(\alpha)=0.149$, $\eta_p^2=0.106$). Auch die isolierte Betrachtung der kontralateralen ROI zeigte keinerlei Nikotineffekte (HE Nikotin: $F[1,17]=1.886$, $p(\alpha)=0.187$, $\eta_p^2=0.10$) Nikotin*Validität ($F[2,34]=0.586$, $p(\alpha)=0.562$, $\eta_p^2=0.033$).

N1

Aufmerksamkeitseffekte. Die Amplitude der N1 Komponente variierte mit der Validität des Hinweisreizes ($F[2,34]=15.678$, $p(\alpha)<0.001$). Die größten Amplituden wurden von Zielreizen nach validen Hinweisreizen ausgelöst (Kontrast valide vs. invalide $F[1,17]=24.91$, $p(\alpha)<0.001$, valide vs. neutral $F[1,17]=22.419$, $p(\alpha)<0.001$). Kontralateral waren N1 Amplituden größer als ipsilateral ($F[1,17]=21.919$, $p(\alpha)<0.001$).

Nikotineffekte. Nikotin beeinflusste die N1 Amplitude nicht. Weder ein HE ($F[1,17]=0.092$, $p(\alpha)=0.92$, $\eta_p^2=0.001$), noch eine Interaktion mit Validität oder Validität und Lateralität wurden beobachtet ($F[2,34]=0.308$, $p(\alpha)=0.737$, $\eta_p^2=0.018$ und $F[2,34]=0.1046$, $p(\alpha)=0.362$, $\eta_p^2=0.058$, respektive). Die isolierte Analyse der kontralateralen ROI ergab das gleiche Bild (HE Nikotin $F[1,17]=0.015$, $p(\alpha)=0.903$, $\eta_p^2=0.001$, Nikotin*Validität $F[2,34]=0.355$, $p(\alpha)=0.704$, $\eta_p^2=0.02$).

Latenzen. Die Latenzen der Maxima der P1 und der N1 Komponente in der endogenen Hinweisreizbedingung waren unbeeinflusst vom Nikotin (P1: Nikotin HE $F[1,16]=0.295$, $p(\alpha)=0.618$, $\eta_p^2=0.016$, Nikotin*Validität $F[2,32]=0.742$, $p(\alpha)=0.484$, $\eta_p^2=0.044$, Nikotin*Validität*Lateralität $F[2,32]=1.533$, $p(\alpha)=0.231$, $\eta_p^2=0.087$; N1: Nikotin HE $F[1,17]=0.097$, $p(\alpha)=0.759$, $\eta_p^2=0.006$, Nikotin*Validität $F[2,34]=1.503$, $p(\alpha)=0.237$, $\eta_p^2=0.081$, Nikotin*Validität*Lateralität $F[2,34]=0.974$, $p(\alpha)=0.388$, $\eta_p^2=0.054$).

2.1.3 Diskussion

Im ersten Experiment wurde der Frage nachgegangen, ob differentielle Nikotineffekte in räumlichen Hinweisreizparadigmen spezifisch bei endogenen oder exogenen Hinweisreizen auftreten und ob ein neuronales Korrelat in den Amplituden aufmerksamkeitsmodulierter sensorischer EKP-Komponenten zu finden ist. Eine Verringerung des Validitätseffektes konnte nur bei endogenen Hinweisreizen, nicht aber nach exogenen Hinweisreizen beobachtet werden. Da die Reaktionszeitverkürzung in invaliden *trials* nicht mit einer Veränderung der Akkuratheit der Antworten einherging, ist dieser Effekt nicht auf einen Strategiewechsel im Sinne eines *speed-accuracy-trade-offs* interpretierbar. Der beobachtete differentielle Verhaltenseffekt des Nikotins reflektierte sich nicht in einer Modulation der P1 oder der N1 Komponente.

2.1.3.1 Verhaltensmaße

Griesar et al. (2002) haben in einer Studie mit endogenen Hinweisreizen keine Reduktion des Validitätseffektes durch Nikotin gefunden. Sie schlossen daraus, dass die in der Literatur berichtete Reaktionszeitverkürzung möglicherweise nur bei exogener Aufmerksamkeitslenkung auftritt. Die vorliegenden Verhaltensdaten aus einem Paradigma, in dem sowohl endogene als auch exogene Hinweisreize verwendet wurden, bieten keine Unterstützung für diese Sicht. Im Gegenteil, es wurde eine überproportionale Reaktionszeitverkürzung in invaliden *trials* nur in der endogenen Bedingung beobachtet. Dies repliziert Verhaltenseffekte, die im Rahmen funktioneller Kernspinuntersuchungen an Nichtrauchern beobachtet wurden (Thiel et al., 2005).

Frühere Studien (Witte et al., 1997; Thiel et al. 2005) konzentrierten sich auf den Validitätseffekt, den Reaktionszeitunterschied zwischen valide und invalide vorhergesagten Zielreizen. In Verhaltensdaten in dieser Studie zeigte sich nicht nur eine überproportionale Reaktionszeitverkürzung in endogenen invaliden *trials* nach Nikotingabe, sondern auch eine geringere Verringerung der Reaktionszeiten auf endogen valide vorhergesagte Zielreize. Diese geringere Reaktionszeitverkürzung kann mit einem Deckeneffekt erklärt werden, d.h. die bereits unter Plazebo sehr kurzen Reaktionszeiten in der endogen validen Bedingung könnten pharmakologisch nicht weiter zu verringern sein. Eine solche Interpretation ist aber nicht auf den differentiellen Nikotineffekt in der endogen invaliden Bedingung anwendbar. Zwar waren die Reaktionszeiten unter Plazebo am längsten in den beiden invaliden Bedingungen, unterschieden sich aber nicht für exogene und endogene Hinweisreize (siehe Tabelle im Anhang). Ein überdurchschnittlicher fördernder Effekt des Nikotins ließ sich allerdings nur für endogene Aufmerksamkeitslenkung nachweisen.

In dieser Studie erzeugten sowohl endogene als auch exogene invalide Hinweisreize Reaktionszeitkosten. Gewinne valider Hinweisreize gegenüber neutralen konnten nicht beobachtet werden. Dies könnte einerseits bedeuten, dass hier die Verarbeitung der Reize an den vorhergesagten Positionen nicht durch Aufmerksamkeit erleichtert war. Eine zweite Möglichkeit ist, dass eine solche Fazilitation in den neutralen Bedingungen für beide mögliche Positionen stattfand, d.h. sich multiple Aufmerksamkeitsfoki gebildet haben, wie sie in anderen Studien bereits beschrieben wurden (Müller et al., 2003; McMains & Somers, 2004). Schließlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die hier verwendeten SOAs zwischen Hinweis- und Zielreiz nicht kurz genug gewählt waren, um eine beginnende *Inhibition of Return* (IOR, Klein, 2000) vollständig zu verhindern. Der IOR-Effekt tritt zumeist ab einem SOA von 300ms auf. Es ist also nicht auszuschließen, dass beginnende IOR Prozesse schon früher den kleineren Reaktionszeitunterschied zwischen valider und neutraler Bedingung ausgleichen.

Dennoch lässt sich festhalten, dass invalide Hinweisreize Kosten verursachten und nur die Kosten endogener invalider Hinweisreize durch das Nikotin verringert wurden.

2.1.3.2 Elektrophysiologische Daten

Zielreize, die einem validen exogenen Hinweisreiz folgten, lösten kontralateral zur Stimuluspräsentation eine P1 von größerer Amplitude aus als Zielreize nach invaliden exogenen Hinweisreizen. Diese Beobachtung ist konsistent mit früheren Studien, die exogene Hinweisreize benutzt haben (Eimer, 1994b; Doallo, et al. 2004; Fu et al., 2001). Interessanterweise kehrte sich dieser Effekt ipsilateral in unserer Studie um. In anderen Worten, die P1 Amplitude war ipsilateral zum Hinweisreiz verringert, unabhängig von der Lateralität der Stimuluspräsentation. Für exogene Aufmerksamkeitslenkung konnte also sensorische Suppression der nicht-angezeigten Seite gezeigt werden.

Die größten P1 Amplituden konnten jedoch in der neutralen Hinweisreizbedingung beobachtet werden. Dies könnte ein Hinweis auf multiple Aufmerksamkeitsfoki sein, wie bereits oben diskutiert und somit auch die fehlenden Reaktionszeitgewinne durch valide Hinweisreize erklären.

Für Zielreize, die einem endogenen Hinweisreiz folgen, konnten in diesem Experiment leider die in der Literatur etablierte (z.B. Mangun et al., 1995) Aufmerksamkeitsmodulation der P1 Amplitude nicht repliziert werden. Die P1 Amplitude in validen und invaliden *trials* unterschied sich nicht. Das bedeutet, dass der Reaktionszeitunterschied zwischen diesen Bedingungen nicht auf eine sensorische Suppression, für die die P1 Amplitudenmodulation ein Indikator ist, zurückzuführen ist. Der Verarbeitungsprozess, der hier durch Aufmerksamkeit moduliert wurde, ist also auf einer anderen Verarbeitungsebene zu suchen. Ein Fehlen attentionaler Modulation der P1 Amplitude auf Zielreize nach endogenen Hinweisen haben bereits Doallo et al. (2004) berichtet, die schlossen, dass attentionale Selektion auf höheren Verarbeitungsebenen stattgefunden haben muss. Es gibt Berichte, nach denen die P1 Amplitude keine Aufmerksamkeitsmodulation zeigt, wenn die Aufgabe der Versuchsperson perzeptuell nicht sehr beanspruchend ist (Mangun et al., 1997; Handy & Mangun, 2000). In dieser Studie zeigte sich die zeitlich erste Aufmerksamkeitsmodulation in der Amplitude der N1 Komponente, die mit der Verstärkung beachteter Positionen assoziiert wird.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass in diesem Experiment attentionale Auswahl auf einer perzeptuellen Verarbeitungsstufe in der exogenen Hinweisreizbedingung in der Amplitude der P1 Komponente und bei endogenen Hinweisreizen der N1 Komponente gezeigt werden konnte. Nikotin zeigte einen differentiellen Effekt der Re-

aktionszeitverkürzung besonders für invalide vorhergesagte Zielreize nur in der endogenen Hinweisreizbedingung. Ein solcher Effekt konnte aber für die P1 und N1 Komponenten nicht beobachtet werden.

In der endogenen Hinweisreizbedingung konnte keine sensorische Suppression der nicht-angezeigten Position nachgewiesen werden, also kann auch nichts über die Wirkung des Nikotins auf attentionale sensorische Suppression ausgesagt werden.

2.2 Experiment 2

Ein zweites Experiment wurde durchgeführt, um den Schwierigkeiten des ersten Experimentes zu begegnen. Das Ziel war die Replikation des Befundes, dass sich die Verringerung des Validitätseffektes nicht in Parametern der P1 Komponente reflektiert, während die P1 Amplitude aber durch Aufmerksamkeit moduliert sein soll.

Wie schon erwähnt, gibt es Berichte über eine fehlende Aufmerksamkeitmodulation der P1 Amplitude bei perzeptuell nicht sehr fordernden Aufgaben wie beispielsweise einer reinen Detektionsaufgabe ohne Diskrimination (Luck & Hillyard, 1995; Mangun, 1997; Handy & Mangun, 2000). Um die Aufgabe perzeptuell anspruchsvoller zu gestalten, wurde in dieser Studie die Anzahl möglicher Zielreize auf 3 erhöht, wovon einer eine *Nogo*-Reaktion erforderte, die beiden anderen mittels eines Tastendruckes diskriminiert werden sollten.

Bekker et al. (2004) haben gezeigt, dass die Proportion von *Go*- und *Nogo*-Reaktionen einen Einfluss auf die Verarbeitung von Hinweisreizen und damit auf die Aufmerksamkeit hat. Dementsprechend wurde auch die relative Anzahl der einen Tastendruck erfordernden Zielreize erhöht.

Und schließlich wurde die Anzahl der möglichen Zielreizpositionen von zwei auf vier gesteigert. Damit sollte effektiver die Aufteilung der Aufmerksamkeit auf alle Positionen in der neutralen Hinweisbedingung verhindert werden, die möglicherweise die Erklärung für fehlende Reaktionszeitgewinne in der letzten Studie war.

2.2.1 Methode

2.2.1.1 Versuchspersonen

17 (12 weibl.) Probanden im Alter von $22,8 \pm 2,9$ (StAbw) Jahren nahmen am Versuch teil, nachdem sie schriftlich ihr Einverständnis erklärt haben. Alle Versuchspersonen berichteten, niemals geraucht zu haben. Ihre Sehfähigkeit war normal oder korrigiert, und keine neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen waren bekannt, 2 Probanden waren linkshändig.

2.2.1.2 Substanzgabe

Art und Ablauf der Verabreichung des Pharmakons war mit Experiment 1 identisch. Auch hier dauerte eine Sitzung etwa 120 min.

2.2.1.3 Stimuli und Prozedur

Die Experimentalanordnung ähnelte der in Experiment 1 mit den folgenden Abweichungen: Auf dem Bildschirm wurde ein diagonal angeordnetes Kreuz aus Pfeilen als Fixationspunkt dargeboten. Die Pfeile wiesen auf vier peripher angeordnete Quadrate (2° Kantenlänge, Mittelpunkt 8° exzentrisch), die die möglichen Zielreizpositionen anzeigten. Es wurden nur endogene Hinweisreize verwendet. Als Hinweisreiz verstärkte einer der Pfeile sich für 50 ms in seiner Kantendicke. Die Anordnung der Stimuli und den Ablauf eines *trials* illustriert Abb. 2.7

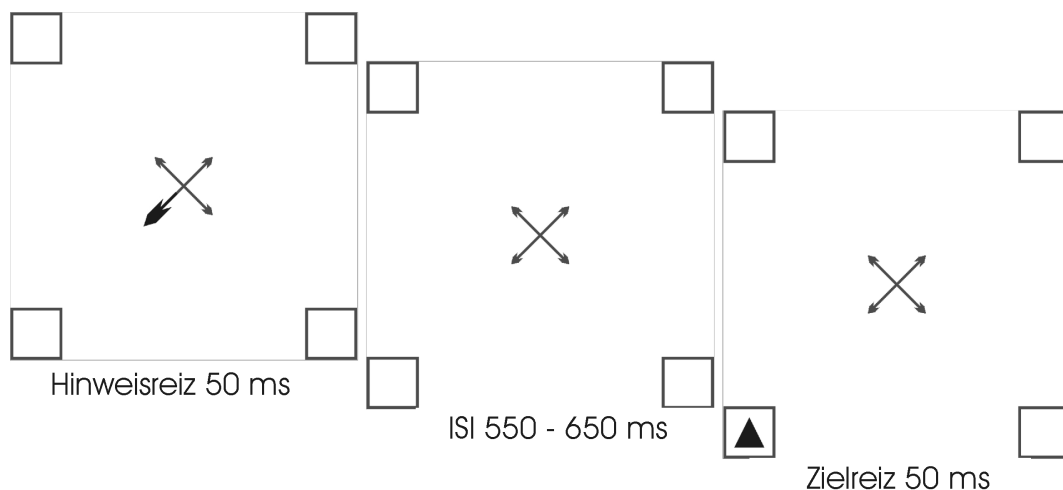


Abbildung 2.7 Stimuluskonfiguration in einem trial mit validem Hinweisreiz in Experiment2

Zwischen der Präsentation von Hinweisreiz und Zielreiz lag ein variables Intervall von 500, 525, 550, 575 oder 600 ms. Zwischen der Präsentation des Zielreizes und des Hinweisreizes im nächsten *trial* lagen 1400, 1450 oder 1500 ms. Insgesamt wurden 1200 *trials* dargeboten. In 200 *trials* ging dem Zielreiz kein Hinweis voraus und in 200 *trials* verstärkten alle Pfeile sich in ihrer Kantendicke (neutraler Hinweisreiz). In 600 *trials* war der Hinweisreiz valide, in 200 invalide. Drei unterschiedliche Zielreize wurden benutzt: Kreise, Rauten und Dreiecke, jeweils von $1,8^\circ$ Breite. Kreise und Rauten sollten mittels eines Tastendruckes mit Zeige- bzw. Mittelfinger der dominanten Hand unterschieden werden, auf Dreiecke sollte nicht reagiert werden. In 900 *trials* war ein Tastendruck gefordert. Das Auftreten des Zielreizes und die Validität des ihm vorausgehenden Hinweisreizes waren über die Zielreizpositionen balanciert. Eine Sitzung bestand aus 10 Blöcken, die von 30-sekündigen Pausen unterbrochen wurden.

2.2.1.4 Aufnahme des EEG und Datenanalyse

Es wurde dasselbe Aufnahmesystem wie in Experiment 1 benutzt, und auch die Schritte der Datenvorverarbeitung waren identisch. Die Daten eines Probanden mussten von der Analyse ausgeschlossen werden, da er systematische Augenbewegungen auf die Position, die vom Hinweisreiz angezeigt wurden, zeigte. Aus dem gesamten Datensatz mussten 1% der Kanäle wegen Artefakten interpoliert werden. Epochen, die die Zeitspanne von 100 ms vor Präsentation der Zielreizes bis 300 ms danach umfassten, wurden für alle Kombinationen von Bedingungen (Droge: Plazebo, Nikotin; Validität: valide, invalide, neutral) relativ zur Prästimulusbaseline (-100 ms bis 0) gemittelt. Wie in Experiment 1 wurden Signale von lateralen Elektroden so zusammengefasst, dass die Lateralität die Position relativ zur Stimulusdarbietung abbildet, an der das Signal erfasst wurde, also ipsi- oder kontralateral. Es wurden nur Daten aus richtig beantworteten *Go-trials* verwendet.

Als Parameter für die P1 Amplitude wurde wieder der Zeitfenstermittelwert 90-130ms nach der Zielreizpräsentation an je sechs lateral-okzipitalen Elektroden auf jeder Seite, die zu ROIs zusammengefasst wurden, ermittelt, für die N1 Amplitude wurde das Mittel des 130-200 ms Zeitfensters gewählt. Latenzen der Maximal- bzw. Minimalwerte in diesen Zeitfenstern wurden auch erhoben. Wie in Experiment 1 wurden die Amplitudendaten mittels zweier ANOVAs für wiederholte Messungen statistisch ausgewertet, einer mit den Faktoren Droge, Validität und Lateralität und einer ANOVA mit den Faktoren Droge und Validität nur über die Signale, die kontralateral zur Reizpräsentation gemessen wurden. Die erste Analyse wurde auch auf die Latenzen angewendet. Von Interesse waren der Effekt der Hinweisreizvalidität und seine Interaktion mit Nikotin. Greenhouse-Geisser-Korrekturen wurden angebracht, wenn nötig, Effektgrößen werden berichtet.

2.2.1.5 Analyse der Verhaltensdaten

Die Reaktionszeiten wurden mittels einer ANOVA für Messwiederholungen mit den Faktoren Droge und Validität analysiert, in die die Reihenfolge der Drogengabe als Kovariate aufgenommen wurde, um für Varianz, deren Quelle massive Sitzungseffekte in diesem Experiment (siehe Ergebnisse) waren, aufzukommen.

2.2.2 *Ergebnisse*

2.2.2.1 Befindlichkeitsmaße

Keine der Versuchspersonen berichtete unangenehme Nebenwirkungen des Nikotins. Auch die subjektiven Maße von Wachheit, Gelassenheit und Zufriedenheit waren vom Nikotin unbeeinflusst (*alertness* $t_{15}=0.19$; $p(\alpha)=0.985$; *contentedness* $t_{15}=-0.202$, $p(\alpha)=0.843$, *calmness* $t_{15}=1.591$; $p(\alpha)=0.132$).

2.2.2.2 Behaviorale Daten

Anders als in Experiment 1 verringerten sich die Reaktionszeiten der Versuchspersonen von der ersten zur zweiten Sitzung in solch starkem Maße ($F[2,15]=28,499$, $p(\alpha)<0,001$), dass dem Rechnung getragen wurde, indem die Reihenfolge der Drogengabe als Kovariate in die folgenden Analysen aufgenommen wurde.

Auf valide vorhergesagte Zielreize wurde am schnellsten geantwortet ($F[2,28]=9,006$, $p(\alpha)=0,001$). Nikotin verringerte die Reaktionszeiten in der invaliden Hinweisreizbedingung, nicht aber in der validen (Nikotin*Validität $F[2,28]=4,536$, $p(\alpha)<0,05$; Kontrast [valide vs. invalide]*Nikotin $F[1,14]=8,554$, $p(\alpha)<0,05$). Die Akkuratheitsdaten zeigten keine Beeinflussung durch die Hinweisreizvalidität, das Nikotin oder eine Interaktionen aus beidem.

2.2.2.3 Elektrophysiologische Daten

Alle Zielreize lösten klare P1 und N1 Komponenten aus (siehe Abb. 2.8 bzw. 2.9 für Topographien der Komponenten). Die P1 Amplitude war in der invaliden Bedingung gegenüber der neutralen und der validen verringert ($F[2,30]=20,86$, $p(\alpha)<0,001$, valide vs. invalide $F[1,15]=8,709$, $p(\alpha)=0,01$; neutral vs. invalide $F[1,15]=46,375$, $p(\alpha)<0,001$).

Nikotin hatte keinen Effekt auf die Amplitude der P1, weder ein HE ($F[1,15]=0,837$, $p(\alpha)=0,375$, $\eta_p^2=0,053$) noch eine Interaktion mit Validität ($F[2,30]=0,423$, $p(\alpha)=0,659$, $\eta_p^2=0,027$) oder mit Validität und Lateralität ($F[2,30]=1,999$ $p(\alpha)=0,153$, $\eta_p^2=0,118$) war zu beobachten. Die isolierte Analyse der kontralateralen ROI erbrachte die gleichen Resultate. Die P1 Amplitude variierte mit der Validität des Hinweisreizes ($F[2,30]=17,59$, $p(\alpha)<0,001$), aber Nikotin zeigte keinen Effekt ($F[1,15]=1,671$, $p(\alpha)=0,216$, $\eta_p^2=0,100$) oder Interaktion mit Validität ($F[2,30]=0,62$ $p(\alpha)=0,544$, $\eta_p^2=0,040$).

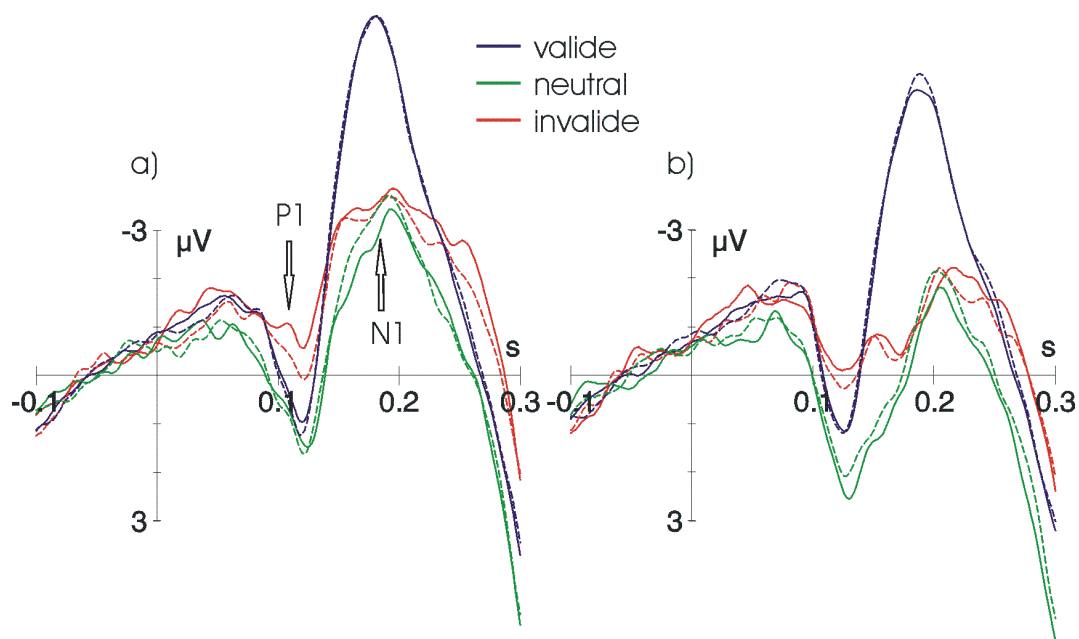


Abbildung 2.8 EKPe auf Zielreize an einer kontralateralen (a) und einer ipsilateralen (b) okzipitalen Elektrode. Sichtbar an der kontralateralen Elektrode ist eine verringerte P1 Komponente in der invaliden Bedingung (rot) im Vergleich zur validen (blau) und der neutralen Bedingung (grün), sowie eine Verstärkte N1 Komponente in der validen Bedingung. EKPe unterscheiden sich nicht für Plazebo (gestrichelt) und Nikotin (durchgezogen).

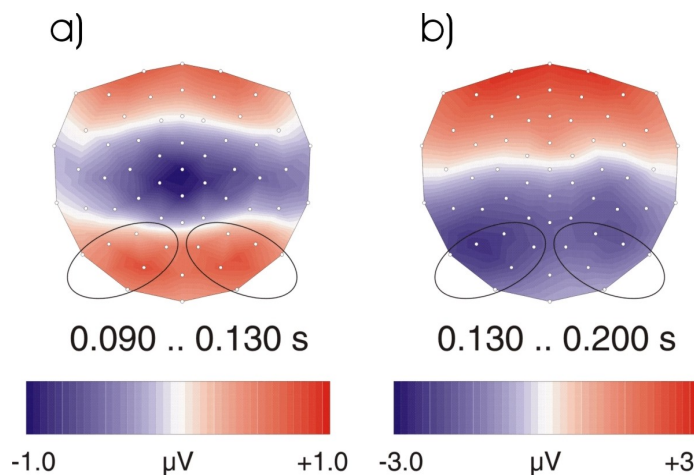


Abbildung 2.9 Topographien der gemittelten Spannungswerte in der validen Bedingung in den Zeitfenstern zur a) P1 und b) N1 Amplitudenbestimmung und ROIs. Sichtbar ist, dass die a priori gewählten ROIs tatsächlich den Bereich der größten gemessenen Amplituden abdecken.

Die N1 Amplitude war in der validen im Vergleich zur neutralen und invaliden Hinweisreizbedingung verstärkt (HE Validität $F[2,30]=38,121$, $p(\alpha)<0,001$; Kontrast valide vs. invalide $F[1,15]=24,46$, $p(\alpha)<0,001$; valide vs. neutral $F[1,15]=94,54$, $p(\alpha)<0,001$). Nikotin hatte keinen Einfluss auf die N1 Amplitude ($F[1,15]=0,000$, $p(\alpha)=0,991$ $\eta_p^2=0,00$), auch keine Interaktionen mit Validität und Lateralität ließen sich nachweisen ($F[2,30]=1,596$, $p(\alpha)=0,22$ $\eta_p^2=0,096$ und $F[2,30]=0,029$, $p(\alpha)=0,971$ $\eta_p^2=0,002$ respektive). Die auf kontralaterale Elektroden begrenzte Analyse lieferte die gleichen Resultate.

Die N1 Amplitude wurde durch die Validität des Hinweisreizes moduliert ($F[2,30]=34,583$, $p(\alpha)<0,001$), aber das Nikotin zeigte weder einen signifikanten HE ($F[2,30]=0,033$, $p(\alpha)=0,859$ $\eta_p^2=0,002$ noch eine Interaktion mit der Validität des Hinweisreizes ($F[2,30]=1,758$, $p(\alpha)=0,19$ $\eta_p^2=0,105$).

2.2.3 *Diskussion*

Im zweiten Experiment, einem endogenen Hinweisreizparadigma mit einer Diskriminationsaufgabe, konnten die behavioralen und elektrophysiologischen Ergebnisse des ersten Experimentes repliziert werden. Nikotin reduzierte in spezifischer Art die Reaktionszeiten auf invalide vorhergesagte Reize. Dieser Verhaltenseffekt reflektierte sich jedoch wieder nicht in einer Modulation der frühen aufmerksamkeitsassoziierten Komponenten P1 und N1.

Auch in diesem zweiten Experiment reduzierte Nikotin den Validitätseffekt, allerdings ist festzuhalten, dass diese Reduktion geringer ausfiel als in Experiment 1. Alle Modifikationen die am Design vorgenommen worden waren, stellten eine Erhöhung der Schwierigkeit dar, was sich auch in insgesamt längeren Reaktionszeiten äußerte. Dies könnte ein Hinweis auf eine Abhängigkeit des differentiellen Nikotineffektes vom Anforderungsniveau der Aufgabe sein. Hierzu ist auch interessant, dass in der Studie von Witte et al. (1997), die eine Modulation des Validitätseffektes durch Nikotin beobachtet haben, eine Detektionsaufgabe benutzt wurde, in der Studie von Griesar et al. (2002), wo kein solcher Effekt gefunden wurde, aber eine etwas schwierigere Diskriminationsaufgabe. Diskrimination ist im Vergleich zur Detektion (bei überschwelligem Reizen) sowohl auf der perzeptuellen Ebene als auch auf der Ebene der Reaktionsauswahl und Reaktionsvorbereitung anspruchsvoller. Anders als im Bereich Gedächtnis, wo hohe Aufgabenschwierigkeiten und starke Beanspruchung Voraussetzung für den Nachweis von Nikotineffekten zu sein scheinen (Rusted et al., 1998), konstatieren Mancuso et al. (1999) für Aufmerksamkeitsfunktionen, dass eher die mühelose Verarbeitung sensitiv für Nikotineffekte ist. In diese Richtung weisen auch Resultate von Houlihan et al. (1999), die zeigten, dass nur leichte Reaktionsauswahl durch Nikotin beschleunigt wird, nicht aber schwierigere, und tierexperimentelle Daten, nach denen Nikotin bei Ratten die Performanz in Daueraufmerksamkeitsaufgaben nur bei sehr niedriger Reizfrequenz verbessert (Mirza & Stolerman, 1998).

Elektrophysiologisch ist es mit diesem Experiment gelungen, eine Aufmerksamkeitsmodulation der P1 und der N1 Amplitude zu induzieren. Diese Aufmerksamkeitsmodulation zeigte sich in gleicher Weise und Höhe unter Nikotin wie unter Plazebo. Die P1 Komponente war verringert in invaliden *trials*, was sensorische Suppression anzeigte,

und die N1 Komponente verstärkt für valide, was die verstärkte Verarbeitung der beachteten Seite anzeigte. Es wurden also elektrophysiologische Korrelate separater Mechanismen für Aufmerksamkeits-Kosten und -Gewinne nachgewiesen, wie sie in der Literatur vielfach beschrieben sind (siehe Hillyard et al., 1998; Luck et al., 1995; Luck, 1995; Mangun & Hillyard, 1991).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in Experiment 2 attentionale Selektion auf einem sensorischen Level durch die Aufmerksamkeitsmodulation der P1 und der N1 Komponenten nachweisbar war, diese aber nicht durch das Nikotin beeinflusst wurde.

Auch die Resultate des zweiten Experimentes liefern also keine Unterstützung für die Hypothese einer durch das Nikotin verbesserten Wahrnehmung invalider vorhergesagter Zielreize.

2.3 Exploration und Hypothesengenerierung

In den ersten beiden Experimenten wurde der Frage nachgegangen, ob Nikotin die Reaktionszeiten auf invalide vorhergesagte Zielreize verringert, indem es die Wahrnehmung an unbeachteten Orten verbessert. Der fehlende Einfluss des Nikotins auf frühe perzeptuelle EKP-Komponenten legt nahe, dass der Einfluss des Nikotins an anderer Stelle, „höher“ in der Verarbeitung zu suchen ist. Alternativ ließe sich argumentieren, dass möglicherweise die Wirkung von Nikotin im zentralen Nervensystem nicht durch EKPe nachweisbar ist, und damit elektrophysiologische Methoden inadäquat sind.

Um diesem Argument einer generellen Insensibilität der EKP- Methode Nikotineffekten gegenüber zu begegnen, und um neue Hypothesen zu generieren, wurden post-hoc Analysen an den elektrophysiologischen Daten aus Experiment 2 durchgeführt. Diese dienten der Suche nach aufmerksamkeitsbeeinflussten Auslenkungen im EKP, die eine Nikotinmodulation zeigten. Diese „höheren“ Verarbeitungsprozesse sind nur anzunehmen, wenn Reize auch tatsächlich weiter verarbeitet werden mussten. Deshalb wurde sich bei der post-hoc Analyse auf die Daten aus Experiment 2 beschränkt, weil Experiment 1 hauptsächlich aus *Nogo*-Durchgängen bestand, und die Anzahl der *Go-trials* in Experiment 1 nicht ausreichend war, um durch Mittelung Signale aus dem Rauschen zu extrahieren (Cohen & Polich, 1997).

2.3.1 Amplitudendifferenzen

2.3.1.1 Visuelle Inspektion

Der erste Schritt bestand in der visuellen Inspektion der Differenzen in den EKPen. Zur Betrachtung der Aufmerksamkeitseffekte wurden die Daten aus den Plazebo-sitzungen benutzt. Die Differenzen aus EKPen auf valide und invalide Zielreize wurden gebildet. Im nächsten Schritt wurden analoge Differenzen für die Nikotindaten ermittelt und deren Differenz zu den Differenzdaten aus der Plazebo-bedingung gebildet, also die Interaktionen zwischen Validität und Droge berechnet. Abb. 2.10 zeigt die Topographien von Mittelwerten der gebildeten Differenzen in aufeinanderfolgenden 20 ms-Schritten zwischen 200 und 400 ms nach der Präsentation des Zielreizes. Deutlich sichtbar ist eine Phase einer relativen Positivierung mit frontozentraler Topographie in der invaliden Bedingung etwa zwischen 240 und 350 ms an. Ein ähnliches Bild zeigen die Interaktionsplots etwa zwischen 300 und 350 ms (Abb. 2.11). In anderen Worten, zwischen 300 und 350 ms ist die relative Positivierung der EKPe auf invalide Zielreize durch das Nikotin numerisch größer.

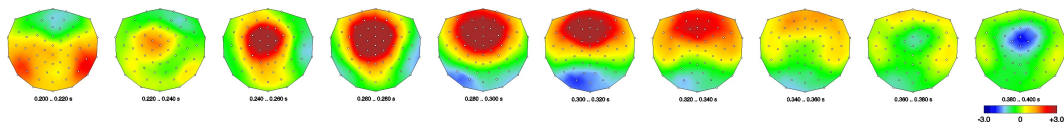


Abbildung 2.10 Topographien der Spannungsdifferenzen zwischen invalider und valider Bedingung (invalide-valide) in 20 ms Schritten zwischen 200 und 400 ms nach der Präsentation des Zielreizes. Deutlich sichtbar eine frontozentrale Positivierung.

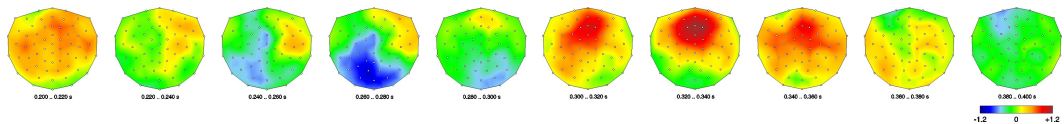


Abbildung 2.11 Topographien der Differenzen der Differenzen (invalide-valide)Nikotin – (invalide-valide)Plazebo. Sichtbar eine Positivierung mit der gleichen Topographie wie der Haupteffekt (Abb.2.10)

Die Betrachtung der Spannungswerte an frontalen und zentralen Elektroden in diesem Zeitbereich (Abb. 2.12) legt nahe, dass die relative Positivierung nach invaliden Zielreizen auf eine positive Auslenkung hier und eine negative Auslenkung in der validen Bedingung beruht, aber nur die positive Auslenkung durch das Nikotin beeinflusst wird.

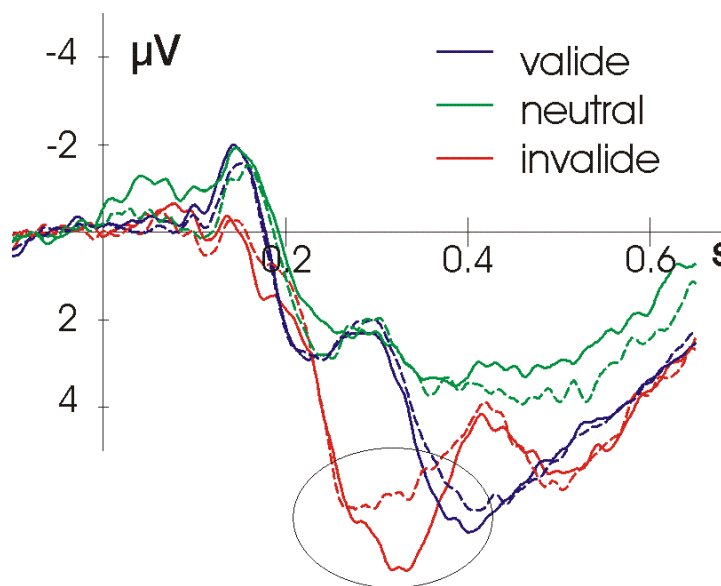


Abbildung 2.12 EKPe an einer zentralen frontalen Elektrode (entspricht FZ). Markiert ist die Positivierung in der invaliden Bedingung im Vergleich zur validen und der neutralen Bedingung, die unter Nikotin (durchgezogen) in Vergleich zur Placebobedingung (gestrichelt) verstärkt ist.

Diese Positivierung wurde zum Kandidaten für ein elektrophysiologisches Korrelat des behavioralen differentiellen Nikotineffektes bestimmt. Eine ANOVA für Wiederholungsmessungen mit den Faktoren Droge und Validität und der Kovariaten Drogengabereihenfolge, wie sie auch auf die Verhaltensdaten angewandt worden war, ergab für die mittleren Spannungswerte im Zeitfenster von 300 bis 400ms an 9 frontozentralen Elektroden eine Nikotin*Validität Interaktion ($F[2,28]=3,553$; $p=0,04$). Somit findet sich hier eine Interaktion aus Nikotin und Validität wie auch in den Reaktionszeiten wieder.

2.3.2 Topographische Analyse

Mit der Anwendung der topographischen Clusteranalyse auf Daten aus dem zweiten Experiment sollten zwei Zwecke verfolgt werden: Zum Einen sollte ein Anhaltspunkt gefunden werden, ob es sich bei der frontozentralen Positivierung um eine Deflektion handelt, die spezifisch bei der Verarbeitung unbeachteter Reize auftaucht, oder einen graduellen Unterschied zwischen attendierten und nicht-attendierten Reizen darstellt. Die Frage ist also, ob die Clusteranalyse im Zeitbereich dieser Auslenkung unterschiedliche oder gleiche Topographien identifiziert. Zum Zweiten sollte die funktionelle Bedeutsamkeit der gefundenen Positivierung exploriert werden, indem ihre Beziehung zu Prozessen bei der Hinweisreizverarbeitung betrachtet wird (siehe auch Pourtois, Thut, Grave de Peralta, Michel & Vuilleumier, 2005). Die Logik ist dabei folgende: Wenn Probanden als Resultat der Hinweisreizperzeption ihre Aufmerksamkeit verschieben, sollte die direkt vor bzw. zum Zeitpunkt, da frühestens ein Zielreiz erwartet werden kann, vorherrschende Topographie genau diesen Prozess reflektieren ("Orientierungskarte"). Der Ausprägungsgrad (GEV) dieser Topographie sollte in der validen Hinweis-

reizbedingung positiv mit einer Topographie, die die P1 Komponente im EKP widerspiegelt, korrelieren, da deren Stärke ein Index für Aufmerksamkeitsverschiebung ist (Mangun & Hillyard, 1990). Ein Zusammenhang in der invaliden Hinweisreizbedingung zwischen der "Orientierungskarte" und der Topographie, die die frontale Positivierung widerspiegelt, gäbe einen Hinweis über deren funktionelle Bedeutung.

2.3.2.1 Methode

Für diese Analyse wurden nur Daten aus den Plazebositzungen des zweiten Experimentes verwandt. Für die invalide und die valide Hinweisreizbedingung wurden ereigniskorrelierte Potentiale neu ermittelt. Spannungswerte wurden relativ zum Mittelwert aus allen Kanälen berechnet (Lehmann & Skrandies, 1980). Epochen dauerten von 650 ms vor der Zielreizpräsentation bis 600 ms danach. Gemittelt wurde relativ zum Zeitpunkt der Zielreizpräsentation und relativ zu einer *baseline* 650-600 ms vor der Zielreizpräsentation. Durch die Wahl dieser *baseline* wurde die zum Zeitpunkt der Zielreizarbeitung herrschende Topographie erhalten. Die über alle Probanden gemittelten EKPe wurden einer Clusteranalyse zugeführt, die dominante Topographien im Zeitverlauf der EKPe ermittelte. Als ein begrenzendes Kriterium wurde festgelegt, dass eine identifizierte Karte für mindestens fünf aufeinanderfolgende Zeitpunkte lang aktiv sein muss, was bei einer Digitalisierungsrate von 500 Hz 10 ms entspricht. Die identifizierten Karten wurden in den individuellen EKPen für interessierende Zeitbereiche verifiziert. Zeitbereiche von Interesse waren der Zeitbereich direkt vor der Zielreizpräsentation (-150 ms bis 0), der Zeitbereich der frühen Komponenten (90-200 ms) und ein Zeitbereich, in den die frontale Positivierung in den EKPen fällt (200-350 ms). Clusteranalyse, Anpassung der topographischen Karten an die Einzelpersonendaten und Parameterextraktion erfolgte mit Hilfe des Programmes *CARTOOL* (Denis Brunet, Brain Mapping Lab, Genf; <http://brainmapping.unige.ch/cartool.php>).

2.3.2.2 Ergebnisse

Die gesamte Epoche von 1350 ms Länge wurde von 16 topographischen Karten optimal beschrieben (siehe Abb. 2.13).

Im Zeitfenster vor der Zielreizarbeitung ist Karte 2 die vorherrschende Topographie direkt vor und zu dem Zeitpunkt an dem frühestens ein Zielreiz erwartet werden konnte. Die Ausprägung dieser Karte unterschied sich nicht für valide und invalide Hinweisreize ($t_{15}=-0,854$, $p=0,407$). Im P1 Zeitbereich (90-130 ms) fanden sich die Karten 2 und 13.

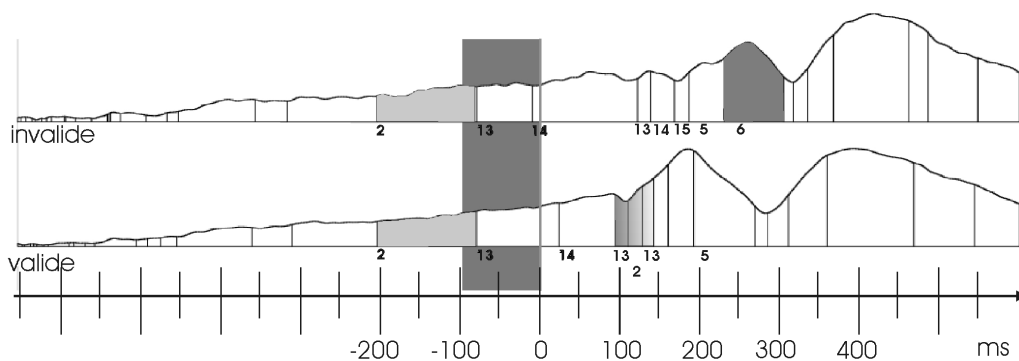


Abbildung 2.13 GFP und Segmentationen für invalide und valide trials unter Placebo. Dunkelgrau unterlegt ist der Zeitbereich, ab dem ein Zielreiz zu erwarten war. EKP sind relativ zum Zeitpunkt der Zielreizpräsentation (rechter Rand des dunkelgrau unterlegten Bereiches, durchgezogen) gemittelt. Markiert sind vor der Zielreizpräsentation die Karte 2 (Orientieren), die Karten 2 und 13 in der validen Bedingung nach Zielreizpräsentation (P1) und die Karte 6 in der invaliden Bedingung, die die frontale Positivierung repräsentiert.

Für die Karte 2 unterschied sich die GEV nicht in der validen und der invaliden Bedingung ($t_{15}=1,114$, $p=0,283$), die Karte 13 war in der validen Hinweisreizbedingung stärker ausgeprägt als in der invaliden ($t_{15}=2,426$, $p=0,028$). Im späteren Zeitfenster gab es zwei dominante Karten, die Karte 5, die in der invaliden wie der validen Bedingung gleichermaßen stark auftrat ($t_{15}=-1,433$, $p=0,172$) und die Karte 6, die in der invaliden Bedingung sehr viel stärker ausgeprägt war als in der validen ($t_{15}=3,281$, $p=0,005$). Die Topographien der Karten 2, 5, 6 und 13 sind in Abb. 2.14 dargestellt.

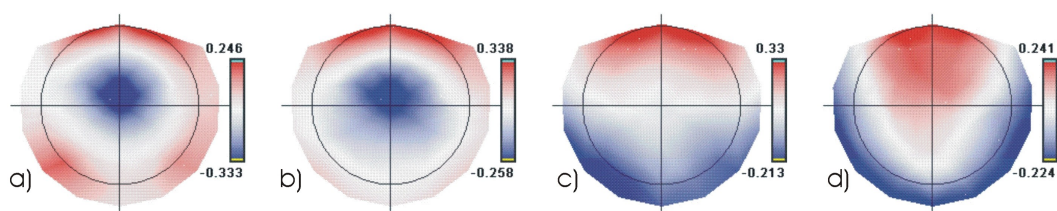


Abbildung 2.14 Topographien einzelner von der Clusteranalyse identifizierten Karten. a) Karte 2, die vor der Zielreizpräsentation vorherrschte; b) Karte 13, die nach der Zielreizpräsentation im P1-Zeitfenster in der validen Bedingung stärker ausgeprägt war als in der invaliden; c) Karte 5, d) Karte 6. Die Karten 5 und 6 wurden von Clusteralgorithmus spezifisch für die valide (Karte 5) bzw. die invalide Bedingung (Karte 6) identifiziert. Nur die stärkere Ausprägung der Karte 6 in invaliden trials konnte in den Einzelsubjektdata verifiziert werden. Karte 6 enthält die frontale Positivierung.

Die GEV der Karte 13 (P1 Topographie) im Zeitfenster der frühen Aufmerksamkeitsmodulierten EKPe korrelierte positiv mit der GEV der Karte 2 im Zeitfenster vor der Zielreizpräsentation ($r=0,583$, $p=0,018$). In der invaliden Hinweisreizbedingung korrelierte die GEV der Karte 2 in Zeitfenster vor der Zielreizpräsentation negativ mit der GEV der Karte 6 im Zeitbereich, der die frontale Positivierung in den EKPen enthält ($r=-0,759$, $p=0,001$) (siehe Abb.2.15).

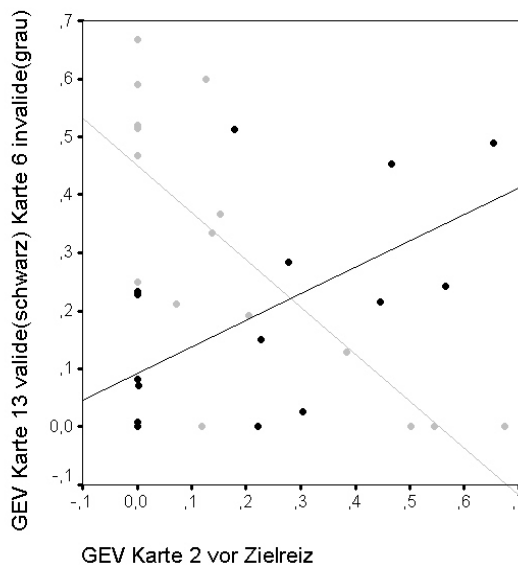


Abbildung 2.15 Streudiagramm und Regressionsgeraden für die GEV der Karten 13 in der validen Bedingung (P1-Topographie) und Karte 6 in der invaliden Bedingung (frontale Positivierung) in Abhängigkeit von der Karte 2 vor der Zielreizpräsentation (Orientierung).

2.3.2.3 Diskussion

Die post-hoc Analyse der Daten ergab, dass invalide vorhergesagte Zielreize eine Positivierung mit frontozentraler Topographie und einer Latenz von etwa 300 ms, also einem frühen P300-Zeitfenster, hervorrufen. Diese Positivierung wurde durch das Nikotin verstärkt.

Dieser Effekt spricht gegen eine generelle Insensibilität ereigniskorrelierter Potentiale für die Wirkung von Nikotin und validiert damit die Nulleffekte des Nikotins auf die frühen Komponenten des EKP, die P1 und die N1.

Die topographische Analyse über die EKPe aus der validen und der invaliden Bedingung unter Plazebo ergab, dass die Topographie dieser Positivierung spezifisch in invaliden *trials* auftrat, nicht aber wenn der Hinweisreiz valide war. Die Positivierung ist also ein Korrelat eines Funktionszustandes bzw. eines Prozesses, der nur bei der Verarbeitung von Reizen außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus' auftritt, nicht bei der Verarbeitung beachteter Stimuli. Weiterhin zeigte sich, dass die Topographie, die die frontale Positivierung enthielt, umso stärker ausgeprägt war, je weniger stark eine Topographie, die das Orientieren hin zum angegebenen Ort anzeigt, vorhanden war. In

anderen Worten bedeutet das, dass der Prozess, dessen elektrophysiologischem Korrelat die Karte 6 mit der frontalen Positivierung entspricht, in umso geringerem Maße ablief, je stärker Probanden ihre Aufmerksamkeit kontrolliert haben.

Witte et al. (1997) interpretieren die nikotininduzierte Verringerung des Validitätseffektes mit einer Erleichterung des *disengagement* und des Reorientierens. Bildet die frontale Positivierung einen dieser Prozesse ab, so würde die Nikotinmodulation diesen Ansatz unterstützen. Der inverse Zusammenhang mit dem Orientierungsprozess spricht aber gegen diese Interpretation. Plausibler wäre dagegen anzunehmen, dass "mehr Orientierung" im invaliden Falle "mehr Reorientierung" erforderte und damit einen positiven Zusammenhang vorhersagte.

2.3.2.3.1 Frontale Positivierungen im räumlichen Hinweisreizparadigma

In der Literatur findet eine späte frontale Positivierung in Studien mit dem räumlichen Hinweisreizparadigma nur spärlich Erwähnung. Luck et al. (1994) analysieren und berichten Aufmerksamkeitseffekte zeitlich nach der N1 Komponente nicht, in ihrer Abbildung der Wellenformen bis 600 ms nach dem Stimulus ist eine Positivierung in der invaliden gegenüber der validen Bedingung zwischen 250 und 350 ms, die an den gezeigten Elektroden von frontal nach parietal abnahm, deutlich sichtbar. Mangun & Hillyard (1991) berichten eine in der invaliden Bedingung vergrößerte LPD (*late positive deflection*), berichten aber keine Topographien. In ihrer Interpretation rufen die weniger häufigen invaliden Stimuli einen *oddball*-Effekt (Sutton, 1967; Duncan-Johnson & Donchin, 1977/82) hervor und damit eine verstärkte P300 (P3b, Squires, Squires & Hillyard, 1975). Diese Interpretation ist für die Positivierung in unseren Daten nicht anwendbar, da sich ihre Topographie deutlich von der parietalen Topographie der P3b unterscheidet. Eimer (1998) berichtet eine frontozentrale Positivierung, gibt dabei aber zu bedenken, dass in seinem Experiment nur auf attendierte Stimuli auch reagiert werden musste, somit die relative Positivierung in der invaliden Bedingung durch einer früheren CNV (*contingent negative variation*)-Resolution hervorgerufen sein könnte. Weiterhin spricht Eimer von einer relativen Negativierung mit frontozentraler Topographie in der validen Bedingung (Nd), die einen Aufmerksamkeitsgradienten "*attentional gradient*" reflektiere. Die spezifische Modulation der EKP in der invaliden Bedingung durch das Nikotin in unseren Daten aber legt nahe, dass die Spannungsdifferenz zwischen valider und invalider Hinweisreizbedingung ebenso Prozesse, die spezifisch für die Verarbeitung nicht-attendierter Stimuli sind, abbildet. Schließlich berichten Hugdahl & Nordby (1994) eine Positivierung in der invaliden gegenüber der validen Bedingung mit frontozentraler Topographie und ähnlicher Latenz. Sie assoziieren diese Positivierung mit einer unwillkürlichen Aufmerksamkeitsverschiebung, als Teil eines

frontal-parietalen “*Interrupt*”-Systems, dessen Aufgabe die Unterbrechung von *top-down*-Kontrolle ist, wenn relevante Reize außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus' auftreten.

2.3.2.3.2 Frontale Positivierungen in anderen Paradigmen

Novelty. Positivierungen mit frontozentraler Distribution und einer Latenz von ca. 300 ms sind in der Literatur als P3a (Squires et al., 1975) und *Novelty* P3 (Courchesne, Hillyard & Galambos, 1975) prominent vertreten. Beide Komponenten wurden zumeist in *oddball*-Paradigmen untersucht, wobei die P3a von seltenen *Nontargets* in einem 2-Stimuli-Paradigma und die *Novelty* P3 von neuen, noch nicht vorgekommenen Stimuli in einem *novelty-oddball* Paradigma (*standard, rare, novel* – 3 Stimuli-*oddball*) hervorgerufen werden. Beide Komponenten unterscheiden sich faktoranalytisch nicht in ihrer Hauptkomponentenstruktur (Simons, Graham, Miles & Chen, 2001), so dass sie zunehmend synonym genannt werden. Die P3a ist besonders groß bei erstmaliger Darbietung eines Stimulus' und verkleinert sich mit jeder folgenden Präsentation (Kazmerski & Friedman, 1995). Sie tritt unabhängig von Aufgabenrelevanz auf (Debener, 2005). Die ursprüngliche Annahme, dass Aufgabenirrelevanz notwendige Voraussetzung für das Auftreten einer P3a ist, kann mit der zeitlichen Überlappung mit der P3b erklärt werden, die die Detektion der Komponente in den EKPen erschwert, aber mit der Methode der *independent component analysis* (ICA) sichtbar gemacht werden kann (Makeig et al., 1999; Debener, 2005). Die P3a tritt also bei neuen Stimuli auf und habituiert dann. Sie wird als elektrophysiologisches Korrelat der Orientierungsreaktion angesehen (Friedman, Cycowicz & Gaeta, 2001), also mit einem Prozess der unwillkürlichen Aufmerksamkeitslenkung assoziiert.

Distraktionsparadigmen. Positivierungen mit einer Latenz von etwa 300 ms und einer frontozentralen Distribution wurden auch in Distraktionsparadigmen gefunden. Hervorgerufen wurden sie durch unerwartete, weil seltene, plötzliche Veränderungen in den Stimuli. Diese Veränderungen konnten Attribute aufgabenirrelevanter Stimuli betreffen (Frequenz eines Tons während einer visuellen Aufgabe Alho, Escera, Diaz, Yago, Sera, 1997; Escera, Alho, Schröger & Winkler, 1998) oder aufgabenirrelevante Attribute des relevanten Stimulus' (Tonhöhe, wenn die Dauer zu beurteilen war: Schröger, 1996; Schröger & Wolff, 1998a, Anordnung von Details visueller Stimuli, wenn die Präsentationsdauer beurteilt werden musste: Berti & Schröger, 2001). Solche plötzlichen Veränderungen, auch wenn sie aufgabenirrelevant waren, verlängerten die Reaktionszeiten in der Primäraufgabe (Schröger, Giard & Wolff, 2000). Erklärt wird dies mit einer unwillkürlichen Aufmerksamkeitsausrichtung auf das deviante Attribut/ den devianten Reiz, als dessen elektrophysiologisches Korrelat die P3a Komponente be-

trachtet wird. Diese unwillkürliche Aufmerksamkeitsausrichtung ist *top-down* moduliert. Harmony, Bernal, Fernández, Silva-Pereyra, Fernández-Bouzas, Marosi et al. (2000) zeigten in einem Experiment, in dem entweder aus fünf präsentierten Buchstaben ein Wort gebildet werden oder fünf mal der gleiche Buchstabe gezeigt und dieser benannt werden musste, dass bei schwieriger Primäraufgabe die P3a Amplitude verringert war. Ebenso konnten gezeigt werden, dass die Kosten einer Distraction und die P3a durch eine zusätzliche Arbeitsgedächtnisbelastung (Berti & Schröger, 2003) verringert wurden. Höhere Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis durch anspruchsvollere Aufgaben oder zusätzliche Belastung führte also zu einer stärkeren Abschottung der Ressourcen. Berti (2002) zeigte weiterhin, dass auch Probanden mit geringerer Arbeitsgedächtniskapazität durch deviante Reize weniger distrahiert sind und kleinere P3a Komponenten erzeugen als Probanden mit höherer Arbeitsgedächtniskapazität. Es existieren allerdings auch gegenteilige Befunde, wonach grade Personen mit geringer Arbeitsgedächtniskapazität besonders anfällig für unwillkürliche Aufmerksamkeitsverschiebungen sind (siehe Kane, Bleckley, Conway & Engle, 2001).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass in verschiedenen Paradigmen eine frontozentrale Positivierung mit einer Latenz von etwa 300 ms mit unwillkürlicher Aufmerksamkeitsausrichtung assoziiert wird. Diese Aufmerksamkeitsverschiebung konnte räumlich (Hugdahl & Nordby, 1994), auf eine andere Modalität (Escera, Yago & Alho, 2001) sowie dimensional (Schröger & Wolff, 1998a) gerichtet sein. Eine unwillkürliche Aufmerksamkeitsverlagerung hin zur Position eines invalide vorhergesagten Zielreizes könnte also ein möglicher Kandidat für den durch das Nikotin modulierten Prozess sein. Der inverse Zusammenhang mit der *top-down* Aufmerksamkeitslenkung in der topographischen Analyse unserer Daten spricht dafür, dass sich dieser Prozess von Posners *Reorienting* unterscheidet. Weiterhin weist dieser Zusammenhang darauf hin, dass es sich möglicherweise um eine Aufmerksamkeitsverlagerung im Sinne einer Distraction handeln könnte.

3 NIKOTIN UND DISTRAKTIONS- UND REORIENTIERUNGSPROZESSE

In diesem Kapitel werden zwei Studien berichtet, die sich mit der Wirkung einer Nikotingabe auf Orientierungsprozesse beschäftigen. Das Hauptaugenmerk liegt auf distrahierenden unwillkürlichen Aufmerksamkeitsverschiebungen, aber auch das *Reorienting* wird betrachtet.

In Distraktionsparadigmen war die Distraction immer durch einen aufgabenirrelevanten Reiz (Alho, Escera, Dias, Yago & Serra, 1997) oder ein aufgabenirrelevantes Attribut (Berti & Schröger, 2001) hervorgerufen. Betrachtet man die räumliche Position des Zielreizes als ein Reizattribut, wie es zum Beispiel die Tonhöhe in den auditiven Distraktionsparadigmen (Schröger & Wolff, 1998b) ist, dann entspräche die invalide Hinweisreizbedingung im Posner-Paradigma der Distraktionsbedingung im Distraktionsparadigma.

Das zu verarbeitende Reizattribut wäre im Falle einer Diskriminationsaufgabe wie in den Experimenten 1 und 2 die Form des Zielreizes. Bei der Beurteilung der Länge eines Tones löst eine Veränderung in der Tonhöhe (Berti & Schröger, 2001) oder auch eine Veränderung der räumlichen Herkunft des Tones (Wetzel et al., 2004) eine Distraction mit einer P3a Komponente und Reaktionszeitkosten aus. Betrachtet man die Position eines visuellen Stimulus als ein ähnliches Reizmerkmal wie die Tonhöhe eines auditiven Reizes, so ist anzunehmen, dass eine Veränderung in der Position ebenso eine Distraction und damit erhöhte Kosten in der Verarbeitung auslöst.

Die Verarbeitung von Stimuli außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus' im Vergleich zu beachteten Stimuli ist bereits durch die attentionale Modulation der Perzeption (Hillyard, Vogel & Luck, 1998; Treue, 2001) verlangsamt. Die Distraktionskosten würden also von der ohnehin erschwerten Verarbeitung Ressourcen abziehen. Somit hätte der Validitätseffekt in den Reaktionszeiten zwei Quellen: eine auf Wahrnehmungsebene, und eine in den Distraktionskosten auf einer Ebene exekutiver Aufmerksamkeitsprozesse.

Senkt Nikotin die Distraktionskosten, würden wieder Ressourcen frei, die zur Reizverarbeitung einsetzbar wären und der Validitätseffekt würde sich verringern (siehe Abb.3.1).

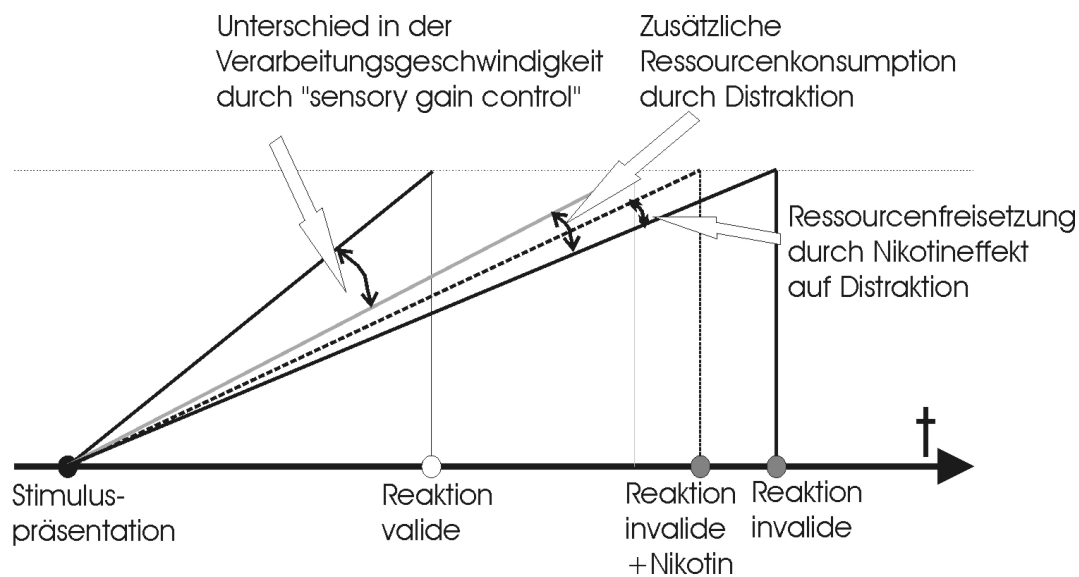


Abbildung 3.1 Schematische Darstellung, wie der Validitätseffekt im Hinweisreizparadigma durch sensorische gain Kontrolle und Distraction erklärt werden kann und wie hypothetisch eine Nikotinwirkung auf die Distraction einen differentiellen Effekt in invaliden trials zeigen könnte. Die Steigungswinkel der Geraden, die von Zeitpunkt der Stimuluspräsentation ausgehen, repräsentieren die Verarbeitungsgeschwindigkeiten. Valide vorhergesagte Reize (steil schwarz) werden schnell verarbeitet, weil sie bereits sensorisch attentional salienzverstärkt sind. Von der ohnehin attentional erschwerten Verarbeitung invalider Reize (grau) werden zusätzlich Ressourcen durch eine unwillkürliche Aufmerksamkeitsverschiebung abgezogen, das resultiert in noch langsamerer Verarbeitung (schwarz flach). Senkung des Ressourcenbedarfs für die Distraction durch Nikotin würde die Verarbeitung beschleunigen und damit Reaktionszeiten verkürzen (gestrichelt).

Zu betonen ist, dass sich in diesem Ansatz die unwillkürliche Orientierung hin zum invalide vorhergesagten Zielreiz konzeptionell stark von Posners *Reorienting* (Posner & Petersen, 1990) unterscheidet. Bei Posner wird die Reorientierung als für die Reizverarbeitung nötig angenommen, hier aber behindert sie die Verarbeitung des aufgabenrelevanten Attributes, dessen Güte/Salienz der Repräsentation, durch die vorher, in Reaktion auf den Hinweisreiz, erfolgten Orientierung der Aufmerksamkeit auf einen Ort beeinflusst ist.

Eine Verringerung des Distractionseffektes invalide vorhergesagter Stimuli durch Nikotin ist auf zwei Wegen denkbar: durch eine Erleichterung der unwillkürlichen Orientierungsreaktion selbst, oder durch eine Verringerung der Distraction, also der Distrahierbarkeit.

Die Verringerung der Distrahierbarkeit wäre konsistent mit den Erkenntnissen aus Studien zur Nikotinwirkung in Daueraufmerksamkeits- und Vigilanzaufgaben (Wesnes & Warburton, 1984). Danach hilft Nikotin, über längere Zeit vigilant zu bleiben, also Verarbeitungsressourcen absichtlich, *top-down*, einer Aufgabe zuzuweisen. Eine verbesserte Ressourcenzuweisung ist ebenso konsistent mit der Beobachtung generell ver-

kürzter Reaktionszeiten, mit der Beobachtung einer verstärkten CNV-Komponente im EKP und dem Ansteigen von Aktivierungsindices im Spontan-EEG (Michel, Hasenfratz, Nil & Bättig, 1988). Wichtig ist aber, dass eine Wirkung des Nikotins in diesem Falle nicht spezifisch in der invaliden Hinweisreizbedingung auftritt, sondern dort nur "mehr Angriffsfläche" hat. Eine verbesserte Ressourcenzuweisung und bessere Abschottung der Verarbeitungskapazität vor Distractionen würde sich in der invaliden Bedingung stärker auswirken als in der validen, weil hier nicht nur die Verarbeitung des Reizes selbst optimiert werden kann, sondern auch die Distraction, die in der validen Bedingung nicht auftritt, durch die verbesserte Abschottung verringert würde. Die überproportionale Verkürzung der Reaktionszeiten dadurch wäre trotzdem ein Resultat eines generellen Nikotineffektes.

Eine Erleichterung der Orientierungsreaktion selbst und damit Reduktion ihrer Verarbeitungskosten hingegen entspräche einem spezifischen Effekt.

3.1 Experiment 3

Eine nikotininduzierte Modulation der Distraction durch unerwartete Reizattribute sollte sich nicht nur in der räumlichen Domäne zeigen und sollte nicht davon abhängen, wie Erwartungen über Reizattribute entstehen. Wie in den Distractionparadigmen sollte innerhalb einer Reihe von aufeinanderfolgenden gleichartigen Stimuli eine plötzliche unerwartete Veränderung in unterschiedlichen Reizdimensionen eine solche Orientierungsreaktion auslösen.

Murphy & Klein (1998) berichteten in ihrer Studie einen nikotinischen Einfluss auf den Effekt einer räumlichen Erwartung, die durch einen Hinweisreiz hervorgerufen wurde, nicht jedoch auf einen nicht-räumlichen Erwartungseffekt. Sie schlossen daraus, dass Nikotin spezifisch nur bei räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen wirkt. In ihrem Experiment sollten Probanden auf Veränderungen in Punkteanordnungen ("Aufblähen" bzw. "Schrumpfen" eines 5-Punkt-Musters) reagieren. Die nicht-räumliche Erwartung wurde induziert, indem eine der beiden möglichen Veränderungen häufiger auftrat als die andere. Es ist anzunehmen, dass solch ein seltenerer Reiz auch eine Orientierungsreaktion hervorruft, wahrscheinlicher ist allerdings, dass die Reaktionszeitkosten hier eher Reaktionswechselkosten (Liu, 1968) reflektieren als eine Distraction, da sich die seltene Veränderung auf das antwortrelevante Attribut bezog. Bei Murphy & Klein (1998) war also die nicht-räumliche Erwartungsverletzung mit einem Reaktionswechsel konfundiert, die räumliche Erwartungsverletzung hingegen nicht. Weiterhin konnten Roeber et al. (2005) zeigen, dass Distractioneffekte im auditorischen Distractionparadigma in Reaktionswechsel*trials* reduziert sind. Somit wären für die nicht-räumliche Erwartungs-

verletzung in diesem Experiment die Distraktionskosten reduziert, weniger aber für die räumliche Erwartungsverletzung. Eine Verringerung der Distraktionskosten durch Nikotin würde sich möglicherweise hierdurch eher für räumliche als für nicht-räumliche Distractionen ergeben. Alles in allem sind die Daten von Murphy & Klein nur begrenzt aussagekräftig, was die nicht-räumlichen Erwartungsverletzungen betrifft, was die Motivation dafür war, ein neues Experiment zu konstruieren.

Es wurde also eine Studie durchgeführt, in der visuelle Reize in einer Folge dargeboten wurden, in der ihre Position auf dem Bildschirm und ihre Farbe zumeist gleichblieben. Seltene Abweichungen in Lokalisation und Farbe sollten als Auslöser für Orientierungsreaktionen dienen, antwortrelevant aber war die Form des Reizes. Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob in einem solchen Daueraufmerksamkeitsparadigma sowohl räumliche als auch Abweichungen in einer anderen Dimension (Farbe) elektrophysiologisch in einer P3a resultieren und ob sich diese P3a durch die Nikotingabe verstärkt. Behavioral sollte untersucht werden, ob sich in den Reaktionszeiten sowohl für eine räumliche als auch für eine nicht-räumliche Erwartungsverletzung ein Nikotineffekt derart zeigen lässt, dass Reaktionen auf die Reize mit abweichenden Attributen schneller ausfallen als unter Placebo.

3.1.1 Methode

3.1.1.1 Versuchspersonen

20 Nichtraucher (8 Frauen, ein Linkshänder) im Alter von $27,2 \pm 6,2$ (StAbw) Jahren nahmen an dieser Studie teil, nachdem sie schriftlich ihr Einverständnis erklärt haben. Probanden waren frei von neurologischen und psychiatrischen Problemen und hatten normale oder korrigierte Sehkraft. Kein Proband berichtete, je regelmäßig geraucht zu haben.

3.1.1.2 Substanzgabe

Die Prozedur der Nikotinverabreichung und die Kontrolle von subjektiven Befindlichkeiten und körperlichen Symptomen war identisch mit der in den Experimenten 1 und 2.

3.1.1.3 Stimuli und Prozedur

Wieder befanden sich die Probanden während des Experimentes in einer abgedunkelten elektrisch abgeschirmten Kammer. In einer Sitzung wurden 1920 *trials*, unterbrochen von 15 ca. 30 s langen Pausen präsentiert.

Die Bildschirmanordnung entsprach der in Experiment 2.

Auf dem Bildschirm waren ein Fixationskreuz und vier Quadrate von 2° Kantenlänge im Abstand von 7° (diagonal) vom Fixationspunkt, die die möglichen Reizpositionen anzeigten, kontinuierlich präsent. Die Probanden waren instruiert, durchgehend das Kreuz zu fixieren. Während eines Blockes von 120 *trials* wurde der größte Teil der Reize an einer Position dargeboten (Ortsstandard OS), die restlichen (Ortsdeviant OD) verteilten sich gleichmäßig auf die übrigen Positionen. Das Verhältnis von OS zu OD war 3:1. Im Laufe des Experimentes diente jede Position in zwei Blöcken als Positionsstandard. Die Mehrzahl aller Reize war mittelgrau (Farbstandard FS), einige Reize hatten rote, blaue oder grüne Farbe (Farbdeviant FD). Das Verhältnis von FS zu FD war 5:1. Alle devianten Farben traten gleich häufig auf. Eine Folge von *trials* ist in Abb. 3.2 dargestellt.

Die Proportion devianter Farbreize unterschied sich nicht zwischen Standardposition und devianten Positionen. Probanden waren über das zahlenmäßige Verhältnis der Ortsstandards zu den ortsdevianten Reizen informiert und wurden ermutigt, diese Information strategisch zu nutzen und ihre Aufmerksamkeit auf den wahrscheinlichen Ort zu lenken, um ihre Performanz zu optimieren. Als Zielreize dienten Kreise, Rauten und Dreiecke von $1,8^\circ$ Ausdehnung. Probanden waren instruiert, auf die Kreise und Rauten mit Tastendrücken ihrer dominanten Hand (Zeige- und Mittelfinger) zu reagieren, nicht aber auf die Dreiecke. Zielreize wurden für 50 ms dargeboten, zwischen den Zielreizen lag ein variables Intervall von 1200, 1250 oder 1300 ms.

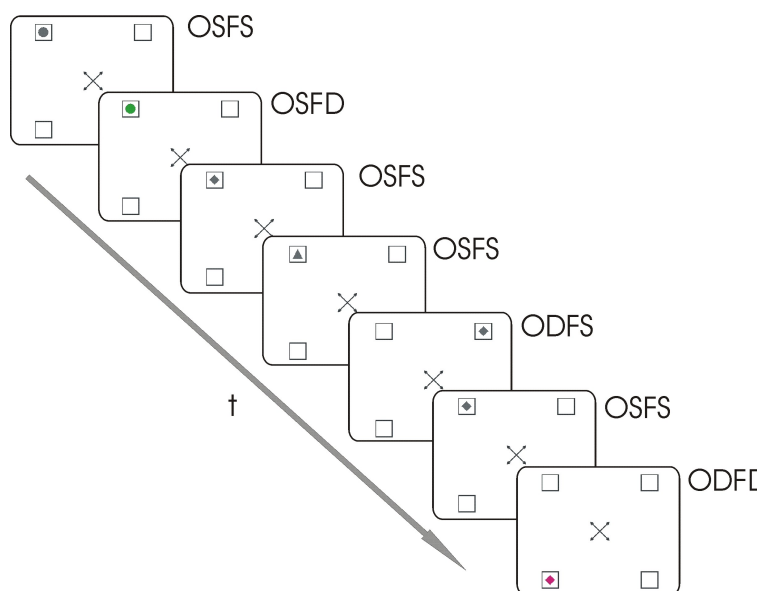


Abbildung 3.2 Stimuluskonfiguration in einem Block, in dem der Standardreiz (OSFS) links oben grau dargeboten wurde. Abweichungen in der Position (ODFS), Farbe (OSFD) oder Position und Farbe (ODFD) kamen nur selten vor.

3.1.1.3.1 *Aufnahme des EEG und Datenanalyse*

Das Aufnahmesystem und die Schritte der Vorverarbeitung der elektrophysiologischen Daten waren identisch mit Experiment 1 und 2.

Für alle Kombinationen der Faktoren (Nikotin und Plazebo, OS und OD, FS und FD) wurden ereigniskorrelierte Potentiale ermittelt. Mittelungsepochen waren 600 ms lang und begannen 100 ms vor Darbietung des Zielreizes. Gemittelt wurde relativ zu einer 100 ms Prästimulusbaseline. In die Mittelung gingen nur Daten aus richtig beantworteten *trials* ein. Als Maß für die P3a wurde die mittlere Amplitude von 250 – 350 ms nach der Präsentation des Zielreizes an 9 frontozentralen Elektroden benutzt.

Die Reaktionszeiten und Spannungswerte wurden mittels ANOVAs für Wiederholungsmessungen analysiert. Es wurden nur Daten aus der Standardbedingungen, der ortsdevianten und der farbdevianten analysiert. Beide Devianzbedingungen wurden jeweils mit der Standardbedingung kontrastiert und die Interaktion dieser Kontraste mit Nikotin betrachtet. Die orts- und farbdeviante Bedingung wurde nicht in die Analyse aufgenommen, sie diente nur der Orthogonalisierung der beiden Distractionen im Versuchsdesign.

3.1.2 *Ergebnisse*

3.1.2.1 Behaviorale Daten ¹

Mittelwerte der Reaktionszeiten in allen analysierten Devianzbedingungen unter Nikotin und Plazebo zeigt Abb. 3.2.

¹ Ebenso wie in den ersten beiden Experimenten zeigte Nikotin in diesem und allen folgenden Experimenten keine Wirkung auf subjektives Befinden und es wurden keine aversiven Nebenwirkungen berichtet, es wird von hier an auf das Berichten dieser Daten verzichtet.

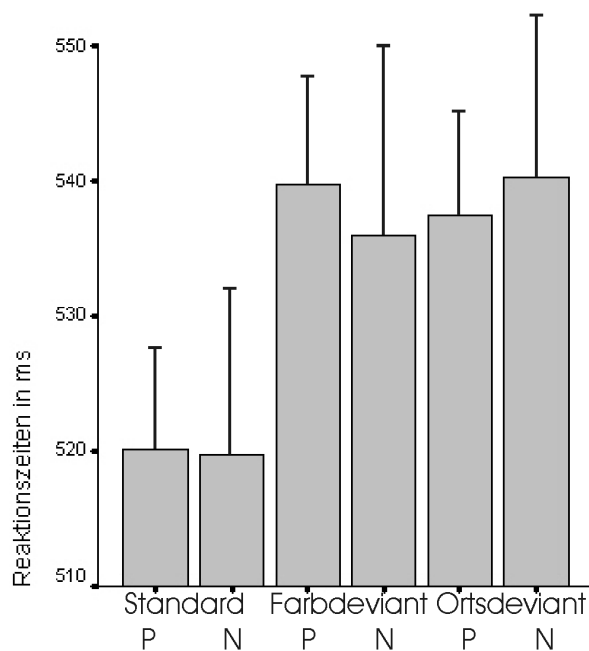


Abbildung 3.2 Reaktionszeiten und Standardfehler auf Standard-, ortsdeviante und farbdeviante Reize unter Placebo (P) und Nikotin (N). Devianzen verlängern die Reaktionszeiten. Nikotin zeigt hier keinen Effekt:

Im Vergleich zur Standardbedingung waren Reaktionszeiten in beiden Devianzbedingungen verlängert (Farbdevianz $F[1,19]=58,57$; $p(\alpha)<0,001$; Ortsdevianz $F[1,19]=24,75$; $p(\alpha)<0,001$). Ebenso verhielten sich die Korrektheitsdaten, in der Standardbedingung wurden proportional mehr korrekte Reaktionen abgegeben als in den beiden Devianzbedingungen (Farbdevianz $F[1,19]=19,23$; $p(\alpha)<0,001$; Ortsdevianz $F[1,19]=6,39$ $p(\alpha)=0,021$). Reaktionszeiten wie Akkuratheitsdaten waren nicht von Nikotin beeinflusst (Reaktionszeit: $F[1,19]=0,002$; $p(\alpha)=0,969$; Korrektheit $F[1,19]=0,033$; $p(\alpha)=0,858$). Keiner der Devianzkontraste interagiere mit Nikotin, weder bezüglich der Reaktionszeiten (Farbdevianz*Nikotin $F[1,19]=1,34$; $p(\alpha)=0,262$; $\eta_p^2=0,087$; Ortsdevianz*Nikotin $F[1,19]=1,5$; $p(\alpha)=0,236$; $\eta_p^2=0,0968$) noch der Akkuratheit (Farbdevianz*Nikotin $F[1,19]=0,03$; $p(\alpha)=0,262$; $\eta_p^2=0,00256$; Ortsdevianz*Nikotin $F[1,19]=0,11$; $p(\alpha)=0,741$; $\eta_p^2=0,008$).

3.1.2.2 Elektrophysiologische Daten

Abb.3.3 zeigt die von den Zielreizen ausgelösten EKPe an den analysierten Elektroden und deren Lokalisation auf der Schädeloberfläche.

Im Vergleich zur Standardbedingung löste ein ortsdevianter Reiz eine Positivierung aus ($F[1,19]=90,97$ $p(\alpha)<0,001$), nicht aber ein farbdevianter Reiz ($F[1,19]=0,09$ $p(\alpha)=0,773$). Im P3a Zeitfenster zeigte sich kein Haupteffekt des Nikotins auf die mittleren Amplituden ($F[1,19]=0,904$; $p(\alpha)=0,345$). Nikotin interagiere nicht mit Devianz, weder mit Farbdevianz ($F[1,19]=0,017$; $p(\alpha)=0,898$; $\eta_p^2=0,001$) noch mit Ortsdevianz ($F[1,19]=1,02$; $p(\alpha)=0,326$; $\eta_p^2=0,068$).

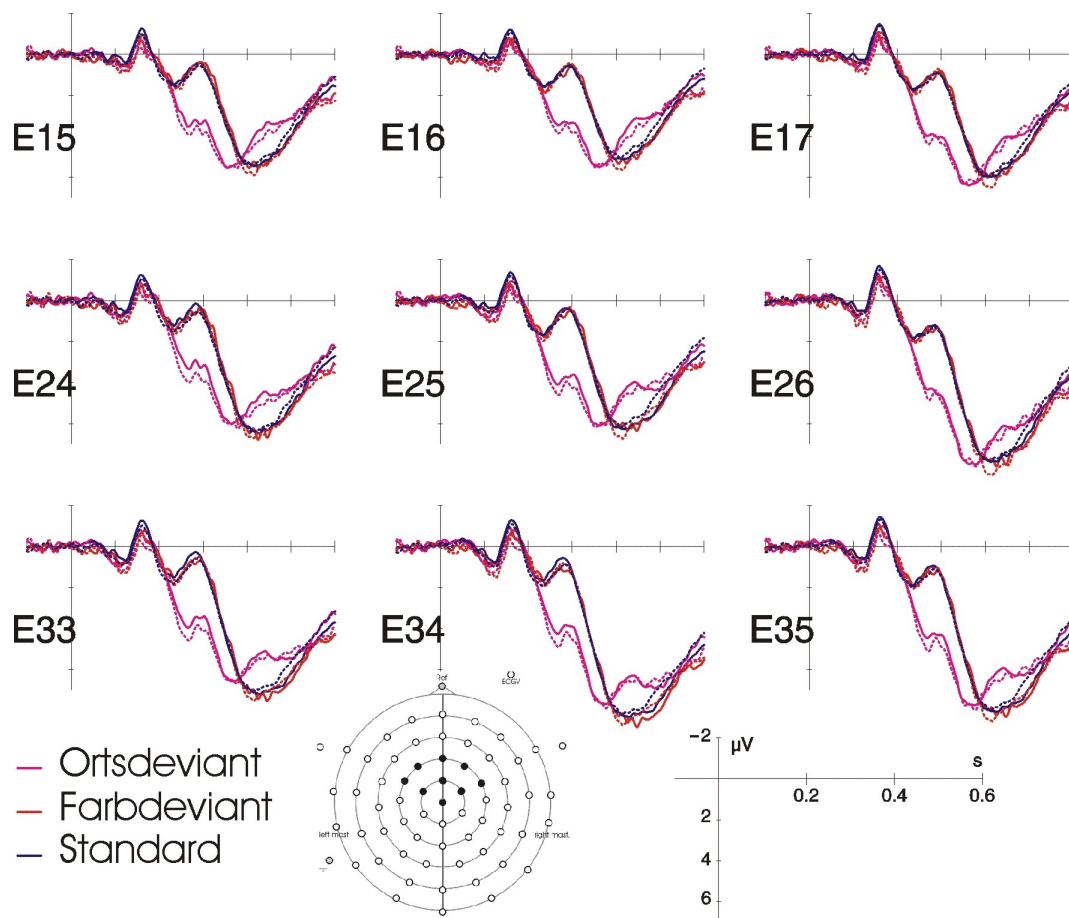


Abbildung 3.3 EKPe an neun fronto-zentralen Elektroden auf Standard-, ortsdeviante und farbdeviante Reize unter Plazebo (gestrichelt) und Nikotin (durchgezogen). Ortsdevianz löst eine Positivierung aus. Nikotin zeigt keinen Effekt.

3.1.3 Diskussion

In diesem Experiment wurde der Frage nachgegangen, ob Nikotin die Kosten sowohl räumlicher als auch nicht-räumlicher unwillkürlicher Aufmerksamkeitsverschiebungen verringert. Hierzu wurde in einem Daueraufmerksamkeitsparadigma der Einfluss des Nikotins einerseits auf die Reaktionszeitkosten farblicher und räumlicher Erwartungsverletzungen und andererseits auf die Amplitude der P3a Komponente des EKPs betrachtet.

Sowohl räumlich als auch farblich deviante Reize wurden langsamer beantwortet als Standardreize. Da das zu beurteilende Attribut unabhängig von Farbe und Ort war, ist dies kein Effekt einer Antwortrepetition in der Standardbedingung, sondern der Ausbildung eines internen Reizstandards, dessen Verletzung zu verlängerten Reaktionen und erhöhter Fehlerrate führte. Inwiefern diese verlängerten Reaktionszeiten die Kosten

einer unwillkürlichen Aufmerksamkeitsverschiebung abbilden oder eher Resultat einer Aufmerksamkeitsmodulation von Wahrnehmungsprozessen sind, lässt sich aus den Verhaltensmaßen allein nicht ablesen.

In den Reaktionszeiten und Fehlerraten fanden sich keine Nikotineffekte. Weder die oft beobachtete generelle Verkürzung der Reaktionszeiten (z.B. Houlihan et al., 1999) konnte beobachtet werden, noch verringerte das Nikotin die Kosten räumlicher oder nicht-räumlicher Erwartungsverletzungen.

Elektrophysiologisch resultierte die Verletzung der räumlichen Erwartung einer P3a Komponente, die Verletzung der farblichen nicht.

Nimmt man die P3a Komponente als Korrelat einer kostenträchtigen unwillkürlichen Aufmerksamkeitsverschiebung an (wie Hugdahl & Nordby, 1994 oder Schröger & Wolff, 1998), so impliziert das Fehlen der Komponente in der farbdevianten Reizbedingung, dass der Reaktionszeitunterschied hier eine andere Quelle hat. Eine P3a Komponente konnte für unerwartete Veränderungen verschiedener Reizattribute gezeigt werden, wie für Tonhöhe (Escera, Yago & Alho 2001; Schröger & Wolff, 1998a), für räumliche Tonherkunft (Roeber, Widmann & Schröger, 2003) oder Detailanordnungen in visuellen Reizen (Berti & Schröger, 2001). Auch die Reize in auditiven *odball*- bzw. *novelty-odball*-Paradigmen (Courchesne, Hillyard & Galambos, 1975; Squires, Squires & Hillyard, 1975) unterschieden sich spektral vom Standardton. Das spricht dafür, dass das Fehlen der P3a Komponente in der farblichen Devianzbedingung eher eine Spezifität der Farbverarbeitung abbildet als eine Spezifität der P3a Komponente für räumliche Aufmerksamkeitsverschiebungen. Andererseits sind sowohl räumliche Anordnung als auch Tonhöhe kortikal räumlich repräsentiert. Das visuelle System zeigt zu einem großen Teil retinotop Organisation (z.B. Engel, Glover & Wandell, 1997), während das auditive System tonotop organisiert ist (Formisano, Kim, Di Salle, van de Moortele, Urgubil & Goebel, 2003). Möglicherweise bedingt eine Aufmerksamkeitsmodulation in einer Reizdimension, die ein solches kortikales Organisationsprinzip darstellt, andere Mechanismen bei der Verarbeitung von Erwartungsverletzungen als Reizattribute, deren Repräsentation kortikal anders organisiert ist. Es wäre zu untersuchen, ob das Auftreten einer P3a Komponente mit der Art der kortikalen Repräsentation des auslösenden Reizattributes zusammenhängt.

Die Amplitude der P3a zeigte sich nicht durch das Nikotin beeinflusst. Insofern korrespondieren hinsichtlich des Nikotineffektes die Verhaltensmaße mit den elektrophysiologischen Maßen.

Es stellt sich natürlich die Frage, ob die gewählte Dosis des Nikotins überhaupt dazu geeignet war, einen möglichen Effekt auf die Verarbeitung der Erwartungsverletzungen hervorzurufen. Diesem Einwand sind zwei Argumente entgegenzubringen.

- i) Zum einen konnten Experiment 1 und 2 in dieser Arbeit und in anderen Studien (Thiel, Zilles & Fink, 2005) bereits Modulationen von Aufmerksamkeitseffekten durch solch ein 2mg Kaugummi bei Nichtrauchern nachgewiesen werden. Das Prozedere der Drogengabe in dieser Studie unterschied sich nicht von jenen, ebensowenig wie die Dauer der Messung.
- ii) Zum Anderen, kann, wie bereits dargelegt wurde, davon ausgegangen werden, dass bei höheren Dosen mit hoher Wahrscheinlichkeit aversive Nebenwirkungen bei Nichtrauchern ausgelöst werden.

Es stellt sich also die Frage, ob der Grund für das Ausbleiben von Nikotineffekten im Studiendesign zu suchen ist.

Ein Unterschied zu den ersten beiden Experimenten dieser Arbeit und zu bisherigen Studien zur Wirkung des Nikotins auf visuell-räumliche Aufmerksamkeitsprozesse (Witte & Marrocco, 1997, Thiel, Zilles & Fink, 2005) besteht darin, dass hier ein Daueraufmerksamkeitsparadigma gewählt wurde im Unterschied zum Hinweisreizparadigma. Eine Nikotinwirkung in jenem aber nicht in diesem würde implizieren, dass solch transiente räumliche Aufmerksamkeitsverschiebungen auf einen Ort und auch die Verarbeitung der Stimuli außerhalb dieses beachteten Ortes unterschiedliche neurochemische Grundlagen haben als langandauernde räumliche Aufmerksamkeitsausrichtungen und die Verarbeitung dann nicht-attendierter Reize. Unterschiede in der Neurochemie transienter und langandauernder Aufmerksamkeitslenkung erscheinen plausibel. Unterschiedlichkeiten in der Verarbeitung nicht-attendierter Reize in Abhängigkeit von den zeitlichen Eigenschaften der Aufmerksamkeitslenkung hingegen erscheinen unwahrscheinlicher. In den EKPen auf Zielreize gleichen sich die Aufmerksamkeitseffekte in Hinweisreiz- und Daueraufmerksamkeitsparadigmen weitgehend, sowohl was die frühen Komponenten P1 und N1 betrifft (z.B. Eimer, 1998), als auch später, wie die Replikation der frontozentralen Positivierung in dieser Studie zeigt.

Ein weiterer Unterschied zu den beiden vorhergehenden Experimenten bestand in der Antwortanforderungsfrequenz bzw. der Antwortanforderungswahrscheinlichkeit. Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Zielreiz eine Antwort erforderte, war in Experiment 1 mit ca. 10% *Go-trials* sehr gering. In Experiment 1, wo außerdem zusätzlich die perzeptuellen Anforderungen durch die nur zwei möglichen Zielreizpositionen und auch nur zwei möglichen Zielreize geringer waren, konnten deutliche Nikotineffekte beobachtet werden. In Experiment 2 fielen die Nikotineffekte weit geringer aus. Hier waren die An-

forderungen sowohl perzeptuell als auch hinsichtlich der Anworthäufigkeit erhöht. Diese Studie nun, in der die gleiche Reizanordnung benutzt wurde, unterscheidet sich von Experiment 2 zum einen hinsichtlich der Anforderungen an die Aufmerksamkeitslenkung, die nicht mehr in jedem *trial* erfolgen musste, andererseits jedoch war bei gleicher Proportion an *Go-trials* ein *trial* im Vergleich zu Experiment 2 verkürzt, so dass hier nicht mehr im Mittel alle 2,7 s reagiert werden musste, sondern alle 1,8 s. Mirza & Stolerman (1998) berichteten, dass die Performanz von Ratten in einer Daueraufmerksamkeitsaufgabe durch Nikotingabe nur bei sehr niedrigen Antwortfrequenzen verbessert wurde, wobei allerdings in ihrer Studie die Antwortfrequenz durch die Stimulationsfrequenz vorgegeben wurde, während im vorliegenden Experiment 1 die niedrige Antwortfrequenz durch die geringe Proportion an *Go-trials* bedingt wurde. In einer EKP-Studie zeigten Bekker et al. (2004), dass sich die Proportion an *Go-trials* auf die Verarbeitung von räumlichen Hinweisreizen und damit auf räumliche Aufmerksamkeitslenkung auswirkte. Andererseits ist plausibel, dass sich eine so niedrige *Go-Proportion* wie 10%, was einer Reaktionsfrequenz von etwa einer Reaktion alle 20 s entspricht, auf den Vigilanzstatus auswirkt. In der Tat haben Probanden in Experiment 1 berichtet, sich sehr "gelangweilt" zu haben und "schläfrig" geworden zu sein. Eine Wirkung des Nikotins besonders bei niedrigem Vigilanzstatus der Probanden wäre konsistent mit dem Ansatz von Mancuso et al. (1999), wonach Nikotin Aufmerksamkeit in ihrer Intensitätsdimension verbessert, nicht in ihrer Selektivitätsdimension. Inwiefern der Einfluss der *Go*-Proportion (bzw. Stimulations- und Antwortfrequenz) auf Aufmerksamkeitslenkung und Vigilanz Nikotineffekte moderiert, bleibt zu untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse dieser Studie keine Aussage über den Effekt von Nikotin auf unwillkürliche Aufmerksamkeitsverschiebungen zulassen. Das Auftreten einer P3a Komponente nach Reizen, deren Position unerwartet ist, konnte repliziert werden. Eine Farberwartungsverletzung löste allerdings keine P3a aus.

3.2 Experiment 4

Im anknüpfenden vierten Experiment sollte ein erneuter Versuch unternommen werden, Nikotineffekte auf distrahiende unwillkürliche räumliche Aufmerksamkeitsverschiebungen zu untersuchen. In einem räumlichen Hinweisreizparadigma sollte zunächst die nikotininduzierte Verringerung des Validitätseffektes noch einmal repliziert werden.

Da dieser Validitätseffekt zum Teil durch Aufmerksamkeitsmodulation auf perzeptuellen Verarbeitungstufen bedingt wird, wurde eine weitere Experimentalbedingung konstruiert, in der eine räumliche Distraction ausgelöst werden sollte, der Zielreiz aber

am beachteten Ort gezeigt wurde. Ein distrahierender Reiz wurde an einer der möglichen Zielreizpositionen dargeboten und bestand aus einer kurzzeitigen Verdickung und Farbänderung der Zielreizpositionsumrandungen. Anders als in Experiment 3, in dem eine Farbänderung des Zielreizes keine P3a auslöste, wurde angenommen, dass der Distraktorreiz hier tatsächlich zu einer unwillkürlichen Aufmerksamkeitsverschiebung führt, weil zum einen der Ort der Farbänderung von der Position des Zielreizes verschieden ist, und weil in peripheren Hinweisreizparadigmen reliabel gezeigt wurde, dass ebensolche Reize reflexiv Aufmerksamkeit auf sich ziehen (z.B. Warner, Juola & Koshino, 1990; Müller & Rabbitt, 1989). Wenn Nikotin den Validitätseffekt in räumlichen Hinweisreizparadigmen verringert, indem Distractionskosten reduziert werden, sollte sich eine solche Kostenreduktion ebenso in *trials* zeigen, in denen der Zielreiz am attendierten Ort erscheint, woanders aber noch ein Distraktor dargeboten wird. Berti (2002) und Conway, Cowan & Bunting (2001) berichten einen Zusammenhang von Distrahierbarkeit der Probanden mit ihrer Arbeitsgedächtniskapazität, deshalb wurde zusätzlich ein komplexes Spannenmaß erhoben, die *operation span* (Turner & Engle, 1989), um einen möglichen moderierenden Einfluss der Arbeitsgedächtniskapazität auf Aufmerksamkeitseffekte oder die Nikotinwirkung betrachten zu können.

Neben der Frage nach dem Nikotineinfluss auf räumliche Distractionen wurde in diesem Experiment noch eine weitere Fragestellung verfolgt. In früheren Studien (z.B. Witte et al., 1997, siehe auch Coull, 1998) wurde die Wirkung des Nikotins auf den Validitätseffekt mit einer cholinergen Beteiligung an den Operationen des *disengagement* und *shift* (Posner, Snyder & Davidson, 1980) erklärt, was Nikotin oder nikotinerge Agonisten zu interessanten Kandidaten bei der Behandlung von Patienten mit räumlichen Aufmerksamkeitsdefiziten, wie Neglekt, machen könnte. Neglektssymptomatiken und Läsionsorte sind vielzählig. Posner et al. (1984) berichten für Patienten mit parietalen Läsionen aber ein besonderes Defizit im Reorientieren zu kontralateralen Seite hin. Besonders erschwert war bei diesen Patienten das Loslösen der Aufmerksamkeit vom momentan beachteten Ort, speziell wenn dieser weiter ipsilateral lag. In diesem Experiment wurde versucht, ein solches Loslösungsdefizit in einer Versuchsbedingung zu simulieren. Sakkaden werden schneller ausgeführt, wenn der bis dahin fixierte Punkt vor der Sakkade verschwindet (*Gap-Effekt* Fischer & Ramsperger, 1984). Dies wird dahingehend interpretiert, dass die der Sakkade vorausgehende Aufmerksamkeitsverschiebung erleichtert wird, weil kein Loslösen der Aufmerksamkeit von Fixationspunkt mehr nötig ist. Umgekehrt sollte also ein Distraktorreiz an der beachteten Stelle das Loslösen der Aufmerksamkeit erschweren und Reaktionszeiten auf invalide vorhergesagte Zielreize noch weiter verlängern. Erleichtert Nikotin den Prozess des Loslösens, sollte sich dies in dieser Bedingung in besonderer Stärke niederschlagen.

3.2.1 *Method*

3.2.1.1 Versuchspersonen

20 rechtshändige Nichtraucher (12 Frauen) im Alter von $27 \pm 8,9$ (SdAbw) Jahren nahmen an dieser Studie teil. Alle Probanden berichteten, nie geraucht zu haben, waren frei von psychischen oder neurologischen Störungen und hatten normale oder korrigierte Sicht.

3.2.1.2 Ablauf der Sitzungen und Substanzgabe

Das Experiment bestand aus zwei separaten Sitzungen, die im Abstand von mindestens einer Woche zu identischen Tageszeiten durchgeführt wurden. Die Probanden waren vor der Terminvereinbarung schriftlich über Ziel und Ablauf der Studie, Nebenwirkungen des Medikamentes und Ausschlusskriterien für die Teilnahme informiert worden. Zu Beginn der ersten Sitzung wurde ein Arbeitsgedächtnistest durchgeführt (*operation span*, *Ospan*, Turner & Engle, 1989). Im Anschluss wurde das Kaugummi verabreicht. Die Hälfte der Probanden bekam in der ersten Sitzung das Nikotingummi und in der zweiten Sitzung das Plazebokaugummi, bei der anderen Hälfte wurde umgekehrt verfahren. Die Drogengabe erfolgte doppelblind. Als Plazebo diente ein geschmacksidentisches aber nikotinfreies Kaugummi der Firma, die auch das Nikotinkaugummi herstellt (Pharmacia). Probanden wurden instruiert, für 30 min etwa alle drei Sekunden einmal auf das Kaugummi zu beißen und im Falle der Verschlechterung des Geschmacks, den Kaugummi für eine Weile zwischen Wange und Zähnen zu halten. Währenddessen wurden Probanden instruiert und absolvierten einen Übungsdurchgang von ca. 5 min Länge. Nach Ablauf der Kauzeit wurden körperliche Symptome erfragt und die subjektive Befindlichkeit mittels der analogen *Rating*-Skalen erfasst. Danach begann das Experiment. Im Experiment wurden insgesamt 1024 *trials* unterbrochen von 7 kurzen Pausen absolviert. Probanden befanden sich währenddessen in einer schallisolierten Kabine. Die zweite Sitzung lief identisch ab, mit dem Unterschied, dass hier der Arbeitsgedächtnistest nicht durchgeführt wurde. Die erste Sitzung dauerte ca. 90-110 min, die zweite 70-90 min.

3.2.1.3 Stimuli und Prozedur

Die Anordnung der Stimuli entsprach der in Experiment 1. 8° links und rechts vom Fixationspunkt befanden sich Quadrate von 2° Kantenlänge, die die Zielreizpositionen anzeigten. Als Zielreize dienten Rauten und Kreise von $1,3^\circ$ Ausdehnung. Auf Rauten sollte mit einem Tastendruck reagiert werden, auf Kreise nicht. Kreise und Rauten waren gleich häufig. Den Zielreizen ging immer ein räumlicher Hinweisreiz voraus. Als Hinweis verdickten sich Hälften der zentralen Raute und formten damit einen Pfeil.

Diese Hinweise waren entweder valide (val) oder invalide (inval). Das Verhältnis von validen zu invaliden Hinweisreizen war 3:1. In der Hälfte der Durchgänge wurde gleichzeitig mit dem Zielreiz eine Distraction dargeboten, in der anderen Hälfte nicht (keine Distraction KD). Die Distraction bestand darin, dass die Kanten eines der beiden zielreizpositionsanzeigenden Quadrate zu roter Farbe wechselten und sich dabei verdickten. s.Abb.3.4.

Die Hälfte der Distractionen hatte die gleiche Position wie der Zielreiz (gleiche Position Distraction, GD), die andere Hälfte wurde auf der dem Zielreiz gegenüberliegenden Seite dargeboten (andere Position Distraction AD). Hinweis- wie Zielreize wurden für je 50ms gezeigt. Zwischen Hinweis- und Zielreizen lagen variable Intervalle von 350, 400, 450, 500 oder 550ms. ITIs waren 1400, 1450 oder 1500 ms lang. Insgesamt wurden 1024 trials absolviert.

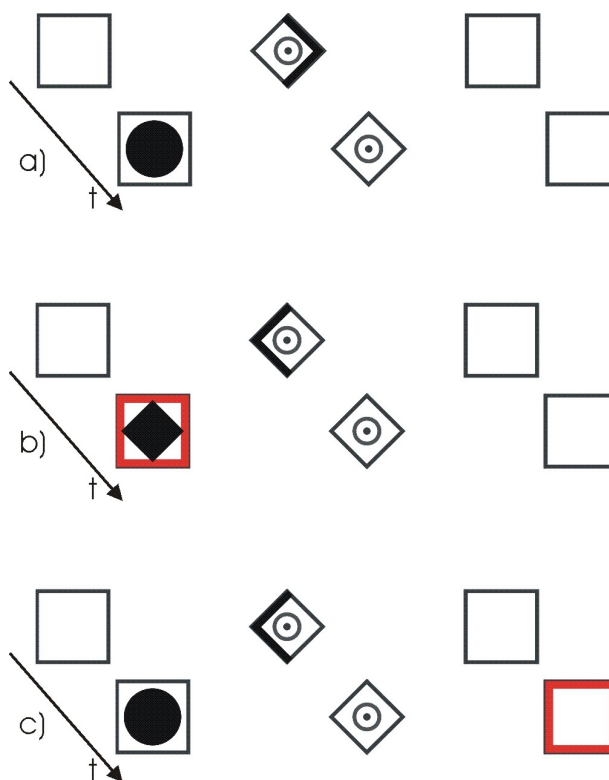


Abbildung 3.4 Reizanordnung in den verschiedenen Distractionsbedingungen. a) trial mit invalidem Hinweisreiz ohne Distraction; b) trial mit validem Hinweisreiz mit Distraction an der Stelle des Zielreizes, diese Distractionsbedingung ist nicht in die Analyse eingegangen; c) trial mit validem Hinweisreiz und Distraction an anderer Stelle als der Zielreiz. In dieser Bedingung sollten keine Distractionskosten entstehen. In analogen invaliden trials (mit Distraktorreiz an der beachteten Position) sollte eine Reorientierung erschwert sein.

3.2.1.4 Datenanalyse

Reaktionszeiten aus *trials*, in denen eine Distraction am gleichen Ort wie der Zielreiz dargeboten wurden, sind nicht in die Analyse mit eingegangen. Diese Bedingung wurde ins Design aufgenommen, um die Distraktions- und die Zielreizposition unkorreliert zu halten. Anhand des Medianwertes der *Ospan*-Werte wurde die Stichprobe in zwei Gruppen geteilt.

Es wurden drei 2x2x2 ANOVAS mit Messwiederholungen auf zwei Faktoren und einem Zwischensubjektsfaktor gerechnet, um die Effekte des Nikotins und der Hinweisreizvalidität, der Distraction und des erschwerten Reorientierens zu untersuchen. Die erste Varianzanalyse wurde über Reaktionszeiten aus invaliden und validen *trials* ohne Distraction (KDval_p, KDinval_p, KDval_n, KDinval_n) berechnet und hatte die Innersubjektfaktoren Validität (valide – invalide) und Nikotin (Plazebo – Nikotin) und den Zwischensubjektsfaktor Arbeitsgedächtnis (niedrig-hoch). Die zweite ANOVA hatte die Innersubjektfaktoren Distraction (kein Distraktor – Distraktor an Nicht-Zielreizposition) und Nikotin und den Zwischensubjektsfaktor Arbeitsgedächtnis und analysierte nur Reaktionen aus validen *trials* (KDval_p, ADval_p, KDval_n, ADval_n). Die dritte ANOVA analysierte Reaktionszeiten aus invaliden *trials* (KDinval_p, ADinval_p, KDinval_n, ADinval_n) und hatte die Innersubjektfaktoren Reorientierungser schwerung (kein Distraktor – Distraktor an Nicht-Zielreizposition), Nikotin und ebenso den Zwischensubjektsfaktor Arbeitsgedächtnis.

Zu Darstellungszwecken wurden aus den Reaktionszeiten Parameter für die Aufmerksamkeitseffekte extrahiert. Die Differenz der Reaktionszeiten zwischen invalide und valide vorhergesagten Zielreizen in Durchgängen ohne Distraction (KDinval-KDval) ergaben den Validitätseffekt VAL. Die Differenz zwischen Reaktionszeiten auf valide vorhergesagte Zielreize mit Distraction auf der gegenüberliegenden Seite und ohne Distraction (ADval-KDval) wurde als Distraktionskosten DIST bestimmt. Die Differenz der Reaktionszeiten in invaliden *trials* mit Distraction auf der dem Zielreiz gegenüberliegenden Seite und *trials* ohne Distraction (ADinval-KDinval) wurde zum Indikator einer erschwerten Reorientierung REOR, dem Neglektmodell, bestimmt.

3.2.2 Ergebnisse

Die *operation span*-Werte reichten von 4 bis 42. Der Mediansplit (Median 20,5) ergab zwei Gruppen, deren mittlere Spanne bei $11,2 \pm 6,9$ (StAbw) für die Niedrigkapazitätsgruppe und $27,5 \pm 7,5$ für die Gruppe mit hoher Kapazität lag.

3.2.2.1 Reaktionszeiten

In Abb.3.5 sind der Distractionseffekt, der Effekt der erschwerten Reorientierung und der Effekt der Hinweisreizvalidität für beide Arbeitsgedächtnisgruppen unter Plazebo und Nikotin graphisch dargestellt.

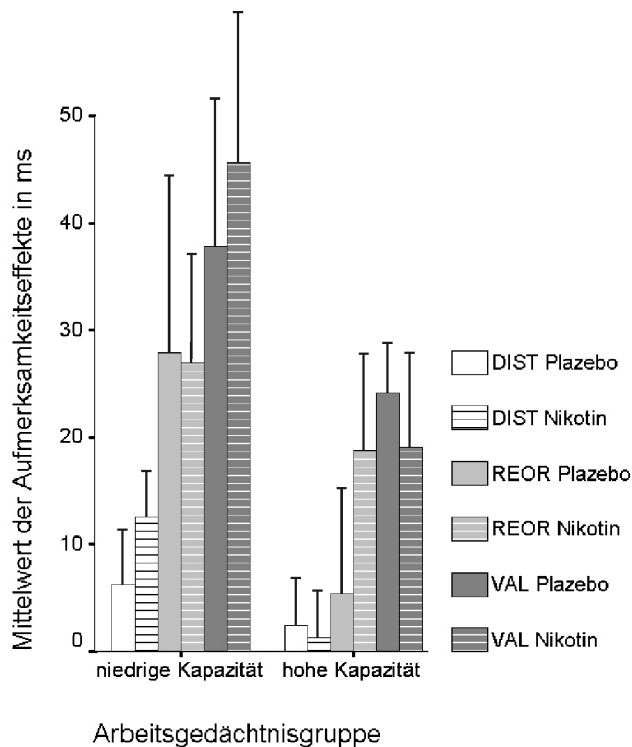


Abbildung 3.5: Aufmerksamkeitseffekte, also Effekte der Hinweisreizvalidität, der Distraction und der erschwerten Reorientierung für beide Arbeitsgedächtnisgruppen unter Nikotin und Plazebo.

3.2.2.1.1 Hinweisreizvalidität

Generell unterschieden sich Reaktionszeiten nicht signifikant unter Nikotin und Plazebobedingungen ($F[1,18]=0,23$; $p(\alpha)=0,634$), oder zwischen den Arbeitsgedächtnisgruppen ($F[1,18]=0,81$; $p(\alpha)=0,380$)

Valide vorhergesagte Zielreize wurden schneller beantwortet als invalide vorhergesagte ($F[1,18]=19,61$; $p(\alpha)<0,001$), und zwar gleichermaßen in den Arbeitsgedächtnisgruppen ($F[1,18]=1,97$; $p(\alpha)=0,177$; $\eta_p^2=0,099$). Der Validitätseffekt zeigte sich nicht durch Nikotin beeinflusst ($F[1,18]=0,06$; $p(\alpha)=0,810$; $\eta_p^2=0,003$) und interagierte auch nicht mit Nikotin und Arbeitsgedächtnisgruppe ($F[1,18]=1,31$; $p(\alpha)=0,267$; $\eta_p^2=0,068$).

3.2.2.1.2 Distraction

Auch in diesem Vergleich ergaben sich keine signifikanten Haupteffekte des Nikotins ($F[1,18]=0,32$; $p(\alpha)=0,579$) und der Arbeitsgedächtnisgruppe ($F[1,18]=0,36$; $p(\alpha)=0,553$). Der Distaktionsreiz auf der dem Zielreiz gegenüberliegenden Seite verlangsamte die Reaktion auf valide vorhergesagte Zielreize ($F[1,18]=5,07$;

$p(\alpha)=0,037$). Dieser Distraktionseffekt unterschied sich nicht signifikant für die beiden Arbeitsgedächtnisgruppen ($F[1,18]=2,26$; $p(\alpha)=0,150$; $\eta_p^2=0,112$), nicht für Plazebo- und Nikotinsitzung ($F[1,18]=0,37$; $p(\alpha)=0,552$; $\eta_p^2=0,02$) und interagiere auch nicht mit Arbeitsgedächtnis und Nikotin ($F[1,18]=0,78$; $p(\alpha)=0,388$; $\eta_p^2=0,042$).

3.2.2.1.3 Reorientierung

Keine signifikanten Haupteffekte des Nikotins ($F[1,18]=0,69$; $p(\alpha)=0,417$) oder der Arbeitsgedächtniskapazität ($F[1,18]=1,86$; $p(\alpha)=0,189$) wurden beobachtet. Reaktionszeiten auf invalide vorhergesagte Reize verlängerten sich, wenn auf der vorhergesagten Seite ein Distraktionsreiz dargeboten wurde ($F[1,18]=8,91$; $p(\alpha)=0,008$). Diese Verlängerung unterschied sich nicht signifikant zwischen den Arbeitsgedächtnisgruppen ($F[1,18]=1,35$; $p(\alpha)=0,260$; $\eta_p^2=0,07$) und interagiere nicht mit Nikotin ($F[1,18]=0,39$; $p(\alpha)=0,542$; $\eta_p^2=0,021$), ebensowenig wie mit Arbeitsgedächtnisgruppe und Nikotin ($F[1,18]=0,5$; $p(\alpha)=0,487$; $\eta_p^2=0,027$).

3.2.2.2 Akkuratheit

In den Proportionen korrekter Antworten zeigen sich in allen drei Analysen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Arbeitsgedächtnisgruppen oder den Aufmerksamkeitsbedingungen und auch kein signifikanter Einfluss des Nikotins. Einzig eine Tendenz des Nikotins, Akkuratheit in *trials* mit invalidem Hinweisreiz zu verbessern, konnte beobachtet werden. Dies äußerte sich in einer Interaktion aus Validität und Nikotin in der Analyse des Validitätseffektes, die knapp Signifikanz verfehlte ($F[1,18]=3,22$; $p(\alpha)=0,089$; $\eta_p^2=0,152$) und ebenso in einem tendenziellen Nikotin-Haupteffekt in der Analyse der Reorientierung in invaliden *trials* ($F[1,18]=3,76$; $p(\alpha)=0,068$; $\eta_p^2=0,173$). Es gab aber weder in der Analyse des Distraktionseffektes noch in der des Effektes der erschwerten Reorientierung eine Interaktion des Aufmerksamkeitseffektes mit Nikotin (beide $F < 0,5$).

3.2.3 Diskussion

Dieses Experiment diente drei Zielen. Die nikotininduzierte Verringerung des Validitätseffektes im räumlichen Hinweisreizparadigma sollte repliziert werden, die Hypothese der verringerten Distraktion getestet und der Einfluss von Nikotin auf erschwertes Loslösen von Aufmerksamkeit untersucht.

In den Verhaltensdaten zeigte sich, dass auf Zielreize schneller reagiert werden kann, wenn ihnen ein valider Hinweisreiz vorangeht, als wenn dieser invalide ist. Reaktionen auf valide vorhergesagte Zielreize verzögerten sich, wenn an der nichtbeachteten Stelle

gleichzeitig ein Distraktor dargeboten wurde. Ebenso dauerten Reaktionen auf invalide vorhergesagte Zielreize länger, wenn am beachteten Ort gleichzeitig ein Distraktorreiz erschien. Auf keinen dieser Effekte zeigte die Nikotingabe einen Einfluss.

3.2.3.1 Validitätseffekt

Das Ausbleiben einer Nikotinmodulation des Validitätseffektes kontrastiert mit den Ergebnissen der ersten beiden Experimente und der Studie von Thiel et al. (2005a), andererseits repliziert es Ergebnisse von Griesar et al. (1998) und von Gießing, Thiel, Rösler und Fink (2005), die in einem fMRT Experiment in ihren Verhaltensdaten auch keine Nikotinwirkung auf den Validitätseffekt in einem endogenen Hinweisreizparadigma zeigen konnten. Während in Experiment 3 noch fraglich war, ob das Ausbleiben dieses Effektes mit der Art der Aufmerksamkeitslenkung, transient oder langandauernd, zusammenhing, entspricht hier in den *trials* ohne Distraktorstimuli der Ablauf dem im klassischen Hinweisreizparadigma. Das Ausbleiben eines signifikanten Effektes kann ein Resultat fehlender Teststärke sein, die geringe Effektstärke der Validität*Nikotin Interaktion von 0,3% spricht aber dafür, dass Nikotin in diesem Experiment kaum Einfluss auf Aufmerksamkeitsprozesse hatte.

Die Inkonsistenz, mit der Nikotineffekte auf räumliche Aufmerksamkeit bei Nichtrauchern berichtet werden, wirft Fragen nach den Umständen auf, unter denen eine nikotininduzierte Verringerung des Validitätseffektes beobachtet werden kann.

In Experiment 3 wurde spekuliert, ob die Frequenz der Stimulation bzw. die Antwortfrequenz und der dadurch bedingte Vigilanzstatus möglicherweise die Wirkung des Nikotins bedingen. Mit im Mittel einer Reaktion aller drei Sekunden liegt die Antwortfrequenz aber in diesem Experiment noch unter der in Experiment 2, wo eine Nikotinmodulation zwar numerisch klein, aber offenbar konsistent vorhanden war. Die Antwortfrequenz allein scheint also nicht der moderierende Faktor zu sein. Sollte der Einfluss des Nikotins auf den Validitätseffekt vom Vigilanzstatus abhängen, wäre neben der Antwortfrequenz auch die Stärke und Häufigkeit der sensorischen Stimulation von Bedeutung. Dies bleibt zu untersuchen.

3.2.3.2 Distractionseffekt

In diesem Experiment zeigte Nikotin keinen Einfluss auf die Reaktionszeitkosten, die durch einen Distraktorreiz ausgelöst wurden. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu tierexperimentellen Studien, die eine reduzierte Distraktibilität durch die Gabe von Nikotin bzw. eines nikotinergen Agonisten beobachtet hatten (Hahn et al., 2002; Prendergast, Jackson, Terry, Decker, Arneric & Buccafusco, 1998) und zu Berichten, wonach auch

bei Menschen die performanzbeeinträchtigende Wirkung von Distraktoren in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe durch Nikotin verringert wurde (Grobe, Perkins, Goettler-Good & Wilson, 1998).

Auch hier lässt die geringe Effektgröße von 2% nicht darauf schließen, dass das Nullergebnis ein Resultat fehlender Teststärke ist. Eine Nikotinmodulation des Validitätseffektes bei Abwesenheit einer Nikotinmodulation des Distractionseffektes hätte klar gegen die Distractionshypothese gesprochen. Da jedoch auch die Nikotinwirkung auf den Validitätseffekt ausblieb, erlauben die Daten aus diesem Experiment keine Aussage darüber, ob eine nikotininduzierte Verringerung des Validitätseffektes mit einer Reduktion von Distractionskosten erklärbar sei.

3.2.3.3 Erschwerte Reorientierung

Auch die Kosten eines distrahierenden Reizes an der beachteten Position für die Verarbeitung von Zielreizen an der unbeachteten Position, die in diesem Experiment eine Simulation eines räumlichen Neglekts mit Reorientierungsdefizit darstellen sollten, waren nicht durch Nikotin beeinflusst. Damit sprechen diese Daten nicht dafür, dass Nikotin ein guter Kandidat für die medikamentöse Behandlung räumlicher Aufmerksamkeitsdefizite wäre.

Natürlich ist immer fraglich, ob ein Ausbleiben einer medikamentösen Performanzverbesserung bei gesunden jungen Erwachsenen, die noch dazu keine echte Zufallsstichprobe bilden, sondern sich freiwillig für neurowissenschaftliche Studien zur Verfügung stellen, sich also überdurchschnittlich interessiert an geistigen Leistungen zeigen und möglicherweise auch an der Optimierung ihrer eigenen kognitiven Leistungsfähigkeit arbeiten, auch bedeutet, dass Patienten nicht von der Gabe dieses Medikamentes profitieren würden.

Andererseits jedoch zeigt die Inkonsistenz, mit der Nikotineffekte auf räumlich selektive Aufmerksamkeitsprozesse beobachtet bzw. nicht beobachtet werden, dass es hier moderierende Einflussfaktoren gibt, die uns noch unbekannt sind. Erst die Kenntnis der Umstände, unter denen reliabel eine Performanzverbesserung durch Nikotin beobachtbar ist, erlauben eine Aussage über den klinischen Wert.

Ein möglicher Einflussfaktor bei der Wirkung von Pharmaka ist in dem wachsenden Forschungsgebiet der Pharmakogenetik zu suchen. Ebenso wie die Wirksamkeit von Methylphenidat bei der Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizitsyndroms durch Gen-Polymorphismen beeinflusst scheint (McGough, 2005), berichten Gilbert, Izetelny, Radtke, Hammersley, Rabinovich, Jameson & Huggenvik (2005), dass auch Nikotineffekte auf Aufmerksamkeit und Distraktibilität sich für Individuen mit unterschiedlichem Dopaminrezeptorgenotyp unterscheiden. Solche Anhängigkeit von

Genexpressionen könnten bei zufälliger Stichprobenziehung für eine inkonsistente Befundlage verantwortlich sein. Dies bleibt zu untersuchen, zunächst jedoch ist zu klären, ob nicht bisher unbeachtete Umgebungsvariablen einen Nikotineffekt moderieren.

Zusammenfassend ergab das vierte Experiment, dass Nikotin nicht immer den Validitätseffekt in räumlichen Hinweisreizparadigmen verringert. Als Fazit wird daraus gezogen, dass es für die Erklärung der bereits berichteten Nikotineffekte notwendig ist, Umstände zu identifizieren, unter denen die nikotininduzierte Verringerung des Validitätseffektes reliabel auftritt.

4 NIKOTIN UND EREIGNISHÄUFIGKEIT

4.1 Experiment 5

Im letzten Experiment wurde sich der Frage zugewandt, unter welchen Bedingungen durch die Gabe von Nikotin in räumlichen Aufmerksamkeitsparadigmen eine Verringerung des Reaktionszeitunterschiedes zwischen Zielreizen an attendierten und nichtattendierte Positionen geschieht. Es wurde bereits wiederholt in dieser Arbeit die Spekulation geäußert, dass die Wahrscheinlichkeit, mit der in einem *trial* eine Antwort gegeben werden muss, bzw. die Frequenz, mit der eine Reaktion gefordert ist, einen Einfluss auf das Auftreten bzw. die Größe einer nikotininduzierten Verringerung des Validitätseffektes habe. Obwohl in beiden Studien keine ISIs angegeben sind, ist davon auszugehen, dass sowohl in der Studie von Witte et al. (1997), also auch in der Studie von Murphy & Klein (1998), die eine Verringerung des Validitätseffektes durch Nikotin berichten, Reaktionsfrequenzen weit unter der lagen, die in Experiment 3 dieser Arbeit gefordert waren, wo kein solcher Effekt des Nikotins beobachtet werden konnte. Witte et al. (1997) beschreiben, dass in ihrem Experiment eine Sitzung ca. 20-25 min dauerte, in der 20-30 Übungstrials und 250 Experimentaltrials einer Zielreizentdeckungsaufgabe mit 14,3% trials ohne Zielreizdarbietung durchlaufen wurden. Das entspricht etwa einer Reaktion alle 6 s. In der Studie von Murphy & Klein (1998) dauerte eine Experimentalsitzung 45 min und bestand aus zwei Blöcken á 174 trials mit 17% trials ohne Zielreizdarbietung, was einer mittleren Reaktionsrate von einer Reaktion alle 9 s entspricht. Griesar et al. (2002) hingegen benutzten in ihrer Studie ISIs von 800-1200 ms, Intervalle zwischen Hinweis- und Zielreiz von 800 ms und jeweils 100 ms Darbietungszeit für beide Reize, was einer Reaktionsanforderung im Mittel aller 2 s entspricht und fanden keinen Effekt des Nikotins auf den Validitätseffekt.

Andererseits wurde in Experiment 3, in dem kein Nikotineffekt beobachtet wurde, ein Daueraufmerksamkeitsparadigma verwandt, was die Frage aufwirft, ob die Verringerung des Validitätseffektes nur unter Bedingungen transienter Aufmerksamkeitsverschiebung stattfindet. Der Einfluss der Go-Proportion und der zeitlichen Charakteristik der Aufmerksamkeitslenkung auf eine Nikotinwirkung wurde untersucht, indem eine nikotininduzierte Verringerung des Reaktionszeitunterschiedes zwischen Zielreizen an unbeachteten und beachteten Positionen unter Bedingungen verschiedener Anteile zu beantwortender trials in Blöcken mit Aufmerksamkeitslenkung durch endogene Hinweisreize und in Blöcken mit einer Daueraufmerksamkeitsbedingung verglichen wurde.

4.1.1 Methode

4.1.1.1 Versuchspersonen

20 rechtshändige Nichtraucher (5 Frauen) im Alter von $30,4 \pm 8,3$ (StAbw) Jahren nahmen freiwillig an dieser Studie teil. Alle Probanden berichteten, nie geraucht zu haben. Probanden hatten normale oder korrigierte Sehkraft und berichteten keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen.

4.1.1.2 Ablauf der Sitzungen und Substanzgabe

Das Experiment bestand aus zwei Sitzungen, die im Abstand von mindestens einer Woche zur jeweils gleichen Tageszeit absolviert wurden. Zu Beginn jeder Sitzung wurde für 30min ein Kaugummi mit einer Rate von 1 mal Kauen alle 3 s gekaut. Währenddessen wurde ein Übungsdurchlauf von ca. 5 min durchlaufen. Nach Ablauf der 30 min Kauzeit wurden körperliche Symptome erfragt und mittels der analogen *Rating*-Skalen die Befindlichkeit erhoben. Die Durchführung des Experimentes dauerte inklusive Pausen zwischen den Blöcken von ca. 1 min Länge 55 min. Insgesamt dauerte eine Sitzung ca. 90-110 min.

4.1.1.3 Stimuli und Prozedur

Die Anordnung der Stimuli entsprach der in Experiment 1. Als Zielreize dienten Kreise und Rauten mit einer Ausdehnung von $1,8^\circ$, die in Kästchen von 2° Kantenlänge in einem Abstand von 8° vom Fixationspunkt links und rechts gezeigt wurden. Fixationspunkt und die Kästchen wurden permanent dargeboten. Probanden waren instruiert, konstant die Mitte fixiert zu halten. Auf die Kreise sollte mit einem Tastendruck mit der dominanten Hand reagiert werden, auf die Rauten nicht. Zielreize wurden für 50ms dargeboten. Eine Experimentalsitzung setzte sich aus 8 Blöcken zusammen. In vier Blöcken ging dem Zielreiz ein räumlicher Hinweisreiz voraus. Hierzu verdickte sich wie in Experiment 1 eine Hälfte der zentralen Raute für 50 ms und formte so einen Pfeil. Das Verhältnis von validen zu invaliden Hinweisreizen war 4:1. Valide und invalide *trials* wurden randomisiert dargeboten. Zwischen dem Beginn der Darbietung des Hinweises und dem Beginn der Darbietung des Zielreizes (*stimulus onset asynchrony*, SOA) lagen 400, 450, 500, 550 oder 600 ms. Zwischen der Präsentation des Zielreizes und der Präsentation des Hinweisreizes des nächsten *trials* (ISI) lagen 1400, 1450 oder 1500 ms. In zwei Blöcken war das zahlenmäßige Verhältnis von *Go-trials* zu *Nogo-trials* 3:1 (entspricht im Mittel einer Reaktionsanforderung alle 2,7 s), in den beiden anderen 1:3 (eine Reaktionsanforderung alle 8 s). In den vier verbleibenden Blöcken wurde kein Hinweisreiz dargeboten, sondern die Zielreize verteilten sich auf die beiden möglichen Positionen in Verhältnis 4:1. Jeder Block begann mit der Präsentation von drei Zielrei-

zen an der häufigeren Position, danach war die Präsentation randomisiert. Die Länge der *trials* entsprach der Länge der *trials* in der Hinweisreizbedingung, so dass sich hier das ISI um 400, 450, 500, 550 oder 600 ms im Vergleich zur Hinweisreizbedingung verlängerte. Die Probanden waren explizit dazu aufgefordert worden, aktiv die in den Hinweisreizen enthaltene Information bzw. ihr Wissen über die wahrscheinlichste Zielreizposition in den Daueraufmerksamkeitsblöcken zu nutzen und die wahrscheinliche Position stärker zu beachten.

Alle 1:3 (*Go:Nogo*) Blöcke enthielten jeweils 200 *trials*, die 3:1 Blöcke jeweils 150. Das ergibt insgesamt 1400 *trials*.

4.1.1.4 Datenanalyse

Aus den Reaktionszeiten wurden zur Analyse für jede Kombination von *Go-trial*-Proportion (75% und 25%) und Aufmerksamkeitslenkungsbedingung (Daueraufmerksamkeit oder Hinweisreizparadigma) und Nikotinbedingung (Plazebo und Nikotin) der Validitätseffekt, also die Reaktionszeitdifferenz aus invaliden und validen *trials* gebildet. Der Einfluss der *Go*-Proportion, der Aufmerksamkeitsbedingung und des Nikotins wurde mittels einer 2x2x2 ANOVA für Messwiederholungen über die Validitätseffektwerte getestet. Im Mittel über alle Probanden ist der Validitätseffekt besonders in einer der Bedingungen sehr klein (s. Ergebnisse). Für eine zweite Analyse wurden nur Daten von Probanden ausgewählt, die unter Plazebo in keiner der *Go*-Proportions- bzw. Aufmerksamkeitslenkungsbedingungen längere Reaktionszeiten in validen *trials* zeigten als in invaliden, da von einer Verringerung des Validitätseffektes durch das Nikotin nur gesprochen werden kann, wenn dieser zunächst einmal überhaupt besteht. Daten von 10 Probanden wurden auf diese Weise von der zweiten Analyse ausgeschlossen.

4.1.2 Ergebnisse

4.1.2.1 Analyse über alle Datensätze

Der Validitätseffekt war im Daueraufmerksamkeitsparadigma kleiner als im Hinweisreizparadigma ($F[1,19]=40,442$; $p(\alpha)<0,001$). Bei 75 % *Go*-Proportion war der Validitätseffekt größer als bei 25 % *Go*-Proportion ($F[1,19]=67,305$; $p(\alpha)<0,001$). Nikotin hatte keinen Effekt auf die Größe des Validitätseffektes ($F[1,19]=0,257$; $p(\alpha)=0,618$). Nikotin zeigte keine signifikante Interaktion mit der Hinweisreizbedingung ($F[1,19]=2,567$; $p(\alpha)=0,126$; $\eta_p^2=0,119$) oder mit der *Go*-Proportion ($F[1,19]=0,49$; $p(\alpha)=0,492$; $\eta_p^2=0,025$). In der 25 % *Go*-Proportionsbedingung im Daueraufmerksamkeitsparadigma war der Validitätseffekt nicht von 0 verschieden (siehe Tabelle 4.1).

			valide	invalide	Validitätseffekt
Daueraufmerksamkeitsparadigma	25% Go	Plazebo	420 ± 14 ms	429 ± 13 ms	9 ± 6 ms
		Nikotin	405 ± 13 ms	410 ± 14 ms	5 ± 6 ms
	75% Go	Plazebo	367 ± 16 ms	393 ± 15 ms	26 ± 5 ms
		Nikotin	351 ± 10 ms	369 ± 10 ms	18 ± 5 ms
Hinweisreizparadigma	25% Go	Plazebo	394 ± 14 ms	426 ± 15 ms	32 ± 7 ms
		Nikotin	383 ± 13 ms	419 ± 12 ms	36 ± 6 ms
	75% Go	Plazebo	353 ± 14 ms	404 ± 15 ms	51 ± 6 ms
		Nikotin	340 ± 12 ms	392 ± 14 ms	52 ± 7 ms

Tabelle 4.1 Mittelwerte und Standardfehler der Reaktionszeiten und des Validitätseffekts (Invalide-valide) im kompletten Datensatz

4.1.2.2 Analyse über ausgewählte Datensätze

Die Validitätseffekte in der Daueraufmerksamkeitsbedingung und dem Hinweisreizparadigma in den Datensätzen, in denen die Reaktionszeiten in den validen nicht länger als in der invaliden waren, sind in Abb. 4.1 getrennt nach *Go*-Proportion unter Nikotin und Plazebo graphisch dargestellt.

Auch im reduzierten Datensatz war der Validitätseffekt im Daueraufmerksamkeitsparadigma kleiner als im Hinweisreizparadigma ($F[1,9]=13,365$; $p(\alpha)=0,005$). Der Validitätseffekt war auch hier in der 75% *Go*-Proportionsbedingung größer als bei 25% *Go*-Proportion ($F[1,9]=28,102$; $p(\alpha)<0,001$). Nikotin verringerte deskriptiv die Größe des Validitätseffekts, dieser Effekt war aber nur marginal signifikant ($F[1,9]=3,694$; $p(\alpha)=0,087$; $\eta_p^2=0,291$). Ebenso verfehlte eine Interaktion von Nikotin und Aufmerksamkeitsbedingung Signifikanz ($F[1,9]=3,183$; $p(\alpha)=0,108$; $\eta_p^2=0,261$). Es zeigte sich keine signifikante Interaktion von Nikotin mit der *Go*-Proportion ($F[1,9]=0,276$; $p(\alpha)=0,612$; $\eta_p^2=0,03$) oder Nikotin und Aufmerksamkeitsbedingung und *Go*-Proportion ($F[1,9]=0,020$; $p(\alpha)=0,890$; $\eta_p^2=0,002$).

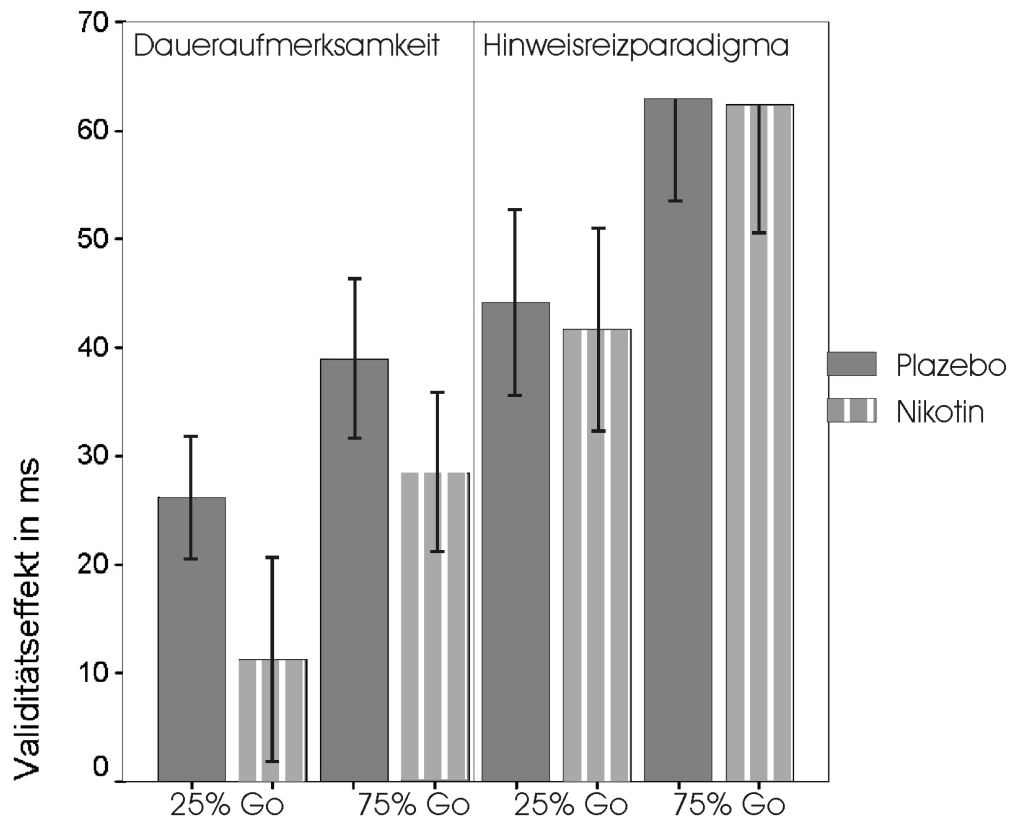


Abbildung 4.1 Validitätseffekte im Hinweisreiz- und Daueraufmerksamkeitsparadigma bei 25 und 75 % Go-Proportion unter Placebo und Nikotin im reduzierten Datensatz. Nikotin reduziert den Validitätseffekt deskriptiv vor allem in der Daueraufmerksamkeitsaufgabe.

4.1.3 Diskussion

Dieses Experiment sollte einen Anhaltspunkt geben, unter welchen Voraussetzungen eine Verringerung des Validitätseffektes durch eine Verabreichung von Nikotin auftritt. Es wurde hierbei die Wirkung verschiedener Wahrscheinlichkeiten zu beantwortender *trials* und die Wirkung unterschiedlicher zeitlicher Charakteristik der räumlichen Aufmerksamkeitslenkung betrachtet.

Der Validitätseffekt war größer in der Bedingung, in der ein Hinweisreiz die wahrscheinliche Position des Zielreizes anzeigte, als wenn die Information über die wahrscheinliche Position des Zielreizes aus dem Blockkontext stammte. Möglicherweise könnte dies damit erklärt werden, dass in der Daueraufmerksamkeitsbedingung Zielreize an der wahrscheinlicheren Position (*valide*), die auf *trials* folgen, in denen der Zielreiz an der unwahrscheinlicheren Position (*invalide*) dargeboten wurden, langsamer beant-

wortet werden als wenn sie validen *trials* folgen würden. Ein solcher Effekt konnte für “*standard following a deviant*” in Distraktionsparadigmen gezeigt werden. Diese Standardreize weisen längere Reaktionszeiten auf als Standardreize, denen ein Standard voranging. (z.B. Roeber et al., 2005). Eine andere plausible Erklärung wäre, dass auch der Validitätseffekt vom Vigilanzstatus abhängt. Der Validitätseffekt reflektiert das Ausmaß an *top-down* Aufmerksamkeitslenkung, und Vigilanzdekrement ist durch eine Verringerung von *top-down* Kontrolle gekennzeichnet.

Wie nach Bekker et al. (2004) zu erwarten war, zeigte sich der Validitätseffekt vergrößert in der Bedingung mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Reaktionsanforderung. Das spricht dafür, dass hier Aufmerksamkeit in einem höheren Maße volitional auf die erwartete Position gelenkt wurde als in den Blöcken, in denen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den Zielreiz ohnehin nicht reagiert zu werden brauchte und damit der Aufwand der Aufmerksamkeitslenkung umsonst betrieben wurde.

Ein Nikotineffekt auf die Größe des Validitätseffektes in der gesamten Stichprobe konnte nicht nachgewiesen werden. Bei Individuen allerdings, die unter Plazebo einen Reaktionszeitvorteil in validen im Vergleich zu invaliden Bedingungen zeigten, wurde dieser durch Nikotin numerisch verkleinert. Dieser Effekt war im Daueraufmerksamkeitsparadigma tendenziell größer als im Hinweisreizparadigma.

Neben der geringen Teststärke ist die Art der Auswahl der in die reduzierte Analyse eingegangenen Datensätze für eine Interpretation der Ergebnisse problematisch. Die Auswahl von Probanden, die unter Plazebo in allen Bedingungen keine längeren Reaktionszeiten in validen *trials* zeigen, ist zunächst plausibel. Um eine Nikotinwirkung auf einen Aufmerksamkeitseffekt beobachten zu können, muss dieser zunächst vorhanden sein. Andererseits jedoch ist bei jedem Mediansplit an einer abhängigen Variable, und die Exklusion einer Hälfte der Probanden kommt einem Mediansplit und anschließender Einzelanalyse für eine Gruppe gleich, damit zu rechnen, dass durch das statistische Prinzip der Regression zum Mittelwert in einer Wiederholungsmessung der gemessene Mittelwert der Extremgruppe sinkt. In den meisten der ausgeschlossenen Datensätzen fehlte der Reaktionszeitvorteil für valide *trials* in der 25% Go-Proportion – Daueraufmerksamkeitsbedingung. Dagegen war in der 75%Go – Hinweisreizbedingung in allen Datensätzen ein Reaktionszeitvorteil in validen *trials* zu beobachten. Das heißt natürlich, dass ein stärkerer Einfluss des Nikotins in der Daueraufmerksamkeitsbedingung auch einem Artefakt der Regression zum Mittelwert geschuldet sein kann.

Diese caveats im Hinterkopf behaltend, könnten die Daten aus dieser Studie dennoch Anhaltspunkte für mögliche Wirkungsweisen von Nikotin liefern, die in weiterführenden Studien zu untersuchen wären.

Nikotin verringerte im reduzierten Datensatz numerisch die Größe des Validitätseffektes. Dieser Effekt verfehlte das Signifikanzniveau von 5%, die hohe Effektstärke jedoch legt nahe, dass das Verfehlen der Signifikanz hier mit den Einbußen in der Teststärke durch den Ausschluss der 10 Probanden, die unter Plazebo nicht in allen Bedingungen in validen *trials* schneller als in invaliden *trials* geantwortet hatten, zu erklären sein könnte. Ähnlich kann es betrachtet werden, dass eine stärkere Nikotinwirkung in der Daueraufmerksamkeitsbedingung im Vergleich zur Hinweisreizbedingung bei hoher Effektstärke dieser Interaktion das Signifikanzniveau nicht erreichte. Dies ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass ein differentieller Nikotineffekt nicht nur bei transienter sondern auch bei langandauernder Aufmerksamkeitslenkung möglich ist.

Eine Verkleinerung des Validitätseffektes durch Nikotin besonders in Versuchsbedingungen, in der dieser bereits unter Plazebo sehr klein ist (Daueraufmerksamkeitsparadigma), spräche gegen eine Rolle des Nikotins bei Prozessen, die mit räumlicher Selektion zusammenhängen, wie es die Hypothese der erleichterten Loslösung des Aufmerksamkeitsfokus' (Witte et al., 1997, siehe auch Coull, 1998) annimmt. Eine erleichterte Loslösung sollte sich ganz besonders unter Bedingungen auswirken, in denen eine Aufmerksamkeitslenkung überhaupt stattgefunden hat, also in denen der Validitätseffekt groß ist.

Für Studien, die genau diesen Punkt adressieren, also die Frage, ob ein Nikotineffekt umso stärker auftritt, je stärker Aufmerksamkeit gelenkt wurde, wäre es wünschenswert, ein unabhängiges Maß für erfolgte Aufmerksamkeitslenkung zu bestimmen, anhand dessen Datensätze ausgewählt werden. Handelt es sich hier um ein recht stabiles Merkmal, eine überdauernde Aufmerksamkeitslenkbereitschaft, wäre es möglich, in einem Vortest, bzw. in einem Design mit drei Messzeitpunkten *baseline*, Plazebo und Verum, zu erfassen, ob der betreffende Proband auch bei geringer *Go*-Proportion die erwünschte Reaktionszeitdifferenz zeigt, bzw den *baseline*-Validitätseffekt als Kovariate in die Analyse aufzunehmen.

Wichtig ist an dieser Stelle zu betonen, dass die Manipulation des Ausmaßes der Aufmerksamkeitslenkung durch eine experimentelle Manipulation der Anforderungen an die Aufrechterhaltung der Vigilanz unterschiedlich ist zu der Manipulation der Aufmerksamkeitslenkung durch die Hinweisreizvalidität (bspw. 60% valide vs. 80% valide) oder der Manipulation der räumlichen Genauigkeit der Hinweisreize. Während letztere die attentive Auswahl einer Position beeinflussen (*selectivity feature*, Mancuso et al., 1999/2001), entspricht erstere der Variation des Ausmaßes der *top-down* Kontrolle an sich (*intensity feature*, Mancuso et al., 1999/2001).

5 ZUSAMMENFASSENDE BETRACHTUNG ALLER EXPERIMENTE

In dieser Arbeit sollte der Frage nachgegangen werden, ob die Erhöhung nikotinerger Aktivität bei Nichtrauchern einen performanzverbessernden Einfluss in räumlichen Aufmerksamkeitsparadigmen zeigt. Es wurde von Beobachtungen ausgegangen, wonach bei Ratten, Affen und Menschen die Zufuhr von Nikotin zu einem verringerten Validitätseffekt durch Verkürzung der Reaktionszeiten in invaliden *trials* im räumlichen Hinweisreizparadigma führte (Witte et al., 1997; Phillips et al., 2000; Thiel et al., 2005). Am Menschen wurde eine performanzsteigernde Wirkung hauptsächlich an Rauchern nachgewiesen (Witte et al., 1997; Murphy & Klein, 1998). Eine unterstützende Wirkung des Nikotins bei Individuen, die nicht unter Nikotinentzug leiden, ist in der Literatur kontrovers (Thiel et al. 2005, aber Griesar et al., 2002).

Eine nikotininduzierte Verringerung des Validitätseffekts wurde bisher mit einem durch das Nikotin erleichterten *Disengagements* erklärt (Witte et al., 1997; Coull, 1998), aber eine genaue Untersuchung, auf welchen Teilprozess bei der Verarbeitung von Reizen außerhalb des aktuellen Aufmerksamkeitsfokus' Nikotin wirkt, steht noch aus.

In dieser Arbeit wurden fünf Experimente berichtet, in denen untersucht werden sollte, auf welcher Verarbeitungsstufe Nikotineffekte seine Wirkung zeigt. Drei mögliche Mechanismen wurden genauer betrachtet. Ausgehend von Modellen, die attendierte Stimulusverarbeitung als aufmerksamkeitsmodulierte Perzeption beschreiben und besonderes Gewicht auf sensorische *gain* Kontrolle legen (Desimone & Duncan, 1995), wurde eine mögliche Nikotinwirkung auf sensorische Suppression unbeachteter Positionen elektrophysiologisch untersucht. Eine Nikotinwirkung auf einer höheren Ebene, auf den Prozess des Loslösens der Aufmerksamkeit von bisher attendierten Ort (Witte et al., 1997) wurde behavioral betrachtet, indem die Anforderungen an den Loslösungsprozess manipuliert wurden. Als dritter Kandidat wurde behavioral und elektrophysiologisch eine Wirkung des Nikotins auf unwillkürliche distrahiende Aufmerksamkeitsverschiebungen beleuchtet. Da sich Nikotineffekte nicht in allen Studien gleichermaßen zeigten, stellte sich die Frage, ob die Wirkung des Nikotins von umgebenden Bedingungen abhängt, die bisher kaum untersucht wurden. Hierbei interessierte, ob sich eine performanzverbessernde Wirkung des Nikotins besonders unter "langweiligen" Bedingungen, also seltener Reaktionsanforderung, einstellt.

5.1 Aufmerksamkeitseffekte und Nikotin

5.1.1 *Sensorische Gain Kontrolle*

In den ersten beiden Experimenten wurde die Wirkung von Nikotin auf sensorische Suppression unbeachteter Positionen untersucht. Als Indikator sensorischer Suppression wurde die P1 Komponente des ereigniskorrelierten Potentials benutzt.

In beiden Studien waren die Reaktionszeiten von der Validität des Hinweisreizes beeinflusst.

Nikotin zeigte differentielle Verhaltenseffekte, d.h. Verkürzung der Reaktionszeiten in invaliden *trials* und damit eine Verringerung des Validitätseffekts, wenn die Aufmerksamkeitslenkung *top-down* gesteuert war. Die Verringerung des Validitätseffektes, die in Studien an Rauchern etabliert ist, konnte also auch in zwei geringfügig unterschiedlichen Paradigmen bei Nichtrauchern gezeigt werden. Nikotin kann also einen performanzverbessernden Effekt jenseits des Ausgleichs von Nikotinentzugserscheinungen haben.

Die verbesserte Verarbeitung nichtattendierter Zielreize reflektierte sich allerdings nicht in den frühen aufmerksamkeitsmodulierten EKP-Komponenten P1 und N1. Verschiedene Ansätze, wie die differentielle Wirkung des Nikotins zu erklären sein könnte, wie ein durch Nikotin extendierter Aufmerksamkeitsfokus (Thiel et al., 2005), ein durch Nikotin verstärktes Signal der "Unsicherheit" des Hinweisreizes (Yu & Dayan, 2005) oder eine Wirkung des Nikotins auf den Prozess der Suppression selbst würden eine Vergrößerung der P1 Amplitude auf Zielreize an der nichtattendierten Position vorhergesagen. Das Fehlen eines Nikotineffektes im P1-Zeitbereich spricht also dafür, dass Nikotin seine Wirkung auf einer anderen Verarbeitungsstufe als der Perzeption ausübt.

Diese Aussage stützt sich auf einen Nulleffekt und ist daher mit größter Vorsicht zu behandeln. Allerdings wird diese Interpretation zusätzlich besonders durch die elektrophysiologischen Daten aus Experiment 1 gestützt. Dort war eine deutliche Reduktion des Validitätseffektes sichtbar. Probanden profitierten vom Nikotin bei der Verarbeitung von Zielreizen, deren Position durch einen endogenen Hinweisreiz invalide vorhergesagt wurde in weit größerem Maße als in allen anderen Bedingungen, obwohl sich in den EKPs keine Korrelate sensorischer Suppression finden ließen. Attentionale Auswahl fand also in der endogenen Hinweisreizbedingung auf einer anderen Verarbeitungsstufe als der Perzeption statt. Das heißt, Nikotin wirkte auch dann verringern auf die Kosten invalider Hinweisreize, wenn diese gar nicht auf die Suppression der unbeachteten Seite zurückführbar waren. Dagegen fanden sich Aufmerksamkeitskorrelate in der P1 Komponente in der exogenen Hinweisreizbedingung, in der Nikotin keinen

differentiellen Effekt zeigte. In Experiment 2 konnte eine Aufmerksamkeitsmodulation der P1 Komponente in einem endogenen Hinweisreizparadigma gezeigt werden, aber auch hier reflektierte diese nicht den in den Reaktionszeiten präsenten differentiellen Nikotineffekt.

5.1.2 *Distraction*

Die zweite Hypothese, die geprüft wurde, betraf eine Wirkung des Nikotins auf eine Distraction, die durch die unerwartete Position des Zielreizes ausgelöst wird und bei Verarbeitung seiner Form zusätzliche Kosten verursacht. Dieser Annahme lag eine Vorstellung zu Grunde, nach der der Validitätseffekt sich aus mindestens zwei Quellen speist. Einerseits sorgt sensorische *gain* Kontrolle für einen Unterschied in der Salienz der Repräsentationen attendierter und nichtattendierter Stimuli. Damit verlangsamt sich die Verarbeitung der Merkmale von Reizen, die außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus' dargeboten werden im Vergleich zu attendierten Reizen. Zusätzlich löst die unerwartete Position eine unwillkürliche Aufmerksamkeitsverschiebung aus, die kostenträchtig ist, aber für die Verarbeitung des aufgabenrelevanten Merkmals irrelevant. Eine nikotin-induzierte Verringerung der Kosten dieser Distraction, sei es durch verringerte Distractionstabilität oder durch Erleichterung der Aufmerksamkeitsverschiebung selbst, würde Ressourcen freisetzen, die für die Verarbeitung des aufgabenrelevanten Merkmals genutzt werden könnten.

Den Anstoß zu dieser Annahme gab die Exploration der elektrophysiologischen Daten aus Experiment 2. Hier fand sich ein Nikotineffekt auf eine frontozentrale Positivierung im frühen P300 Zeitfenster, die spezifisch in der invaliden Bedingung auftrat und sich in ihrem Ausprägungsgrad invers zum Grad der von den Probanden ausgeübten *top-down* Kontrolle verhielt. Positivierungen mit dieser Topographie und Latenz wurden in der Literatur mit unwillkürlichen Aufmerksamkeitsverschiebungen in Verbindung gebracht (Squires et al., 1975, Hugdahl & Nordby, 1994, Schröger & Wolff, 1998a). Weiterhin gibt es Berichte, wonach Nikotin die performanzbeeinträchtigende Wirkung distrahierender Stimuli verringert (Hahn et al., 2002; Grobe et al., 1998).

In Experiment 3 sollte diese frontozentrale Positivierung für Reize an unerwarteten Orten und ihre Verstärkung durch Nikotin in einem Daueraufmerksamkeitsparadigma repliziert werden, und der Befund auch auf nicht-räumliche Distractionen ausgeweitet werden. Experiment 4, eine behaviorale Studie, untersuchte die Wirkung des Nikotins auf die Distraction, die durch einen zusätzlichen Stimulus an einer peripheren Position bei der Verarbeitung von attendierten Zielreizen ausgelöst wird. Alle Distractionen, die Ortsdevianz eines Zielreizes, die Farbdevianz eines Zielreizes und auch ein zusätzlicher

Distraktorreiz verlängerten die Reaktionszeiten. Diese Reaktionszeitkosten waren in beiden Studien von Nikotin unbeeinflusst. Bemerkenswert ist hier aber, dass in beiden Studien auch in den Bedingungen ohne Distraction keine Nikotineffekte sichtbar wurden. Es konnte also auch der differentielle Nikotineffekt, die Verringerung des Validitätseffektes in *trials*, die dem "klassischen" Hinweisreizparadigma (Experiment 4) entsprachen, nicht wie in den Experimenten 1 und 2 beobachtet werden, ebensowenig wie eine generelle Verkürzung aller Reaktionszeiten, wie sie häufig berichtet wird.

Das bedeutet also, dass zu der Frage, ob sich die nikotininduzierte Verringerung des Validitätseffektes mit einer Verringerung der Distraction durch die unerwartete Position des invaliden Zielreizes erklären lässt, nichts ausgesagt werden kann. Was die Daten aussagen können, ist, dass weder eine generelle Reaktionszeitverkürzung durch Nikotin noch spezifisch in invaliden *trials* konsistent beobachtbar ist, also dass es Bedingungen gibt, unter denen Nikotin nicht so wirkt.

5.1.3 *Reorientierung*

Witte et al. (1997) und Murphy & Klein (1998) erklärten den differentiellen Nikotineffekt in ihren Studien mit einem erleichterten Reorientieren der Aufmerksamkeit vom fälschlicherweise beachteten Ort an die tatsächliche Zielreizposition. Nikotin erleichtere die Reorientierung, in dem es das Loslösen der Aufmerksamkeit fördert.

Die vorliegenden Daten bieten keine Unterstützung für diese Annahme.

Wenn ein stärkeres Fokussieren zu höheren Anforderungen an das Loslösen der Aufmerksamkeit von einem Ort führt, dann sollte sich auch eine Erleichterung des Loslösens durch Nikotin stärker auswirken als unter Bedingungen, in denen Aufmerksamkeit nur in geringerem Maße auf einen Ort fokussiert ist. In der post-hoc Analyse der elektrophysiologischen Daten aus Experiment 2 zeigte sich, dass eine frontozentrale Positivierung, die spezifisch von Stimuli außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus' ausgelöst wurde, durch Nikotin moduliert schien. Diese Positivierung hing mit der volitionalen Aufmerksamkeitslenkung in Reaktion auf den Hinweisreiz zusammen, allerdings invers. Der Prozess, der dieser Positivierung zu Grunde liegt, trat nicht in umso größerem Maße auf, je stärker fokussiert wurde, sondern das Gegenteil war der Fall. Je stärker die *top-down* Kontrolle, desto geringer die Ausprägung der Positivierung.

Ähnlich das Resultat von Experiment 5: Nikotin reduzierte hier den Validitätseffekt nicht in den Bedingungen, in denen Aufmerksamkeit in höchsten Maße auf die wahrscheinlichste Zielreizposition gelenkt wurde, also in den Bedingungen, in denen die größten Validitätseffekte beobachtbar waren, sondern in Bedingungen, wo dieser ohnehin sehr klein war.

In wenigen Worten beide Ergebnisse zusammengefasst weisen also die Daten darauf hin, dass weder stärkeres Fokussieren zu "mehr" von dem Prozess führte (Experiment 2), der durch das Nikotin beeinflusst war, noch sich ein Nikotineffekt umso größer zeigt, je stärker Aufmerksamkeit auf eine Position gelenkt wurde (Experiment 5).

Experiment 4 benutzte eine andere Logik, um die Anforderungen an des Loslöseprozess zu erhöhen. Nicht das Ausmaß der Fokussierung bestimmte die Schwierigkeit der Reorientierung, sondern ein Distraktorreiz an der beachteten Position sollte das Loslösen der Aufmerksamkeit von dieser Position und Reorientieren auf die Zielreizposition außerhalb des aktuellen Aufmerksamkeitsfokus' behindern. Die Reaktionszeiten waren in der Tat durch den Distraktorreiz verlängert, das Nikotin zeigte aber keinen Effekt. Allerdings konnte, wie bereits beschrieben, in dieser Studie auch keine Verringerung des Validitätseffektes in der „klassischen“ Form des Hinweisreizparadigmas beobachtet werden.

Insgesamt ist auch hier festzustellen, dass keine klare Aussage, ob eine Verringerung des Validitätseffektes durch Nikotin auf eine Erleichterung beim Loslösen der Aufmerksamkeit zurückzuführen ist, gemacht werden kann. Die Ergebnisse aus Experiment 2 und 5 legen zwar nahe, dass es nicht das *disengagement* ist, das durch Nikotin beeinflusst wird, sind aber wegen ihrer möglichen Konfundierung mit einer *regression to the mean* (Experiment 5), bzw. ihres Charakters als Ergebnisse einer post-hoc Analyse (Experiment 2) als vorläufig zu betrachten.

5.2 Bedingungen

Die Inkonsistenz, mit der in den ersten vier Experimenten dieser Arbeit und auch in anderen Experimenten innerhalb des Labors (Thiel et al., 2005, aber Gießing et al., 2005), Nikotineffekte beobachtet wurden, drängt die Frage auf, welches die Umstände sind, unter denen sich der Validitätseffekt durch Nikotin verringern lässt, bzw. unter welchen Bedingungen Nikotin keine Effekte zeigt.

Im Vergleich aller berichteten Studien in dieser Arbeit zeigten sich die stärksten Effekte des Nikotins sowohl generell auf alle Reaktionszeiten als auch spezifisch auf Reaktionszeiten in invaliden *trials* in Experiment 1, in dem auch von allen Studien der Anteil an *trials*, die eine motorische Reaktion erforderten am geringsten war. Keine Nikotineffekte konnten in den Experimenten beobachtet werden, in denen mit der höchsten Frequenz Reaktionen gefordert wurden (Experiment 3) oder die meisten Reize verarbeitet werden mussten (Experiment 4). In Experiment 5, das den Einfluss verschiedener Reaktionsanforderungswahrscheinlichkeiten und verschiedener Aufmerksamkeits-

lenkungsanforderungen untersuchte, verringerte Nikotin tendenziell den Validitätseffekt in den Blöcken, in denen nicht in jedem *trial* ein Hinweisreiz verarbeitet und Aufmerksamkeit verschoben werden musste.

Eine niedrige Rate von Ereignissen und geringer kognitiver Aufwand wirken besonders auf die tonische Komponente der Aufmerksamkeit, die Vigilanz (Koelega, Brinkman, Hendriks & Verbaten, 1989). Es wurde gezeigt, dass Nikotin den Vigilanzabfall über die Zeit, der typischerweise beobachtet werden kann, verlangsamt (Wesnes et al., 1983).

Der differentielle Nikotineffekt trat also in den berichteten Studien dann zu Tage, wenn durch die geringe Ereignisrate die Anforderungen an die Aufrechterhaltung der Vigilanz besonders groß waren. Eine Nikotinwirkung unter Bedingungen niedriger Aktivierung ist konsistent mit einem umgekehrt U-förmigen Modell, wonach unter "ruhigen" Bedingungen Nikotin performanzverbessernd/aktivierungssteigernd wirkt, unter aktivierenden Umweltbedingungen der Effekt aber verschwindet. Stimulierende Effekte von Nikotin unter wenig aktivierenden Umgebungsbedingungen und keine Effekte unter aktivierenden konnte auch Gilbert et al. (1997) anhand von Aktivierungsparametern im Spontan-EEG zeigen.

Die Verlangsamung des Vigilanzabbaus über die Zeit erklärt die generelle Reaktionszeitverkürzung, die in vielen Studien berichtet wird, und auch in Experiment 1 der vorliegenden Arbeit beobachtet werden konnte. Wie aber könnte ein genereller Effekt auf die Vigilanz, also eine globale Ressourcenzuweisung, spezifisch auf die Verarbeitung invalide vorhergesagter Zielreize wirken?

Die Hypothese verringerter Distractionskosten durch Nikotingabe wäre mit einer Wirkung des Nikotins auf tonische Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung konsistent. Interindividuell geht geringe Verarbeitungskapazität (Arbeitsgedächtnis) mit erhöhter Distrahierbarkeit einher (Conway et al., 2001), intraindividuell verringert eine durch erhöhte Aufgabenschwierigkeit verstärkte Zuweisung von Ressourcen zu einer Aufgabe die Distrahierbarkeit (Berti & Schröger, 2003) und ein verringertes Aktivierungslevel durch Schlafentzug erhöht die Distrahierbarkeit (Salmi, Huotilainen, Pakarinen, Siren, Alho & Aronen, 2005). Eine verstärkte Mobilisierung von Verarbeitungsressourcen durch Nikotinzufuhr, oder zumindest das Verzögern ihres graduellen Abbaus würde also in einer geringeren Distrahierbarkeit resultieren.

Aktivierung wird mit dem noradrenergen System in Verbindung gebracht (siehe Coull, 1998), und tatsächlich wurde auch für eine Erhöhung noradrenerger Aktivität eine Verringerung des Validitätseffektes in einem räumlichen Hinweisreizparadigma berichtet (Clark, Geffen & Geffen, 1989). Ob dieser Effekt ähnlich mediiert ist und welche Rolle nikotinerge-noradrenerge Interaktionen hier spielen könnten, bleibt Spekulation.

5.3 Klinische Bedeutsamkeit

Am Beginn dieser Arbeit wurde beschrieben, dass die Frage, ob Nikotin eine performanzsteigernde Wirkung über die Aufhebung von Entzugssymptomen hinaus einerseits und die Identifikation des durch Nikotin beeinflussten Teilprozessen andererseits Aufschluss geben könnten, ob Nikotin oder ein Medikament, das nikotinerge Aktivität erhöht, ein guter Kandidat für die Behandlung z.B. von räumlichen Aufmerksamkeitsstörungen sein kann.

Diese Frage ist mit den vorliegenden Daten nicht klar beantwortbar.

Es konnte nicht in allen berichteten Studien ein positiver Effekt des Nikotins auf die Performanz von gesunden Nichtrauchern in Aufmerksamkeitsparadigmen gezeigt werden. Das schließt nicht aus, dass Individuen mit einem Defizit nicht häufiger von Nikotin profitieren würden, könnte es sich doch beim Ausbleiben einer medikamentösen Verbesserung der Performanz bei Gesunden um einen Deckeneffekt handeln.

Die wohl interessanteste Frage aus klinischer Perspektive ist, ob sich eine Wirkung des Nikotins auf den Reorientierungsprozess, bzw. den Prozess des Lösens des 'Aufmerksamkeitsfokus', nachweisen lässt. Mit aller gebotenen Vorsicht bei der Interpretation der z.T. als vorläufig zu betrachtenden Ergebnisse liefern die vorliegenden Studien hierfür jedoch wenig Anhaltspunkte. Es wurden weder Hinweise dafür gefunden, dass der differentielle Nikotineffekt mit erleichtertem Loslösen erklärbar ist, noch zeigte das Nikotin einen Effekt, wenn speziell das Reorientieren experimentell erschwert wurde und damit die Situation eines Patienten mit einer parietalen Läsion und einem Reorientierungsdefizit zu simulieren versucht wurde. Hinzu kommt, dass es Berichte gibt, wonach das Reorientierungsdefizit nach parietalen Läsionen hauptsächlich in Versuchsaufbauten mit peripheren, nicht aber zentralen Hinweisreizen robust zu beobachten ist (Losier & Klein, 2001), also unter der Hinweisreizbedingung, die in Experiment 1 keinen differentiellen Nikotineffekt gezeigt hatte.

Eine aktivierende Wirkung des Nikotins und damit eine Herabsetzung der Distrahierbarkeit spräche für eine positive Wirkung bei Individuen mit Defiziten bei der Ressourcenzuweisung, wie z. B. beim Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (ADS). Tatsächlich findet sich in dieser Population ein erhöhter Nikotinabusus, der zum Teil auf

eine Art "Selbstmedikation" zurückgeführt werden kann. In einer Vigilanzaufgabe, die für die Diagnose von ADS validiert ist (*continuous performance test*, CPT), konnte auch gezeigt werden, dass sowohl akute als auch chronische Gabe von Nikotin (via Pflaster) die Performanz von ADS Patienten verbessern konnte, und zwar in der gleichen Stärke wie das zur Behandlung eingesetzte Medikament Methylphenidat, einer Stimulanz, die noradrenerge und dopaminerge Aktivität erhöht (für einen Review: Sacco, Bannan & George, 2004).

5.4 Zukunftsaussichten

Alles in allem hat diese Arbeit viele Fragen aufgeworfen. Welcher Prozess wird durch die frontozentrale Positivierung abgebildet? Wann tritt sie auf? Ist sie tatsächlich mit den P3a Effekten in *Oddball*-Experimenten oder Distraktionsparadigmen vergleichbar? Wenn ja, was haben die Versuchsdesigns gemeinsam? Ein Schritt zur Beantwortung wäre es, wenn gezeigt werden könnte, dass auch diese frontozentrale Positivierung, die hier in zwei räumlichen Aufmerksamkeitsparadigmen gefunden wurde, in der gleichen Weise moduliert werden kann wie die P3a, zum Beispiel durch eine Gedächtnisbelastung wie bei Berti & Schröger (2003).

Im Zusammenhang mit der P3a Komponente fragt sich weiterhin, ob jede Distraction in einer P3a resultiert, oder ob es Stimulusattribute gibt, die keine P3a auslösen, obwohl sie Reaktionszeitkosten erzeugen, wie es hier in Experiment 3 mit der Farbe des Stimulus' der Fall war. Interessant hierbei wäre es zu erfahren, ob sich die Entdeckung von unerwarteten Attributen und ihre Weiterverarbeitung, bzw. die Prozesse, die durch sie ausgelöst werden, sich für Stimulusdimensionen, die räumlich auf der Kortexoberfläche repräsentiert sind, wie Lokalisation im Raum im visuellen Kortex und Tonhöhe in auditorischen und solchen, deren Repräsentation verteilter ist, wie die Farbe, unterscheidet.

Für die Frage nach der Wirkung des Nikotins auf visuell-räumliche Aufmerksamkeitsprozesse erscheint es mir angebracht, genauer zu klären, unter welchen Bedingungen Effekte zuverlässig zu finden sind. Ein erster kleiner Schritt dorthin wurde mit dem letzten Experiment dieser Arbeit versucht. In diesem Experiment waren Faktoren, die auf Vigilanz wirkten, mit Faktoren, die die Selektivität der Aufmerksamkeit beeinflussen, konfundiert. Durch die Manipulation der *Go*-Proportion wurde sowohl die Reaktionsanforderung als auch der Grad der Aufmerksamkeitsverschiebung variiert. Eine unabhängige Variation der Ereignishäufigkeit wäre wünschenswert.

Und abschließend ist noch einmal auf das wachsende Feld der Psychopharmakogenetik hinzuweisen. Hier werden Variationen in der genetischen Ausstattung untersucht, die auf die Neurotransmission wirken. Wenn Transmitter unser Verhalten und Erleben be-

einflussen, dann ist es nur logisch anzunehmen, dass auch Rezeptor-Gen-Polymorphismen einen Einfluss haben. So unterscheiden sich Individuen, die unterschiedliche Ausprägungen eines Nikotin-Rezeptorgens aufwiesen hinsichtlich ihrer Nutzung räumlicher Hinweisreize, sowohl in einem räumlichen Hinweisreizparadigma (Parasuraman, Greenwood, Kumar & Fossella, 2005) als auch in einer visuellen Suche mit räumlichem Hinweisreiz (Greenwood, Parasuraman & Fossella, 2005). Psychopharmakogenetik ist besonders interessant für klinische Fragestellungen. Gilbert et al. (2005) fanden eine Reduktion der Reaktionszeitkosten von Distraktorreizen in einem RVIP (rapid visual information processing) Paradigma nach der Applikation von Nikotinplastern, die sich für Individuen in Abhängigkeit von einem ihrer Dopamin-Rezeptor-Gene unterschieden. So ist denkbar und vielleicht sogar wahrscheinlich, dass auch die Nikotinwirkung im räumlichen Hinweisreizparadigma von genetischen Faktoren abhängt. Damit wartet auf uns ein interessantes interdisziplinäres Forschungsfeld, die kognitive Psychopharmakogenetik.

6 LITERATUR

- Acri, J. B., Morse, D. E., Popke, E. J., & Grunberg, N. E. (1994). Nicotine increases sensory gating measured as inhibition of the acoustic startle reflex in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, *114*, 369-374.
- Adler, L. E., Hoffer, L. D., Wiser, A., & Freedman, R. (1993). Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, *150*, 1856-1861.
- Alho, K., Escera, C., Diaz, R., Yago, E., & Serra, J. M. (1997). Effects of involuntary auditory attention on visual task performance and brain activity. *Neuroreport*, *8*, 3233-3237.
- Allport, A. (1993). Attention and Control: Have We Been Asking the Wrong Questions? A Critical Review of Twenty-Five Years. In D.E. Meyer & S. Kornblum (Eds.), *Attention and Performance (Vol. XIV)*. London: MIT Press.
- Awh, E., Matsakura, M., & Serences, J. T. (2003). Top-Down Control Over Biased Competition During Covert Spatial Orienting. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *29*, 52-63.
- Balfour, D. J. (1982). The effects of nicotine on brain neurotransmitter systems. *Pharmacology & Therapeutics*, *16*, 269-282.
- Bekker, E. M., Kenemans, J. L., & Verbaten, M. N. (2004). Electrophysiological correlates of attention, inhibition, sensitivity and bias in a continuous performance task. *Clinical Neurophysiology*, *115*, 2001-2013.
- Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P, III (1988) Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *44*, 23-28.
- Benowitz, N. L. (1993). Nicotine replacement therapy. What has been accomplished--can we do better? *Drugs*, *45*, 157-170.
- Benowitz, N. L. & Jacob, P., III (1984). Nicotine and carbon monoxide intake from high- and low-yield cigarettes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *36*, 265-270.
- Benwell, M. E., Balfour, D. J., & Anderson, J. M. (1988). Evidence that tobacco smoking increases the density of (-)-[3H]nicotine binding sites in human brain. *Journal of Neurochemistry*, *50*, 1243-1247.

- Berti, S. (2002). *Störbarkeit von Arbeitsgedächtnisprozessen als Funktion sensorischer Vorverarbeitung und zentraler Steuerprozesse*. Leipzig Series in Cognitive Sciences 4, Leipziger Universitätsverlag, Leipzig.
- Berti, S. & Schröger, E. (2001). A comparison of auditory and visual distraction effects: behavioral and event-related indices. *Brain Research: Cognitive Brain Research*, 10, 265-273.
- Berti, S. & Schröger, E. (2003). Working memory controls involuntary attention switching: evidence from an auditory distraction paradigm. *European Journal of Neuroscience*, 17, 1119-1122.
- Berti, S., Roeber, U., & Schröger, E. (2004). Bottom-up influences on working memory: behavioral and electrophysiological distraction varies with distractor strength. *Experimental Psychology*, 51, 249-257.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (1996). *Biopsychologie*. Berlin: Springer.
- Bond, A. & Lader, M. (1974). The use of analogue scales in rating subjective feelings. *British Journal of Medical Psychology*, 47, 211-218.
- Brandeis D, Naylor H, Halliday R, Callaway E, Yano L.(1992) Scopolamine effects on visual information processing, attention, and event-related potential map latencies. *Psychophysiology*, 29, 315–36.
- Broadbent, D.E. (1958): *Perception and Communication*. London: Pergamon Press.
- Cheal, M. & Lyon, D. R. (1991). Central and Peripheral Precuing of Forced-choice Discrimination. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 43A, 859-880.
- Clark, C. R., Geffen, G. M., & Geffen, L. B. (1989). Catecholamines and the Covert Orientation of Attention in Humans. *Neuropsychologia*, 27, 131-139.
- Cohen, J. & Polich, J. (1997). On the number of trials needed for P300. *International Journal of Psychophysiology*, 25, 249-255.
- Conway, A. R., Cowan, N., & Bunting, M. F. (2001). The cocktail party phenomenon revisited: the importance of working memory capacity. *Psychonomic Bulletin & Review*, 8, 331-335.
- Corbetta, M. & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 201-215.
- Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P., & Shulman, G. L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human parietal cortex. *Nature Neuroscience*, 3, 292-297.

- Coull, J. T. (1998). Neural Correlates of Attention and Arousal: Insights from Electrophysiology, Functional Neuroimaging and Psychopharmacology. *Progress in Neurobiology*, 55, 343-361.
- Courchesne, E., Hillyard, S. A., & Galambos, R. (1975). Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 39, 131-143.
- Debener, S., Makeig, S., Delorme, A., & Engel, A. K. (2005). What is novel in the novelty oddball paradigm? Functional significance of the novelty P3 event-related potential as revealed by independent component analysis. *Brain Research: Cognitive Brain Research*, 22, 309-321.
- Desimone, R. (1998). Visual attention mediated by biased competition in extrastriate visual cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society London B*, 353, 1245-1255.
- Desimone, R. & Duncan, J. (1995). Neural Mechanisms of Selective Visual Attention. *Annual Review Neuroscience*, 18, 193-222.
- Deutsch, J. A., and Deutsch, D. (1963). Attention: Some Theoretical Considerations. *Psychological Review*, 70, 80-90.
- DiRusso, F., Martínez, A., & Hillyard, S. A. (2003). Source Analysis of Event-Related Cortical Activity during Visuo-spatial Attention. *Cerebral Cortex*, 13, 486-499.
- Doallo, S., Lorenzo-Lopez, L., Vizoso, C., Rodriguez, H. S., Amenedo, E., Bara, S. et al. (2004). The time course of the effects of central and peripheral cues on visual processing: an event-related potentials study. *Clinical Neurophysiology*, 115, 199-210.
- Domino, E. F. & Koshimoto, T. (2002). Tobacco smoking increases gating of irrelevant and enhances attention to relevant tones. *Nicotine & Tobacco Research*, 4, 71-78.
- Duncan, J. (1984). Selective attention and the organization of visual information. *Journal of Experimental Psychology: General*, 113(4), 501-17.
- Eason R, Harter M, White C (1969) Effects of attention and arousal on visually evoked cortical potentials and reaction time in man. *Physiology and Behaviour*, 4, 283–289.
- Eimer, M. (1994a). "Sensory gating" as a mechanism for visuospatial orienting: Electrophysiological evidence from trial-by-trial cuing experiments. *Perception & Psychophysics*, 55, 667-675.
- Eimer, M. (1994b). An ERP study on visual spatial priming with peripheral onsets. *Psychophysiology*, 31, 154-163.

- Eimer, M. (1998). Mechanisms of visuospatial attention: Evidence from event-related potentials. *Visual Cognition*, 5, 257-286.
- Eimer, M., Nattkemper, D., Schröger, E., & Prinz, W. (1996). Involuntary attention. In A. Sanders & O. Neumann (Eds.), *Handbook of perception and action, Vol. 3: Attention*. (pp. 155-184). San Diego, CA, US: Academic Press, Inc.
- Engel, S.A, Glover, G.H. & Wandell, B.A. (1997). Retinotopic Organization in Human Visual Cortex and the Spatial Precision of Functional MRI. *Cerebral Cortex*, 7, 181-192.
- Eriksen, C.W. & Hoffman, J.E. (1972). Temporal and spatial characteristics of selective encoding of visual displays. *Perception & Psychophysics*, 26, 201-204.
- Eriksen, C.W. & Yeh, Y.Y. (1985). Allocation of attention in the visual field. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance*, 5, 583-97.
- Ernst, M., Heishman, S.J., Spurgeon, L. & London, E.D. (2001). Smoking History and Nicotine Effects on Cognitive Performance. *Neuropsychopharmacology*, 3, 313-319.
- Escera C, Alho K, Schröger E and Winkler I. (2000). Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiology and Neurootology*, 5, 151-166.
- Escera, C., Alho, K., Winkler, I., & Näätänen, R. (1998). Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 590-604.
- Escera, C., Yago, E., & Alho, K. (2001). Electrical responses reveal the temporal dynamics of brain events during involuntary attention switching. *European Journal of Neuroscience*, 14, 877-883.
- Fischer, B. & Ramsperger, E. (1984). Human express saccades: extremely short reaction times of goal directed eye movements. *Experimental Brain Research*, 57, 191-195.
- Formisano, E., Kim, D., Di Salle, F., van de Moortele, P., Urgubil, K. & Goebel, R. (2003). Mirror-symmetric Tonotopic Maps in Human Primary Auditory Cortex. *Neuron*, 40, 859-869.
- Friedman, D., Cycowicz, Y. M., & Gaeta, H. (2001). The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, 25, 355-373.
- Friedrich, F. J., Egly, R., Rafal, R. D., & Beck, D. (1998). Spatial attention deficits in humans: a comparison of superior parietal and temporal-parietal junction lesions. *Neuropsychology*, 12, 193-207.

- Fu, S., Fan, S., Chen, L., & Zhuo, Y. (2001). The attentional effects of peripheral cueing as revealed by two event-related potential studies. *Clinical Neurophysiology*, *112*, 172-185.
- Gießing, C., Thiel, C. M., Rösler, F., & Fink, G. R. (2005). The modulatory effects of nicotine on parietal cortex activity in a cued target detection task depend on cue reliability. *Neuroscience*, *137*, 853-864.
- Gilbert, D. G., Izetelny, A., Radtke, R., Hammersley, J., Rabinovich, N. E., Jameson, T. R. et al. (2005). Dopamine receptor (DRD2) genotype-dependent effects of nicotine on attention and distraction during rapid visual information processing. *Nicotine & Tobacco Research*, *7*, 361-379.
- Gilbert, D. G., Steven, L. E., & Richard, W. (1997). Does noise stress modulate effects of smoking/nicotine? *Psychopharmacology*, *129*, 382-389.
- Griesar, W. S., Zajdel, D. P., & Oken, B. S. (2002). Nicotine effects on alertness and spatial attention in non-smokers. *Nicotine & Tobacco Research*, *4*, 185-194.
- Grobe, J. E., Perkins, K. A., Goettler-Good, J., & Wilson, A. (1998). Importance of environmental distractors in the effects of nicotine on short-term memory. *Exp.Clin.-Psychopharmacol.*, *6*, 209-216.
- Hahn, B., Shoaib, M., & Stolerman, I. P. (2002). Nicotine-induced enhancement of attention in the five-choice serial reaction time task: the influence of task demands. *Psychopharmacology*, *162*, 129-137.
- Hall, E. K., Marrett, S., Vanduffel, W., Vaughan, J. T. et al. (1998). The Retinotopy of Visual Spatial Attention. *Neuron*, *21*, 1409-1422.
- Handy, T. C. & Mangun, G. R. (2000). Attention and spatial selection: electrophysiological evidence for modulation by perceptual load. *Perception & Psychophysics*, *62*, 175-186.
- Harmony, T., Bernal, J., Fernandez, T., Silva-Pereyra, J., Fernandez-Bouzas, A., Marosi, E. et al. (2000). Primary task demands modulate P3a amplitude. *Brain Research : Cognitive Brain Research*, *9*, 53-60.
- Hawkins, H.L., Hillyard, S.A., Luck, S.J., Mouloua, M., Downing, C.J. & Woodward, D.P. (1990). Visual attention modulates signal detectability. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance*, *16*, 802-811.
- Heinze, H.J., Mangun, G.R., Burchert, W., Hinrichs, H., Scholz, M., Munte T.F., Gos, A., Scherg, M., Johannes, S., Hundeshagen, H. & Hillyard, S.A. (1994). Combined spatial and temporal imaging of brain activity during visual selective attention in humans. *Nature*, *372*, 543-546.

- Heishman, S. J., Taylor, R. C., & Henningfield, J. E. (1994). Nicotine and Smoking: A Review of Effects on Human Performance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2, 345-395.
- Henningfield, J.E., Stapleton, J.M., Benowitz, N.L., Grayson, R.F. & London, E.D. (1993). Higher level of nicotine in arterial than venous blood after cigarette smoking. *Drug and Alcohol Dependence*, 33, 23-29.
- Hillyard, S. A., Vogel, E. K., & Luck, S. J. (1998). Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention: electrophysiological and neuroimaging evidence. *Philosophical Transactions of the Royal Society London B Biological Science*, 353, 1257-1270.
- Houlihan, M. E., Pritchard, W. S., & Robinson, J. H. (1999). The Effect of Smoking/Nicotine on Response Selection. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, 14, 31-36.
- Houlihan, M. E., Pritchard, W. S., & Robinson, J. H. (2001). Effects of smoking/nicotine on performance and event-related potentials during a short-term memory scanning task. *Psychopharmacology*, 156, 388-369.
- Hugdahl, K. & Nordby, H. (1994). Electrophysiological Correlates to Cued Attentional Shifts in the Visual and Auditory Modalities. *Behavioral and Neural Biology*, 62, 21-32.
- Kane, M. J., Bleckley, M. K., Conway, A. R., & Engle, R. W. (2001). A controlled-attention view of working-memory capacity. *J.Exp.Psychol.Gen.*, 130, 169-183.
- Karnath, O., Ferber, S. & Himmelbach, M. (2001). Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature*, 411, 950-3.
- Kastner, S., De Weerd, P., Desimone, R., & Ungerleider, L. G. (1998). Mechanisms of Directed Attention in the Human Extrastriate Cortex as Revealed by Functional MRI. *Science*, 282, 108-111.
- Kazmerski, V.A. & Friedman, D. (1995). Repetition of novel stimuli in an ERP oddball paradigm: Aging effects. *Journal of Psychophysiology*, 9, 298-311.
- Kincade, J. M., Abrams, R. A., Astafiev, S. V., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2005). An event-related functional magnetic resonance imaging study of voluntary and stimulus-driven orienting of attention. *Journal of Neuroscience*, 25, 4593-4604.
- Klein, R. M. (2000). Inhibition of return. *Trends in Cognitive Science*, 4, 138-147.
- Knott, V. (1985). Tobacco effects on cortical evoked potentials to distracting stimuli. *Neuropsychobiology*, 13, 74-80.

- Knott, V. J., Bosman, M., Mahoney, C., Ilivitsky, V., & Quirt, K. (1999). Transdermal Nicotine: Single Dose Effects on Mood, EEG, Performance and Event-Related Potentials. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *63*, 253-261.
- Koelega, H. S., Brinkman, J. A., Hendriks, L., & Verbaten, M. N. (1989). Processing demands, effort, and individual differences in four different vigilance tasks. *Human Factors*, *31*, 45-62.
- Kutas, M., & Van Petten, C. (1994). Psycholinguistics electrified: Event-related brain potential investigations. In M. A. Gernsbacher (Ed.), *Handbook of Psycholinguistics* (pp. 83–143). San Diego: Academic Press.
- LaBerge, D. (1983) The spatial extent of attention to letters and words. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance*, *9*, 371–379.
- Larrison, A. L., Briand, K. A., & Sereno, A. B. (2004). Nicotine improves antisaccade task performance without affecting prosaccades. *Human Psychopharmacology*, *19*, 409-419.
- Lavie, N. (2005). Distracted and confused? Selective attention under load. *Trends in Cognitive Science*, *9*, 75–82.
- Lavie, N. & Tsal, Y. (1994). Perceptual load as a major determinant of the locus of selection in visual attention. *Perception & Psychophysics*, *56*(2), 183-197.
- Lawrence, N. S., Ross, T. J., & Stein, E. A. (2002). Cognitive Mechanisms of Nicotine on Visual Attention. *Neuron*, *36*, 539-548.
- Le Houezec, J. (2003). Role of nicotine pharmacokinetics in nicotine addiction and nicotine replacement therapy: a review. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *7*, 811-819.
- Le Houezec, J. & Benowitz, N. L. (1991). Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. *Clinics in Chest Medicine*, *12*, 681-699.
- Lehmann D, Skrandies W.(1980) Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, *48*, 609–21.
- Lehmann D.(1987). Principles of spatial analysis. In: Gevins AS, Re'mond A, editors. *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology, vol. 1. Methods of analysis of brain electrical and magnetic signals*, Amsterdam: Elsevier.
- Liu, I. M. (1968). Effects of repetition of voluntary response: from voluntary to involuntary. *Journal of Experimental Psychology*, *76*, 398-406.

- Luck, S. J. (1995). Multiple Mechanisms of visual-spatial attention: recent evidence from human electrophysiology. *Behavioral Brain Research*, 71, 113-123.
- Luck, S. J. & Hillyard, S. A. (1995). The Role of Attention in Feature Detection and Conjunction Discrimination: An Electrophysiological Analysis. *International Journal of Neuroscience*, 80, 281-297.
- Luck, S. J., Chelazzi, L., Hillyard, S. A., & Desimone, R. (1997). Neural mechanisms of spatial selective attention in areas V1, V2, and V4 of macaque visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, 77, 24-42.
- Luck, S. J., Hillyard, S. A., Mouloua, M., Woldorff, M. G., Clark, V. P., & Hawkins, H. L. (1994). Effects of Spatial Cuing on Luminance detectability: Psychophysical and Electrophysiological Evidence for Early Selection. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20, 887-904.
- Makeig, S., Westerfield, M., Jung, T.-P., Covington, J., Townsend, J., Sejnowski, T. J. et al. (1999). Functionally Independent Components of the Late Positice Event-Related Potential during Visual Spatial Attention. *The Journal of Neuroscience*, 19, 2665-2680.
- Mancuso, G., Lejeune, M., & Ansseau, M. (2001). Cigarette smoking and attention: processing speed or specific effects? *Psychopharmacology*, 155, 372-378.
- Mancuso, G., Warburton, D. M., Melen, M., Sherwood, N., & Tirelli, E. (1999). Selective effects of nicotine on attentional processes. *Psychopharmacology*, 146, 199-204.
- Mangun, G. R. & Hillyard, S. A. (1988). Spatial gradients of visual attention: behavioral and electrophysiological evidence. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 70, 417-428.
- Mangun, G. R. & Hillyard, S. A. (1990). Allocation of visual attention to spatial locations: tradeoff functions for event-related brain potentials and detection performance. *Perception & Psychophysics*, 47, 532-550.
- Mangun, G. R. & Hillyard, S. A. (1991). Modulations of Sensory-Evoked Brain Potentials Indicate Changes in Perceptual Processing During Visual-Spatial Priming. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 17, 1057-1074.
- Mangun, G. R. & Hillyard, S. A. (1995). Mechanisms and models of selective attention. In M.D.Rugg & M. G. H. Coles (Eds.), *Electrophysiology of Mind* (pp. 40-85).
- Mangun, G. R. & Hillyard, S.A. (1987). The spatial allocation of visual attention as indexed by event-related brain potentials. *Human Factors*, 29, 195-211.

- Mangun, G. R., Hopfinger, J. B., Kussmaul, C. L., Fletcher, E. M., & Heinze, H.-J. (1997). Covariations in ERP and PET Measures of Spatial Selective Attention in Human Extrastriate Visual Cortex. *Human Brain Mapping, 5*, 273-279.
- Marks, M. J., Burch, J. B., & Collins, A. C. (1983). Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and nicotinic receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 226*, 817-825.
- Martínez, A., Anllo-Vento, L., F, Sereno, M. I., Frank, L.R., Buxton, R. B., Dubowitz, D.J., Wong, E.C., Hinrichs, H., Heinze, H.-J. & Hillyard, S. A. (1999). Involvement of striate and extrastriate visula cortical areas in spatial attention. *Nature Neuroscience, 2*, 364-369.
- Mayer, A. R., Dorflinger, J. M., Rao, S. M., & Seidenberg, M. (2004). Neural networks underlying endogenous and exogenous visual-spatial orienting. *NeuroImage, 23*, 534-541.
- McGough, J. J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacogenomics. *Biological Psychiatry, 57*, 1367-1373.
- McMains, S. A. & Somers, D. C. (2004). Multiple spotlights of attentional selection in human visual cortex. *Neuron, 42*, 677-686.
- Mesulam, M. M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology, 10*, 309-325.
- Michel, C. & Bättig, K. (1989). Separate and combined psychophysiological effects of cigarette smoking and alcohol consumption. *Psychopharmacology, 97*, 65-73.
- Michel, C. M., Thut, G., Morand, S., Khateb, A., Pegna, A. J., Grave, d. P. et al. (2001). Electric source imaging of human brain functions. *Brain Research: Brain Research Reviews, 36*, 108-118.
- Michel, C., Hasenfratz, M., Nil, R., & Bättig, K. (1988). Cardiovascular, electrocortical, and behavioral effects of nicotine chewing gum. *Klinische Wochenschrift, 66 Suppl 11:72-9.*, 72-79.
- Mirza, N. R. & Ian, P. S. (1998). Nicotine enhances sustained attention in the rat under specific task conditions. *Psychopharmacology, 138*, 266-274.
- Moran, J. & Desimone, R. (1985). Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science, 229*, 782-784.
- Motter, B.C. (1993). Focal attention produces spatially selective processing in visual cortical areas V1, V2, and V4 in the presence of competing stimuli. *Journal of Neurophysiology, 70(3)*, 909-19.

- Müller, H. J. & O'Grady, R. B. (2000). Dimension-based visual attention modulates dual-judgment accuracy in Duncan's (1984) one- versus two-object report paradigm. *J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform.*, 26, 1332-1351.
- Müller, H. J. & Rabbitt, P. M. A. (1989). Reflexive and Voluntary Orienting of Visual Attention: Time course of Activation and Resistance to Interruption. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 15, 315-330.
- Müller, M. M., Malinowski, P., Gruber, T., & Hillyard, S. A. (2003). Sustained division of the attentional spotlight. *Nature*, 424, 309-312.
- Murphy, F. C. & Klein, R. M. (1998). The effects of nicotine on spatial and non-spatial expectancies in a covert orienting task. *Neuropsychologia*, 36, 1103-1114.
- Neisser, U. (1967). *Cognitive Psychology*, Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.
- Noesselt, T., Hillyard, S. A., Woldorff, M. G., Schoenfeld, A., Hagner, T., Jäncke, L. et al. (2002). Delayed striate cortical activation during spatial attention. *Neuron*, 35, 575-587.
- Nyberg, G., Panfilov, V., Sivertsson, R., & Wilhelmsen, L. (1982). Cardiovascular effect of nicotine chewing gum in healthy non-smokers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 23, 303-307.
- Oken, B. S., Kishiyama, S. S., Kaye, J. A., & Howieson, D. B. (1994). Attention deficit in Alzheimer's disease is not simulated by an anticholinergic/antihistaminergic drug and is distinct from deficits in healthy aging. *Neurology*, 44, 657-662.
- Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Kumar, R., & Fossella, J. (2005). Beyond heritability: neurotransmitter genes differentially modulate visuospatial attention and working memory. *Psychological Science*, 16, 200-207.
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D.(1995) Segmentation of brainelectrical activity into microstates: model estimation and validation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 42, 658–65.
- Phillips, J. M., McAlonan, K., Robb, W. G., & Brown, V. J. (2000). Cholinergic neurotransmission influences covert orientation of visuospatial attention in the rat. *Psychopharmacology*, 150, 112-116.
- Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson Jr, R. et al. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, 37, 127-152.

- Posner, M. I. & Cohen, Y. (1984). Components of visual attention. In "*Attention and performance X*", H. Bouma and D. Bowhuis (ed.). Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum, pp. 531-556.
- Posner, M. I. & Driver, J. (1992). The neurobiology of selective attention. *Current Opinion in Neurobiology*, 2, 165-169.
- Posner, M. I. & Petersen, S. E. (1990). The Attention System of the Human Brain. *Annual Review Neuroscience*, 13, 25-42.
- Posner, M. I., Nissen. M. J. & Ogden, W. C. (1978). Attended and unattended processing modes: the role of set for spatial location(pp. 137-157). In H. L. Pick y I. J. Saltzman (Hrsg.). *Modes of perceiving and processing information*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Posner, M. I., Rafal, R. D., Choate, L. S., & Vaughan, J. (1985). Inhibition of return: Neural basis and function. *Cognitive-Neuropsychology*, 2, 211-228.
- Posner, M. I., Snyder, C. R. R., & Davidson, B. J. (1980). Attention and the Detection of Signals. *Journal of Experimental Psychology: General*, 109, 160-174.
- Posner, M. I., Walker, J. A., Friedrich, F. A., & Rafal, R. D. (1987). How Do the Parietal Lobes Direct Covert Attention ? *Neuropsychologia*, 25, 135-145.
- Pourtois, G., Thut, G., Grave de Peralta, R., Michel, C. & Vuilleumier, P. (2005). Two electrophysiological stages of spatial orienting towards fearful faces: Early temporoparietal activation preceding gain control in extrastriate visual cortex. *NeuroImage*, 26, 149-163.
- Reynolds, J.H., Chelazzi, L., & Desimone, R. (1999) Competitive Mechanisms Subserve Attention in Macaque Areas V2 and V4, *Journal of Neuroscience*, 19, 1736-1753
- Roeber, U., Berti, S., Widmann, A., & Schröger, E. (2005). Response repetition vs. response change modulates behavioral and electrophysiological effects of distraction. *Brain Research: Cognitive Brain Research*, 22, 451-456.
- Roeber, U., Widmann, A., & Schröger, E. (2003). Auditory distraction by duration and location deviants: a behavioral and event-related potential study. *Brain Research: Cognitive Brain Research*, 17, 347-357.
- Rösler, F. (1982). *Hirnelektrische Korrelate Kognitiver Prozesse*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Rösler, F. (Ed.). (1998). *Ergebnisse und Anwendungen der Psychophysiologie. Enzyklopädie der Psychologie* (Vol. 5 Biologische Psychologie). Göttingen: Hogrefe.

- Rugg, M. & Coles, M. (1995). *Electrophysiology of Mind*. Oxford: Oxford University Press.
- Rugg, M. D. (1995). ERP studies of memory. In M.D.Rugg & M. G. H. Coles (Eds.), *Electrophysiology of Mind* (pp. 132-170). Oxford: Oxford University Press.
- Rusted JM, Graupner L, Tennant A, Warburton DM (1998) Effortful processing is a requirement for nicotine-induced improvements in memory. *Psychopharmacology*, 138, 362–368
- Rycroft, N., Rusted, J. M., & Hutton, S. B. (2005). Acute effects of nicotine on visual search tasks in young adult smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 181, 160-169.
- Rycroft, N., Rusted, J.M. & Hutton, S.B. (2005). Acute Effects of nicotine on visual search tasks in young adult smokers. *Psychopharmacology*, 181, 160-169.
- Sacco, K. A., Bannon, K. L., & George, T. P. (2004). Nicotinic receptor mechanisms and cognition in normal states and neuropsychiatric disorders. *Journal of Psychopharmacology*, 18, 457-474.
- Salmi, J., Huotilainen, M., Pakarinen, S., Siren, T., Alho, K., & Aronen, E. T. (2005). Does sleep quality affect involuntary attention switching system? *Neuroscience Letters*, 390, 150-155.
- Schröger, E. (1996). The influence of stimulus intensity and inter-stimulus interval on the detection of pitch and loudness changes. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 100, 517-526.
- Schröger, E. & Wolff, C. (1998a). Attentional orienting and reorienting is indicated by human event-related brain potentials. *Neuroreport*, 9, 3355-3358.
- Schröger, E. & Wolff, C. (1998b). Behavioral and electrophysiological effects of task-irrelevant sound change: a new distraction paradigm. *Brain Research: Cognitive Brain Research*, 7, 71-87.
- Schröger, E., Giard, M. H., & Wolff, C. (2000). Auditory distraction: event-related potential and behavioral indices. *Clinical Neurophysiology*, 111, 1450-1460.
- Schwartz, R. D. & Kellar, K. J. (1983). Nicotinic cholinergic receptor binding sites in the brain: regulation in vivo. *Science*, 220, 214-216.
- Sengpiel, F. & Hubener, M. (1999). Visual attention: spotlight on the primary visual cortex. *Curr.Biol.*, 9, R318-R321.

- Shirtcliff, E. A. & Marrocco, R. T. (2003). Salivary cotinine levels in human tobacco smokers predict the attentional validity effect size during smoking abstinence. *Psychopharmacology*, *166*, 11-18.
- Shoaib, M. & Bizarro, L. (2005). Deficits in a sustained attention task following nicotine withdrawal in rats. *Psychopharmacology*, *178*, 211-222.
- Simons, R. F., Graham, F. K., Miles, M. A., & Chen, X. (2001). On the relationship of P3a and the Novelty-P3. *Biological Psychology*, *56*, 207-218.
- Somers, D. C., Dale, A. M., Seiffert, A. E., & Tootell, R. B. (1999). Functional MRI reveals spatially specific attentional modulation in human primary visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *96*, 1663-1668.
- Squires, N. K., Squires, K. C., & Hillyard, S. A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, *38*, 387-401.
- Statistisches Bundesamt, Pressestelle, Gustav-Stresemann-Ring 11, 65189 Wiesbaden
- Stewart C, Burke S, Marrocco R (2001) Cholinergic modulation of covert attention in the rat. *Psychopharmacology*, *155*, 210-218.
- Sussman, E., Winkler, I., & Schroger, E. (2003). Top-down control over involuntary attention switching in the auditory modality. *Psychonomic Bulletin & Review*, *10*, 630-637.
- Sutton, S., Tueting, P., Zubin, J., & John, E. R. (1967). Information delivery and the sensory evoked potential. *Science*, *155*, 1436-1439.
- Tales, A., Muir, J. L., Bayer, A., & Snowden, R. J. (2002). Spatial shifts in visual attention in normal ageing and dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*, *40*, 2000-2012.
- Thiel, C. M., Zilles, K., & Fink, G. R. (2005). Nicotine Modulates Reorienting of Visuospatial Attention and Neural Activity in Human Parietal Cortex. *Neuropsychopharmacology*, *30*, 810-820.
- Tipper, S. P. & Driver, J. (1988). Negative Priming between pictures and words in a selective attention task. *Memory & Cognition*, *16*, 64-70.
- Treisman, A. (1969). Strategies and models of selective attention. *Psychological Review*, *76*, 282-299.
- Treisman, A. (1985). Preattentive Processing in vision. *Computer Vision, Graphics & Image Processing*, *31*, 156-77.

- Treisman, A. & Gelade, G. (1980). A feature-integration theory of attention. *Cognitive Psychology*, 12, 97-136.
- Treue, S. (2001). Neural correlates of attention in primate visual cortex. *Trends in Neuroscience*, 24, 295-300.
- Treue, S. & Maunsell, J. H. R. (1996). Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. *Nature*, 382(8), 539-541.
- Treue, S. Martinez Trujillo, J.C. (1999). Feature-based attention influences motion processing gain in macaque visual cortex, *Nature*, 399, 575– 579.
- Trimmel, M. & Wittberger, S. (2004). Effects of transdermally administered nicotine on aspects of attention, task load, and mood in women and men. *Pharmacol.Biochem.Behav.*, 78, 639-645.
- Tsotsos, J.K. (1990). Analyzing vision at the complexity level. *Behavioral and Brain Sciences*, 13, 423-469.
- Turner, M. L. & Engle, R. W. (1989). Is working memory capacity task dependent? *Journal of Memory and Language*, 28, 127-154.
- von Helmholtz, H. L. F. (1853). Über einige Gesetze der Verteilung elektrischer Ströme in körperliche Leitern mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche. *Annalen der Physik und Chemie*, 89, 211-233.
- Voytko, M.L., Olton, D.S., Richardson, R.T., Gorman, L.K., Tobin, J.R. & Price, D.L. (1994). Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory, *Journal of Neuroscience*, 14, 167– 186.
- Ward, M. M., Swan, G. E., & Jack, L. M. (2001). Self-reported abstinence effects in the first month after smoking cessation. *Addictive Behaviour*, 26, 311-327.
- Warner, C. B., Joula, J. F., & Koshino, H. (1990). Voluntary allocation versus automatic capture of visual attention. *Perception & Psychophysics*, 48, 243-251.
- Wesnes K, Warburton DM (1984). Effects of scopolamine and nicotine on human rapid information processing performance. *Psychopharmacology*, 8, 147–150.
- Wesnes K, Warburton DM, Matz B (1983) Effects of nicotine on stimulus sensitivity and response bias in a visual vigilance task. *Neuropsychobiology*, 9,41–44.
- Wetzel, N., Berti, S., Widmann, A. & Schröger, E. (2004). Distraction and reorientation in children: a behavioural and ERP study. *Neuroreport*, 15, 1355-1358.

- Witte E. A & Marrocco R. T. (1997) Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affects the alerting component of covert orienting. *Psychopharmacology*, 132, 315-323.
- Witte, E. A., Davidson, M. C., & Marrocco, R. T. (1997). Effects of altering brain cholinergic activity on covert orienting of attention: comparison of monkey and human performance. *Psychopharmacology*, 132, 324-334.
- Wolfe, J. M. (1998). Visual Search. In H.Pashler (Ed.), *Attention* (London: University College London Press.
- Yamaguchi, S., Tsuchiya, H., & Kobayashi, S. (1994). Electroencephalographic activity associated with shifts of visuospatial attention. *Brain*, 117, 553-562.
- Yu, A. J. & Dayan, P. (2003). Acetylcholine, Norepinephrine, and Spatial Attention. *Computer Science Preprint Archive*, 2003, 18-26.
- Yu, A. J. & Dayan, P. (2005). Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron*;46, 681-692.
- Zilles, K., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N. & Amunts, K. (2002). Quantitative analysis of cyto- and receptor architecture in the human brain. In: Toga, A.W. & Mazziotta, J.C.(Eds.): *Brain mapping: The methods*. Elsevier.

7 ANHANG

7.1 Nikotin und attentionale Modulation von Wahrnehmungsprozessen

Experiment 1				
	Endogen		Exogen	
	Plazebo	Nikotin	Plazebo	Nikotin
Valide	445 ± 14 ms	433 ± 14 ms	467 ± 13 ms	449 ± 13 ms
Neutral	454 ± 14 ms	435 ± 15 ms	455 ± 14 ms	436 ± 13 ms
Invalide	477 ± 16 ms	442 ± 14 ms	477 ± 14 ms	456 ± 13 ms
Experiment 2				
Valide	516 ± 20 ms	516 ± 21 ms		
Neutral	543 ± 22 ms	539 ± 22 ms		
Invalide	569 ± 24 ms	564 ± 22 ms		

Tabelle A1: Reaktionszeiten und Standardfehler in Experiment 1 und 2

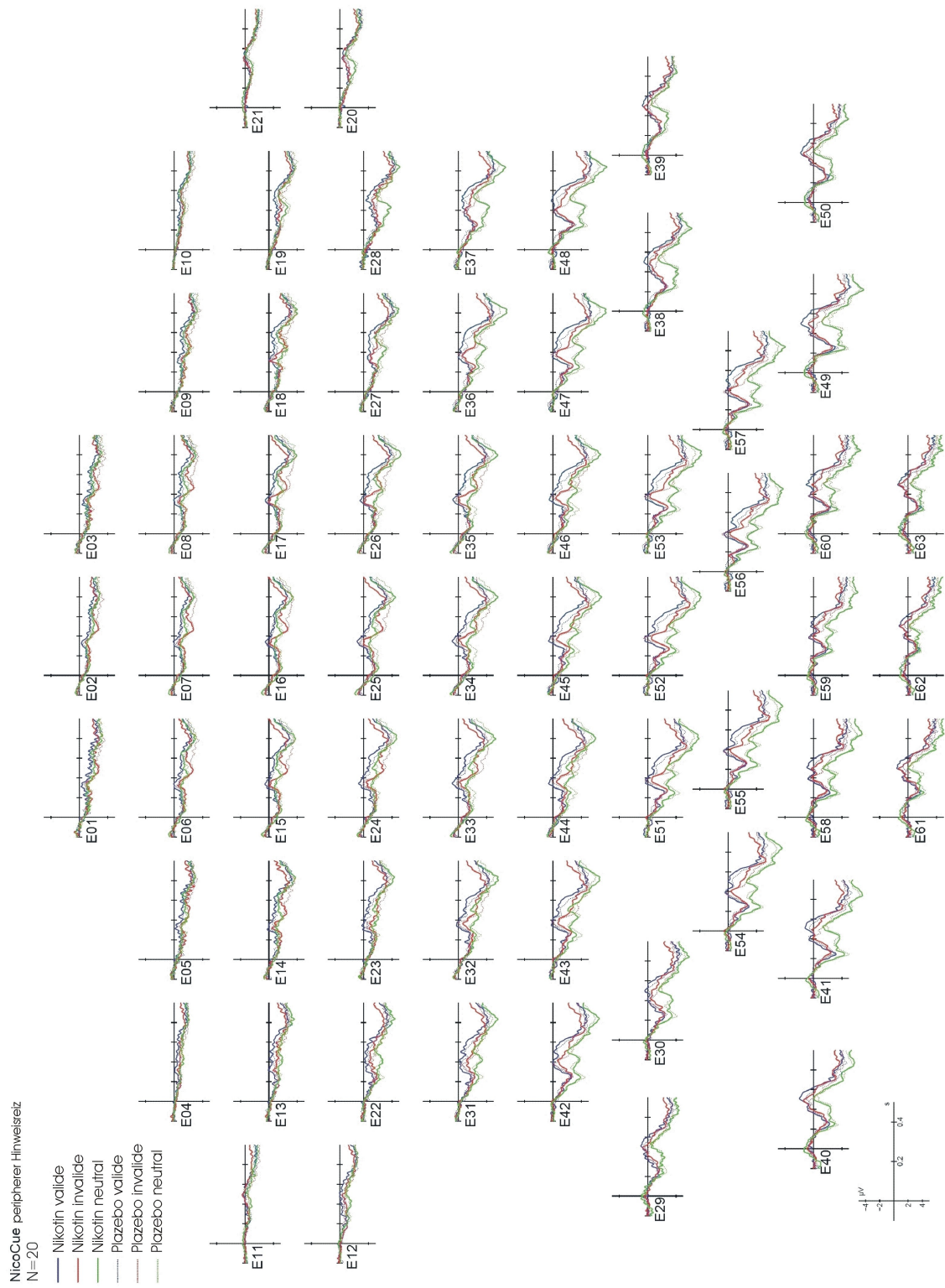


Abb. A1: EKPe an allen Elektroden, Experiment 1, exogene Hinweisreizbedingung

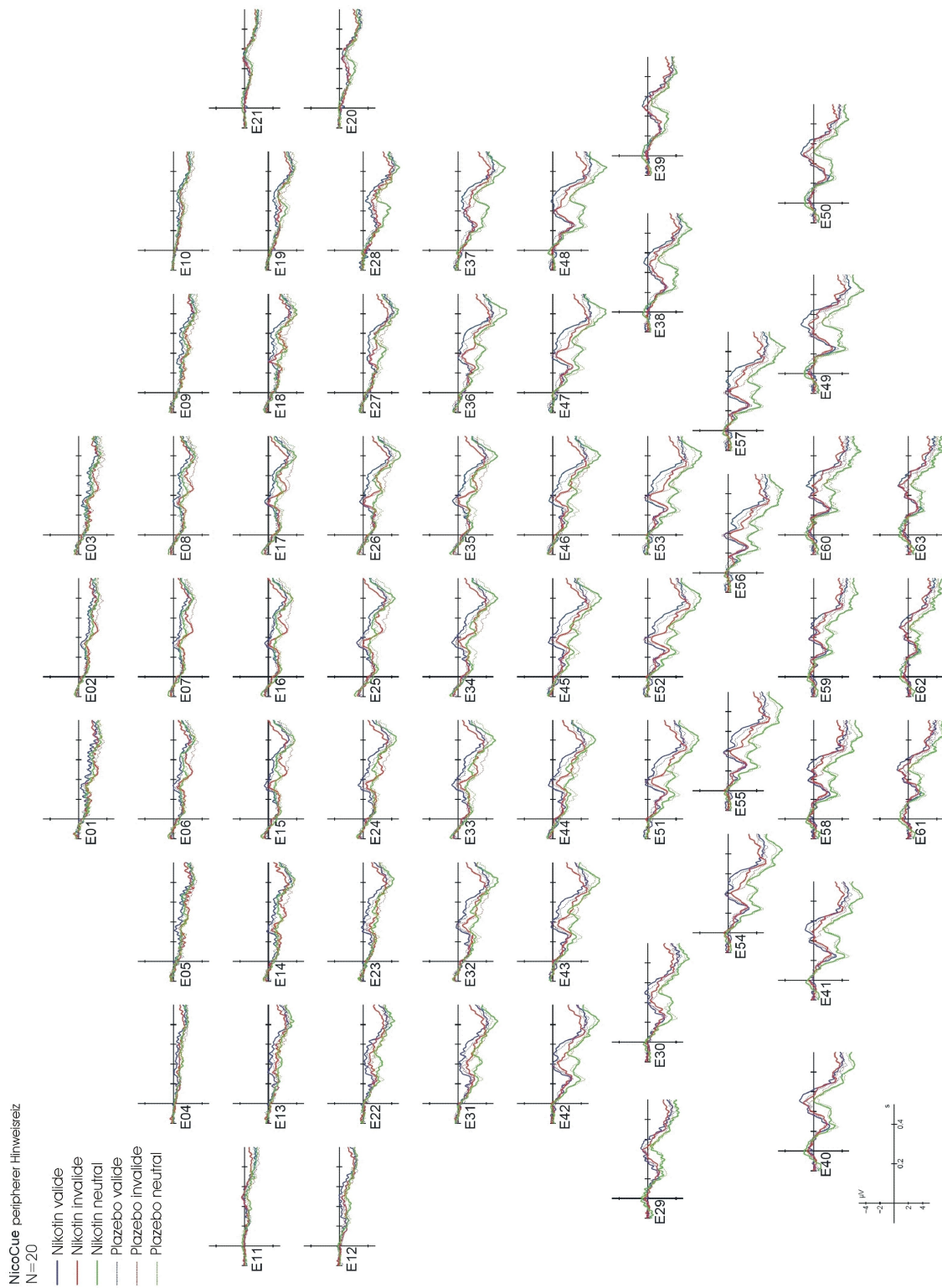


Abb. A2: EKPe an allen Elektroden, Experiment 1, endogene Hinweisreizbedingung

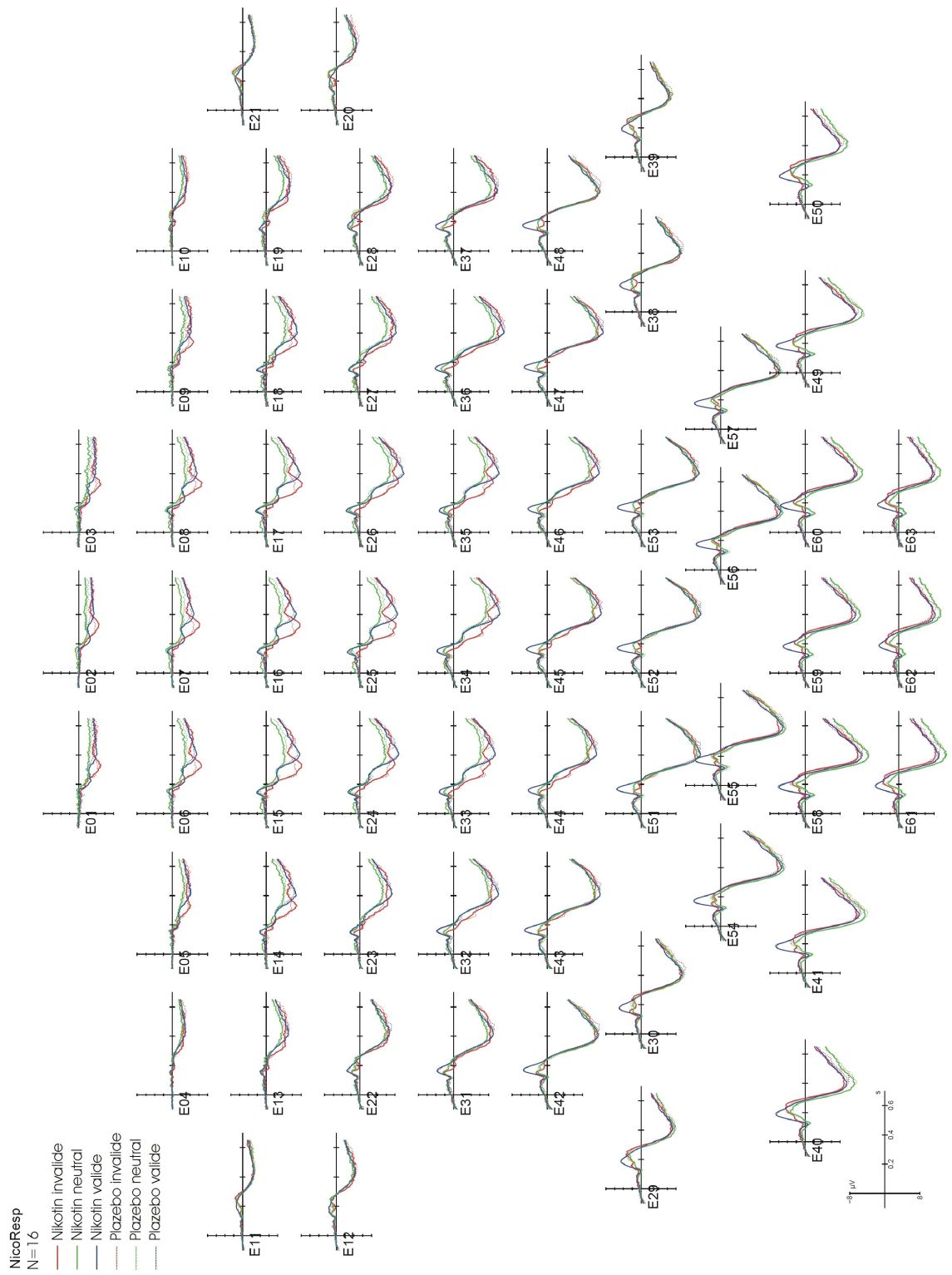


Abb. A3: EKPe an allen Elektroden, Experiment 2

7.2 Nikotin und Distraktions- und Reorientierungsprozesse

	Plazebo	Nikotin
Standard	520 ± 8 ms	519 ± 12 ms
Farbdeviant	540 ± 8 ms	536 ± 14 ms
Ortsdeviant	538 ± 8 ms	540 ± 12 ms

Tabelle A2: Reaktionszeiten und Standardfehler in Experiment 3

	Distraktion	Plazebo	Nikotin
valide	keine	382 ± 11 ms	386 ± 10 ms
	gleiche Position	403 ± 12 ms	410 ± 11 ms
	andere Position	386 ± 12 ms	393 ± 10 ms
invalide	keine	413 ± 14 ms	418 ± 12 ms
	gleiche Position	430 ± 13 ms	442 ± 13 ms
	andere Position	430 ± 19 ms	441 ± 14 ms

Tabelle A3: Reaktionszeiten und Standardfehler in Experiment 4

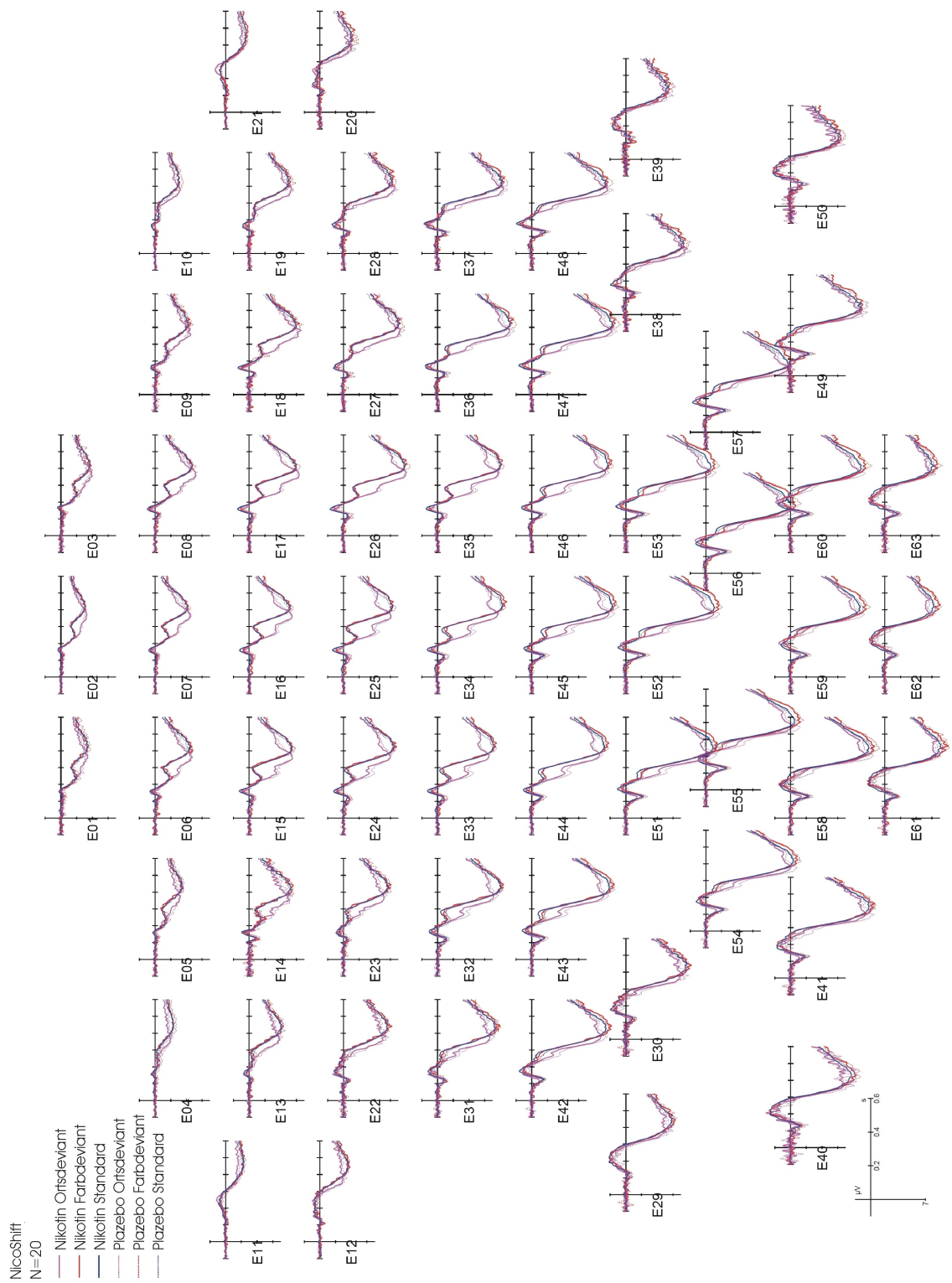


Abb. A4: EKPe an allen Elektroden, Experiment 3

7.3 Nikotin und Ereignishäufigkeit

			valide	invalide	Validitäts- effekt
Dauerauf- merksamkeits- paradigma	25% Go	Plazebo	398 ± 14 ms	424 ± 17 ms	26 ± 6 ms
		Nikotin	389 ± 12 ms	400 ± 16 ms	11 ± 9 ms
	75% Go	Plazebo	349 ± 14 ms	387 ± 15 ms	39 ± 7 ms
		Nikotin	342 ± 8 ms	371 ± 9 ms	28 ± 7 ms
Hinweisreiz- paradigma	25% Go	Plazebo	373 ± 12 ms	417 ± 16 ms	44 ± 9 ms
		Nikotin	371 ± 9 ms	413 ± 14 ms	42 ± 9 ms
	75% Go	Plazebo	346 ± 13 ms	409 ± 19 ms	63 ± 9 ms
		Nikotin	332 ± 7 ms	394 ± 15 ms	62 ± 12 ms

Tabelle A4 Mittelwerte und Standardfehler der Reaktionszeiten und des Validitätseffekts (Invalide-valide) im reduzierten Datensatz

8 DANKSAGUNG

Gereon Fink
Reinhold Kliegl
Christiane Thiel
Oliver Haumann
Stefan Debener
Ralph Weidner
Ann Aßmus

Stefan Pollmann

Gregor Thut
Christoph Michel
Patrik Vuilleumier
Stefan Berti

Werner Meinke
Monika Salewski

Eva Brehm-Jurish

DANKE!

