

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

DISSERTATION

**Einfluss von rs4680 auf die Mismatch-Negativität als  
Endophänotypen der Schizophrenie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Robert Sarrazin

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.10.2013

# INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis .....	2
Abstrakt .....	4
I. Einleitung.....	6
I.1. Schizophrenie .....	6
I.1.1. Symptomatik und Verlauf .....	6
I.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie .....	6
I.2. Elektropysiologie der Schizophrenie .....	11
I.3. Funktioneller Zusammenhang von MMN und COMT .....	12
I.3.1. MMN als basaler Detektionsmechanismus zur Aufmerksamkeitssteuerung .....	12
I.3.2. Dopaminerge Einflüsse .....	14
I.3.3. Rs4680 in der Schizophrenie .....	15
I.3.4. Präfrontale Rolle der COMT.....	16
I.3.5. Rs4680 in MRI-Untersuchungen .....	18
I.3.6. MMN als Endophänotyp der Schizophrenie .....	20
I.4. Fragestellungen der Untersuchung .....	22
I.4.1. Fragestellung 1 .....	22
I.4.2. Fragestellung 2 .....	22
I.4.3. Fragestellung 3 .....	23
II. Methodik.....	24
II.1. Einführung.....	24
II.2. Probandenrekrutierung und Beschreibung der Stichprobe.....	24
a) Probandenrekrutierung .....	24
b) Beschreibung der untersuchten Stichprobe .....	26
II.3. Durchführung der Untersuchung und EEG-Ableitung .....	28
II.3.1. Untersuchung .....	28
a) Untersuchungsablauf .....	28
b) EEG-Ableitung .....	28
c) EEG-Paradigma.....	29
II.4. Genotypisierung .....	30

II.5. Statistische Verfahren .....	31
III. Ergebnisse.....	32
III.1. Einführung.....	32
III.2. Fragestellungen .....	34
III.2.1. Fragestellung 1: Größe der Mismatch-Flächenamplitude im Gruppenvergleich .....	34
III.2.2. Fragestellung 2: Einfluss des COMT-Genotyps auf die Größe der Mismatch-Flächenamplitude .....	34
III.2.3. Fragestellung 3: Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Mismatch- Flächenamplitude .....	40
IV. Diskussionsteil.....	42
IV.1. Einführung.....	42
IV.2. Methodik der neurophysiologischen Messung .....	42
IV.2.1. Reliabilität der MMN.....	42
IV.2.2. Stabilität der MMN.....	43
IV.2.3. Heritabilität der MMN .....	43
IV.3. Bezug zu vorbestehenden Forschungsergebnissen .....	44
IV.4. MMN als Beitrag zum Verständnis der Elektrophysiologie der Schizophrenie .....	50
IV.5. Schlussfolgerungen und Ausblick .....	52
V. Abkürzungs- und Literaturverzeichnis.....	54
V.1. Abkürzungsverzeichnis .....	54
V.2. Literaturverzeichnis.....	56
VI. Anhang.....	95
Eidesstattliche Versicherung.....	95
Lebenslauf .....	96
Danksagung.....	99

# **ABSTRAKT**

*Deutsch:*

**Einleitung:** Die Reduktion der Mismatch-Negativität (MMN) stellt einen gesicherten Befund bei Schizophrenie dar. Rs4680 beeinflusst als genetische Variante des Enzyms die Aktivität der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) bei Schizophrenie-Patienten und bei Gesunden. Unter Nutzung des Endophänotyps-Konzepts in der Schizophrenie sollte der Einfluss von rs4680 auf die MMN überprüft werden.

**Methoden:** Bei 77 Patienten mit Schizophrenie und 92 gesunden Kontrollen erfolgte die Bestimmung der MMN sowie des COMT-Genotyps. Es wurden außerdem ein psychopathologisches Rating mittels PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) durchgeführt sowie biografische Daten erhoben.

**Ergebnisse:** Rs4680 modulierte die MMN sowohl bei den gesunden Kontrollen als auch bei den Schizophrenie-Patienten. Unterschiedliche Effekte des COMT-Genotyps auf die MMN zwischen beiden Gruppen konnten nicht gefunden werden.

**Schlussfolgerungen:** Der Nachweis, dass der modulierende Einfluss von rs4680 auf die MMN bei Vorliegen von Schizophrenie anders ausfällt als bei Gesunden konnte nicht erbracht werden. Rs4680 konnte somit kein Einfluss auf die Lebenszeit-Prävalenz von Schizophrenie nachgewiesen werden. Zukünftig könnte die Zusammenfassung mehrerer Endophänotypen-Merkmale zur Aufklärung der Genese von Schizophrenie beitragen.

*English:*

**Introduction:** Reduction of Mismatch negativity (MMN) in schizophrenic patients is a well approved finding. Rs4680 influences as genetic variant of the enzyme the activity of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) in schizophrenic patients and healthy controls. By using the concept of endophenotype in Schizophrenia the influence of Rs4680 on MMN should be analysed.

**Methods:** MMN and COMT genotype of 77 schizophrenic patients and 92 healthy controls were analysed. Psychopathological rating by PANSS was conducted and biographical data was raised.

**Results:** Rs4680 modulated MMN in schizophrenic patients and healthy controls. There was no difference of influence of rs4680 on MMN between both groups.

**Conclusions:** It could not be shown that rs4680 influences MMN differently in schizophrenic patients than in healthy controls. Rs4680 could not be proven to influence the life-time prevalence of Schizophrenia. In future the pooling of several endophenotypical parameters could contribute to the understanding of genesis of Schizophrenia.

# **I. EINLEITUNG**

## **I.1. SCHIZOPHRENIE**

Die Schizophrenie ist eine psychische Erkrankung mit schwerwiegender Symptomatik und häufig chronischem Verlauf, deren Entstehung zu wesentlichen Teilen noch nicht verstanden ist (Tandon et al., 2008). Zur Prävalenz in der Weltbevölkerung liegen hierbei unterschiedliche Studienergebnisse von 0,5-1,45% (Canino et al., 1987; Lee et. al, 1987, Goldner et al., 2002) vor. Größere Unterschiede in der Prävalenz lassen sich zwischen Regionen oder sozialen Schichten nicht finden.

### **I.1.1. Symptomatik und Verlauf**

Eine Prodromalphase lässt sich häufig Jahre vor der ersten psychotischen Exazerbation beobachten und oft erst retrospektiv als solche einordnen. In der Prodromalphase können z.B. Depressionen, affektive Labilität, Antriebsminderung oder andere eher unspezifische psychiatrische Symptome auftreten.

Die klinische Symptomatik einer Psychose lässt sich unterteilen in Negativsymptomatik und Positivsymptomatik. Typische Positiv-Symptome sind z.B. Wahngedanken, Halluzinationen, Gedankeneingebungen. Negativ-Symptome sind z.B. reduzierte emotionale Modulation, Unruhegefühl, verminderte soziale Anpassungsfähigkeit (Muller et al. 2001). Häufig treten außerdem formalgedankliche Störungen wie z.B. Zerfahrenheit oder Gedankenabreißen auf.

Der klinische Langzeitverlauf ist im individuellen Fall nur sehr schwer vorhersagbar. Es gibt Faktoren wie z.B. die Länge des Prodromalstadiums, das Überwiegen von Positiv-Symptomatik, sowie psychosoziale Einflüsse, die prognostisch verwertbar sind, jedoch keine sicheren Schlüsse über den zu erwartenden Verlauf zulassen.

### **I.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie**

Die Ursachen der Schizophrenie sind als multifaktoriell anzusehen und bisher noch nicht hinreichend aufgeklärt. Weithin akzeptiert ist heute die Hypothese von Schizophrenie als eine Hirnreifungsstörung. Bereits während Schwangerschaft und

Geburt käme es demnach durch eine Interaktion zwischen genetischen, epigenetischen sowie Umweltfaktoren zur Störung des frühen neuronalen Reifungsprozesses des zentralen Nervensystems. Auf diese Prädisposition des noch nicht ausgereiften zentralen Nervensystems würden verstärkt in der Adoleszenz Umweltfaktoren wie z.B. Stress treffen, die dann zum Ausbruch der Erkrankung führen können (Rapoport et al., 2012). Rapoport et al., 2012, zählen in ihrem Review verschiedene Risikofaktoren für Schizophrenie auf, die durch Studien der neueren Zeit belegt wurden und deren pathophysiologische Mechanismen größtenteils unklar sind:

So erhöhten eine pränatale Infektion mit z.B. *Toxoplasma gondii* (Remington et al., 2006), Geburtskomplikationen (Rapoport et al., 2005), geringes Geburtsgewicht (Johnson und Marlow, 2011) und städtische Umgebung (Van Os et al., 2010) das Risiko eine Schizophrenie zu entwickeln. Die städtische Umgebung könne über eine erhöhte Aktivierung von Amygdala und perigenuealem vorderem Cingulus Kortex (Lederbogen et al., 2011) sowie angenommenen sensitiven Phasen in der ZNS-Entwicklung (Van Os et al., 2010) zur Ausbildung von psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie führen.

Zwillings- und Adoptionsstudien haben ergeben, dass die Varianz der Schizophrenie zu ca. 50%-70% genetisch verursacht ist. Es wurde bereits in vielen Studien versucht, die genetischen Ursachen näher aufzuklären und einige vielversprechende Kandidatengene identifiziert, (DTNBP1, NRG1, G72/G30, TRAR4, COMT, RGS4, PPP3CC, ZDHHC8, AKT1) jedoch hat sich die Replikation diesbezüglicher Ergebnisse als schwierig herausgestellt und die gefundenen Assoziationen blieben in ihrem Wirkungsgrad relativ begrenzt (Riley, Kendler, 2006).

Bei Untersuchungen von schizophrenen Patienten wurden signifikante Unterschiede bei verschiedenen neurobiologischen Messgrößen im Vergleich zu gesunden Menschen gefunden. Neben neurophysiologischen Veränderungen konnten in mehreren Studien Erweiterungen der Ventrikelvolumina und strukturelle Veränderungen in Temporal- und Frontallappen gezeigt werden (Harrison et al., 1999; Niznikiewicz et al., 2003).

Bei neuropsychologischen Testungen erzielen Patienten mit Schizophrenie schlechtere Ergebnisse bei Arbeitsgedächtnis, verbalem Gedächtnis, Aufmerksamkeit sowie exekutiven Funktionen (Elvebag et al., 2000).

In der Zusammenschau vorliegender Befunde zeigen sich zahlreiche Hirnbereiche neurobiologisch bei Schizophrenie betroffen. Dies passt zum Befund von Weinberger, 2001, der feststellte, dass auch relativ einfache Informationen in räumlich verteilten kortikalen Netzwerken verarbeitet werden.

Das Verständnis der Pathophysiologie der Schizophrenie hat sich über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich weiterentwickelt:

Bleuler, 1911, nahm an, dass die von schizophrenen Patienten berichteten sensorisch empfundenen Beschwerden tatsächlich auf Defizite im Bereich von Assoziation und Affektivität zurückzuführen seien, die er neben Ambivalenz und Autismus als Leitsymptome der Schizophrenie ausgemacht hatte. Cowan, 1984, unterschied zwischen einem auditorischen Kurzzeitgedächtnis, das sich über einen Zeitraum von bis zu 300 msec nach dem Stimulus erstreckt und für die Wiedererkennung von Tönen relevant sei. Außerdem gäbe es einen weiteren Gedächtnisspeicher für Töne, der sich über mindestens mehrere Sekunden ausdehne und für die Erfassung von Tonsequenzen oder Redeabschnitten verantwortlich sei. Baddeley, 1992, präsentierte hierzu passend ein Modell für das Arbeitsgedächtnis, das sich in eine zentrale Exekutive aufteile, die der bewußten Steuerung unterliege und Slave-Systemen, die visuelle und auditorische Informationen manipulieren und bereitstellen. Diese Slave-Systeme würden laut Baddeley zwar die Reizverarbeitung beeinflussen, jedoch nicht der Kontrolle der zentralen Exekutive unterliegen. Moderne Untersuchungsmethoden wie fMRI, PET und evozierte Potentiale im EEG wie z.B. die MMN ermöglichten schließlich die objektivierbare Erfassung von neuronaler Aktivität im Bereich der frühen sensorischen Reizverarbeitung. Die Annahme von Bleuler, wonach die sensorische Reizverarbeitung in Form einer reinen Weiterleitung zu hierarchisch höheren Hirnstrukturen, wo die Verarbeitung und Bewertung erfolge, stattfinde, wurde durch diese Befunde zunehmend in Frage gestellt.

Das Dopamin-Modell wird seit Jahrzehnten als zentrale pathophysiologische Erklärung für die Genese von Schizophrenie herangezogen. Bei Primaten spielt Dopamin in den sensorischen Kortices jedoch eine eher untergeordnete Rolle, während im primären motorischen Kortex ein hohes Aufkommen zu verzeichnen ist (Lewis et al., 1987). Einerseits kann dies als Beleg gewertet werden, für die Genese der Schizophrenie relevante Bereiche eher in anderen Hirnregionen als den sensorischen Kortices wie z.B. dem Frontallappen und dem limbischen System zu suchen wie es



auch in der vorliegenden Arbeit versucht wird. Andererseits führt dies zu der Frage, ob nicht Neurotransmitter-Systeme wie z.B. NMDA-, GABA-, und Glutamat-Stoffwechsel (Goff et al., 2001; Coyle, 2006; Curley et al., 2012) verstärkt Beachtung finden sollten, die einer anderen räumlichen Verteilung im zentralen Nervensystem unterliegen. Coyle, 2006, führte hierzu aus, dass nach 50 Jahren Fokussierung der pharmakologischen Entwicklung auf den Dopamin D2 Rezeptor, Schizophrenie eine chronische und einschränkende Erkrankung bleibe. Verschiedene Studien hätten gezeigt, dass geringe Dosen von NMDA Rezeptor Antagonisten bei gesunden Personen eine ähnliche Negativ-Symptomatik wie bei Schizophrenie hervorrufen. Umgekehrt hätte sich in Studien, die die Glycin modulierende Seite des NMDA-Rezeptors aktivieren, eine Reduktion von Negativ- und auch Positivsymptomen bei Schizophrenen gezeigt (Krystal et al., 1994; Javitt et al., 1999).

Das Dopamin-Modell hat seit der Entdeckung der antipsychotischen Wirkung des Neuroleptikums Phenothiazin (Dela et al., 1952) wiederholte Weiterentwicklungen erfahren. Carlsson et al., 1963, wiesen nach, dass die Verabreichung von Chlopromazin oder Haloperidol bei Mäusen zu einem erhöhten Abbau von Dopamin führte. Die Bedeutung von Dopamin für die Pathogenese von Schizophrenie wurde durch weitere Studien, die eine direkte Assoziation zwischen der antipsychotischen Wirkung von Neuroleptika und ihrer Affinität zu Dopamin-Rezeptoren zeigten, belegt. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass über einen durch Neuroleptika geförderten präsynaptischen Mechanismus die Dopamin-Freisetzung blockiert würde (Seeman et al., 1975, 1976).

Davis et al., 1991, bezogen in das von ihnen dargestellte Dopamin-Modell auch neue Erkenntnisse aus bildgebenden Verfahren (Jenner et al., 1978), Tierstudien (Elliot et al., 1977) und post-mortem-Studien (Adolfsson et al., 1978) ein und es wurde klar, dass die Pathogenese von Schizophrenie über die rein quantitative Ausschüttung in Serum oder Liquor hinausgeht und stattdessen in einzelnen Hirnbereichen unterschiedliche metabolische Verhältnisse vorliegen. Sie stellten die Hypothese auf, dass Schizophrenie durch eine zu niedrige präfrontale dopaminerge Aktivität charakterisiert sei, die in der Konsequenz zu erhöhter Dopamin-Ausschüttung in mesolimbischen Regionen führe. Auf diese Weise würde Negativ- (präfrontal) und Positiv-Symptomatik (mesolimbisch) hervorgerufen.

Die zentrale Rolle von D2-Rezeptoren (Cross et al., 1981) wurde durch die Erkenntnis der Wirkung von Clozapin auf therapieresistente Patienten und PET-Studien in Frage gestellt (Pilowski et al., 1992), wobei nachgewiesen wurde, dass die verstärkte antipsychotische Wirkung von Clozapin trotz geringerer D2-Rezeptor-Blockade im Vergleich zur Behandlung mit typischen Neuroleptika auftrat. Der Zusammenhang zwischen antipsychotischer Wirkung und D2-Rezeptor-Blockade musste also komplexer sein als bis dahin angenommen. Meta-Studien zeigen heute, dass die Dichte von D2/D3-Rezeptoren bei Schizophrenie um ca. 10-20% unabhängig von antipsychotischen Medikamenten erhöht ist (Zakzanis et al., 1998). Im präfrontalen Kortex hingegen, in dem auch Generatoren für die MMN liegen, hat der D1-Rezeptor eine größere Bedeutung und ist assoziiert mit kognitiven Einschränkungen und Negativ-Symptomatik (Goldman-Rakic et al., 2004). Mit dem Aufkommen der atypischen Neuroleptika wurde auch die Rolle von Serotonin-Rezeptoren (5-HT<sub>2</sub>) diskutiert. Zahlreiche Studien haben jedoch gezeigt, dass Neuroleptika D2-Rezeptoren blockieren und die antipsychotische Wirkung mit dem Ausmaß der Blockade von D2-Rezeptoren assoziiert ist (Jasovic et al., 2012).

Howes und Kapur, 2009, stellten die Hypothese auf, dass genetische Prädisposition, Stress, Drogenkonsum und fronto-temporale Dysfunktion als „multiple hits“ in Dopamin-Dysregulation in Form erhöhter Ausschüttung resultieren würden, was schließlich zur Psychose führe. Ob aus der Psychose eine Schizophrenie werde, hänge von diesen „Hits“ sowieso soziokulturellen Einflussfaktoren ab und nicht von der Dopamin-Ausschüttung „per se“. Aktuelle antipsychotische Medikamente würden im metabolischen Prozess zu spät ansetzen, da der Auslöser für die pathophysiologische Genese von Schizophrenie in der präsynaptischen Dopamin-Dysregulation zu finden sei und nicht auf Ebene der von Neuroleptika blockierten D2-Rezeptoren. Howes und Kapur argumentieren weiter, dass durch die Blockade von präsynaptischen D2-Rezeptoren eine kompensatorische Erhöhung der Dopamin-Freisetzung ausgelöst werden und somit die Auswirkungen der primären Abnormalität noch verstärkt werden könnten. In einer Studie (Vernaleken et al., 2006) sei gezeigt worden, dass bei gesunden Versuchspersonen akute neuroleptische Behandlung mit Haloperidol die präsynaptische Synthesekapazität für Dopamin erhöhe. Eine erfolgreiche subakute Behandlung könne die Synthesekapazität für Dopamin zwar wieder reduzieren (Gru-

ender et al., 2003) jedoch sei diese auch bei langjährig mit Neuroleptika behandelten Patienten erhöht (McGowan et al., 2004).

Aufgrund der temporalen und frontalen Generatoren der MMN (Shalgi und Douell, 2007) und ihrer Eigenschaften als Endophänotyp besteht Grund zu der Annahme, dass über die MMN die von Howes und Kapur, 2009, aufgeführte fronto-temporale Dysfunktion als ursächlicher Faktor für die Pathogenese von Schizophrenie weiter aufgeklärt werden könnte.

## **I.2. ELEKTROPSYCHOLOGIE DER SCHIZOPHRENIE**

Die N100 kann als ein Bestandteil der Mismatch-Negativität gesehen werden und tritt auf, sobald ein von der Umgebung unterscheidbarer akustischer Reiz erzeugt wird. Das Maximum der Amplitudenhöhe wird erreicht zwischen 50 und 150 ms nach dem Stimulus und wird von einem kortikalen Netzwerk erzeugt. Generatoren der N100 finden sich hierbei im parietalen und temporalen Kortex, supratemporal im auditorischen Kortex sowie im motorischen und prämotorischen Kortex (Näätänen und Picton, 1987). Die N100 wird beeinflusst von der Lautstärke, mit der ein Ton wahrgenommen wird (Michaleswki et al., 2009), der Aufmerksamkeit (Loiselle et al., 1980) und von der Länge des Zeitraums, während dessen sich der Ton aufbaut (Putnam, Roth, 1999). Die N100 bildet also einen Teils des Prozesses der Verarbeitung auditorischer Reize ab. Rosburg et al., 2007, fassten zusammen, dass die Korrelation zwischen Psychopathologie und N100 jedoch schwach ausgeprägt ist und die N100 bisher keine Aussagekraft in Bezug auf das Risiko an Schizophrenie zu erkranken erwiesen hat.

Bei schizophrenen Patienten wurden außerdem verringerte Amplituden bei der Messung der P50 (Pogarell et al., 2007), P300 (Mathalon et al., 2000), Error related Negativity (Mathalon et al., 2002), Prepulse Inhibition (Dawson et al., 2000) sowie veränderte Augenfolgebewegungen (Levy et al., 1993) festgestellt.

### **I.3. FUNKTIONELLER ZUSAMMENHANG VON MMN UND COMT**

#### **I.3.1. MMN als basaler Detektionsmechanismus zur Aufmerksamkeitssteuerung**

Die MMN ist ein akustisch evoziertes neurophysiologisches Potential, das sich ableiten lässt, wenn ein akustischer Stimulus in einer physikalischen Eigenschaft wie Lautstärke, Dauer, Frequenz oder Ort von einer Serie vorhergehender gleichförmiger Töne abweicht (Näätänen et al., 1995, 2007). Näätänen et al., 1995, hoben hervor, dass die MMN auch durch Abweichungen der Stimuli in Merkmalen, auf die keine bewusste Aufmerksamkeit gerichtet sei, hervorgerufen werde. Auf diese Weise würden sich neue Möglichkeiten zur Untersuchung der zentralen Verarbeitung akustischer Stimuli eröffnen. Auch Unterschiede, die bereits komplexere kognitive Prozessierung voraussetzen, wie z.B. ein sich wiederholender Stimulus in einer Serie von wechselnden Tönen oder ein tiefer Ton in einer Serie von ansteigenden Tönen (Alain et al., 1999; Näätänen et al., 1993; Paavilainen et al.;1998, Schroger et al., 1996; Tervaniemi et al., 1994), können die MMN erzeugen.

Die Verringerung der MMN-Amplitude bei Personen, die an Schizophrenie erkrankt sind, im Vergleich zu Gesunden wurde in der Vergangenheit durch zahlreiche Studien belegt (z.B. Michie et al, 2002; Umbricht et al., 1999) und zuletzt durch eine Meta-Analyse von Javitt et al., 2005, bestätigt. Auch bei klinisch gesunden Verwandten von an Schizophrenie Erkrankten konnte eine signifikante Reduktion der MMN im Vergleich zu Kontrollen gefunden werden (Jessen et al., 2001).

Die MMN wird dargestellt durch die Differenzwelle von Standardton und abweichendem Ton in einem Zeitintervall von ungefähr 100-250 ms nach dem Stimulus. Größere Unterschiede zwischen Standardton und abweichenden Ton sowie geringere Häufigkeit des abweichenden Tons sind dabei positiv assoziiert mit der Amplitudenhöhe der MMN (Sabri et al., 2001; Woldorff et al., 1991). Man geht davon aus, dass dieser Effekt die Stärke der Erinnerungsspur der Standardtöne und die Diskriminierungsfähigkeit des Probanden in Bezug auf Standardton und abweichenden Ton reflektiert. Gegenwärtig geht man in Bezug auf die Generierung der MMN sowohl von einer temporalen als auch von einer frontalen Quelle aus. Es wird angenommen, dass temporal im primären und sekundären auditorischen Kortex das Anlegen und Abgleichen der Erinnerungsspur erfolgt. Die genaue Rolle des frontalen Kortex ist jedoch noch unklar. Verschiedene Modelle postulieren, dass frontal ein automatischer

Mechanismus der Aufmerksamkeitssteuerung ablaufe, der Kontrast zwischen abweichenden Stimuli verstärkt oder die neurophysiologische Reaktion gehemmt werde (Shalgi und Douell, 2007; Tse et al. 2008). Das Maximum der MMN-Amplitude tritt fronto-zentral auf. Die Polarität kehrt sich dann über dem oberen Temporallappen des primären auditorischen Kortex um und erscheint über dem Mastoid in entgegengesetzter Ausprägung (Luo und Wei, 1997). Der temporale Ursprung im auditorischen Kortex konnte durch zahlreiche EEG-, fMRI-, PET-, MEG- und intrakranielle Messungen bei Menschen bestätigt werden (z.B. Edwards et al, 2005; Javitt et al., 1994; Kropotov et al., 1995; Opitz et al., 2002; Rosburg 2003; Rosburg et al., 2005).

Zahlreiche Studien zeigten auch eine Beteiligung des Frontallappens an der Generierung der MMN: Mehrere Arbeiten wiesen dies mittels EEG-Messungen nach (Deouell et al., 1998; Gomot et al., 2000; Rinne et al, 2000; Baldeweg et al. 2002), die auch intrakranial bestätigt wurden (Rosburg et al. 2005). Zwei Läsionsstudien stützten das Ergebnis (Alain et al, 1998; Alho et al., 1994). Im Weiteren existieren eine Reihe fMRI-Studien zu diesem Sachverhalt ( Molholm et al., 2005; Rinne et al. 2005,; Schall et al., 2003; Yucel et al., 2005), wobei Deouell, 2007, zusammenfassend in einem Review feststellte, dass die Evidenz für den frontalen Generator der MMN in der Zusammenschau der genannten Befunde noch nicht im gleichen Maße gesichert sei wie für den temporalen Ursprung. Doeller et al., 2003, zeigten, dass bei Ableitung der MMN im fMRI eine erhöhte Aktivität im rechten präfrontalen Gyrus zu beobachten war, womit sich die Frage nach der Bedeutung des Dopamin-Stoffwechsels stellt.

Die MMN ist auch ableitbar, wenn die Aufmerksamkeit des Probanden auf etwas anderes als den auslösenden Reiz gerichtet ist (z.B. Kathmann, 1999), was zur Einordnung der MMN als vorbewußten auditorischen Mechanismus führte. Einige Studien kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass unter bestimmten Umständen die MMN indirekt von der Aufmerksamkeit moduliert werden kann was dafür spricht, dass die MMN nicht nur einen vorbewußten Prozess darstellt. Der modulierende Einfluss von Aufmerksamkeit auf die MMN ist Gegenstand kontroverser Diskussion (Sussman et al., 1998, 2007). Sussman et al., 2007, stellten hierzu die Hypothese auf, dass es vom akustischen Kontext der abweichenden Reize abhängt, ob und in welchem Maße die MMN von der Aufmerksamkeit moduliert werde.

Auch bei schlafenden Probanden tritt die MMN auf (z.B. Nashida et al., 2000; A-tienza et al., 2002). Sie lässt sich sogar bei komatösen Patienten ableiten (Fischer et

al., 2000) und weist geringe Vorhersagekraft für die Fähigkeit des sprachlichen Ausdrucks nach dem Koma auf (Kane et al., 2000). Ob die MMN auch von visuellen Paradigmen ausgelöst werden kann, ist umstritten (Pazo-Alvarez et al., 2003).

In der Zusammenschau der dargestellten Befunde wird angenommen, dass die MMN neben der Funktionalität des primären und sekundären auditorischen Kortex einen frontalen autonomen vorbewußten Detektionsmechanismus repräsentiert, der dem Steuern von Aufmerksamkeit dient. Zusätzlich zum primären und sekundären auditorischen Kortex, wäre dieser Detektionsmechanismus eine Instanz in einer Reihe von Prozessen, die zum Entstehen von Aufmerksamkeit in Bezug auf akustisch wahrgenommene Reiz-Unterschiede führen.

Eine Metaanalyse von Umbricht et al., 2005, erbrachte, dass Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer keinen Einfluss auf die Größe der Mismatch-Negativität haben. Rimmele et al., 2012, kamen jedoch erneut zu dem widersprechenden Ergebnis, dass die Größe der Mismatch-Negativität mit dem Alter abnehme.

In mehreren Studien konnte eine positive Assoziation zwischen der Leistung in kognitiven Tests (Toyomaki et al., 2008; Kawakubo et al., 2006) bzw. einem niedrigeren Wert auf der GAF-Skala (Light and Braff, 2005) und erniedrigter MMN-Amplitude bei Patienten mit Schizophrenie gezeigt werden. Light et al., 2007, fanden außerdem eine signifikante Assoziation der MMN mit dem psychosozialen Leistungsvermögen bei gesunden Probanden. Andere Studien zu dieser Fragestellung fanden jedoch keine derartige Assoziation (Brockhaus-Dumke et al., 2005; Kasai et al., 2002).

### **I.3.2. Dopaminerge Einflüsse**

Relativ wenige Studien haben bisher den Zusammenhang zwischen Dopaminhaushalt und MMN untersucht und kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen:

Leung et al., 2010, untersuchten die MMN bei 16 gesunden männlichen Probanden, bei denen sie zuvor die Aminosäure-Vorläufer von Dopamin, Tyrosin und Phenylalanin, reduziert hatten, was zur verminderten Ausschüttung von Dopamin führen sollte. Hierbei konnte keine Veränderung der MMN festgestellt werden. Leung et al., 2007, zeigten auch, dass eine direkte Stimulation von Dopamin D1- und D2-Rezeptoren mittels Bromocriptin und Pergolid die MMN nicht moduliert. Kähkönen et al., 2002, und Pekkonen et al., 2002, prüften die Wirkung des Dopamin D2-Rezeptor

Antagonisten Haloperidol auf die MMN und konnten keinen signifikanten Effekt feststellen. Ein Effekt von Clozapin auf die MMN konnte ebenfalls nicht gefunden werden (Umbricht et al., 1998). Eine Studie von Kähkönen et al., 2001, ermittelte jedoch, den gerade dargestellten Ergebnissen widersprechend, eine erhöhte MMN-Amplitude bei Verabreichung von Haloperidol. Baker et al., 2005, zeigten bei Patienten mit DiGeorge-Syndrom, dass der funktionelle Polymorphismus rs4608 der COMT bei der Variante mit niedrigerer Enzymaktivität COMT108/158Met im Vergleich zu derjenigen mit höherer Enzymaktivität COMT108/158Val zu einer kleineren MMN-Amplitude führt.

Darüber hinaus sprechen laut Leung et al, 2007, verschiedene Gründe dafür, dass Dopamin bei der Modulation der MMN eine Rolle spielt: (1) Dopamin wird sowohl in traditionellen (Davis et al, 1991; Moore et al., 1999; Iversen and Iversen, 2007) als auch in moderneren Modellen, die von einer Dysfunktion im Glutamat-Stoffwechsel ausgehen (Carlsson and Carlsson, 1990; Laruelle et al., 2003; Javitt, 2004) eine wichtige Funktion zugeschrieben. (2) Dopamin D1- und D2-Rezeptoren finden sich in GABA-Interneuronen und Pyramidenzellen im präfrontalen Kortex (Tzschentke 2001) und sind beteiligt an der kortikalen Erregung und Hemmung (Trantham-Davidson et al., 2004; Tseng and O'Donnell, 2004). (3) Mehrere Studien (z.B. Umbricht et al., 2000, 2002; Javitt et al., 1996) zeigten eine verminderte MMN-Amplitude bei Verabreichung des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Ketamin. NMDA-Rezeptoren befinden sich sowohl in präsynaptischen Dopamin-Terminals als auch in GABA-Interneuronen im Striatum, wo sie die präsynaptische Freisetzung von Dopamin hemmen (Wu et al., 2000). Die verringerte MMN-Amplitude bei Verabreichung von Ketamin könnte auch auf die fördernde Wirkung von Ketamin auf die Freisetzung von Dopamin (Breier et al., 1998) sowie auf seine Funktion als partieller D2-Agonist (Kapur and Seeman 2002) zurückzuführen sein.

### **I.3.3. Rs4680 in der Schizophrenie**

Die Catechol-O-methyltransferase (COMT) existiert in zwei Formen, einer membrangebundenen (MB-COMT) und einer löslichen (S-COMT). S-COMT kommt vorwiegend in peripheren Körpergeweben vor, MB-COMT lässt sich vor allem im ZNS finden.

Meta-Studien (Lewis et al., 2003; Wang et al., 2010) über genetische Linkage-Studien

bei Schizophrenie identifizierten die 22q11 Region, in der auch die COMT kodiert ist, als Bereich von möglichen Kandidatengenen, die für Schizophrenie prädisponieren können. Mikrodeletionen in dieser Region, auch als DiGeorge-Syndrom bekannt, führten bei Erwachsenen zu einem Risiko von ungefähr 25%, Symptome zu entwickeln, die die diagnostischen Kriterien für eine Schizophrenie erfüllen (Papolos et al., 1996; Murphy et al., 1999; Baker et al., 2005).

Der Val/Met-Polymorphismus der COMT, auch g1947A oder rs4680 genannt, ist einer der am meisten untersuchten Kandidatengene für Schizophrenie. Hierbei wird an den Codons 108 und 158 der COMT Valin durch Methionin ersetzt, was zu drei unterschiedlichen COMT-Varianten mit unterschiedlicher Enzymaktivität in der Bevölkerung führt, wobei die Val/Val-Variante die höchste und die Met/Met Variante die niedrigste Enzymaktivität sowohl für die S- als auch für die MB-Form aufweisen (Lachman et al., 1996; Chen et al., 2004).

Zahlreiche Studien sind der Frage nachgegangen, ob eine der Polymorphismus-Varianten mit Schizophrenie assoziiert ist. Der übergroßen Mehrheit der Fall-Kontroll-Studien ist es trotz insgesamt mehrerer tausend untersuchten Patienten und Kontrollen nicht gelungen eine solche Assoziation signifikant aufzuzeigen (Craddock et al. 2006; Fan et al., 2005; Okochi et al., 2009).

Familien-basierte Studien lieferten jedoch überwiegend signifikante Ergebnisse für eine positive Assoziation zwischen Val-Allel und Erkrankung (Egan et al., 2001; Handoko et al., 2005; Kunugi et al., 1997; Li, Sham et al., 1996, 2000). Chen et al., 2004, konnten bei einer Studie mit 274 irischen Familien eine Assoziation zwischen rs4680 und Schizophrenie zeigen. Einige familien-basierte Studien mit asiatischen Patienten (Kunugi et al., 1997; Semwal et al., 2001; Chien et al., 2009) konnten jedoch keine signifikante Assoziation zwischen einer der Polymorphismus-Varianten und Schizophrenie aufweisen.

#### **I.3.4. Präfrontale Rolle der COMT**

Wesentlich größeren Einfluss auf den Dopamin-Spiegel als die COMT hat die MAO (Huotari et al., 2002). Versuche an Mäusen (Käenmäki et al., 2010) und Ratten (Tunbridge et al., 2004) kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass die Bedeutung der COMT für den Dopaminstoffwechsel präfrontal grösser ist.

Die Beziehung zwischen Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses und Erregung



von Dopamin-Rezeptoren lässt sich durch eine umgekehrte U-Kurve darstellen. Sowohl zu starke als zu geringe Erregung von D1-Rezeptoren haben demnach eine negative Wirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit (Goldman-Rakic et al., 2000; Williams et al., 2007). Einige Studienergebnisse sprechen dafür, dass insbesondere für kognitive Defizite bei Schizophrenie eine gestörte Signal-to-Noise-Ratio von Bedeutung ist. So wurde bei Patienten mit Schizophrenie während der Abarbeitung von Aufgaben, die Aufmerksamkeit und Kurzzeit-Gedächtnis prüften, verstärkter Noise im Vergleich zu Gesunden bei EEG-Messungen beobachtet (Winterer et al., 2000). Rolls, 2012, präsentierte hierzu ein Konzept, das zwischen „gewollter Handlung“ und „freiem Willen“ unterscheidet, wobei durch das gestörte Signal-to-Noise Verhältnis bei Schizophrenie die Fähigkeit zur Bildung eines „freien Willens“ pathologisch herabgesetzt sei.

Auch eine Assoziation zwischen verstärkten präfrontalen Noise und dem Vorliegen des Val-Alles bei rs4680, das mit höherer Enzymaktivität und somit niedrigeren Dopaminspiegeln einhergeht, konnte gezeigt werden (Gallinat et al., 2003; Winterer et al., 2006, Apud et al., 2007). Mehrere Studien konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen des Val-Allels bei rs4680 und dem schlechteren Abschneiden in kognitiven Tests, die das Arbeitsgedächtnis und die Exekutivfunktion (Wisconsin Card Sorting Test und N-Back) überprüften, herstellen (Egan et al., 2001; Dumontheil et al., 2011). Diese Ergebnisse wurden mehrmals auch bei gesunden Probanden sowie klinisch unauffälligen Geschwistern von Schizophrenie-Patienten repliziert (Joober, Gauthier et al., 2002; Diaz-Asper et al., 2008). Egan et al. 2001 stellten fest, dass Patienten, Geschwister von Patienten sowie gesunde Kontrollen, wenn sie Val/Val homozygot bei rs4680 waren, nicht nur ein schlechteres Ergebnis im N-Back-Test erzielten, sondern im fMRI während der Aufgabenbearbeitung auch eine höhere kortikale Aktivierung und somit eine offenbar ineffizientere Arbeitsweise beobachtet werden konnte. Pomarol-Clotet et al., 2010, stellten sowohl bei Gesunden als auch bei Schizophrenen eine Assoziation zwischen dem Val/Val-Genotyp und verringerter neuronaler Aktivität in einem Cluster im rechten präfrontalen Kortex im fMRI fest.

Andere Studien konnten mit ähnlichen Testbatterien jedoch keine derartige Assoziation finden (z.B. Tsai et al., 2003; Bolton et al., 2010). Dennis et al., 2010, untersuchten bei 1218 gesunden Probanden den Zusammenhang zwischen dem

Abschneiden in kognitiven Tests und rs4680. Sie fanden dabei zwar keinen signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse, es ließ sich jedoch mit bildgebenden Verfahren eine erhöhte präfrontale Aktivität bei Val/Val-Homozygoten nachweisen, was darauf hindeutet, dass zwar ein gleichwertiges Ergebnis jedoch mit einer ineffizienteren Arbeitsweise erzielt wurde. Ho et al., 2005, fanden ebenso zwar keine schlechtere Test-Leistung für Val/Val Homozygote im N-Back, beobachteten jedoch eine signifikant höhere frontale kortikale Aktivierung im fMRI. Methodische Unterschiede bezüglich der genau verwendeten Testvariante sowie Größe, Rasse und Krankheitsstadium der untersuchten Population könnten der Grund für die dargestellten Widersprüche sein.

Zusammenfassend kann man sagen, dass für einen signifikanten Einfluss von rs4680 auf präfrontal gesteuerte kognitive Prozesse Evidenz besteht.

Tan et al., 2007, zogen in ihrem Review den Schluss, dass dysfunktionale präfrontale kortikale Dynamiken bei Schizophrenie zu einer eingeschränkten Funktionsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses führen könnten und Patienten kompensatorische kortikale Netzwerke verstärkt hinzuzögen, die auch die schlechtere Signal-to-Noise-Ratio verringern könnten.

Es existieren außerdem Hinweise für einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Aggression und Gewalttätigkeit bei Schizophrenie-Patienten und dem Vorliegen der Met/Met-Variante von rs4680 der COMT (Soyka, 2011).

### **I.3.5. Rs4680 in MRI-Untersuchungen**

SMRI-Untersuchungen bezüglich des Zusammenhangs von rs4680 und strukturellen Hirnveränderungen haben Folgendes ergeben:

Honea et al, 2008, fanden mittels VBM(Voxel-based-morphometry)-Untersuchungen bei 150 gesunden Probanden einen Trend zu reduzierten Volumen des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Trägern des Genotypen Met/Met. Bei Homozygoten für Val/Val waren hingegen Volumen von Hippocampus und Parahippocampus signifikant reduziert. Damit vereinbar erschien in einer Studie von Cerasa et al., 2008, (VBM) bei 75 gesunden Probanden das Volumen der grauen Hirnsubstanz präfrontal signifikant vergrößert bei Vorliegen des Genotypen Val/Val. Träger des Met-Allels wiesen hingegen ein erhöhtes Volumen des Hippocampus beidseits auf.

McIntosh et al, 2007, (sMRI und fMRI) sahen wiederum dem widersprechend ein erhöhtes Volumen des anterioren Cingulus der Met-Homozygoten im Vergleich zu Val-Homozygoten bei einer Hochrisikogruppe für Schizophrenie. Bei Ohnishi et al., 2006, (VBM) erschien hingegen bei Schizophrenie-Patienten mit Val/Val Status bei rs4680 das präfrontale und mediotemporale Hirnvolumen reduziert. In der gesunden Kontrollgruppe konnte in der letztgenannten Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Genotyp und Hirnvolumen gefunden werden. Zinkstok et al., 2006, (sMRI) und Ho et al., 2005, (sMRI) konnten bei Gesunden ebenfalls keinen Effekt des COMT-Genotyps auf die frontale graue Hirnsubstanz feststellen. In der Studie von Ho et al., 2005, wurde auch bei Patienten mit Schizophrenie kein Einfluss des COMT-Genotyps auf die graue Hirnsubstanz gefunden. In einer sMRI-Studie von Gennatas et al., 2012, mit Alzheimer-Patienten sowie gesunden Kontrollen war das Vorliegen des Val-Allels ebenfalls u.a. assoziiert mit verminderter grauer Substanz im dorsolateralen sowie ventromedialen präfrontalen Kortex. Das Vorkommen des Met-Allels bei den untersuchten Alzheimer-Patienten war hingegen assoziiert mit einem erhöhtem Volumen der grauen Hirnsubstanz des ventralen Tegmentums im Vergleich zu den gesunden Kontrollen.

Eine mögliche Erklärung für diese teilweise widersprüchlichen Ergebnisse könnte sein, dass zusätzlich zu rs4680 noch weitere genetische Veränderungen, die ein erhöhtes Risiko für Schizophrenie bedeuten, vorliegen müssen, damit sich die unterschiedliche Wirkung der Genotyp-Varianten von rs4680 in vollen Umfang manifestiert (Harrison und Weinberger, 2005).

Diese Theorie wird unterstützt durch eine Studie von Zinkstok et al., 2008, die mittels sMRI-Untersuchungen bei Patienten mit Schizophrenie und schizoaffektiven Störungen herausfanden, dass bei Probanden mit 1 oder 2 Mutationen der PRODH-Allele in der 22q11-Region und dem Val-Allel bei rs4680 eine signifikant höhere Dichte der weißen Hirnsubstanz im Frontallappen vorlag. Zhang et al., 2012, stellten fest, dass die für Konsumenten abhängig machender Substanzen typischen Veränderungen der weißen Hirnsubstanz im linken präfrontalen Kortex nur festzustellen waren, wenn der Genotyp Met/Met vorlag. Auch dies stützt die Hypothese, dass zusätzlich zu rs4680 weitere Einflüsse nötig sein könnten, damit der Genotyp seine Relevanz entfaltet.

In der Zusammenschau der relevanten Studien überwiegen die Argumente für einen

Einfluss von rs4680 auf die Morphologie des Frontallappens, wenn auch möglicherweise nur unter bestimmten anderen genetischen Voraussetzungen oder Umweltfaktoren.

### **I.3.6. MMN als Endophänotyp der Schizophrenie**

Das Konzept des Endophänotyps wie es von Gottesman et al., 2003, postuliert wurde bietet eine Hilfestellung zur Schliessung der biologischen Lücke zwischen Genen, die die Vulnerabilität für psychiatrische Erkrankungen erhöhen, einerseits und der nach außen sichtbaren Symptomatik der Erkrankung andererseits: Über die Identifizierung von nach außen nicht sichtbaren krankheitsspezifischen Veränderungen von Funktionalität oder Morphologie des ZNS könnte es durch Fokussierung auf einzelne für die jeweilige Veränderung des Endophänotyps verantwortliche Gene gelingen, die polygenetische Ätiologie einer psychiatrischen Erkrankung schrittweise aufzuklären. Gottesman et al., 2003, definierten mehrere Kriterien, die ein Parameter erfüllen sollte, um als Endophänotyp geeignet zu sein. Diese Kriterien sind seitdem etwas modifiziert und erweitert worden. Turetsky et al., 2007, präsentierten folgende Eigenschaften eines idealen Endophänotyps:

Der Endophänotyp muss mit der Erkrankung assoziiert, von hoher Reliabilität und weitgehend unabhängig vom Krankheitsstadium sein. Er sollte in hohem Maße vererbbar sein, so dass intra- und interfamiliäre Varianz auf gemeinsame Gene zurückgeführt werden kann. Innerhalb von betroffenen Familien sollte der ideale Endophänotyp verstärkt gemeinsam mit der Erkrankung, jedoch auch bei klinisch gesunden Familienmitgliedern auftreten. Im Weiteren sollte der Endophänotyp mit möglichst geringen Aufwand messbar, sowie möglichst aufschlussreich in Hinblick auf Pathophysiologie und genetische Ursachen der Erkrankung sein. Im Folgenden wird gezeigt, dass die MMN die notwendigen Kriterien erfüllt, um als Endophänotyp für Schizophrenie angesehen zu werden:

Eine reduzierte MMN ist im hohen Maße mit Schizophrenie assoziiert wie u.a. eine aktuelle Meta-Studie von Umbricht et Krljes, 2005, zeigt. Die MMN bei Schizophrenie weist außerdem eine relativ hohe Reliabilität auf (Light und Braff, 2005;  $r=0,9$ ). Die Studienlage zeigt überwiegend, dass auch neuroleptische Medikation mit z.B. Olanzapin (Korostenskaja et al., 2005), Risperidon (Umbricht et al., 1999) oder Clozapin (Umbricht et al. 1998; Schall et al., 1999), nicht zu einem Ausgleich des

MMN-Defizits führt. Catts et al., 1995, konnten ebenfalls keinen Einfluss neuroleptischer Medikation auf die MMN finden. Dazu passt, dass eine klinische Verbesserung mit dem Übergang von der akuten in die post-akute Phase nicht mit einem reduzierten MMN-Defizit einhergeht. Allerdings gibt es Berichte, wonach die MMN bei erstmalig an Schizophrenie Erkrankten noch normal ist und sich erst mit andauernder Erkrankung das MMN-Defizit herausbildet (Umbricht et al., 2006; Salisbury et al., 2002).

Nach der aktuellen Studienlage liegen starke Hinweise vor, dass die MMN als relativ spezifisch für Schizophrenie angesehen werden kann: So liegt bei depressiven, alkoholabhängigen und bipolaren im Unterschied zu schizophrenen Patienten keine eindeutige Studienlage vor, dass die MMN signifikant bei diesen Patientengruppen reduziert wäre. Zwei Studien fanden bei depressiven Patienten keine signifikante Reduktion der MMN (He et al., 2010; Umbricht et al., 2003), während andere Untersuchungen diesen Ergebnissen widersprechen (Naismith et al., 2012; Chang et al., 2011). Auch bei alkoholabhängigen Patienten liegt laut dem Review von Sánchez-Turet, Serra-Grabulosa, 2002, eine widersprüchliche Studienlage vor. Bei manisch-depressiven Patienten überwiegen Studien, die keine signifikante MMN-Reduktion zeigen (Catts et al., 1995; Hall et al., 2009; Umbricht et al., 2003) gegenüber widersprechenden Ergebnissen (Jahshan et al., 2012). Hall et al., 2009, beispielsweise führten bei bipolar Erkrankten Familien- und Zwillings-Untersuchungen durch (n=301). Bei Zwangsstörungen (Koelsch, 2009; Oades et al., 1996, 1997; Towey et al., 1994) konnte keine signifikante MMN-Reduzierung festgestellt werden.

Im Weiteren ist die reduzierte MMN-Amplitude bei Schizophrenie ein Parameter, der mit relativ geringen Aufwand von großen Populationen erhoben werden kann und von den untersuchten Patienten nicht besonders viel Kooperation erfordert.

Auch bei biologisch Verwandten von Schizophrenie-Patienten, die klinisch gesund waren, wurde eine reduzierte MMN-Amplitude gefunden (Jessen et al., 2001; Bar-Haim et al., 2003; Schreiber et al., 1992). Es gab jedoch auch Studien, die keine MMN-Veränderungen bei Familienmitgliedern finden konnten (z.B. Bramon et al., 2004; Magno et al., 2009). Bodatsch et al., 2011, zeigten, dass in einer Hochrisikogruppe bei Verwandten von schizophrenen Patienten die MMN nicht nur reduziert war, sondern sogar signifikanten prädiktiven Wert für das Risiko erstmalig

eine Psychose zu entwickeln, aufwies.

Im Weiteren konnte eine Assoziation zwischen Vorliegen des Met-Allels bei rs4680 und reduzierter MMN-Amplitude bei Patienten mit 22q11-Deletion-Syndrome, das mit einem Risiko von 25% eine Psychose zu entwickeln einhergeht, gezeigt werden (Baker et al., 2005).

Ein weiterer Vorteil von neurophysiologischen Messdaten als Endophänotyp liegt darin, dass EEG-Messungen direkt die Funktion von Nervenzellen abbilden, während kognitive Tests oder fMRI-Untersuchungen auf Beobachtungen des Verhaltens oder auf hämatologischen Reaktionen auf die Aktivität von Nervenzellen im ZNS beruhen.

## **I.4. FRAGESTELLUNGEN DER UNTERSUCHUNG**

Aus dem oben dargestellten Konzept des Endophänotypen bei der Schizophrenie ergeben sich mit Bezug zur dargestellten Literatur verschiedene Fragestellungen, die in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden sollen.

### **I.4.1. Fragestellung 1**

Wie in der obigen Literatur dargestellt weisen an Schizophrenie erkrankte Patienten eine reduzierte MMN auf. Dieses Untersuchungsergebnis soll repliziert werden.

**Hypothese:** Schizophrene Patienten weisen jeweils an den Elektroden Cz und Fz gegenüber gesunden Kontrollen eine reduzierte MMN auf.

### **I.4.2. Fragestellung 2**

Wie in der Einleitung gezeigt moduliert rs4680 beim 22q11-Deletion-Syndrome die MMN. Es soll geklärt werden, inwieweit die MMN in der untersuchten Population als Repräsentanz des Endophänotypen von rs4680 bei Schizophrenie moduliert wird.

**a)** Es wird die Fragestellung verfolgt, ob rs4680 die MMN sowohl bei Schizophrenie-Patienten als auch bei gesunden Kontrollen beeinflusst.

**Hypothese:** Rs4680 moduliert die MMN bei Schizophrenen und bei gesunden Kontrollen.

**b)** Im zweiten Schritt soll analysiert werden, ob eine bestimmte Variante von rs4680 die MMN bei Schizophrenie-Patienten auf andere Weise als bei Gesunden moduliert und damit einen Faktor für erhöhte oder verminderte Vulnerabilität für Schizophrenie darstellt.

**Hypothese:** Zumindest ein bestimmter Genotyp von rs4680 hat bei Schizophrenie-Patienten einen anderen Einfluss auf die MMN als bei Gesunden.

### **I.4.3. Fragestellung 3**

**a)** Zur Frage des Effekts des Alters auf die MMN existieren widersprüchliche Studienergebnisse. In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss des Alters untersucht werden.

**Hypothese:** Die Größe der MMN ist nicht mit dem Alter assoziiert.

**b)** Für einen Geschlechtseinfluss auf die MMN besteht in der Literatur aktuell keine Evidenz. Dieser Zusammenhang soll in der untersuchten Population erneut geprüft werden.

**Hypothese:** Ein Einfluss des Geschlechts auf die MMN besteht in der untersuchten Population nicht.

**c)** Wie oben dargestellt konnte bisher kein Einfluss von neuroleptischer Medikation auf die MMN festgestellt werden. In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob atypische und typische Neuroleptika die MMN unterschiedlich modulieren.

**Hypothese:** Die MMN wird durch atypische oder typische Neuroleptika nicht signifikant unterschiedlich beeinflusst.

## **II. METHODIK**

### **II.1. EINFÜHRUNG**

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission wurden die dargestellten Messungen im Rahmen übergeordneter Studien für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum Charité Hochschulmedizin Berlin durchgeführt.

Nach Aufklärung über den Studienablauf erklärten alle Probanden schriftlich ihr Einverständnis. Die Durchführung erfolgte unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Gallinat. Der Autor rekrutierte selbstständig 48 an Schizophrenie erkrankte Patienten. Die EEG-Ableitungen erfolgten in Zusammenarbeit mit den studentischen Mitarbeitern und den medizinisch-technischen Assistenten des Labors.

### **II.2. PROBANDENREKRUTIERUNG UND BESCHREIBUNG DER STICHPROBE**

#### **a) Probandenrekrutierung**

Durch Anzeigen in Berliner Tageszeitungen wurde die gesunde Kontrollgruppe rekrutiert. Nachdem telefonisch bereits die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurde, wurde am Untersuchungstag mit einem strukturierten Interview (M.I.N.I.) (Sheehan et al. 1998) durch einen Psychiater der Klinik die Eignung zum Studieneinschluss sichergestellt.

Die Diagnosestellung der Patienten mit F2-Diagnose (ICD-10) erfolgte im Rahmen eines vollstationären Aufenthalts an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Charité oder von niedergelassenen psychiatrischen Fachärzten. Es wurden sowohl Patienten von niedergelassenen psychiatrischen Fachärzten als auch aus der vollstationären Behandlung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Charité rekrutiert.

**Ausschlusskriterien** für schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen waren: Hörprobleme, Substanzmittelmissbrauch in den letzten 12 Monaten, schwerwiegende



internistische oder neurologische Erkrankungen (z. B.: Zustand nach Herzinfarkt, mehr als zwei internistische Medikamente pro Tag, nicht behandelte Schilddrüsen-, Kreislauferkrankungen, Multiple Sklerose, Epilepsie, Parkinson, Demenz, unklare neurologische Symptome, bekannte Läsionen in bildgebenden Untersuchungen des Gehirns), klinisch relevante laborchemische Abweichungen, maligne Erkrankungen; zusätzlich in der Kontrollgruppe eine manifeste bzw. der Verdacht auf eine psychiatrische Erkrankung, zusätzlich in der Patientengruppe weitere psychiatrische Erkrankungen.

**Tabelle 1:** Beschreibung der Stichproben der schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen nach Geschlecht, höchster Schulabschluss und Rauchstatus.

	<b>Schizophrene Patienten</b>	<b>Gesunde</b>
	<b>(N=77)</b>	<b>(N=92)</b>
<b>Geschlecht (m/w)<sup>(1)</sup></b>	51/26	46/46
<b>Höchster Schulabschluss<sup>(2)</sup></b>	<b>Anzahl N (%)</b>	<b>Anzahl N (%)</b>
Kein Schulabschluss (N=5)	5 (6,5)	0 (0)
Sonderschule (N=1)	1 (1,2)	0 (0)
Volks-/Hauptschule (N=27)	21(27,3)	6 (6,5)
Mittlere Reife (N=53)	21(27,3)	32 (34,8)
Fachabitur (N=12)	2 (2,6)	10 (10,9)
Abitur (N=60)	16 (20,8)	44 (47,8)
Fehlend (N=11)	11 (14,3)	0
<b>Rauchstatus<sup>(3)</sup></b>	<b>Anzahl N (%)</b>	<b>Anzahl N (%)</b>
Nichtraucher (N=73)	15 (22,3)	52 (63,0)
Raucher (N=86)	58 (77,7)	34 (36,9)

<sup>(1)</sup> $\chi^2(1)=4,518$ ,  $p=0,034$ ; <sup>(2)</sup> $\chi^2(6)=32,899$ ,  $p<0,001$ ; <sup>(3)</sup> $\chi^2(1)= 25,803$ ,  $p=0,00$

## **b) Beschreibung der untersuchten Stichprobe**

### **Kontrollgruppe**

Es wurden 92 gesunde Kontrollprobanden (46 Männer, 46 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 34,8 Jahren (SD=11,8) untersucht. Nichtraucher (mindestens seit einem Jahr) waren 63,0% der Kontrollgruppe. Von der Kontrollgruppe verfügten 100% über einen Schulabschluss, davon 58,7% Fachabitur oder Abitur. Vergleiche zur Übersicht Tabelle 1.

### **Schizophrene Patienten und Vergleich zur Kontrollgruppe**

77 schizophrene Patienten, davon 51 Männer und 26 Frauen, wurden untersucht. Das Alter der Patienten unterschied sich mit durchschnittlich 38,3 Jahren (SD=11,6) nicht signifikant zur Kontrollgruppe ( $t=1,909$ ,  $p=0,058$ ). Die Gruppe der schizophrenen Patienten rauchte jedoch signifikant häufiger als die Gruppe der gesunden Kontrollen ( $\chi^2(1)=25,803$ ,  $p=0,00$ ). Außerdem war der Anteil der Frauen bei den schizophrenen Patienten signifikant kleiner ( $\chi^2(1)=4,518$ ,  $p=0,034$ ). Von der Gruppe der schizophrenen Patienten verfügten 79,2% über einen Schulabschluss, davon 23,4% über Fachabitur oder Abitur. Bei 11 Patienten lagen keine Daten über den Schulabschluss vor.

### **Krankheitsverlauf**

Die mittlere Erkrankungsdauer der Gruppe der Schizophrenen lag bei 11,4 Jahren. Der größte Teil der Patienten war bereits relativ lange erkrankt. 10 Patienten zeigten eine kurze Krankheitsdauer (Dauer < 1 Jahr, N=10), 13 Patienten waren über einen mittleren Zeitraum bereits erkrankt (Dauer 1 - 5 Jahre, N=13) und 41 Patienten waren länger als 5 Jahre erkrankt (Dauer > 5 Jahre, N=41). Für 13 Patienten fehlten Daten bezüglich der Erkrankungsdauer und Erstmanifestation. Für einen Überblick vergleiche Tabelle 2.

Tabelle 2: klinische Daten I, SD = Standardabweichung

	<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>min-max</b>
<b>Alter bei Erstmanifestation</b>	26,3 (7,42)	12-45
<b>Erkrankungsdauer in Jahren</b>	<b>Anzahl N (%)</b>	
0-1	10 (13,0)	
1-5	13 (16,9)	
5-10	15 (19,5)	
10-20	11 (14,3)	
>20	15 (19,5)	
Fehlend	13 (16,9)	

### **Aktuelle klinische Parameter**

Der durchschnittliche PANSS-Gesamtwert bei den schizophrenen Patienten lag bei  $79,2 \pm 2,7$ , die positive Subskala lag bei  $19,3 \pm 0,8$ , die negative Subskala  $20,61 \pm 1,1$ . Der PANSS-Wert für allgemeine Psychopathologie bei den schizophrenen Patienten betrug durchschnittlich  $39,2 \pm 10,7$ . Für 16 schizophrene Patienten lagen keine ausreichenden Daten für die PANSS-Skala vor.

**Tabelle 3:** klinische Daten II, PANSS-Werte

<b>PANSS gesamt</b>	<b>Anzahl N (%)</b>
30-50	5 (6,5)
50-70	15 (19,5)
70-90	25 (32,5)
90-110	9 (11,7)
>110-130	7 (9,1)
Fehlend	16 (20,1)

## **Medikation**

49 Patienten wurden mit einem atypischen Neuroleptikum bzw. Clozapin behandelt. 8 Pat. erhielten hochpotente typische Neuroleptika. Eine Kombinationstherapie aus einem atypischen Neuroleptikum und einem typischen Neuroleptikum wurde bei 7 Patienten angewendet. Ein Antidepressivum und/oder ein Phasenprophylaktikum (Valproinsäure) zusätzlich zu einer neuroleptischen Medikation wurde 6 Patienten verabreicht. 4 Patienten nahmen zusätzlich zu einem Neuroleptikum ein Benzodiazepin ein. 3 Patienten waren unmediziert. Für 10 Patienten lagen bezüglich der Medikation keine ausreichenden Daten vor.

## **II.3. DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNG UND EEG-ABLEITUNG**

### **II.3.1. Untersuchung**

#### **a) Untersuchungsablauf**

Mit den schizophrenen Patienten wurde durch ein geschultes Mitglied der Arbeitsgruppe ein PANSS-Interview durchgeführt und das psychopathologische Rating vorgenommen. Patienten erhielten keine Aufwandsentschädigung.

Unmittelbar nach Studieneinschluss füllten die gesunden Kontrollprobanden 3 Persönlichkeitsinventare aus (NEO-FFI, SSS, SPQ-D), die für übergeordnete Studien verwendet wurden. Kurz danach fand die EEG-Ableitung statt. Größtenteils erfolgte die EEG-Ableitung bei den gesunden Kontrollprobanden in der ersten Tageshälfte ungefähr 2 h nach Eintreffen der Probanden im Labor. Die Kontrollgruppe erhielt hierbei eine Aufwandsentschädigung von 25 € pro Termin.

#### **b) EEG-Ableitung**

Das verwendete EEG-System bestand aus der Haube (Electrocap, ECI Inc.) und 29 Elektroden nach dem erweiterten 10-20-System. Zusätzlich wurde mit folgenden Elektroden abgeleitet: FC1, FC2, FC5, FC6, CP5, CP6, T1, T2, PO9, PO10, separate Mastoid-Elektroden (A1, A2) sowie EOG zur Kontrolle von Augenbewegungen, ca. 1cm neben dem linken Augenrand. Als Referenzelektrode wurde die Elektrode Cz

verwendet. Die Erdung erfolgte über eine Elektrode, die rostral der Elektrode Fz positioniert war. Während der Messung war die Leitfähigkeit aller Elektroden unter 10 kOhm. Zur Aufnahme des EEG wurde ein Pentium-III-PC mit einer Abtastrate von 500 Hz sowie dem EEG-System „Neuroscan SynAmps Modell 5083“ verwendet. Die akustischen Stimuli wurden binaural präsentiert und von einem weiteren Pentium-III-PC mit einer „Creative Labs Soundblaster 16“-Soundkarte erzeugt. Proband, Untersucher und elektronische Geräte befanden sich dabei im selben Raum.

Die Patienten erhielten die Anweisung, während der Messung mit geöffneten Augen einen bestimmten Punkt an der gegenüberliegenden Wand zu fixieren und sich so wenig wie möglich zu bewegen. Sie saßen dabei in einem komfortablen Sessel mit Nackenstütze und gepolsterten Armlehnen.

### **c) EEG-Paradigma**

Die akustischen Stimuli der MMN-Ableitung unterschieden sich in der Tonhöhe. Der häufig abgespielte Standardton wies eine Frequenz von 1000 Hz und eine Tonlänge von 40 ms auf. Die Reihe von gleichförmigen Tönen wurde jeweils durch einen von zwei abweichende Töne unterbrochen. Der eine Ton war in der Frequenz abweichend (920 Hz), während der andere durch die Länge (80 ms) abwich. Die beiden abweichenden Töne wurden jeweils mit einer Wahrscheinlichkeit von 10 % im Verhältnis zum Standardton präsentiert. Der genaue Zeitpunkt des Auftretens der abweichenden Töne lag dabei 350 ms, 450 ms, 550 ms oder 650 ms nach dem vorhergehenden Standardton. Die Intensität der abgespielten Töne war dabei konstant bei 75 Dezibel.

Die aufgenommenen Daten wurden nur dann gemittelt, wenn keine Blinkartefakte auftraten (Kriterium für Blinkartefakt war eine Amplitudeneskalation von +100 oder -100  $\mu$ V) und anschließend offline gefiltert mit einer Filtereinstellung von 0,1 Hz sowie 30 Hz. Die einzelnen MMN-Abschnitte hatten eine Länge von 1.000 ms, wobei der Abschnitt 200 ms vor dem Stimulus als Baseline verwendet wurden. Für diesen Zeitabschnitt erfolgte dann die Baseline-Korrektur. Bei der Mittlung wurden die Standardtöne separat von den abweichenden Tönen gemittelt (frequenzabweichende und zeitabweichende Töne wurden zusammengemittelt).

Die MMN-Kurven wurden dargestellt durch die Subtraktion der durchschnittlichen Kurven nach jedem Standardton von der durchschnittlichen Kurve nach den

abweichenden Tönen.

Für jeden Probanden und jeden abweichenden Ton wurde die Fläche unterhalb der MMN-Kurve über das Zeitfenster 100-250 ms nach dem abweichenden Stimulus automatisch durch den Computer berechnet. Die durchschnittliche Fläche wurde unterhalb der MMN-Kurve über alle Probanden und abweichenden Töne hinweg als Mismatch-Flächenamplitude mit der Einheit  $\mu\text{m}^2$  als Hauptmaß für die weitere Analyse verwendet, da somit die fehlerhafte Einwirkung durch Noise in den individuellen Kurven minimiert wurde.

## **II.4. GENOTYPISIERUNG**

Nach der Salting-out Methode (Miller et al, 1988) wurde die Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus antikoagulierten venösen Blutproben extrahiert. Hierbei werden zelluläre Proteine durch Dehydratation und Präzipitation aus den Zellen entfernt. Die fluorisierten Proben wurden im high-throughput 5-nuclease Verfahren (TaqMan, PE Applied Biosystems, Foster City, CA) genotypisiert. Die Amplifikation wurde durch eine Polymerase-Ketten-Reaktion durchgeführt. Amplifikation und Detektion erfolgte im selben Schritt. Das Verfahren benötigt zwei allel-spezifische Proben, wobei zwei Allele jeweils mit unterschiedlichen fluorisierenden Markern zur Unterscheidung versehen wurden. Die zu untersuchende Probe wurde während jedem Amplifizierungszyklus entsprechend der allel-spezifischen Hybridisierung durch die 5-Exonuklease-Aktivität der Taq-DNA-Polymerase gespalten, welche auch als molekulare Schere bezeichnet wird. Voraussetzung für die Induzierung des DNA-Doppelstrangbruchs war hierbei, dass die Zielsequenz detektiert wurde. Der Promoter-Polymorphismus COMTGrS4680 wurde genotypisiert. Die COMT-Sequenz wurde von einer Gen-Bank (AC005663) abgerufen. Die Primer und Proben wurde mit Primer Express 1,5 (Applied Biosystems) designt und von einem Auftrags-Labor synthetisiert (Applied Biosystems). Die Reaktionsmischungen bestanden aus 50 ng genomischer DNA, 100 nmol/L allel-spezifischer Probe, 900 nmol/L jeweils vorwärts- und rückwärts-Primer und 12,5-L master mixture (Applied Biosystems). Es wurden 40 Amplifikationszyklen durchgeführt mit einem Zyklusprofil von Denaturation bei 95°C für 30 Sekunden und einer Annealing-Temperatur von 62°C für 1 Minute.

## **II.5. STATISTISCHE VERFAHREN**

SPSS V.19 wurde als Software für die statistische Auswertung eingesetzt. Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner als 5% ( $p < 0,05$ ) angenommen. Von einem statistischen Trend wird bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 10% ( $p < 0,1$ ) ausgegangen. Zur Überprüfung mehrerer fester Faktoren, Kovariaten und abhängigen Variablen führten wir eine univariate Kovarianzanalyse durch. Lagen mehrere abhängige Variablen vor, kam eine multivariate Kovarianzanalyse zum Einsatz. Signifikanz-Testungen wurden zweiseitig durchgeführt, wenn nicht anders angegeben. Der Chi-Quadrat-Test wurde für Häufigkeitsvergleiche eingesetzt, der t-test für Mittelwertvergleiche. Die Standardabweichung (SD) wurde zusammen mit dem Mittelwert aufgeführt, wenn nicht anders angegeben.

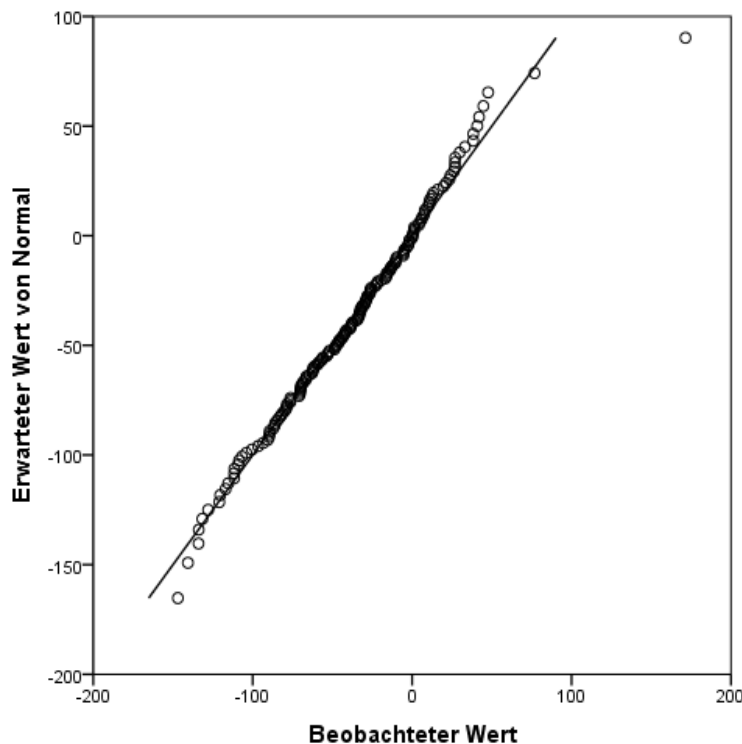
# III. ERGEBNISSE

## III.1. EINFÜHRUNG

Die Studie umfasste die Daten von 92 gesunden Probanden sowie 77 an Schizophrenie erkrankten Menschen, die mittels MANCOVA analysiert wurden.

Die Tests nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk kamen zu dem Ergebnis, dass bezogen auf alle untersuchten Probanden die Größe der Mismatch-Flächenamplitude der MMN über den Elektroden Cz und Fz normalverteilt ist, was auch im entsprechenden Q-Q-Diagramm (Abbildung 1) der MMN-Amplitude über der Fz-Elektrode sichtbar wird.

**Abbildung 1:** Q-Q Diagramm der Mismatch-Flächenamplitude an Fz, beobachteter Wert an Fz und bei Normalverteilung erwarteter Wert an Fz.



In Tabelle 1 erfolgt die Darstellung von Genotypen und Alter getrennt nach Gruppen. Es lässt sich erkennen, dass die Variante mit dem mittleren Aktivitätsniveau der COMT (Met/Val) am häufigsten vertreten ist.



**Tabelle 1:** Vergleich von demographischen Daten und Genotyp-Häufigkeit zwischen den Gruppen schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen.

	Schizophrene Patienten	Gesunde Kontrollen
N (männlich/weiblich) <sup>a</sup>	77 (51/26)	92 (46/46)
Alter (Jahre) <sup>b</sup>	38,3 ± 11,6	34,8 ± 11,8
Häufigkeit Met <sup>c</sup>	0,545 ± 0,08	0,455 ± 0,08
Häufigkeit Val <sup>c</sup>	0,455 ± 0,08	0,545 ± 0,08
Met/Met <sup>d</sup>	23 (29,9)	23 (25,0)
Val/Met <sup>d</sup>	38 (49,3)	54 (58,7)
Val/Val <sup>d</sup>	16 (20,8)	15 (16,3)

<sup>a</sup> $\chi^2(1) = 4,518, p=0,034$

<sup>b</sup> $t(167) = 1,909, p= 0,058$

<sup>c</sup> $\chi^2(1)=0,001, p=0,971$

<sup>d</sup> $\chi^2(1) = 1,495, p=0,473$

Zwischen den Gruppen schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen konnten bezüglich Alter und Genotyp-Verteilung keine signifikanten Unterschiede gefunden werden, obwohl die Häufigkeit der Genotypen numerisch voneinander abwich. In der Gruppe der Schizophrenen war der Anteil der Frauen etwas geringer.

Entsprechend der in der Einleitung genannten Hypothesen lassen sich die Haupt-Ergebnisse folgendermaßen zusammenfassen:

1. Es wurde gezeigt, dass rs4680 bei an Schizophrenie erkrankten Menschen und bei Gesunden die MMN signifikant moduliert.
2. Der Nachweis, dass rs4680 bei Schizophrenen einen anderen modulierenden Effekt auf die MMN habe als bei Gesunden, konnte nicht erbracht werden.

## **III.2. FRAGESTELLUNGEN**

### **III.2.1. Fragestellung 1: Größe der Mismatch-Flächenamplitude im Gruppenvergleich**

In der vorliegenden Arbeit sollte der Befund repliziert werden, dass Patienten mit Schizophrenie eine niedrigere Mismatch-Flächenamplitude aufweisen als gesunde Kontrollen. Dieser in Tabelle 2 sowohl an der Elektrode Fz als auch an der Elektrode Cz gezeigte Effekt wurde mittels MANOVA (Tabelle 5) signifikant belegt ( $F=5,515$ ;  $p=0,005$ ). Die Hypothese, dass Schizophrene in der untersuchten Population eine niedrigere MMN aufweisen als die gesunden Kontrollen, wurde somit bestätigt.

Tabelle 2 zeigt die deskriptive Statistik für die Größe der Mismatch-Flächenamplitude aufgeschlüsselt für die Elektroden Cz und Fz, jeweils unterteilt in die Gruppen Schizophrene, Gesunde. Hierbei sind für die Mismatch-Flächenamplitude an den Elektroden Cz und Fz jeweils getrennt bei allen Varianten von rs4680 bei der Gruppe der Schizophrenen kleinere Werte erkennbar als bei der Gruppe der Gesunden.

### **III.2.2. Fragestellung 2: Einfluss des COMT-Genotyps auf die Größe der Mismatch-Flächenamplitude**

In der untersuchten Population befanden sich die drei Genotypen von rs4680 im nahezu kompletten Kopplungsungleichgewicht und die zwei Haupthaplotypen fanden sich auf 99% aller Chromosomen, so dass auf die weitere Haplotypen-Analyse verzichtet wurde.

Die Verteilung der COMT-Genotypen wich weder bei den schizophrenen Patienten ( $\chi^2(2)=0,002$ ,  $p=0,999$ ) noch bei den gesunden Kontrollen ( $\chi^2(2)=3,074$ ,  $p=0,215$ ) signifikant von der zu erwartenden Verteilung nach dem Hardy-Weinberg-Gesetz ab. Im Testverfahren nach Russel und Rao konnte kein Unterschied in der Allelhäufigkeit zwischen den Gruppen Schizophrene und Gesunde gefunden werden.

Bei Zusammenfassung der Gruppen Schizophrene und Gesunde in der deskriptiven Statistik wurde der kleinste Wert der Mismatch-Flächenamplitude an der Elektrode Cz beim Genotypen Met/Val und an der Elektrode Fz beim Genotypen Val/Val sichtbar. Die größte Mismatch-Flächenamplitude fand sich an der Elektrode Cz beim Genotypen Val/Val und an der Elektrode Fz beim Genotypen Met/Met.

Im multivariaten Test (Tabelle 3) wurden die zusammengefassten Mismatch-Flächenamplituden an Cz und Fz in Beziehung gesetzt zum COMT-Genotyp.

**Tabelle 2:** Deskriptive Statistik, Größe der Mismatch-Flächenamplitude an den Elektroden Fz und Cz unterteilt nach Genotyp und Gruppenzugehörigkeit.

Elektrode	Gruppe	SNP	Mittelwert	Standardabweichung	N
Fz	Schizophrenie	Met/Met	-26,13	68,10	23
		Met/Val	-22,35	37,39	38
		Val/Val	-20,44	39,39	16
		Gesamt	-23,82	48,31	77
	Gesunde	Met/Met	-55,82	39,22	23
		Met/Val	-47,06	46,83	54
		Val/Val	-48,96	41,35	15
		Gesamt	-49,56	43,88	92
	Gesamt	Met/Met	-40,97	56,96	46
		Met/Val	-36,85	44,67	92
		Val/Val	-34,24	42,23	31
		Gesamt	-37,50	47,69	169
Cz	Schizophrenie	Met/Met	-36,42	57,66	23
		Met/Val	-14,13	40,35	38
		Val/Val	-6,09	31,57	16
		Gesamt	-19,12	45,72	77
	Gesunde	Met/Met	-43,40	30,62	23
		Met/Val	-30,93	34,25	54
		Val/Val	-45,51	41,59	15
		Gesamt	-36,42	34,92	92
	Gesamt	Met/Met	-43,40	45,79	46
		Met/Val	-30,93	37,60	92
		Val/Val	-45,51	41,31	31
		Gesamt	-36,42	41,00	169

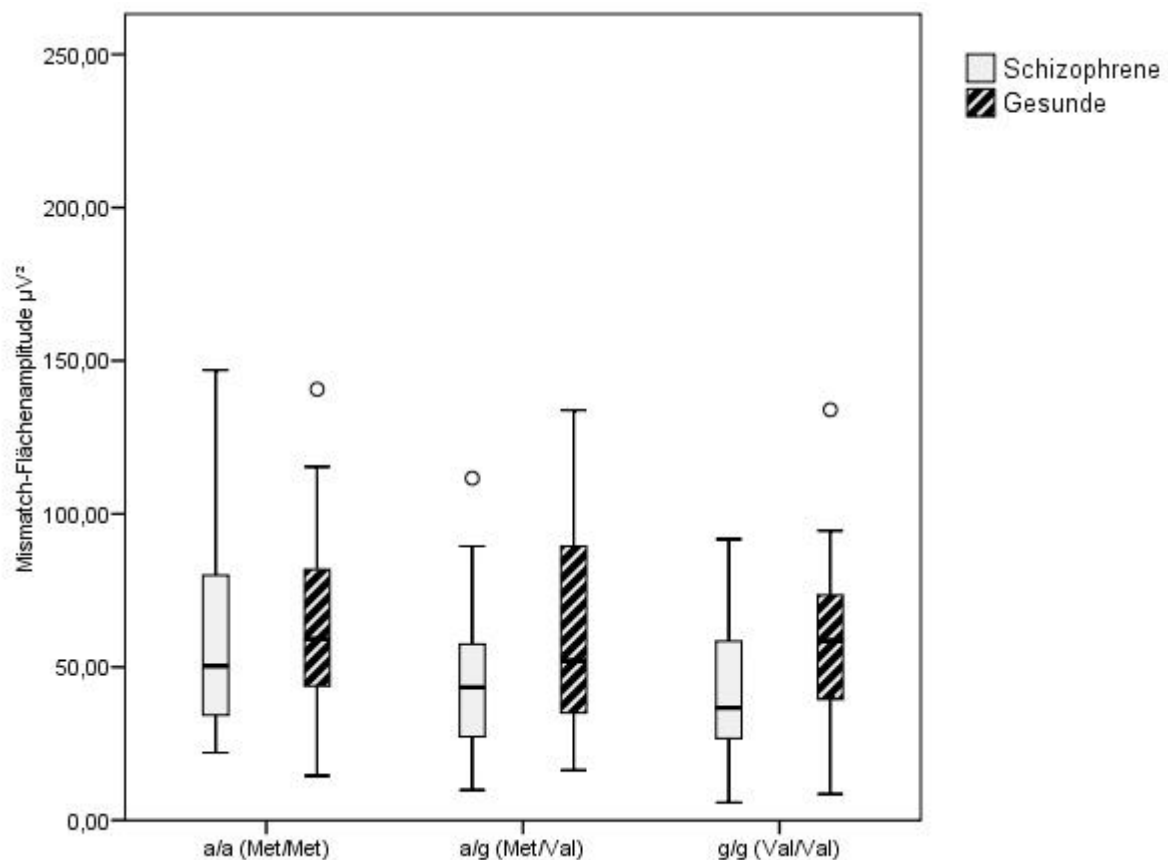
Ein Zusammenhang zwischen zusammengefasstem Effekt von Gruppe und COMT-Genotyp einerseits und der Mismatch-Flächenamplitude an Cz und Fz andererseits

konnte nicht im signifikanten Ausmaß bestätigt werden. Der Effekt des COMT-Genotyps auf die Mismatch-Flächenamplituden konnte nur in Form eines statistischen Trends mit der Methode größte charakteristische Wurzel nach Roy gezeigt werden ( $p=0,017$ ).

Aufgrund des gefundenen statistischen Trends in den multivariaten Tests führten wir einen weiteren Test der Zwischensubjekteffekte durch (Tabelle 5).

Im Test der Zwischensubjekteffekte ist erkennbar, dass die Größe der MMN an der Elektrode Cz signifikant mit dem Genotyp assoziiert ist. Der p-Wert des Zusammenhangs zwischen Genotyp und MMN an Cz ist hierbei 0,019. An der Elektrode Fz wiederum zeigt sich außerdem eine signifikante Assoziation der MMN mit Alter und Diagnose. Im Unterschied zur Mismatch-Flächenamplitude an Cz findet sich an Fz keine signifikante Korrelation der Mismatch-Flächenamplitude mit Geschlecht und COMT-Genotyp.

**Abbildung 2:** Boxplot-Darstellung der Mismatch-Flächenamplitude in  $\mu V^2$  an der Elektrode Fz, aufgeteilt nach Genotyp und Gruppe.



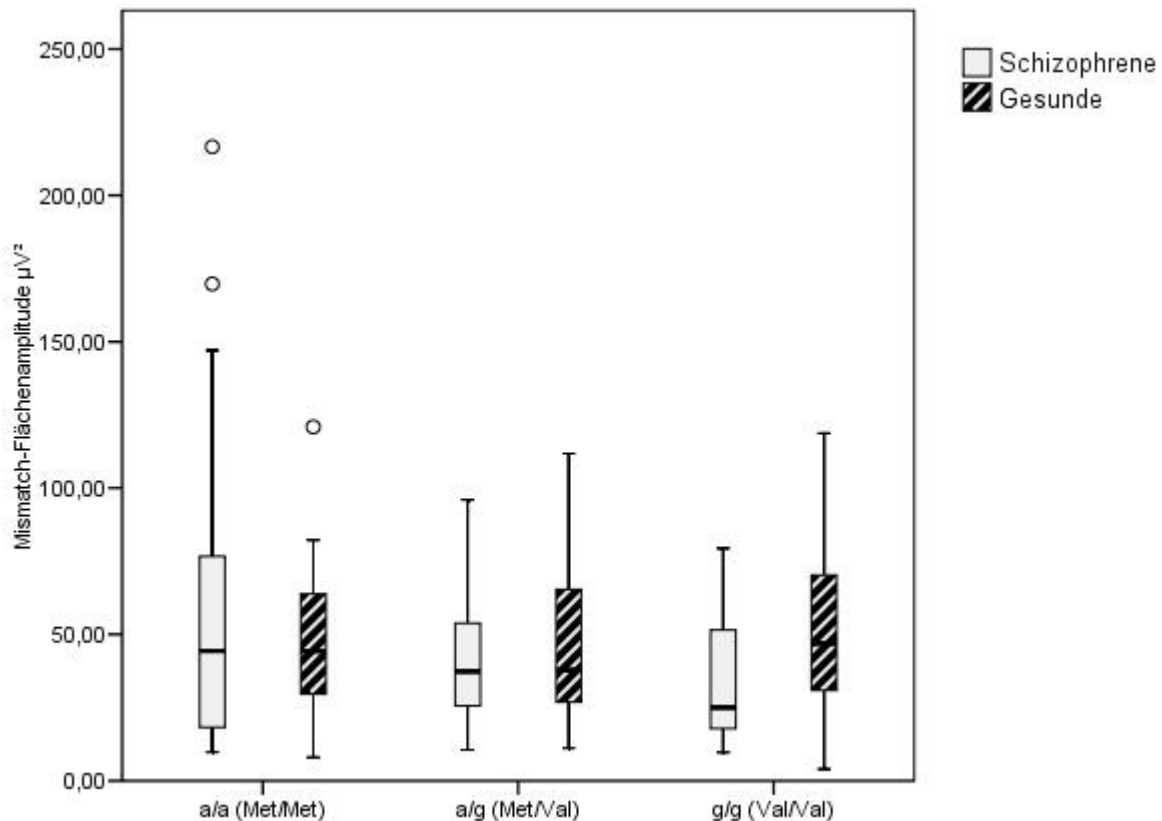
**Tabelle 3:** Multivariate Tests. Effekt der Faktoren Geschlecht, Alter, Gruppe, Genotyp sowie Gruppe und Genotyp zusammengefasst auf die gepoolten Mismatch-Flächenamplitude an den Elektroden Fz und Cz.

		Wert	F	Signifikanz
Geschlecht	Pillai-Spur	0,049	4,093	0,018
	Wilks-Lambda	0,951	4,093	0,018
	Hotelling-Spur	0,051	4,093	0,018
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	0,051	4,093	0,018
Alter	Pillai-Spur	0,064	5,460	0,005
	Wilks-Lambda	0,936	5,460	0,005
	Hotelling-Spur	0,068	5,460	0,005
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	0,068	5,460	0,005
Gruppe	Pillai-Spur	0,064	5,515	0,005
	Wilks-Lambda	0,936	5,515	0,005
	Hotelling-Spur	0,069	5,515	0,005
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	0,069	5,515	0,005
Genotyp	Pillai-Spur	0,050	2,062	0,086
	Wilks-Lambda	0,950	2,075	0,0847
	Hotelling-Spur	0,052	2,087	0,082
	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	0,052	4,156	0,017
Gruppe *	Pillai-Spur	0,031	1,264	0,284
	Wilks-Lambda	0,969	1,265	0,283
	Hotelling-Spur	0,032	1,267	0,283
Genotyp	Größte charakteristische Wurzel nach Roy	0,032	2,554	0,081

**Tabelle 5:** MANOVA und Post Hoc ANOVA: Die abhängigen Variablen sind die Mismatch-Flächenamplituden an den Elektroden Fz und Cz. Faktoren sind Alter, Geschlecht, Diagnose, COMT-Genotyp. N= 169. MANOVA, multivariate Analyse der Varianz; ANOVA, Analyse der Varianz.

Analyse	Abhängige Variablen	Alter	Geschlecht	Diagnose	Genotyp	Genotyp x Diagnose
MANOVA	Mismatch- Flächenamplitude Fz, Cz	F = 5,460 p= 0,005	F=4,093 p= 0,018	F=5,515 p=0,005	F=4,156 p=0,017	F=2,554 p=0,081
Post hoc ANOVA	Fz	F=4,345 p=0,039	F=0,169 p=0,681	F=10,047 p=0,002	F=0,464 p=0,63	F=0,014 p=0,986
	Cz	F=10,559 p=0,001	F=5,418 p=0,021	F=5,643 p=0,019	F=4,045 p=0,019	F=2,052 p=0,132

**Abbildung 3:** Boxplot-Darstellung der Mismatch-Flächenamplitude in  $\mu V^2$  an der Elektrode Cz, aufgeteilt nach Genotyp und Gruppe.



Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Größe der MMN und COMT-Genotyp getrennt nach den Gruppen Schizophrene und Gesunde bestand nicht. Bei  $p=0,132$  für Cz und  $p=0,986$  für Fz konnte also die Hypothese, dass der COMT-Genotyp bei Gesunden und Schizophrenen unterschiedliche Effekte auf die MMN habe, nicht bestätigt werden. Die Abbildungen 2 und 3 zeigen die entsprechenden Boxplots.

Im Kontrast-Test (Tabelle 6) konnte gezeigt werden, dass für beide Gruppen zusammengenommen der COMT-Genotyp einen signifikanten Effekt auf die MMN an der Elektrode Cz hat. Der größte Kontrast fand sich hierbei im Vergleich der COMT-Genotyp Val/Val und Met/Met. Ein etwas kleinerer jedoch noch signifikanter Unterschied besteht in der Größe der Mismatch-Flächenamplitude zwischen den COMT-Genotypen Met/Met und Val/Met. Auf einen Vergleich der COMT-Genotyp Val/Met und Val/Val wurde verzichtet, da wenn überhaupt nur ein sehr kleiner Unterschied zu finden gewesen wäre. An der Fz-Elektrode konnten im Unterschied zur Cz-Elektrode in den Kontrastergebnissen keine signifikanten Unterschiede der Größe der Mismatch-Flächenamplitude abhängig vom COMT-Genotyp festgestellt werden.

**Tabelle 6:** Kontrastergebnisse (K-Matrix): Die Größe der Mismatch-Flächenamplitude an den Elektroden Fz und Cz abhängig vom COMT-Genotyp.

Genotyp		Abhängige Variable		
		Fz	Cz	
Val/Met gegen Met/Met	Kontrastschätzer	6,151	18,481	
	Hypothesenwert	0	0	
	Differenz (Schätzung-Hypothesen)	6,151	18,481	
	Standardfehler	8,375	6,909	
	Signifikanz	0,464	0,008	
	95% Konfidenzintervall für die Differenz	Untergrenze	-10,388	4,836
		Obergrenze	22,690	32,126
Val/Val gegen Met/Met	Kontrastschätzer	9,891	19,682	
	Hypothesenwert	0	0	
	Differenz (Schätzung-Hypothesen)	9,891	19,682	
	Standardfehler	10,864	8,963	
	Signifikanz	0,364	0,030	
	95 % Konfidenzintervall für die Differenz	Untergrenze	-11,563	1,982
		Obergrenze	31,345	37,381

### III.2.3. Fragestellung 3: Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Mismatch-Flächenamplitude

#### **a) Einfluss des Alters:**

Im multivariaten Test (Tabelle 3) wurden die zusammengefassten Mismatch-Flächenamplituden an Cz und Fz zum Alter in Beziehung gesetzt. Hierbei wurde ein signifikanter Effekt auf die Größe der zusammengefassten Mismatch-Flächenamplitude durch den Faktor Alter gefunden.

Im Test der Zwischensubjekteffekte (Tabelle 5) ist erkennbar, dass die Größe der MMN sowohl an der Elektrode Cz ( $F=10,559$ ;  $p=0,001$ ) als auch an der Elektrode Fz ( $F=4,345$ ;  $p=0,039$ ) signifikant mit dem Alter assoziiert ist. Ein Pearson-Test ergab, dass das Alter negativ mit der MMN-Größe an der Elektrode Cz korreliert ( $r=-0,18$ ;



$p=0,018$ ). Die Hypothese, dass die Größe der Mismatch-Flächenamplitude in der untersuchten Population nicht vom Alter beeinflusst wird, konnte somit nicht bestätigt werden.

**b) Einfluss des Geschlechts:**

Die zusammengefassten Mismatch-Flächenamplituden an Cz und Fz wurden im multivariaten Test (Tabelle 3) in Beziehung gesetzt zum Geschlecht. Ein signifikanter Effekt auf die Größe der zusammengefassten Mismatch-Flächenamplitude durch den Faktor Geschlecht wurde hierbei gefunden. Im Test der Zwischensubjekteffekte ist erkennbar, dass die Größe der Mismatch-Flächenamplitude an der Elektrode Cz signifikant mit dem Geschlecht assoziiert ist. Der p-Wert des Zusammenhangs zwischen Geschlecht und Mismatch-Flächenamplitude an Cz war hierbei 0,021. Im Unterschied zur Mismatch-Flächenamplitude an Cz fand sich an Fz keine signifikante Assoziation der Mismatch-Flächenamplitude mit dem Geschlecht. Die Hypothese, dass das Geschlecht in der untersuchten Population keinen Einfluss auf die Größe der Mismatch-Flächenamplitude hat, konnte somit nicht bestätigt werden.

**c) Einfluss von atypischer oder typischer neuroleptischer Medikation:**

Um den Effekt der neuroleptischen Medikation auf die Mismatch-Flächenamplitude zu untersuchen wurde zusätzlich für die Elektroden Cz und Fz eine MANOVA mit post Hoc ANOVA durchgeführt. Hierbei wurden jeweils die Gruppen, die mit typischen ( $n=8$ ), atypischen ( $n=49$ ), typischen und atypischen ( $n=7$ ) Neuroleptika behandelt wurden oder unmediziert ( $n=3$ ) zum Zeitpunkt der Messung waren, unterschieden. Für 10 schizophrene Patienten fehlten die Angaben zur Medikation. Es konnte hierbei kein signifikant unterschiedlicher Effekt von atypischer oder typischer neuroleptischer Medikation auf die Mismatch-Flächenamplitude gefunden werden, womit die Hypothese bestätigt wurde.

## **IV. DISKUSSIONSTEIL**

### **IV.1. EINFÜHRUNG**

Die im Einleitungsteil dargestellten Hypothesen konnten nur teilweise bestätigt werden. Sowohl bei den Schizophrenen als auch bei den gesunden Kontrollen wurde die Mismatch-Flächenamplitude signifikant durch rs4680 moduliert, jedoch bestand bezüglich des Ausmaßes dieser Modulation zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

### **IV.2. METHODIK DER NEUROPHYSIOLOGISCHEN MESSUNG**

#### **IV.2.1. Reliabilität der MMN**

Die Test-Retest-Reliabilität der MMN wurde umfangreich untersucht und kann als gut beurteilt werden (Pekkonen et al, 1995). In einer Studie von Light und Braff, 2005, wurde bei Schizophrenen die Reliabilität der MMN nach 1 Jahr untersucht. Hierbei wurde eine Korrelation in Höhe von 0,9 festgestellt, also eine sehr hohe Reliabilität. Eine Reliabilität von ca. 0,7 für eine Abweichung in der Länge des Tones wurde von Escera et al. 2000, gefunden. Bei Kujaja et al., 2001, wurde eine Reliabilität von bis zu 0,75 abhängig vom Grad der Abweichung des andersartigen Tones gezeigt. Tervaniemi et al., 1995, untersuchten die Reliabilität der MMN für die Parameter Abstand, Lautstärke und Länge der Töne. Am höchsten war hier die Reliabilität der MMN bei der Abweichung der Länge des Tones ( $r=0,78$ ), am niedrigsten bei der Abweichung des Abstandes der Töne zueinander ( $r=0,53$ ). Ähnliche Verhältnisse fanden sich bei einer Studie von Kathmann et al., 1999. Die Test-Retest-Reliabilität war  $>0,8$  für die Abweichung eines Tones in der Länge und ca. 0,5 für die Abweichung eines Tones im Abstand zu den anderen Tönen.

Aufgrund der gerade aufgeführten Studien zur Frage der Reliabilität der MMN kann davon ausgegangen werden, dass die Untersuchung der MMN grundsätzlich eine ausreichend reliable Methode zur Feststellung des Endophänotyps darstellt. Das im Methodenteil dargestellte Untersuchungssetting gibt keinen Anlass, einen systematischen Bias in Bezug auf die Reliabilität der neurophysiologischen Untersuchungsergebnisse anzunehmen.

### **IV.2.2. Stabilität der MMN**

In der durchgeführten Studie traten signifikante Assoziationen zwischen Geschlecht bzw. Alter auf der einen Seite und der Größe der Mismatch-Flächenamplitude auf der anderen Seite auf. Dies steht in Widerspruch zu existierenden Forschungsergebnissen, die in einer Meta-Analyse von Umbricht et al., 2005, zusammengefasst wurden, auch wenn einzelne Studien (Rimmele et al., 2012) ebenfalls zu widersprechenden Ergebnissen kamen. Mögliche Erklärung hierfür ist neben einem Studienbias auch, dass unterschiedliche Endophänotypen, die von Umbricht et al., 2005, nicht berücksichtigt bzw. erfasst werden konnten, in diesen widersprüchlichen Ergebnissen zum Ausdruck kommen.

Bisherige Studien konnten überwiegend keine signifikante Modulation der MMN durch Antipsychotika der ersten Generation (Umbricht et al., 1998) feststellen. Auch für Olanzapin (Korostenskaja et al., 2005) und Risperdal (Umbricht et al., 1999) konnte kein derartiger Effekt gezeigt werden. Eine Studie von Kähkönen et al., 2001, stellte einen Effekt von Haloperidol auf die MMN fest. Diese Befunde sind mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit vereinbar, wonach sich typische oder atypische neuroleptische Medikation nicht unterschiedlich auf die MMN auswirken. Weitere Studien zur Frage, ob die MMN durch Medikation beeinflusst wird, erscheinen jedoch notwendig, um in Bezug auf diesen Zusammenhang stärkere Evidenz herzustellen. Die reduzierte Amplitude der MMN ist außerdem sowohl in der akuten als auch in der post-akuten Phase messbar (Shinozaki et al., 2002).

Noch nicht ausreichend untersucht ist der Effekt von Lebenszeitstress und resultierender Methylierung von Val<sup>158</sup> bei rs4680 (Ursini et al., 2011) auf die MMN. Es ist denkbar, dass die MMN hierdurch moduliert wird.

### **IV.2.3. Heritabilität der MMN**

Verschiedene Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die MMN genetisch moduliert wird. Von den bisher existierenden Studien wurde jedoch weder der Ansatz verfolgt die Heritabilität der MMN formal zu schätzen, noch wurden monozygote mit homozygoten Zwillingskorrelationen verglichen.

Heritabilitätsfaktoren, die unabhängig vom Krankheitsbild der Schizophrenie die MMN beeinflussen, können zu einem Bias führen. Umgekehrt stellen Aussagen über die Vererbarkeit von möglicherweise für Schizophrenie spezifischen Endophänoty-

pen, die durch die MMN abgebildet werden könnten, einen wichtigen Schritt dar, um sich der komplexen Genese des Krankheitsbildes zu nähern.

Wie bereits im Einleitungsteil dargestellt lässt sich auch bei klinisch gesunden Familienmitgliedern von Schizophrenen eine verringerte MMN feststellen, wobei hierzu auch Studienergebnisse existieren, die keinen derartigen Zusammenhang feststellen konnten. Auch in Tierversuchen wurden Hinweise auf genetische bedingte Modulation der MMN gefunden. In Langzeitstudien wurde außerdem gezeigt, dass die MMN während des Krankheitsverlaufs möglicherweise in Zusammenhang mit der Reduktion des Volumens des frontalen Hirnlappens zunehmend geringer wird. Eine Studie warf die Frage auf, ob das Ausmaß, in dem die MMN reduziert wird, damit zusammenhängt welche Bildungsleistung vor der Ersterkrankung erzielt wurde (Umbricht et al., 2006).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Variante von rs4680 und verminderter MMN konnte bereits in zwei Studien mit Probanden, die am 22q11 Deletion syndrome litten, gezeigt werden (Baker et al., 2005). Die vorliegende Arbeit untersucht eine ähnliche Fragestellung, jedoch wichen die Arbeitshypothesen insofern ab, als dass versucht wurde, nicht nur zu bestätigen, dass rs4680 die MMN moduliert, sondern auch dass rs4680 bei Schizophrenen einen anderen modulierenden Einfluss auf die MMN hat als bei Gesunden. Die in der vorliegenden Arbeit verfolgte Fragestellung konnte bisher noch nicht positiv beantwortet, jedoch auch nicht eindeutig widerlegt werden wie später noch dargestellt werden wird.

### **IV.3. Bezug zu vorbestehenden Forschungsergebnissen**

Baker et al., 2005, kamen bei einer Studie mit 25 Patienten mit 22q11 Deletions-Syndrom zu ähnlichen Ergebnissen wie die vorliegende Arbeit. Die Präsenz des COMT<sup>108/158</sup>Met Allels war assoziiert mit signifikant stärkerer Reduktion der MMN-Amplitude, jedoch gelang es nicht, nachzuweisen, dass rs4680 bei den Erkrankten einen signifikant anderen Einfluss auf die Amplitude der MMN ausübt als bei den gesunden Kontrollen. Die Studie von Baker et al. weist allerdings methodisch einige Unterschiede im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit auf. Die Population stellte mit dem 22q11 Deletions Syndrom eine spezielle Untergruppe der Erkrankungen aus dem psychotischen Formenkreis dar, die Anzahl der untersuchten Individuen war kleiner, die Altersgruppe im Durchschnitt deutlich jünger und die Berechnung der

MMN erfolgte in Form der Kurven-Amplitude anstatt durch die Mismatch-Flächenamplitude. Es bestand also Grund zu der Annahme, dass das Ergebnis der vorliegenden Arbeit anders ausfallen könnte als bei Baker et al.

Zwei Meta-Studien (Badner, Gershon, 2002; Lewis et al., 2003) zeigten eine Kopplung von Schizophrenie mit der 22q11 Region, in der auch die COMT kodiert wird. Dennoch ist es nicht gelungen nachzuweisen, dass rs4680 als aktivitätsregulierenden Polymorphismus der COMT einen krankheitsabhängigen modulierenden Effekt auf die MMN ausübt. Es liegt nahe anzunehmen, dass die rs4680 die MMN beeinflusst: Rs4680 beeinflusst über die Aktivität der COMT den Dopaminstoffwechsel, welcher wiederum eine herausragende Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie spielt und demnach auch einen gut belegten Befund bei Schizophrenie, die MMN, modulieren müsste. Dass diese Assoziation trotz des naheliegenden funktionellen Zusammenhangs nicht gezeigt werden konnte, passt zu den Ergebnissen einer Metaanalyse die trotz des Einschlusses von mehreren tausend untersuchten Subjekten (Craddock et al., 2006) keine Evidenz für eine Assoziation zwischen dem Vorkommen von Schizophrenie und einer Form von rs4680 herstellen konnte.

Wie auch durch familienbasierte Studien (Egan et al., 2001; Chen et al., 2004; Kunugi et al., 1997; Li, Sham et al., 1996, 2000) überwiegend positiv belegt wurde könnte es dennoch sein, dass eine positive Assoziation zwischen rs4680 und Schizophrenie vorliegt. So ist es denkbar, dass rs4680 erst Relevanz entfaltet, wenn die Erkrankung einen gewissen Schweregrad erreicht. Die COMT würde dann die Rolle einer Art Puffer-Funktion übernehmen, die erst benötigt wird, wenn die Faktoren, die die Erkrankung verursachen ein bestimmtes Maß überschreiten. Wenn man also eine ausreichend große Studienpopulation mit sehr schwer erkrankten Patienten bilden würde, könnte es möglicherweise gelingen nachzuweisen, dass rs4680 einen krankheitsabhängigen modulierenden Effekt auf die MMN ausübt und somit auch den Schweregrad der Schizophrenie beeinflussen könnte.

Obwohl der Polymorphismus rs4680 aufgrund seines Effekts auf die Aktivität der COMT als idealer Kandidat erscheint, um einen genetischen Einfluss widerlegen oder bestätigen zu können, ist es bis heute nicht gelungen, in diesem Zusammenhang zu eindeutigen Ergebnissen zu kommen. Craddock et al. präsentierten 2006 einige Parameter, die beim Versuch der Identifizierung von relevanten Kandidatengenen für die Genese von Schizophrenie beachtet werden

sollten:

### **(1) Adäquate Populationsgrößen:**

Craddock et al. stellten die Hypothese auf, dass eine adäquate Populationsgröße beim Untersuchen von Kandidatengenomen für die Genese von Schizophrenie näher an 1000 als an 100 liegen sollte. Begründet wird dies damit, dass die Vergangenheit gezeigt habe, dass zur Replikation einer gefundenen Assoziation zwischen einer genetischen Ausprägung und einem Phänotyp stets deutlich höhere Populationsgrößen benötigt wurden als bei der erstmaligen Untersuchung. Dieses Kriterium erfüllt die vorliegende Dr.-Arbeit nicht, da die Populationsgröße mit 77 schizophrenen Patienten hierfür zu klein ist. Es ist jedoch zu beachten, dass in der vorliegenden Arbeit keine reine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer bestimmten genetischen Ausprägung und einem pathologischen Phänotyp untersucht wurde. Stattdessen wurde durch die Messung der MMN im EEG der Endophänotyp abgebildet und dieser zu rs4680 in Beziehung gesetzt. Es ist durchaus möglich, dass zur Identifizierung relevanter Genloci über den Endophänotyp weitaus kleinere Populationsgrößen ausreichend sind als von Craddock et al. aufgeführt.

### **(2) Voraussetzungen für Meta-Analysen:**

Um möglichst große Sample-Größen in Meta-Analysen zu ermöglichen, sollten in Arbeiten die Anzahl von Allelen und Genotypen für alle untersuchten Gruppen aufgeführt werden. Die vorliegende Arbeit erfüllt somit die Voraussetzungen, in eine Meta-Analyse eingeschlossen zu werden.

### **(3) Gen-basierter Ansatz:**

Als gesichert kann gelten, dass unabhängig davon, ob rs4680 einen Einfluss auf den psychiatrischen Phänotyp hat oder nicht, weitere relevante genetische Einflüsse an anderen Genloci existieren. Laut Craddock et al. sollte bei Forschungen bezüglich genetischer Assoziationen mit psychiatrischen Phänotypen ein breiterer Ansatz in der Genotypisierung erfolgen, um einen Genlocus als Einheit zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser breitere Ansatz der Genotypisierung nicht

umgesetzt. Craddock et al. nehmen in diesem Zusammenhang zwar keine Stellung dazu, wie bei der Verwendung von Endophänotypen zu verfahren sei, es erscheint jedoch sinnvoll, auch bei Endophänotypen Genorte auf einer breiteren Basis zu untersuchen, da ebenso wie bei Phänotypen polygenetische Einflüsse angenommen werden können.

#### **(4) Klinischen Phänotyp berücksichtigen:**

Es ist wie bereits Craddock et al. bemerkten möglich, dass unterschiedlichen klinischen Phänotypen der gleichen psychiatrischen Erkrankung wie z.B. Schizophrenie auch unterschiedliche Endophänotypen und genetische Prädispositionen unterliegen. Um dies in zukünftigen Meta-Studien zur Erreichung von größerer statistischer Power berücksichtigen zu können, sei es notwendig, den klinischen Phänotypen zumindest in einem gröberen Raster zu erheben und zu dokumentieren. In der vorliegenden Arbeit ist dies in Form eines PANSS-Interviews erfolgt, auch wenn kein signifikanter Zusammenhang zwischen PANSS-Wert und Mismatch-Flächenamplitude oder rs4680 gefunden werden konnte.

#### **(5) Iterativer Ansatz:**

Für relativ große Samples empfehlen Craddock et al. zudem ein iteratives Vorgehen. So könne es durchaus sein, dass innerhalb einer nosologisch breit definierten Krankheitsgruppe, tatsächlich mehrere klinische Phänotypen mit entsprechend unterschiedlicher Genese enthalten seien. Um hierbei eine präzisere Differenzierung zu fördern, sollten innerhalb eines Samples anhand des klinischen Phänotyps Subgruppen ausgemacht werden, denen dann wiederum unterschiedliche Kandidatengene zugeordnet werden könnten. Im nächsten Schritt könnte hieraus dann ein Zyklus entstehen, in der die Abfolge von Unterteilung in klinische Subtypen und Zuordnung spezifischer genetischer Ausprägungen immer weiter ausdifferenziert wird. Craddock et al. berücksichtigen in ihrer Analyse nicht die Anwendung von Endophänotypen. Das Konzept des Endophänotyps wie er in der vorliegenden Arbeit verwendet wird, erscheint jedoch für das von Craddock et al. postulierte Vorgehen gut geeignet. Gerade die Orientierung an Endophänotypen wie durch die MMN abgebildet ermöglicht die Verwendung objektiver Parameter im oben dargestellten Zyklus der Ausdifferenzierung von klinischen Ausprägungen und

genetischen Assoziationen. Dies ist in Bezug auf die Reliabilität und Validität der Assoziationen zwischen klinischen Subtypen und Genetik gegenüber einer rein klinischen psychopathologischen Bewertung von Vorteil.

#### **(6) Komplementäre Rolle der Biologie:**

Craddock et al. führen aus, dass bei der Identifikation genetischer Assoziationen mit klinischen Phänotypen besonderes Augenmerk auf Zusammenhänge gelegt werden sollte, bei denen die genaue Pathophysiologie gerade nicht oder sehr wenig bekannt ist. Denn gerade von diesen Untersuchungen seien besonders große Erkenntnisfortschritte in Bezug auf die Genese von psychischen Erkrankungen zu erwarten. Am Beispiel der COMT liesse sich feststellen, dass überzeugende biologische Zusammenhänge keinesfalls immer zu leicht replizierbaren oder validierbaren genetischen Funden führen müssen. In Bezug auf die vorliegende Arbeit führt dies zu der Frage, inwieweit die Verknüpfung des durch die MMN abgebildeten Endophänotypen mit genetischen Ausprägungen eine effektive Vorgehensweise sein kann, um die Genese psychischer Erkrankungen aufzuklären. Wie Gottesman und Gould (2003) bereits darstellten, erlauben Endophänotypen die biologische Unterlegung von klinischen Phänotypen bzw. können zu völlig neuen diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen führen. In der Forschung können Endophänotypen in zwei Richtungen funktionieren. Einerseits können sie zur Ausdifferenzierung klinischer Subtypen beitragen. Andererseits ist es denkbar, dass über die Identifizierung von für Endophänotypen relevante Gene, gerade die von Craddock et al. dargestellte vielversprechende Situation herbeigeführt wird, in der einer genetischen Assoziation keine bekannten biologischen Abläufe zugeordnet werden können, die die kausale Kette zwischen Genotyp und klinischen Phänotyp schließen können.

#### **(7) Modifizierende Genvarianten erkennen:**

Craddock et al. weisen darauf hin, dass Genvarianten an bestimmten Orten lediglich modifizierenden Einfluss auf ein Krankheitsbild haben könnten ohne signifikant das Risiko zu verändern, überhaupt an einem bestimmten psychiatrischen Störungsbild zu erkranken. Dies würde scheinbar inkonsistente Studienergebnisse erklären, bei denen dementsprechend vielleicht lediglich modifizierende Gene untersucht worden



wären, die jedoch nur Relevanz entfalten, wenn bestimmte andere genetische Veränderungen vorliegen. Es erscheint durchaus möglich, dass es sich bei rs4680 um eine solche modifizierende Genvariante handelt. Es konnte in der untersuchten Population zwar nicht gezeigt werden, dass rs4680 bei Gesunden die MMN auf andere Weise moduliert als bei Schizophrenen, jedoch ist denkbar, dass die genetischen Voraussetzungen für einen derartigen statistisch signifikanten Einfluss in der Studienpopulation nicht gegeben waren. Der modulierende Einfluss von rs4680 auf den Endophänotypen erfolgt möglicherweise nur bei einer Subgruppe der diagnostischen Gruppe Schizophrenie in anderem Maße als bei Gesunden. Diese diagnostische Subgruppe müsste dann wie von Craddock et al. durch ein iteratives Vorgehen zunächst identifiziert werden. Andererseits ist zu den gerade dargestellten Zusammenhängen festzustellen, dass somit im Grunde in nahezu keinem Fall irgendein Gen als definitiv nicht modulierend verworfen werden kann, da es ja nicht ausgeschlossen werden kann, dass nur die genetischen Voraussetzungen für den angenommenen modulierenden Einfluss noch nicht entdeckt wurden.

Harrison und Weinberger (2005) resümierten, dass genetische Variation die Expression eines Proteins auf grundsätzlich zwei Arten modulieren könnte: entweder die Struktur eines Proteins wird verändert oder die Menge bzw. Verteilung des Proteins. Rs4380 würde dann also in die Kategorie von Kandidatengenen fallen, die die Struktur eines Proteins verändern. Auch epigenetische Einflüsse (z.B. Veränderungen in der DANN-Methylierung oder in der Chromatin-Struktur) auf rs4380 könnten entscheidende Wirkung entfalten.

Ursini et al., 2011, konnten zeigen, dass die stressabhängige Methylierung des Catechol-O-Methyltransferase Val<sup>158</sup> Allels tatsächlich präfrontale Kognition und Aktivität beeinflusst. Die Methylierung des Val<sup>158</sup> Allels bei rs4680 sei hierbei positiv mit der Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses und negativ mit dem Lebenszeit-Stress korreliert. Nur bei Individuen, die einen homozygoten Genotyp Val/Val bei rs4680 aufwiesen, konnte der Zusammenhang zwischen Methylierung, Stress, präfrontaler Kognition und COMT-Expression festgestellt werden. Hieraus schlossen Ursini et al., dass wahrscheinlich die Methylierung beider Allele notwendig sei um Transkription und Translation zu beeinflussen. Mit der gerade aufgeführten Studie konnte erstmals die in Vivo Modulierung der COMT-Aktivität nachvollzogen werden. Möglicherweise wäre es bei weiterer Ausdifferenzierung der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Studienpopulation nach Lebenszeitstress möglich gewesen,

signifikante Unterschiede der Modulation der MMN durch rs4680 zwischen derartig gebildeten Gruppen zu beobachten. Im Sinne des von Craddock et al., 2006, postulierten Zyklus der fortschreitend differenzierten Bildung von klinischen Untergruppen, mit denen dann wiederum bestimmte Genotypen assoziiert werden können, erscheint es also durchaus sinnvoll hierbei auch mehrere methodisch unterschiedlich bestimmte Endophänotypen zu klinischen Subgruppen zu kombinieren. Lebenszeitstress mit resultierender Methylierung und neurophysiologische Messungen erscheinen hierfür grundsätzlich geeignet. Interessant wäre auch, die bei der vorliegenden Arbeit untersuchte Studienpopulation erneut zu untersuchen und dieses Mal die Parameter Lebenszeitstress und Methylierung des Val<sup>158</sup> Allels bei rs4680 einzubeziehen. Durch die kombinierte Untersuchung von Mismatch Negativität und Methylierung von Val<sup>158</sup> würde es vielleicht gelingen, die neurobiologischen Mechanismen, die zur Methylierung des Val-Allels und korrelierter Transkription der COMT führen, besser zu verstehen.

#### **IV.4. MMN als Beitrag zum Verständnis der Elektrophysiologie der Schizophrenie**

Campanella und Guerit, 2008, präsentierten verschiedene mögliche Zusammenhänge zwischen neurophysiologischen Messungen und Symptomen der Schizophrenie:

Das durch die P50 und die P300 dargestellte Sensory Gating könnte bei der Entstehung von Wahnsymptomen eine Rolle spielen. Eine Person mit Wahngedanken ist nicht in der Lage auf ihn eintreffende Informationen korrekt zu verarbeiten, zwischen relevant und irrelevant zu unterscheiden.

Eine Mitursache von Halluzinationen könne laut Campanella und Guerit, 2008, in den sogenannten metakognitiven Fähigkeiten gesucht werden. Hiermit sind Funktionen im ZNS gemeint, die sich mit der Erkennung und Reflexion innerer Prozesse auseinandersetzen. In diesen Bereich würde dann auch die Fähigkeit fallen zwischen selbst erzeugten Inhalten (Erinnerungen, Gedanken, Absichten etc.) und von außen erzeugten Reizen zu unterscheiden. Wenn diese Fähigkeit nicht mehr gegeben sei, könnte also ein tatsächlich selbst hervorgebrachter Inhalt fälschlicherweise als von außen erzeugt, also als Halluzination eingeordnet werden. Verantwortlich wären tendentiell eher der P50 nachgelagerte Prozesse, die z.B. durch die P100, N1, N170,

ERN oder die MMN abgebildet werden.

Denkbar erscheint es hierbei, dass für das Entstehen von Halluzinationen auch die Funktion des Arbeitsgedächtnisses relevant ist. Denn ein funktionierendes Arbeitsgedächtnis, das in der Lage ist, wahrgenommene Reize als erfahrungsgemäß intern oder extern erzeugt, einzuordnen, könnte als eine Art protektiver Faktor zumindest die Intensität von Halluzinationen verringern. Eine schlechtere Leistung des Arbeitsgedächtnisses wird wiederum durch die MMN abgebildet (Javitt et al., 1995).

Campanella und Guerit, 2008, stellten außerdem dar, dass die Ableitung der ERN Aufschluss über die Fähigkeit geben kann, das eigene Verhalten zu überwachen und kritisch zu reflektieren, was eine Voraussetzung dafür sei, Handlungen geplant und organisiert auszuführen. Andere elektrophysiologische Messgrößen wie die PPI oder das Antisakkaden-Paradigma könnten Aufschluss über die Fähigkeit zur Inhibition und Aufmerksamkeitsmodulation geben.

Voraussetzung für die Modulation der Aufmerksamkeit ist allerdings zunächst, Reize priorisieren zu können, das heißt in der Lage zu sein festzulegen, welcher Reiz relevant und welcher unwichtig ist. Die MMN kann als neurophysiologisches Korrelat der Fähigkeit zur Reizdiskriminierung angesehen werden. Es ist also vorstellbar, dass eine verminderte MMN aus diesem Grund eine reduzierte PPI nach sich zieht, anstatt dass beide unabhängig voneinander krankhaft verändert sind.

Diese Überlegung führt wiederum zu der Frage, inwieweit die von Campanella und Guerit, 2008, dargestellte Hypothese eines neuronalen Netzwerks über verschiedene Hirnregionen hinweg der Theorie eines Krankheits-Ursprungs in nur einer Hirnregion widersprechen muss. Grundsätzlich ist denkbar, dass der Ursprung der Schizophrenie in nur einer eng umschriebenen veränderten Hirnregion oder physiologischen Reaktion liegt, die alle weiteren gefundenen Veränderungen des neuronalen Netzwerks in einer Kettenreaktion hervorruft bzw. erst relevant werden lässt.

Leitman et al., 2007, stellten in diesem Zusammenhang Verbindungen zwischen verringerten Fähigkeiten in bestimmten Bereichen bei schizophrenen Patienten und organischen Korrelaten her. Sie führten bei 19 Patienten mit Schizophrenie, die einen Test zur Identifikation von Emotionen in einer Stimme, Tonerkennung und einen Wisconsin Card Sorting Test absolvierten, parallel fMRI-Untersuchungen durch. Hierbei stellte sich heraus, dass eine reduzierte Fähigkeit zur Erkennung von

Emotionen in einer Stimme mit geringerer Aktivität im primären und sekundären auditorischen Kortex, orbitofrontalen Kortex, Corpus Callosum und weißen Gewebe um die Amygdala herum einherging. Auch die Unterscheidung von unterschiedlichen Tönen sei bei den schizophrenen Patienten signifikant schlechter ausgefallen. Leitman et al. zogen daraus die Schlussfolgerung, dass Schizophrenie sowohl mit funktionellen als auch mit strukturellen Defiziten im auditorischen Kortex assoziiert sei. Hierzu ist zu bemerken, dass die von Leitman et al. gefundenen Defizite nicht notwendigerweise ihren Ursprung im auditorischen Kortex haben müssen. Vorstellbar ist auch, dass hinter der schlechteren Leistung im Bereich Tonerkennung und emotionalen Zuordnung andere Prozesse stehen, die die Aktivität des auditorischen Kortex beeinflussen wie z.B. die Fähigkeit zur Richtung der Aufmerksamkeit durch Filtern von irrelevanten Reizen wie sie durch die MMN dargestellt wird. Gelingt es dem Probanden nicht, seine Aufmerksamkeit auf einen Ton zu richten, wird es ihm auch schwerer fallen, seine Höhe oder Lautstärke korrekt zu benennen. Laurens et al., 2003, konnten auch eine reduzierte ERN mit einer verringerten Aktivität im Hippocampus und im Gyrus Cinguli als Bestandteile des limbischen Systems in Verbindung bringen. Zur zutreffenden Identifizierung einer extern geäußerten Emotion erscheine es notwendig, dass im neuronalen Netzwerk bereits ein mit einer Bedeutung verknüpftes Äquivalent dieser Emotion abgespeichert ist, abgerufen und mit dem äußeren Reiz verglichen werden kann. Diese Abfolge von Funktionen könnte bei reduzierter Aktivität im limbischen System eingeschränkt sein und auf diese Weise die Aktivität des auditorischen Kortex modulieren.

Bei der Klärung der Frage, ob die bei Schizophrenie in zahlreichen Studien beobachteten strukturellen und funktionellen Defizite in verschiedenen Bereichen des ZNS möglicherweise auch eine ursächliche Verkettung abbilden, deren Ursprung in deutlich enger eingegrenzten Bereichen liegt, kann insbesondere die Verknüpfung mehrerer endophänotypischer Merkmale wie sie auch durch elektrophysiologische Messungen dargestellt werden, einen Beitrag leisten.

#### **IV.5. SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK**

Den Einfluss von rs4680 als Risikofaktor für die Lebenszeitprävalenz von Schizophrenie zu beweisen ist auch in dieser Arbeit nicht gelungen, obwohl sich der Zusammenhang zwischen einem großen Einfluss auf den Dopaminstoffwechsel

einerseits und dem Risiko an Schizophrenie zu erkranken andererseits geradezu aufdrängt. Es lässt sich aus der vorliegenden Arbeit jedoch auch nicht eindeutig schließen, dass dieser Zusammenhang oder zumindest ein modulierender Effekt auf den Schweregrad oder Verlauf der Erkrankung nicht besteht. Weitere Klarheit könnte in dieser Fragestellung der oben dargestellte Ansatz der Kombination von mehreren Endophänotypen wie z.B. der MMN, der Epigenetik in Form des Methylierungsgrades und des Lebenszeitstressors bringen. Problematisch wäre bei einer derartigen Studie die reliable Messung des Lebenszeitstressors, da es sich als schwierig darstellt hierfür eine reliable und valide Messgröße zu etablieren. Eine reliable und valide Messgröße ist jedoch nötig, denn gerade über diesen Parameter wird die Komponente der inVivo-Lebensumstände als Einflussgröße abgebildet und bildet die Voraussetzung für die Bildung von differenzierteren Subgruppen, denen dann wiederum spezifischere neurophysiologische Veränderungen oder Genotypen zugeordnet werden könnten.

# **V. ABKÜRZUNGS- UND LITERATURVERZEICHNIS**

## **V.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale  
COMT: Catecholamin-O-Methyl-Transferase  
Cz: Elektrode an der Position Cz im 10-20 System  
DISC 1: Disrupted in schizophrenia 1  
DTNBP 1: Dystrobrevin-binding protein 1  
DLPFC: Dorsolateraler Präfrontaler Cortex  
EEG: Elektroenzephalogramm  
ERN: Error Related Negativity  
Fz: Elektrode an der Position Fz im 10-20 System  
EVP: Evoziertes Potential  
fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging  
GABA: Gamma-Aminobuttersäure  
GPCR: Regulator der G-Protein Signalübertragung 4  
ICC: Intraclass Correlations Coefficient  
ISI: Interstimulusintervall  
KI: Konfidenzintervall  
MAO: Monoaminoxidase  
MEG: Magnetenzephalogramm  
MMN: Mismatch Negativity  
MRI: Magnetic Resonance Imaging  
MRT: Magnetresonanztomographie  
NDMA: N-Nitrosodimethylamine  
NRG1: Neuregulin 1  
PANSS: Positive And Negative Syndrome Scale  
PET: Positronenemissionstomographie  
PP3CC : Calcineurin Gamma-katalytische Untereinheit  
PPI: Präpulsinhibition des Schreckreflexes  
PRODH : Prolin Dehydrogenase  
PSP: Postsynaptisches Potential  
PTSD: Posttraumatic Stress Disorder

RAS: Retikuläres Aufsteigendes Systems

SMRI: Structural Magnetic Resonance Imaging

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

TAAR6: Trace amine receptor 4

VBM : Voxel-based-morphometry

ZDHHC8: Zinc Finger Domain Containing Protein 8

## **V.2. LITERATURVERZEICHNIS**

Abou Jamra R, Sircar I, Becker T, Freudenberg-Hua Y, Ohlraun S, Freudenberg J, Brockschmidt F, Schulze TG, Gross M, Spira F, Deschner M, Schmääl C, Maier W, Propping P, Rietschel M, Cichon S, Nöthen MM, Schumacher J, 2005. A family-based and case–control association study of trace amine receptor genes on chromosome 6q23 in bipolar affective disorder. *Mol. Psychiatry* 10, 618–620.

Adler LE, Olincy A, Cawthra EM, McRae KA, Harris JG, Nagamoto HT, et al, 2004: Varied effects of atypical neuroleptics on P50 auditory gating in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*;10:1822—8.

Adolfsson R, Gottfries C, Roos B, Winblad B, 1978: Post-mortem distribution of dopamine and homo-vanillic acid in human brain, variations related to age, and a review of the literature. *Journal of Neural Transmission*, Vol 45,2, 81-105.

Alain C, Cortese F, Picton TW, 1998. Event-related brain activity associated with auditory pattern processing. *Neuroreport*. 26;9(15):3537-41.

Alain C, Hargrave R, Woods DL, 1998. Processing of auditory stimuli during visual attention in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1;44(11):1151-9.

Alain C, Woods DL, Knight RT, 1998. A distributed cortical network for auditory sensory memory in humans. *Brain Res*. 23;812(1-2):23-37.

Alho K, Woods DL, Algazi A, Knight RT, Näätänen R, 1994. Lesions of frontal cortex diminish the auditory mismatch negativity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 91(5):353-62.

Amador N, Schlag-Rey M, Schlag J, 1998: Primate antisaccades. I. Behavioral characteristics. *J Neurophysiol*;80:1775—86.



Apud JA, Mattay V, Chen J, Kolachana BS, Callicott JH, Rasetti R, Alce G, Iudicello JE, Akbar N, Egan MF, Goldberg TE, Weinberger DR, 2007: Tolcapone improves cognition and cortical information processing in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology*. 32(5):1011-20.

Atienza M, Cantero JL, Dominguez-Marin E, 2002. Mismatch negativity (MMN): an objective measure of sensory memory and long-lasting memories during sleep. *Int J Psychophysiol*. 46(3):215-25.

Bachman P, Kim J, Yee CM, Therman S, Manninen M, Lönnqvist J, Kaprio J, Huttunen MO, Näätänen R, Cannon TD, 2008. Abnormally high EEG alpha synchrony during working memory maintenance in twins discordant for schizophrenia. *Schizophr Res*. 103(1-3):293-7.

Badner JA, Gershon ES, 2002. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 7(4):405-11.

Baker K, Baldeweg T, Sivagnanasundaram S, Scambler P, Skuse D, 2005. COMT Val108/158 Met modifies mismatch negativity and cognitive function in 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry*. 1;58(1):23-31.

Baker KD, Skuse DH, 2005. Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: psychopathology in an at-risk group. *Br J Psychiatry*. 186:115-20.

Baldeweg T, Klugman A, Gruzelier JH, Hirsch SR, 2002. Impairment in frontal but not temporal components of mismatch negativity in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*. 43(2):111-22.

Baldeweg T, Klugman A, Gruzelier J, Hirsch SR, 2004. Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1;69(2-3):203-17.

Bamiou DE, Liasis A, Boyd S, Cohen M, Raglan E, 2000. Central auditory processing disorder as the presenting manifestation of subtle brain pathology. *Audiology*. 39(3):168-72.

Bar-Haim Y, Marshall PJ, Fox NA, Schorr EA, Gordon-Salant S, 2003. Mismatch negativity in socially withdrawn children. *Biol Psychiatry*. 54(1):17-24.

Bassett AS, Hodgkinson K, Chow EW, Correia S, Scutt LE, Weksberg R, 1998. 22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. *Am J Med Genet*. 10;81(4):328-37.

Bayer,T.A., Falkai,P. und Maier,W., 1999. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the "two hit hypothesis". *J Psychiatr Res*. 33, 543-548.

Bates AT, Liddle PF, Kiehl KA, Ngan ET, 2004: State dependent changes in error monitoring in schizophrenia. *J Psychiatry Res*;38:347—56.

Bleuler E, 1911: *Dementia Praecox of the Group of the Schizophrenias*. New York, NY: International Universities Press.

Bolton JL, Marioni RE, Deary IJ, Harris SE, Stewart MC, Murray GD, Fowkes FG, Price JF, 2010: Association between polymorphisms of the dopamine receptor D2 and catechol-o-methyl transferase genes and cognitive function. *Behav Genet*. 40(5):630-8.

Boutros NN, Trautner P, Rosburg T, Korzyukov O, Grunwald T, Schaller C, Elger CE, Kurthen M, 2005. Sensory gating in the human hippocampal and rhinal regions. *Clin Neurophysiol*. 116(8):1967-74.

Baddeley A, 1992. Working memory. *Science*.; 255:556—559.

Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M, Müller R, Schultze-Lutter F, Frommann I, Brinkmeyer J, Gaebel W, Maier W, Klosterkötter J, Brockhaus-Dumke A, 2011: Prediction of psychosis by mismatch negativity. 69(10):959-66.

Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR, 2001. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 156, 234-258.

Braff DL, Light GA, 2004. Preattentional and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 174, 75-85.

Bramon E, Croft RJ, McDonald C, Virdi GK, Gruzelier JG, Baldeweg T, Sham PC, Frangou S, Murray RM, 2004. Mismatch negativity in Schizophrenia: a family study. *Schizophr Res*. 67(1):1-10.

Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S, 2004: Metanalysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;70:315—29.

Breier A, Adler CM, Weisenfeld N, Su TP, Elman I, Picken L, Malhotra AK, Pickar D, 1998. Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects: application of a novel PET approach. *Synapse*. 29(2):142-7.

Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Pukrop R, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S, 2005. Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1;73(2-3):297-310.

Brzustowicz LM, Simone J, Mohseni P, Hayter JE, Hodgkinson KA, Chow EW, Bassett AS, 2004: Linkage disequilibrium mapping of schizophrenia susceptibility to the CAPON region of chromosome 1q22. *Am. J. Hum. Genet*. 74, 1057–1063.

Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Balkissoon R, Kolachana B, Goldberg TE, Weinberger DR, 2005. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 102, 8627–8632.

Canino GJ, Bird HR, Shrout PE, Rubio-Stipec M, Bravo M, Martinez R, 1987. The prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry*;44:727–35.

Chumakov I et al. (2002) Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 13675–13680.

Calkins DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Braff DL, 2006. The Consortium on the Genetics of Endophenotypes in Schizophrenia: model recruitment, assessment, and endophenotyping methods for a multisite collaboration. *Schizophr Bull.* 33(1):33-48.

Carlsson M, Carlsson A., 1990. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull.* 16(3):425-32.

Carlsson A, Lindqvist M, 1963: Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).*20:140-4.

Carter CS, MacDonald AW, Ross LL, Stenger VA, 2001. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event related fMRI study. *Am J Psychiatry*;158:1423—8.

Catts SV, Shelley AM, Ward PB, Liebert B, McConaghy N, Andrews S, Michie PT, 1995. Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 152(2):213-9.

Cerasa A, Gioia MC, Labate A, Liguori M, Lanza P, Quattrone A, 2008. Impact of catechol-O-methyltransferase Val(108/158) Met genotype on hippocampal and prefrontal gray matter volume. *Neuroreport.* 19(4):405-8.

Chang Y, Xu J, Shi N, Pang X, Zhang B, Cai Z, 2011: Dysfunction of preattentive visual information processing among patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 69(8):742-7.

Chen Y, Palafox G, Nakayama K, Levy DL, Matthyse S, Holzman PS, 1999: Dependence of impaired eye tracking on deficient velocity discrimination in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*;56:153—61.

Chen X, Wang X, O'Neill AF, Walsh D, Kendler KS, 2004. Variants in the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene are associated with schizophrenia in Irish high-density families. *Mol Psychiatry*. 9(10):962-7.

Chen WY, Shi YY, Zheng YL, Zhao XZ, Zhang GJ, Chen SQ, Yang PD, He L. (2004) Case-control study and transmission disequilibrium test provide consistent evidence for association between schizophrenia and genetic variation in the 22q11 gene ZDHHC8. *Hum. Mol. Genet*. 13, 2991–2995.

Chien YL, Liu CM, Fann CS, Liu YL, Hwu HG, 2009: Association of the 3' region of COMT with schizophrenia in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 108(4):301-9.

Corfas G, Roy K, Buxbaum JB, 2004: Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. *Nat. Neurosci*. 7, 575–580.

Cowan N, 1984. On short and long auditory stores. *Psychol Bull*;96:341–370.

Coyle JT, 2006. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*;26:365–384.

Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC, 2006. The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons. *Mol Psychiatry*. 11(5):446-58.

Cross AJ, Crow TJ, Owen F, 1981: 3H-Flupenthixol binding in post-mortem brains of schizophrenics: evidence for a selective increase in dopamine D2 receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 74(2):122-4.

Curley AA, Eggan SM, Lazarus MS, Huang ZJ, Volk DW, Lewis DA, 2012: Role of glutamic acid decarboxylase 67 in regulating cortical parvalbumin and GABA membrane transporter 1 expression: Implications for schizophrenia, 2012 *Neurobiol Dis*. S0969-9961(12)00346-4.

Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M, 1991. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 148(11):1474-86.

Dawson ME, Schell AM, Hazlett EA, Nuechterlein KH, Filion DL, 2000: On the clinical and cognitive meaning of impaired sensorimotor gating in schizophrenia. *Psychiatry Res*;96:187—97.

Dehaene S, Posner MI, Tucker DM, 1994: Localization of a neural system for error detection and compensation. *Psychol Sci*;5:303—5.

Dela J, Deniker P, Harl JM, 1952: Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action. *Ann Med Psychol (Paris)*.110(2 1):112-7.

De Luca V, 2005: Untranslated region haplotype in dysbindin gene: analysis in schizophrenia. *J. Neural Transm*. 112, 1263–1267.

Deouell LY, Bentin S, Giard MH, 1998. Mismatch negativity in dichotic listening: evidence for interhemispheric differences and multiple generators. *Psychophysiology*. 35(4):355-65.

Deouell LY, 2007: The frontal generator of mismatch negativity revisited. *J Psychophysiol* 21:188–203

Diaz-Asper CM, Goldberg TE, Kolachana BS, Straub RE, Egan MF, Weinberger DR, 2008: Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. *Biol Psychiatry*. 63(1):72-9.

Doeller CF, Opitz B, Mecklinger A, Krick C, Reith W, Schröger E, 2003: Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence. *Neuroimage*;20(2):1270-82.

Duan J, Martinez M, Sanders AR, Hou C, Saitou N, Kitano T, Mowry BJ, Crowe RR, Silverman JM, Levinson DF, Gejman PV, 2004. Polymorphisms in the trace amine receptor 4 (TRAR4) gene on chromosome 6q23.2 are associated with susceptibility to schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 75, 624–638.

Dumontheil I, Roggeman C, Ziermans T, Peyrard-Janvid M, Matsson H, Kere J, Klingberg T, 2011: Influence of the COMT genotype on working memory and brain activity changes during development. *Biol Psychiatry.* 70(3):222-9.

Eastwood SL, Burnet PW, Harrison PJ, 2005: Decreased hippocampal expression of the susceptibility gene PPP3CC and other calcineurin subunits in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 57, 702–710.

Edwards E, Soltani M, Deouell LY, Berger MS, Knight RT, 2005. High Gamma Activity in Response to Deviant Auditory Stimuli recorded Directly From Human Cortex. *J Neurophysiol.* 94(6):4269-80.

Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR, 2001. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 98(12):6917-22.

Eimer M, Nattkemper D, Schröger E, Prinz W, 1996. Involuntary attention. *Handbook of Perception and Action.* 5;3: 155–184.

Ekelund J, Hovatta I, Parker A, Paunio T, Varilo T, Martin R, Suhonen J, Ellonen P, Chan G, Sinsheimer JS, Sobel E, Juvonen H, Arajärvi R, Partonen T, Suvisaari J, Lönnqvist J, Meyer J, Peltonen L, 2001: Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum. Mol. Genet.* 10, 1611–1617.

Elliott PN, Jenner P, Huizing G, Marsden CD, Miller R, 1977: Substituted benzamides as cerebral dopamine antagonists in rodents. *Neuropharmacology.* 16(5):333-42.

Elvevag B, Goldberg TE, 2000. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol.* 14, 1-21.

Escera C, Yago E, Polo MD, Grau C, 2000. The individual replicability of mismatch negativity at short and long inter-stimulus intervals. *Clin Neurophysiol.* 111(3):546-51.

Fallin MD, Lasseter VK, Avramopoulos D, Nicodemus KK, Wolyniec PS, McGrath JA, Steel G, Nestadt G, Liang KY, Haganir RL, Valle D, Pulver AE, 2005: Bipolar I disorder and schizophrenia: a 440-single-nucleotide polymorphism screen of 64 candidate genes among Ashkenazi Jewish case–parent trios. *Am. J. Hum. Genet.* 77, 918–936.

Falkenstein M, Hoormann J, Christ S, Hohnsbein J, 2000: ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biol Psychol*;51:87—107.

Fan JB, Chen WY, Tang JX, Li S, Gu NF, Feng GY, Breen G, St Clair D, He L, 2002. Family-based association studies of COMT gene polymorphisms and schizophrenia in the Chinese population. *Mol Psychiatry.* 7(5):446-7.

Fan JB, Zhang CS, Gu NF, Li XW, Sun WW, Wang HY, Feng GY, St Clair D, He L, 2005. Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 15;57(2):139-44.

Filion DL, Dawson ME, Schell AM, 1998. The psychological significance of human startle eye blink modification: a review. *Biol Psychol*;47:1—43.

Fischer C, Morlet D, Giard M, 2000. Mismatch negativity and N100 in comatose patients. *Audiol Neurootol.* 5(3-4):192-7.

Floderus Y, Böök JA, Wetterberg L, 1981. Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in related families with schizophrenia. *Clin Genet.* 19(5):379-85.



Floderus Y, Eberhard G, Witterberg L, 1981. Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in psychotic twins. *Clin Genet.* 19(5):386-9.

Ford JM, 1999. Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology.* 36, 667, 682.

Frankle WG, Laruelle M, 2002: Neuroreceptor imaging in psychiatric disorders. *Ann Nucl Med.* 16(7):437-46.

Freyberg S, Ilg UJ, 2008: Anticipatory smooth pursuit eye movements in man and monkey. *Exp Brain Res;*186:203—14.

Gallinat J, Bajbouj M, Sander T, Schlattmann P, Xu K, Ferro EF, Goldman D, Winterer G, 2003. Association of the G1947A COMT (Val(108/158)Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry.* 54(1):40-8.

Gennatas ED, Cholfin JA, Zhou J, Crawford RK, Sasaki DA, Karydas A, Boxer AL, Bonasera SJ, Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, Kramer JH, Weiner M, Miller BL, Seeley WW, 2012: COMT Val158Met genotype influences neurodegeneration within dopamine-innervated brain structures. *Neurology.* 2012 May 22;78(21):1663-9.

Giard MH, Perrin F, Pernier J, Bouchet P, 1990. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology.* 27(6):627-40.

Glaser B, Schumacher J, Williams HJ, Jamra RA, Ianakiev N, Milev R, Ohlraun S, Schulze TG, Czerski PM, Hauser J, Jönsson EG, Sedvall GC, Klopp N, Illig T, Becker T, Propping P, Williams NM, Cichon S, Kirov G, Rietschel M, Murphy KC, O'Donovan MC, Nöthen MM, Owen MJ, 2005: No association between the putative functional ZDHHC8 single nucleotide polymorphism rs175174 and schizophrenia in large European samples. *Biol. Psychiatry* 58, 78–80.

Goff DC, Coyle JT, 2001: The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 158(9):1367-77.

Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D, Karayiorgou M, 1998. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 18;95(17):9991-6.

Gold JM, Hahn B, Zhang WW, Robinson BM, Kappenman ES, Beck VM, Luck SJ, 2010: Reduced capacity but spared precision and maintenance of working memory representations in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 67(6):570-7.

Goldman-Rakic PS, Muly EC 3rd, Williams GV, 2000. D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev*. 31(2-3):295-301.

Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV, 2004: Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*. (1):3-16.

Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM, 2002. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 47, 833-843.

Gómez CM, Delinte A, Vaquero E, Atienza M, Cantero JL, Vazquez M, Crommelinck M, Roucoux A, 2002. Sensory and motor attentional modulation during the manual gap effect in humans: a high-density ERP study. *Exp Brain Res*. 142(3):385-94.

Gomot M, Giard MH, Roux S, Barthélémy C, Bruneau N, 2000. Maturation of frontal and Temporal components of mismatch negativity (MMN) in children. *Neuroreport*. 28;11(14):3109-12.

Gothelf D, Eliez S, Thompson T, Hinard C, Penniman L, Feinstein C, Kwon H, Jin S, Jo B, Antonarakis E, Morris M, Reiss A, ,2005: COMT genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Nat. Neurosci*. 8, 1500–1502

Gottesman II, Gould TD, 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 160(4):636-45.

Gründer G, Vernaleken I, Müller MJ, Davids E, Heydari N, Buchholz HG, Bartenstein P, Munk OL, Stoeter P, Wong DF, Gjedde A, Cumming P, 2003: Subchronic haloperidol downregulates dopamine synthesis capacity in the brain of schizophrenic patients in vivo. *Neuropsychopharmacology*. (4):787-94.

Hall MH, Schulze K, Rijdsdijk F, Kalidindi S, McDonald C, Bramon E, Murray RM, Sham P, 2009: Are auditory P300 and duration MMN heritable and putative endophenotypes of psychotic bipolar disorder? *AMAudisley Bipolar Twin and Family Study*. *Psychol Med*. 39(8):1277-87.

Handoko HY, Nyholt DR, Hayward NK, Nertney DA, Hannah DE, Windus LC, McCormack CM, Smith HJ, Filippich C, James MR, Mowry BJ, 2005: Separate and interacting effects within the catechol-O-methyltransferase (COMT) are associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 10(6):589-97.

Harrison,PJ, 1999a. Brains at risk of schizophrenia. *Lancet*. 353, 3-4.

Harrison,P.J., 1999b. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 122 ( Pt 4), 593-624.

Harrison PJ, Weinberger DR, 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*. 10(1):40-68.

Hasebe H, Oyamada H, Kinomura S, Kawashima R, Ouchi Y, Nobezawa S, 199: Human cortical areas activated in relation to vergence eye movements—a PET study. *Neuroimage*;10:200—8.

Hazlett EA, Buchsbaum MS, Hazneder MM, Singer MB, Germans MK, Schnur DB, et al, 1998: Prefrontal cortex glucose metabolism and startle eye blink modification abnormalities in unmedicated schizophrenic patients. *Psychophysiology*;35:186—98.

He W, Chai H, Zheng L, Yu W, Chen W, Li J, Chen W, Wang W, 2010: Mismatch negativity in treatment-resistant depression and borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 34(2):366-71.

Heim S, Opitz B, Friederici AD, 2002. Broca's area in the human brain is involved in the selection of grammatical gender for language production: evidence from event-related functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett*. 9;328(2):101-4.

Ho BC, Wassink TH, O'Leary DS, Sheffield VC, Andreasen NC, 2005. Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Mol Psychiatry*. 10(3):229, 287-98.

Ho BC, Wassink TH, O'Leary DS, Sheffield VC, Andreasen NC, 2005. Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Mol Psychiatry*. 10(3):229, 287-98.

Hodgkinson CA, Goldman D, Jaeger J, Persaud S, Kane JM, Lipsky RH, Malhotra AK, 2004: Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Am. J. Hum. Genet*. 75, 862–872-

Holzman PS, 2001: Seymour S Kety and the genetics of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:299—304

Honea RA, Meyer-Lindenberg A, Hobbs KB, Pezawas L, Mattay VS, Egan MF, Verchinski B, Passingham RE, Weinberger DR, Callicott JH, 2007. Is gray matter volume an intermediate phenotype for schizophrenia? A voxel-based morphometry study of patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Biol Psychiatry*. 63(5):465-74.

Howes OD, Kapur S, 2009: The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. *Schizophr Bull*; 35(3): 549–562.

Huotari M, Santha M, Lucas LR, Karayiorgou M, Gogos JA, Männistö PT, 2002. Effect of dopamine uptake inhibition on brain catecholamine levels and locomotion in catechol-O-methyltransferase-disrupted mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 303(3):1309-16.

Iversen SD, Iversen LL, 2007. Dopamine: 50 years in perspective. *Trends Neurosci.* 30(5):188-93.

Jaffrey SR, Snowman AM, Eliasson MJ, Cohen NA, Snyder SH, 1998. CAPON: a protein associated with neuronal nitric oxide synthase that regulates its interactions with PSD95. *Neuron* 20, 115–124

Jahshan C, Wynn JK, Mathis KI, Altshuler LL, Glahn DC, Green MF, 2012: Cross-diagnostic comparison of duration mismatch negativity and P3a in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord.* 14(3):239-48.

Jašović-Gašić M, Vuković O, Pantović M, Cvetić T, Marić-Bojović N, 2012: Antipsychotics - history of development and field of indication, new wine - old glasses. *Psychiatr Danub;*24 Suppl 3:342-4.

Javitt DC, 2004. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 9(11):984-97, 979.

Javitt DC, 2009. Sensory Processing in Schizophrenia: Neither simple nor intact. *Schizophrenia Bulletin* vol. 35 no. 6 pp. 1059–1064.

Javitt DC, Doneshka P, Zylberman I, Ritter W, Vaughan HG Jr., 1993. Impairment of early cortical processing in schizophrenia: an event-related potential confirmation study. *Biol Psychiatry.* 33(7):513-9.

Javitt DC, Doneshka P, Grochowski S, Ritter W, 1995: Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* Jul;52(7):550-8.

Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC, 1996. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 5;93(21):11962-7

Javitt DC, Zylberman, Zukin S, Heresco-Levy, U et al, 1994. Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *The American Journal of Psychiatry*. 151;(8):1234-1236.

Jenner P, Clow A, Reavill C, Theodorou A, Marsden CD, 1978: A behavioural and biochemical comparison of dopamine receptor blockade produced by haloperidol with that produced by substituted benzamide drugs. *Life Sci*. 14;23(6):545-9.

Jessen F, Fries T, Kucharski C, Nishimura T, Hoenig K, Maier W, Falkai P, Heun R, 2001. Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*. 309(3):185-8.

Johnson S, Marlow N, 2011: Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatr Res* 69(Part 2): 11R–18R.

Joober R, Gauthier J, Lal S, Bloom D, Lalonde P, Rouleau G, Benkelfat C, Labelle A, 2002. Catechol-O-methyltransferase Val-108/158-Met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry*. 59(7):662-3.

Juckel G, Müller-Schubert A, Gaebel W Hegerl U, 1996: Residual Symptoms and P300 in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Res*. 1996 Nov 1;65(1):23-32.

Kamiya, A Kubo K, Tomoda T, Takaki M, Youn R, Ozeki Y, Sawamura N, Park U, Kudo C, Okawa M, Ross CA, Hatten ME, Nakajima K, Sawa A, 2005: A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development. *Nat. Cell Biol*. 7, 1067–1078.

Kane NM, Curry SH, Rowlands CA, Manara AR, Lewis T, Moss T, Cummins BH, Butler SR, 1996. Event-related potentials--neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma. *Intensive Care Med.* 22(1):39-46.

Käenmäki M, Tammimäki A, Myöhänen T, Pakarinen K, Amberg C, Karayiorgou M, Gogos JA, Männistö PT, 2010: Quantitative role of COMT in dopamine clearance in the prefrontal cortex of freely moving mice. *J Neurochem.* 114(6):1745-55. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06889.x. Epub 2010 Aug 19.

Kähkönen S, Ahveninen J, Pekkonen E, Kaakkola S, Huttunen J, Ilmoniemi RJ, Jääskeläinen IP, 2002. Dopamine modulates involuntary attention shifting and reorienting: an electromagnetic study. *Clin Neurophysiol.* 113(12):1894-902.

Kähkönen S, Ahveninen J, Jääskeläinen IP, Kaakkola S, Näätänen R, Huttunen J, Pekkonen E, 2001. Effects of haloperidol on selective attention: a combined whole-head MEG and high-resolution EEG study. *Neuropsychopharmacology.* 25(4):498-504.

Kähkönen S, Ahveninen J, Pekkonen E, Kaakkola S, Huttunen J, Peltonen T, Ilmoniemi RJ, Jääskeläinen IP, 2001. No evidence for dependence of early cortical auditory processing on dopamine D(2)-receptor modulation: a whole-head magnetoencephalographic study. *Psychiatry Res.* 107(2):117-23.

Kane NM, Butler SR, Simpson T, 2000: Coma outcome prediction using event-related potentials: P(3) and mismatch negativity. *5(3-4):186-91.*

Kathmann N, Frodl-Bauch T, Hegerl U, 1999. Stability of the mismatch negativity under different stimulus and attention conditions. *Clin Neurophysiol.* 110(2):317-23.

Kapur S, Seeman P, 2002. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D(2) and serotonin 5-HT(2) receptors-implications for models of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 7(8):837-44.

Karayorgou M, Morris MA, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J, Gos A, Nestadt G, Wolyniec PS, Lasseter VK, 1995: Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92, 7612–7616

Kasai K, Nakagome K, Itoh K, Koshida I, Hata A, Iwanami A, Fukuda M, Kato N, 2002. Impaired cortical network for preattentive detection of change in speech sounds in schizophrenia: a high-resolution event-related potential study. *Am J Psychiatry.* 159(4):546-53.

Kasai K, Nakagome K, Iwanami A, Fukuda M, Itoh K, Koshida I, Kato N, 2002: No effect of gender on tonal and phonetic mismatch negativity in normal adults assessed by a high-resolution EEG recording. *Brain Res Cogn Brain Res.* 13(3):305-12.

Kathmann N, Frodl-Bauch T, Hegerl U, 1999. Stability of the mismatch negativity under different stimulus and attention conditions. *Clin Neurophysiol* 1999;110:317-323.

Kawakubo Y, Kasai K, Kudo N, Rogers MA, Nakagome K, Itoh K, Kato N, 2006. Phonetic mismatch negativity predicts verbal memory deficits in schizophrenia. *Neuroreport.* 17(10):1043-6.

Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK, 1994. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry.* 51, 442-455.

Kiehl KA, Liddle PF, Hopfinger JB, 2000: Error processing and the rostral anterior cingulate: an event related fMRI study. *Psychophysiology*;37:216—23.

Knight RT. Evoked potential studies of attention capacity in human frontal lobe lesions. In: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL, editors, 1991: *Frontal lobe function and dysfunction.* New York: Oxford University Press; p. 39—153.



Koelsch S, 2009: P3a and mismatch negativity in individuals with moderate Intermittent Explosive Disorder. *Neurosci Lett.* 460(1):21-6.

Korostenskaja M, Dapsys K, Siurkute A, Maciulis V, Ruksenas O, Kähkönen S, 2005. Effects of olanzapine on auditory P300 and mismatch negativity (MMN) in Schizophrenia spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 29(4):543-8.

Krishnan GP, Vohs JL, Hetrick WP, Carroll CA, Shekhar A, Bockbrader MA, O'Donnell BF, 2005. Steady state visual evoked potential abnormalities in schizophrenia. *Clin Neurophysiol.* 116(3):614-24.

Kroener S, Chandler LJ, Phillips PE, Seamans JK, 2009: Dopamine modulates persistent synaptic activity and enhances the signal-to-noise ratio in the prefrontal cortex. *PLoS One.* 5;4(8)

Kropotov JD, Näätänen R, Sevostianov AV, Alho K, Reinikainen K, Kropotova OV, 1995: Mismatch negativity to auditory stimulus change recorded directly from the human temporal cortex. *Psychophysiology.* 32(4):418-22.

Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, 1994. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry* 51:199–214.

Kujala T, Kallio J, Tervaniemi M, Naatanen R, 2001. The mismatch negativity as an index of temporal processing in audition. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1712-1719.

Kunugi H, Nanko S, Ueki A, Otsuka E, Hattori M, Hoda F, Vallada HP, Arranz MJ, Collier DA, 1997. High and low activity alleles of catechol-O-methyltransferase gene: ethnic difference and possible association with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 221(2-3):202-4.

Kunugi H, Vallada HP, Sham PC, Hoda F, Arranz MJ, Li T, Nanko S, Murray RM, McGuffin P, Owen M, Gill M, Collier DA, 1997. Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatr Genet.* 7(3):97-101.

Lachman HM, Morrow B, Shprintzen R, Veit S, Parsia SS, Faedda G, Goldberg R, Kucherlapati R, Papolos DF, 1996. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet.* 67(5):468-72.

Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM, 1996. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics.* 6(3):243-50.

Lai IC, Wang YC, Lin CC, Bai YM, Liao DL, Yu SC, Lin CY, Chen JY, Liou YJ, 2005. Negative association between catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism and persistent tardive dyskinesia in schizophrenia. *J Neural Transm.* 112(8):1107-13.

Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A, 2003. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *1003:138-58.*

Laurens KR, Ngan ETC, Bates AT, Kiehl KA, Liddle PF, 2003: Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia. *Brain;126:610—22.*

Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L, Streit F, Tost H, Schuch P et al., 2011: City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature 474: 498–501.*

Lee CK, Kwak YS, Rhee H, Kim YS, Han JH, Choi JO, 1987. The nationwide epidemiological study of mental disorders in Korea. *J Korean Med Sci ;2(1):19–34.*

Lee J, Park S, 2005: Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol.* 2005 Nov;114(4):599-611.

Leitman DI, Hoptman MJ, Foxe JJ, Saccente E, Wylie GR, Nierenberg J, Jalbrzikowski M, Lim KO, Javitt DC, 2007: The neural substrates of impaired prosodic detection in schizophrenia and its sensorial antecedents. *Am J Psychiatry.*;164(3):474-82.

Leung S, Croft RJ, Baldeweg T, Nathan PJ, 2007. Acute dopamine D(1) and D(2) receptor stimulation does not modulate mismatch negativity (MMN) in healthy human subjects. *Psychopharmacology.* 194(4):443-51.

Leung S, Croft RJ, Guille V, Scholes K, O'Neill BV, Phan KL, Nathan PJ, 2010: Acute dopamine and/or serotonin depletion does not modulate mismatch negativity (MMN) in healthy human participants. *Psychopharmacology (Berl).* 208(2):233-44.

Levin S, Luebke A, Zee D, Hain T, Robinson DR, Holzman PS, 1988: Smooth pursuit eye movements in schizophrenics: quantitative measurements with the search-coil technique. *J Psychiatric Res.*;22:195—206.

Levin S, Jones A, Stark L, Merrin EL, Holzman PS, 1982: Saccadic eye movements of schizophrenic patients measured by reflected light technique. *Biol Psychiatry.*;17:1277—87.

Levinson DF, Levinson MD, Segurado R, Lewis CM, 2003. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part I: Methods and power analysis. *Am J Hum Genet.* 73(1):17-33.

Levy DL, Holzman PS, Matthysse S, Mendell NR, 1993: Eye tracking dysfunction and schizophrenia: a critical perspective. *Schizophr Bull.* 19(3): 461-536.

Lewis DA, Campbell MJ, Foote SL, Goldstein M, Morrison JH, 1987. The distribution of tyrosine hydroxylase-immunoreaction fibers in primate neocortex is widespread but regionally specific. *J Neurosci.*;7:279—290.

Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Garver DL, Gurling HM, Lindholm E, Coon H, Moises HW, Byerley W, Shaw SH, Mesen A, Sherrington R, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS, Ekelund J, Paunio T, Lönqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G, Blouin JL, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe RR, Cloninger CR, Tsuang MT, Malaspina D, Harkavy-Friedman JM, Svrakic DM, Bassett AS, Holcomb J, Kalsi G, McQuillin A, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Petursson H, Jazin E, Zoëga T, Helgason T, 2003. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 73(1):34-48.

Lewis,DA und Levitt,P, 2002. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci.* 25, 409-432.

Li T, Sham PC, Vallada H, Xie T et al, 1996. Preferential transmission of the high activity allele of COMT in schizophrenia. *Psychiatric Genetics.* 6;(3):131-133.

Li T, Ball D, Zhao J, Murray RM, Liu X, Sham PC, Collier DA, 2000. Family-based linkage disequilibrium mapping using SNP marker haplotypes: application to a potential locus for schizophrenia at chromosome 22q11. *Molecular Psychiatry,* 5(1):77-84.

Light GA, Braff DL, 2005. Stability of mismatch negativity deficits and their relationship to functional impairments in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 162(9):1741-3.

Light GA, Swerdlow NR, Braff DL, 2007: Preattentive sensory processing as indexed by the MMN and P3a brain responses is associated with cognitive and psychosocial functioning in healthy adults. *J Cogn Neurosci.* 19(10):1624-32.

Liu H, Goncalo R, Heath S, Knowles A, Demars S, Chen Y, Roos J, Rapoport J, Gogos J, Karayiorgou M, 2002: Genetic variation in the 22q11 locus and susceptibility to schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 16859–16864.

Loiselle DL, Stamm JS, Maitinsky S, Whipple SC, 1980: Evoked potential and behavioral signs of attentive dysfunctions in hyperactive boys. *Psychophysiology* 17(2):193-201.

Louchart de la Chapelle S, Nkam I, Houy E, Belmont A, Ménard JF, Roussignol A-C, et al, 2005: A concordance study of three electrophysiological measures in schizophrenia. *Am J Psychiatry*;162:466—74.

Luo Y, Wei J, 1997: Mismatch negativity of ERP in cross-modal attention *Sci China C Life Sci.* 40(6):604-12.

Magno E, Yeap S, Thakore JH, Garavan H, De Sanctis P, Foxe JJ, 2009: Are auditory-evoked frequency and duration mismatch negativity deficits endophenotypic for schizophrenia? High-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives and first-episode and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 64(5):385-91.

Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D, 2002. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry.* 159(4):652-4.

Martin LF, Freedman R, 2007. Schizophrenia and the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Int Rev Neurobiol*;78: 225–246.

Mathalon DH, Fedor M, Faustman WO, Gray M, Askari N, Ford JM, 2002: Response-monitoring dysfunction in schizophrenia: an event related brain potential study. *J Abnorm Psychol*;111:22—41.

Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A, 2000: Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biol Psychiatry.* 1;47(5):434-49.

McCarley RW, Salisbury DF, Hirayasu Y, Yurgelun-Todd DA, Tohen M, Zarate C, et al 2002: Association between smaller left posterior STG volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*;59:321—31.

McDowell JE, Brown GG, Paulus M, Martinez A, Stewart SE, Dubowitz DJ, 2002: Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry* 2002;51:216—23.

McGhie A, Chapman, J, 1961: Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol.* 34:103-16.

McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Queded D, Grasby P, 2004: Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [18F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry.* ;61(2):134-42.

Michalewski HJ, Starr A, Zeng FG, Dimitrijevic A, 2009: N100 cortical potentials accompanying disrupted auditory nerve activity in auditory neuropathy (AN): effects of signal intensity and continuous noise. *Clin Neurophysiol.*;120(7):1352-63. Epub 2009 Jun 16.

Michie PT, Innes-Brown H, Todd J, Jablensky AV, 2002. Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biol Psychiatry.* 52(7):749-58.

Miller SA, Dykes DD, Polesky HF, 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 11; 16(3): 1215.

Mirnic K, Middleton FA, Marquez A, Lewis DA, Levitt P, 2000: Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron* 28, 53—67.

Miyakawa T, Leiter LM, Gerber DJ, Gainetdinov RR, Sotnikova TD, Zeng H, Caron MG, Tonegawa S, 2003: Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 8987–8992.

Molholm S, Martinez A, Ritter W, Javitt DC, Foxe JJ, 2004. The neural circuitry of pre-attentive auditory change-detection: an fMRI study of pitch and duration mismatch negativity generators. *Cereb Cortex.* 15(5):545-51.

Moore H, West AR, Grace AA, 1999. The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1;46(1):40-55.

Mukai J Liu H, Burt RA, Swor DE, Lai WS, Karayiorgou M, Gogos JA, 2004: Evidence that the gene encoding ZDHHC8 contributes to the risk of schizophrenia. *Nat. Genet.* 36, 725–731.

Mulle JG, Chowdari KV, Nimgaonkar V, Chakravarti A, 2005: No evidence for association to the G72/G30 locus in an independent sample of schizophrenia families. *Mol. Psychiatry* 10, 431–433.

Muller, M.J., Szegedi, A., Wetzel, H. und Benkert, O., 2001. Depressive factors and their relationships with other symptom domains in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic depression. *Schizophr Bull.* 27, 19-28.

Murphy KC, Jones LA, Owen MJ, 1999: High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 56(10):940-5.

Näätänen R, Alho K, 1995. Mismatch negativity - a unique measure of sensory processing in audition. *International Journal of Neuroscience* 80: 317-337.

Näätänen, R., Picton, T., 1987: The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 24, 375–425.

Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K, 2007: The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol.* 118(12):2544-90.

Naismith SL, Mowszowski L, Ward PB, Diamond K, Paradise M, Kaur M, Lewis SJ, Hickie IB, Hermens DF, 2012: Reduced temporal mismatch negativity in late-life depression: an event-related potential index of cognitive deficit and functional disability? *J Affect Disord.* 138(1-2):71-8. doi: 10.1016/j.jad.2011.12.028.

Nashida T, Yabe H, Sato Y, Hiruma T, Sutoh T, Shinozaki N, Kaneko S, 2000: Automatic auditory information processing in sleep. *Sleep.* 15;23(6):821-8.

Neve KA, Seamans JK, Trantham-Davidson H, 2004. Dopamine receptor signaling. *J Recept Signal Transduct Res.* 24(3):165-205.

Niznikiewicz MA, Kubicki M, Shenton ME, 2003. Recent structural and functional imaging findings in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry.* 123-147.

Numakawa T et al, 2004: Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 13, 2699–2708

Oades RD, 1997. Stimulus dimension shifts in patients with schizophrenia, with and without paranoid hallucinatory symptoms, or obsessive compulsive disorder: strategies, blocking and monoamine status. *Behav Brain Res.* 88(1):115-31.

Oades RD, Dittmann-Balcar A, Zerbin D, 1997: Development and topography of auditory event-related potentials (ERPs): mismatch and processing negativity in individuals 8-22 years of age. *Psychophysiology.* 34(6):677-93.

Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H, 2006. The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain.* 129(Pt 2):399-410.



Okochi T, Ikeda M, Kishi T, Kawashima K, Kinoshita Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Tomita M, Inada T, Ozaki N, Iwata N, 2009: Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: an update. *Schizophr Res.* 110(1-3):140-8.

Olinic A, Martin L, 2005: Diminished suppression of the P50 auditory evoked potential in bipolar disorder subjects with a history of psychosis. *Am J Psychiatry*;162:43—9.

Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, von Cramon DY, Schröger E, 2002: Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and dERP results. *Neuroimage.* 15(1):167-74.

Papoulos DF, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, Morrow B, Kucherlapati R, Shprintzen RJ, 1996. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *Am J Psychiatry.* 153(12):1541-7.

Pekkonen E, Rinne T, Näätänen R, 1995. Variability and replicability of the mismatch negativity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 96(6):546-54.

Peleg-Raibstein D, Kruesel I, Feldon J, 2008: Amphetamine sensitization in rats as an animal model of schizophrenia. *Behav Br Res*;191:190—201.

Pimm J, McQuillin A, Thirumalai S, Lawrence S, Quedsted D, Bass N, Lamb G, Moorey H, Datta S, Kalsi G, Badacsonyi A, Kelly K, Morgan J, Pudukollu B, Curtis D, Gurling H, 2005: The Epsin 4 gene on chromosome 5q, which encodes the clathrin-associated protein enthoprotin, is involved in the genetic susceptibility to schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 76,902—907.

Pogarell O, Mulert C, Hegerl U, 2007: Event related potentials in psychiatry. *Clinical EEG Neurosci*;38:25—34.

Pomarol-Clotet E, Fatjó-Vilas M, McKenna PJ, Monté GC, Sarró S, Ortiz-Gil J, Aguirre C, Gomar JJ, Guerrero A, Landin R, Capdevila A, Fañanás L, Salvador R, 2010: COMT Val158Met polymorphism in relation to activation and de-activation in the prefrontal cortex: A study in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Neuroimage*. 15;53(3):899-907. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.018.

Pulver AE, Nestadt G, Goldberg R, Shprintzen RJ, Lamacz M, Wolyniec PS, Morrow B, Karayiorgou M, Antonarakis SE, Housman D et al, 1994. Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *J Nerv Ment Dis*. 182(8):476-8.

Putnam LE, Roth WT, 1990: Effects of stimulus repetition, duration, and rise time on on startle blink and automatically elicited P300. *Psychophysiology*;27(3):275-97.

Rosburg T, 2003. Left hemispheric dipole locations of the neuromagnetic mismatch negativity to frequency, intensity and duration deviants. *Brain Res Cogn Brain Res*.16(1):83-90.

Rosburg T, Trautner P, Dietl T, Korzyukov OA, Boutros NN, Schaller C, Elger CE, Kurthen M, 2005. Subdural recordings of the mismatch negativity (MMN) in patients with focal epilepsy. *Brain*128(Pt 4):819-28.

Paavilainen P, Tiitinen H, Alho K, Näätänen R, 1993. Mismatch negativity to slight pitch changes outside strong attentional focus. *Biol Psychology*. 1;37: 23-41.

Paterlini M, Zakharenko S, Lai W, Qin J, Zhang H, Mukai J, Westphal K, Oliver B, Sulzer D, Pavlidis P, Siegelbaum S, Karayiorgou M, Gogos J, 2005: Transcriptional and behavioral interaction between 22q11.2 orthologs modulates schizophrenia-related phenotypes in mice. *Nat. Neurosci*. 8, 1586–1594.

Pazo-Alvarez P, Cadaveira F, Amenedo E, 2003: MMN in the visual modality: a review. *Biol Psychol*.63(3):199-236.

Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Murray RM, Verhoeff NP, Kerwin RW, 1992: Clozapine, single photon emission tomography, and the D2 dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia. *Lancet*.25;340(8813):199-202.

Polich J, 2004: Clinical application of the P300 event related brain potential. *Phys Med Rehabil Clin N Am*;15:133—61.

Rao KM, Ananthnarayanan CV, Gangadhar BN, Janakiramaiah N. Smaller auditory P300 amplitude in schizophrenics in remission, 1995. *Neuropsychobiology* 1995;32:171—4.

Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N, 2012: Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 17(12):1228-38.

Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR, 2005: The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 10: 434—449.

Remington J, Klein J, Wilson C, Baker, DJ, 2006: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 6th edn. Elsevier Saunders: Philadelphia, PA.

Rimmele J, Sussman E, Keitel C, Jacobsen T, Schröger E, 2012: Electrophysiological evidence for age effects on sensory memory processing of tonal patterns. *Psychol Aging*. 27(2):384-98.

Rinne T, Alho K, Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Näätänen R, 2000. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *Neuroimage*. 12(1):14-9.

Rinne T, Degerman A, Alho K, 2005. Superior temporal and inferior frontal cortices are activated by infrequent sound duration decrements: an fMRI study. *NeuroImage*. 26;1:66—72.

Rinne T, Pekkola J, Degerman A, Autti T, Jääskeläinen IP, Sams M, Alho K, 2005. Modulation of auditory cortex activation by sound presentation rate and attention. *Hum Brain Mapp.* 26(2):94-9.

Rolls ET, 2012: Willed action, free will, and the stochastic neurodynamics of decision-making. *Front Integr Neurosci.* 6:68.

Rosa A, Peralta V, Cuesta MJ, Zarzuela A, Serrano F, Martínez-Larrea A, Fañanás L, 2004. New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *Am J Psychiatry.* 161(6):1110-2.

Rosburg T, Boutros NN, Ford JM, 2008: Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia--a critical review. *Psychiatry Res.* ;161(3):259-74. Epub 2008 Oct 15.

Rosburg T, Trautner P, Dietl T, Korzyukov OA, Boutros NN, Schaller C, Elger CE, Kurthen M, 2005: Subdural recordings of the mismatch negativity (MMN) in patients with focal epilepsy. *Brain.* 128(Pt 4):819-28. Epub 2005 Feb 23.

Ross EM, Wilkie TM, 2000: GTPase-activating proteins for heterotrimeric G proteins: regulators of G protein signaling (RGS) and RGS-like proteins. *Annu. Rev. Biochem.* 69, 795–827.

Sabri M, Campbell KB, 2001: Effects of sequential and temporal probability of deviant occurrence on mismatch negativity. *Brain Res Cogn Brain Res.* 12(1):171-80.

Salisbury DF, Shenton ME, Griggs CB, Bonner-Jackson A, McCarley RW, 2002. Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 59(8):686-94.

Sánchez-Turet M, Serra-Grabulosa JM, 2002: Auditory evoked potentials and alcohol: characteristics of the mismatch negativity component in alcoholism. *Rev Neurol.* 15;35(11):1049-55.

Sato Y, Yabe H, Todd J, Michie P, Shinozaki N, Sutoh T, Hiruma T, Nashida T, Matsuoka T, Kaneko S, 2003. Impairment in activation of a frontal attention-switch mechanism in schizophrenic patients. *Biological Psychology*. 62;1:49–63.

Schall U, Catts SV, Karayanidis F, Ward PB, 1999. Auditory event-related potential indices of fronto-temporal information processing in schizophrenia syndromes: valid outcome prediction of clozapine therapy in a three-year follow-up. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2(2):83-93.

Schall U, Johnston P, Todd J, Ward PB, Michie PT, 2003. Functional neuroanatomy of auditory mismatch processing: an event-related fMRI study of duration-deviant oddballs. *Neuroimage*. 20(2):729-36.

Schall U, Schön A, Zerbin D, Eggers C, Oades RD, 1996. Event-related potentials during an auditory discrimination with prepulse inhibition in patients with schizophrenia, obsessive-compulsive disorder and healthy subjects. *Int J Neurosci*. 84(1-4):15-33.

Schreiber H, Stolz-Born G, Kornhuber HH, Born J, 1992. Event-related potential correlates of impaired selective attention in children at high risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 32(8):634-51.

Schröger E, 1996. A Neural Mechanism for Involuntary Attention Shifts to Changes in Auditory Stimulation. *J Cogn Neurosci*. 8;6: 527-539.

Schröger E, 1996. Interaural time and level differences: integrated or separated processing? *Hear Res*. 96;(1–2): 191–198.

Schröger E, 1996. The influence of stimulus intensity and inter-stimulus interval on the detection of pitch and loudness changes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 100;6:517–526.

Schröger E, Eimer M, 1996. Effects of lateralized cues on the processing of lateralized auditory stimuli. *Biol Psychol*. 43;3:203–226.

Schröger E, Näätänen R, Paavilainen P, 1992. Event-related potentials reveal how non-attended complex sound patterns are represented by the human brain. *Neurosci Lett.* 9;146(2):183-6.

Schröger E, Tervaniemi M, Wolff C, Näätänen R, 1996. Preattentive periodicity detection in auditory patterns as governed by time and intensity information. *Brain Res Cogn Brain Res.* 4;2: 145–148.

Schröger E, Wolff C, 1996. Mismatch response of the human brain to changes in sound location. *Neuroreport.* 7(18):3005-8.

Schumacher J, Abon Jamra R, Freudenberg J, Becker T, Ohlraun S, Otte ACJ, Tullius M, Kovalenko S, Bogaert A, Maier W, Rietschel M, Propping P, Nöthen MM, Cichon S, 2004: Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol. Psychiatry* 9, 203–207.

Schwab, S.G. et al. (2003) Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *Am. J. Hum. Genet.* 72, 185–190.

Seeman P, Tallerico T, Ko F, Tenn C, Kapur S, 2000. Amphetamine-sensitized animals show a marked increase in dopamine D2 high receptors occupied by endogenous dopamine, even in the absence of acute challenges. *Synapse.* 15;46(4):235-9.

Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K, 1976: Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature.* 24;261(5562):717-9.

Seeman P, Lee T, 1975: Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science.* ;188(4194):1217-9.

Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger JI Jr, Craddock N, DePaulo JR, Baron M, Gershon ES, Ekholm J, Cichon S, Turecki G, Claes S, Kelsoe JR, Schofield PR, Badenhop RF, Morissette J, Coon H, Blackwood D, McInnes LA, Foroud T, Edenberg HJ, Reich T, Rice JP, Goate A, McInnis MG, McMahon FJ, Badner JA, Goldin LR, Bennett P, Willour VL, Zandi PP, Liu J, Gilliam C, Juo SH, Berrettini WH, Yoshikawa T, Peltonen L, Lönqvist J, Nöthen MM, Schumacher J, Windemuth C, Rietschel M, Propping P, Maier W, Alda M, Grof P, Rouleau GA, Del-Favero J, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J, Adolfsson R, Spence MA, Lubbert H, Adams LJ, Donald JA, Mitchell PB, Barden N, Shink E, Byerley W, Muir W, Visscher PM, Macgregor S, Gurling H, Kalsi G, McQuillin A, Escamilla MA, Reus VI, Leon P, Freimer NB, Ewald H, Kruse TA, Mors O, Radhakrishna U, Blouin JL, Antonarakis SE, Akarsu N, 2003. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder. *Am J Hum Genet.* 73(1):49-62.

Semwal P, Prasad S, Varma PG, Bhagwat AM, Deshpande SN, Thelma BK, 2002. Candidate gene polymorphisms among North Indians and their association with schizophrenia in a case-control study. *J Genet.* 81(2):65-71.

Shalgi S, Deouell LY, 2007. Direct evidence for differential roles of temporal and frontal components of auditory change detection. *Neuropsychologia.* 9;45(8):1878-88.

Shinozaki N, Yabe H, Sato Y, et al, 2002: The difference in mismatch negativity between the acute and post-acute phase of schizophrenia. *Biol Psychol* ;59:105-119.

Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, Marion RW, 1992. Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet.* 42(1):141-2.

Siegel SJ, Connolly P, Liang Y, et al. 2003: Effects of strain, novelty, and NMDA blockade on auditory-evoked potentials in mice. *Neuropsychopharmacology*;28:675-682.

Soyka M, 2011: Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011 Sep;37(5):913-20.

Stefansson H et al, 2002: Neuregulin 1 and susceptibility to Schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 71, 877–892.

Straub RE et al., 2002: Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 71, 337–348.

Sussman, ES, 2007: A new view on the MMN and attention debate: The role of context in processing auditory events. *J. Psychophysiol.*, 21, 164–175.

Sussman E, Ritter W, Vaughan HG Jr, 1998. Predictability of stimulus deviance and the mismatch negativity. *Neuroreport.* 9(18):4167-70.

Talbot K et al. ,2004: Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J. Clin. Invest.* 113, 1353–1363.

Tan HY, Callicott JH, Weinberger DR, 2009: Prefrontal cognitive systems in schizophrenia: towards human genetic brain mechanisms. *Cogn Neuropsychiatry.* 14(4-5):277-98.

Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA, 2008: Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res.* 102(1-3):1-18.

Tervaniemi M, Saarinen J, Paavilainen P, Danilova N, Näätänen R, 1994. Temporal integration of auditory information in sensory memory as reflected by the mismatch negativity. *Biol Psychol.* 38;(2–3):157–167.

Tervaniemi M, Lehtokoski A, Sinkkonen J, Virtanen J, Ilmoniemi RJ, Näätänen R, 1999. Test-retest reliability of mismatch negativity for duration, frequency and intensity changes. *Clin Neurophysiol.* 110(8):1388-93.



Todd J, Michie PT, Schall U, Karayanidis F, Yabe H, Näätänen R, 2008: Deviant matters: duration, frequency and intensity deviants reveal different patterns of negativity reduction in early and late Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. Jan 1;63(1):58-64. Epub.

Todd J, Michie PT, Jablensky AV, 2002. Association between reduced duration mismatch negativity (MMN) and raised temporal discrimination thresholds in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 114(11):2061-70.

Towey JP, Tenke CE, Bruder GE, Leite P, Friedman D, Liebowitz M, Hollander E, 1994. Brain event-related potential correlates of overfocused attention in obsessive-compulsive disorder. *Psychophysiology*. 31(6):535-43.

Toyomaki A, Kusumi I, Matsuyama T, Kako Y, Ito K, Koyama T, 2008. Tone duration mismatch negativity deficits predict impairment of executive function in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.1;32(1):95-9.

Tranham-Davidson H, Neely LC, Lavin A, Seamans JK, 2004. Mechanisms underlying differential D1 versus D2 dopamine receptor regulation of inhibition in prefrontal cortex. *J Neurosci*.24(47):10652-9.

Tregellas JR, Tanabe JL, Miller DE, Ross RG, Olincy A, Freedman R, 2004: Neurobiology of smooth pursuit eye movement deficits in schizophrenia: an fMRI Study. *Am J Psychiatry*;161:315—21.

Tsai SJ, Yu YW, Chen TJ, Chen JY, Liou YJ, Chen MC, Hong CJ, 2003. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett*. 338(2):123-6.

Tse CY, Penney TB, 2008: On the functional role of temporal and frontal cortex activation in passive detection of auditory deviance. *Neuroimage*. 15;41(4):1462-70. Epub 2008 Apr 4.

Tseng KY, O'Donnell P, 2004. Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. *J Neurosci.* 24(22):5131-9.

Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV, 2001. Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 178, S18-S24.

Tunbridge EM, Bannerman DM, Sharp T, Harrison PJ, 2004. Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *J Neurosci.* 24(23):5331-5.

Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A, Radant AD, Swerdlow NR, 2007. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull.* 33(1):69-94.

Tzschenke TM, 2001. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol.* 63(3):241-320.

Umbricht DS, Bates JA, Lieberman JA, Kane JM, Javitt DC, 2006. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 59(8):762-72.

Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, Kane J, 1998. Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 44(8):716-25.

Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, Kane J., 1999. Effects of risperidone on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2(4):299-304.

Umbricht D, Koller R, Schmid L, Skrabo A, Grübel C, Huber T, Stassen H, 2003. How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biol Psychiatry.* 53(12):1120-31.

Umbricht D, Koller R, Vollenweider FX, Schmid L, 2002. Mismatch negativity predicts psychotic experiences induced by NMDA receptor antagonist in healthy volunteers. *Biol Psychiatry*. 1;51(5):400-6.

Umbricht D, Krljes S, 2005. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 76(1):1-23.

Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, Javitt DC, 2000. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 57(12):1139-47.

Ursini G, Bollati V, Fazio L, Porcelli A, Iacovelli L, Catalani A, Sinibaldi L, Gelao B, Romano R, Rampino A, Taurisano P, Mancini M, Di Giorgio A, Popolizio T, Baccarelli A, De Blasi A, Blasi G, Bertolino A, 2011: Stress-related methylation of the catechol-O-methyltransferase Val 158 allele predicts human prefrontal cognition and activity. *J Neurosci*. 4;31(18):6692-8.

Van der Stelt O, Gunning WB, Snel J, Kok A, 1997. No electrocortical evidence of automatic mismatch dysfunction in children of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 21(4):569-75.

Van Os J, Kenis G, Rutten BP, 2010: The environment and schizophrenia. *Nature* 468: 203–212.

Vernaleken I, Kumakura Y, Cumming P, Buchholz HG, Siessmeier T, Stoeter P, Müller MJ, Bartenstein P, Gründer G, 2006: Modulation of [<sup>18</sup>F]fluorodopa (FDOPA) kinetics in the brain of healthy volunteers after acute haloperidol challenge. *Neuroimage*. 30(4):1332-9. Epub 2006 Jan 24.

Vijayraghavan S, Wang M, Birnbaum SG, Williams GV, Arnsten AF, 2007. Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. *Nat Neurosci*. 10(3):376-84.

Wang X, He G, Gu N, Yang J, Tang J, Chen Q, Liu X, Shen Y, Qian X, Lin W, Duan Y, Feng G, He L, 2004: Association of G72/G30 with schizophrenia in the Chinese population. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 319, 1281–1286.

Wang KS, Liu XF, Aragam N, 2010: A genome-wide meta-analysis identifies novel loci associated with schizophrenia and bipolar disorder. *124(1-3):192-9.*

Wasiak S, Legendre-Guillemain V, Puertollano R, Blondeau F, Girard M, de Heuvel E, Boismenu D, Bell A Bonifacino J, McPherson P, 2002: Enthoprotin: a novel clathrin-associated protein identified through subcellular proteomics. *J. Cell Biol.* 158, 855–862.

Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, BermanKF, Goldberg TE, 2001. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 50, 825-844.

Whalley HC, Gountouna VE, Hall J, McIntosh A, Whyte MC, Simonotto E, Job DE, Owens DG, Johnstone EC, Lawrie SM, 2007. Correlations between fMRI activation and individual psychotic symptoms in un-medicated subjects at high genetic risk of schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 7:61.

Williams GV, Goldman-Rakic PS, 1995. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature.* 376(6541):572-5.

Whalley HC, Gountouna VE, Hall J, McIntosh A, Whyte MC, Simonotto E, Job DE, Owens DG, Johnstone EC, Lawrie SM, 2007. Correlations between fMRI activation and individual psychotic symptoms in un-medicated subjects at high genetic risk of schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 7:61.

Williams GV, Goldman-Rakic PS, 1995. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature.* 376(6541):572-5.

Winterer G, Egan MF, Kolachana BS, Goldberg TE, Coppola R, Weinberger DR, 2006. Prefrontal electrophysiologic "noise" and catechol-O-methyltransferase genotype in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 60(6):578-84.

Winterer G, Smolka M, Samochowiec J, Ziller M, Mahlberg R, Gallinat J, Rommelspacher HP, Herrmann WM, Sander T, 2003. Association of EEG coherence and an exonic GABA(B)R1 gene polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 117B(1):51-6.

Winterer G, Ziller M, Dorn H, Frick K, Mulert C, Wuebben Y, Herrmann WM, Coppola R, 2000. Schizophrenia: reduced signal-to-noise ratio and impaired phase-locking during information processing. *Clin Neurophysiol*. 111(5):837-49.

Winkler I, Czigler I, Jaramillo M, Paavilainen P, Näätänen R., 1998. Temporal constraints of auditory event synthesis: evidence from ERPs. *Neuroreport*. 16;9(3):495-9.

Woldorff MG, Hackley SA, Hillyard SA, 1991: The effects of channel-selective attention on the mismatch negativity wave elicited by deviant tones. *Psychophysiology*. 28(1):30-42.

Wu Y, Pearl SM, Zigmond MJ, Michael AC, 2000. Inhibitory glutamatergic regulation of evoked dopamine release in striatum. *Neuroscience*. 96;1:65–72.

Xu B, Wratten N, Charych EI, Buyske S, Firestein BL, Brzustowicz LM, 2005: Increased expression in dorsolateral prefrontal cortex of CAPON in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS Med*. 2,e263.

Yucel G, Petty C, McCarty G, Belger Aysenil, 2005. Graded Visual Attention Modulates Brain Responses Evoked by Task-irrelevant Auditory Pitch Changes. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 17;12:1819-1828.

Zakzanis KK, Hansen KT, 1998: Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res* ;32(3):201-6.

Zhang ZJ, Reynolds GP, 2002 : A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002 May 1;55(1-2):1-10.

Zhang X, Lee MR, Salmeron BJ, Stein DJ, Hong LE, Geng X, Ross TJ, Li N, Hodgkinson C, Shen PH, Yang Y, Goldman D, Stein EA, 2012: Prefrontal white matter impairment in substance users depends upon the catechol-o-methyl transferase (COMT)val158met polymorphism. *Neuroimage.* S1053-8119(12)01168-8.

Zinkstok J, Schmitz N, van Amelsvoort T, de Win M, van den Brink W, Baas F, Linszen D, 2006. The COMT val158met polymorphism and brain morphometry in healthy young adults. *Neurosci Lett.* 405(1-2):34-9.

Zinkstok J, Schmitz N, van Amelsvoort T, Moeton M, Baas F, Linszen D, 2008. Genetic variation in COMT and PRODH is associated with brain anatomy in patients with schizophrenia, 2007. *Genes Brain Behav.* 7(1):61-9.

## VI. ANHANG

### Eidesstattliche Versicherung:

„Ich, Robert Sarrazin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema - Einfluss von rs4680 auf die Mismatch-Negativität als Endophänotypen der Schizophrenie - selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf:**

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







### **Danksagung:**

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. Jürgen Gallinat für die in jeglicher Hinsicht hervorragende Betreuung, Familie und Freunden für hilfreiche Ratschläge und nicht zuletzt allen Patienten bzw. Probanden, die durch ihre geduldige Mitarbeit diese Dissertation ermöglichen haben.